

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xiapex 0,9 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename miltelių flakone yra 0,9 mg *clostridium histolyticum* * kolagenazės.

* Sudėtyje yra du kolagenazės fermentai, gaminami kartu ir išskiriami iš pagal fenotipą atrinktos *Clostridium histolyticum* bakterijų padermės, gautos anaerobinės fermentacijos būdu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Natrio kiekis, suleidžiamas delno aponeurozės fibromatozei (Dupuytren kontraktūrai) gydyti: metakarpofalanginio (MF) sąnario srityje: 0,9 mg.
proksimalinio tarpfalanginio (PIP) sąnario srityje: 0,7 mg.

Natrio kiekis, suleidžiamas į randinį audinį (plokštelę) varpos fibromatozei (Peyronie ligai) gydyti: 0,9 mg.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai yra balti liofilizuoti milteliai.

Tirpiklis yra skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xiapex skirtas:

- delno aponeurozės fibromatozei (Dupuytren kontraktūrai) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems apčiuopiamas aponeurozės sukitėjimas;
- Peyronie liga sergantiems suaugusiems vyrams, kuriems gydymo pradžioje apčiuopiamas randinis audinys (plokštelė) ir yra mažiausiai 30 laipsnių varpos išlinkimas, gydyti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dupuytren kontraktūra

Xiapex turi būti skiriamas gydytojo, tinkamai apmokyto teisingai vartoti vaistinį preparatą ir turinčio Dupuytren ligos diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama suleisti Xiapex 0,58 mg dozę į apčiuopiamą delno aponeurozės sukitėjimą.

Reikiamo tirpiklio kiekis ir paruošto Xiapex kiekis, kurį reikia suleisti į delno aponeurozės sukitėjimą, priklauso nuo to, kurio sąnario pažeidimas gydomas (ruošimo nurodymus žr. 6.6 skyriuje, 14 lentelėje).

- kiekviena dozė, suleidžiama į MP sąnarių pažeidimą sukėlusį aponeurozės sukitėjimą yra 0,25 ml injekcinio tirpalo;

- kiekviena dozė, suleidžiama į PIP sąnarių pažeidimą sukėlusį aponeurozės suketėjimą yra 0,20 ml injekcinio tirpalo.

Apsilankymo pas gydytoją metu galima atlikti injekcijas į ne daugiau kaip du aponeurozės suketėjimus arba du susijusius sąnarius toje pačioje plaštakoje, laikantis injekcijos procedūros. Apsilankymo pas gydytoją metu galima suleisti vaisto dviejose vietose į du apčiuopiamus aponeurozės suketėjimus, susijusius su dviem sąnariais, arba į vieną apčiuopiamą aponeurozės suketėjimą, susijusį su dviem sąnariais tame pačiame piršte. Kiekvienoje injekcijoje yra 0,58 mg dozė. Jeigu dėl ligos pasireiškė daugybinės kontraktūros, papildomus aponeurozės suketėjimus galima gydyti kitų apsilankymų pas gydytoją metu, darant maždaug 4 savaitių pertrauką.

Jei reikalinga, praėjus maždaug 24-72 valandoms po injekcijos galima atlikti piršto ištiesinimo procedūrą, siekiant palengvinti aponeurozės suketėjimo suardymą. Jeigu atsakas nepakankamas, injekciją ir piršto ištiesinimo procedūrą galima kartoti maždaug po 4 savaitių. Galima skirti ne daugiau kaip 3 injekcijas ir piršto ištiesinimo procedūras vienam aponeurozės suketėjimui maždaug kas 4 savaites.

Klinikinių Xiapex tyrimų patirtis šiuo metu apsiriboja ne daugiau kaip 3 injekcijomis į aponeurozės suketėjimą ir ne daugiau kaip 8 injekcijomis iš viso.

Peyronie liga

Xiapex turi skirti gydytojas, tinkamai apmokytas teisingai vartoti vaistinį preparatą ir turintis vyrų urologinių ligų diagnostavimo ir gydymo patirties. Pacientai, kurių varpos išlinkimas yra $> 90^\circ$, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Todėl šiai gydymo grupei rekomenduoti negalima.

Dozavimas

Rekomenduojama suleisti Xiapex 0,58 mg dozė į varpos fibrozinio audinio plokštelę. Paruošto Xiapex kiekis, kurį reikia suleisti į fibrozinio audinio plokštelę, yra 0,25 ml (ruošimo nurodymus žr. 6.6 skyriuje, 14 lentelėje). Jei yra kelios fibrozinio audinio plokštelės, reikia leisti tik į tą plokštelę, kuri sukelia varpos išlinkimo deformaciją.

Gydymo kursą sudaro ne daugiau kaip 4 gydymo ciklai. Kiekvieną gydymo ciklą sudaro dvi Xiapex injekcijos ir viena varpos modeliavimo procedūra. Antroji Xiapex injekcija skiriama, praėjus 1-3 dienoms po pirmosios injekcijos. Varpos modeliavimo procedūra atliekama, praėjus 1-3 dienoms po kiekvieno gydymo ciklo antrosios injekcijos. Intervalas tarp gydymo ciklų yra maždaug šešios savaitės.

Specialių grupių pacientai

Senyvi

Pacientams, kuriems yra Dupuytren kontraktūra, išmatuojamos sisteminės Xiapex ekspozicijos nebūna, o pacientams, kurie serga Peyronie liga, Xiapex ekspozicija būna minimali ir trumpalaikė, todėl dozės keisti nebūtina. Saugumo ar veiksmingumo skirtumų senyviems ir jaunesniems pacientams nenustatyta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra Dupuytren kontraktūra, išmatuojamos sisteminės Xiapex ekspozicijos nebūna, o pacientams, kurie serga Peyronie liga, Xiapex ekspozicija būna minimali ir trumpalaikė, todėl dozės keisti nebūtina.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra Dupuytren kontraktūra, išmatuojamos sisteminės Xiapex ekspozicijos nebūna, o pacientams, kurie serga Peyronie liga, Xiapex ekspozicija būna minimali ir trumpalaikė, todėl dozės keisti nebūtina.

Vaikų populiacija

Xiapex nėra skirtas gydyti Dupuytren kontraktūrą 0-18 metų vaikams ir paaugliams.

Peyronie liga pasireiškia tik suaugusiems pacientams vyrams, todėl Xiapex nėra skirtas vaikų populiacijai nuo 0 iki 18 metų Peyronie ligai gydyti.

Vartojimo metodas

Vartoti į pažeistą vietą.

Xiapex prieš vartojimą į pažeistą vietą turi būti paruoštas, naudojant pridedamų tirpiklių reikiamą kiekį (žr. 6.6 skyrių).

Paruošto tirpalo kiekiui ištraukti reikia naudoti vienkartinį švirkštą, sugraduotą kas 0,01 ml su stacionariai pritvirtinta 27 dydžio, 12 ar 13 mm adata (kartu netiekiamą). Flakone liks mažas paruošto tirpalo kiekis.

Vaistinio preparato paruošimo prieš vartojimą instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Dupuytren kontraktūra

Injekcijos procedūra

Nerekomenduojama vartoti vietinio anestetiko prieš leidžiant Xiapex į delno aponeurozės sukietėjimą, nes tai gali trukdyti suleisti vaistinį preparatą į reikiamą vietą.

Reikia patvirtinti, kurį sąnarį reikia gydyti (delninį piršto [*metacarpophalangeal*, MP] sąnarį ar proksimalinį savąjį piršto [*proximal interphalangeal*, PIP] sąnarį), ir pagal sąnario tipą nustatyti ruošimui reikalingo tirpiklio tūrį (injekcijai į PIP sąnarį reikalingas mažesnis preparato tūris). Injekcijos procedūra išsamiai aprašyta pakuotės lapelyje ir gydytojo mokomojoje medžiagoje, jos būtina laikytis.

Pacientams reikia nurodyti:

- apsilankyti pas gydytoją pakartotinai, praėjus maždaug 24-72 valandoms po injekcijos, rankos, į kurią suleista vaistinio preparato, apžiūrai ir piršto ištiesinimo procedūrai, ardančiai aponeurozės sukietėjimą;
- nesulenkti arba netiesti rankos, į kurią suleista vaistinio preparato, pirštų, kol bus baigta pirštų ištiesinimo procedūra, kad sumažėtų Xiapex patekimo šalia aponeurozės sukietėjimo rizika;
- niekada nemėginti savarankiškai suardyti aponeurozės sukietėjimo, į kurį suleista vaistinio preparato;
- parą po pirštų ištiesinimo procedūros kaip galima ilgiau laikyti iškeltą gydytą ranką.

Pirštų ištiesinimo procedūra

Praėjus maždaug 24-72 valandoms po injekcijos, kontrolinio apsilankymo pas gydytoją metu, reikia nustatyti, ar kontraktūra išnyko. Jeigu kontraktūra liko, reikia atlikti pasyvaus pirštų ištiesinimo procedūrą ir pabandyti suardyti aponeurozės sukietėjimą. Prireikus, piršto ištiesinimo procedūros metu galima taikyti vietinę anesteziją.

Laikant sulenktą paciento riešą, vidutine jėga tiesinamas aponeurozės plokštelės sukietėjimas, kur yra suleista vaistinio preparato, tiesiant pirštus maždaug 10-20 sekundžių. Gydant aponeurozės sukietėjimą, susijusį su PIP sąnariu, piršto ištiesinimo procedūrą reikia atlikti laikant MP sąnarį sulenktose padėtyje. Jeigu po pirmosios piršto ištiesinimo procedūros aponeurozės sukietėjimas nesuiro, kas 5-10 minučių galima mėginti suardyti antrą ir trečią kartą. Nerekomenduojama daugiau nei 3 kartus viename pažeistame sąnaryje mėginti suardyti aponeurozės sukietėjimą.

Jeigu atlikus tris mėginimus ištiesinti pirštą, aponeurozės sukietėjimas nesuiro, po maždaug 4 savaitių po injekcijos galima paskirti kitą apsilankymą pas gydytoją. Jeigu kito apsilankymo metu yra išlikęs aponeurozės sukietėjimas, galima atlikti papildomą injekciją ir piršto ištiesinimo procedūrą. Po piršto ištiesinimo procedūros (-ų) ir įtvoro uždėjimo (ant maksimaliai ištiesto gydomo sąnario), pacientams reikia nurodyti:

- vengti įtempto, sunkaus darbo ranka į kurią suleista vaistinio preparato, kol nebus leista to daryti;

- 4 mėnesius po procedūros dėvėti įtvarą miego metu;
- keletą mėnesių kelis kartus per parą atlikti piršto sulenkimo ir ištiesimo pratimų serijas.

Peyronie liga

Injekcijos procedūra

Jei pageidaujama, prieš Xiapex injekciją galima taikyti regioninę anesteziją (varpos blokadą) arba vietinę anesteziją. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu prieš injekciją maždaug 30 % pacientų buvo atliekama varpos blokada.

Reikiamos gydyti srities vieta fibrozinio audinio plokštelėje nustatoma didžiausios įgaubos taške (arba pagrindiniame taške) varpai esant erekcijos būsenoje, ši vieta pažymima chirurginiu žymekliu. Xiapex reikia suleisti į gydomą fibrozinio audinio plokštelę, kai varpa yra suglebusioje būsenoje. Injekcijos procedūra išsamiai aprašyta pakuotės lapelyje ir gydytojo mokomojoje medžiagoje, jos būtina laikytis.

Varpos modeliavimo procedūra

Varpos modeliavimas padeda sumažinti nenormalų varpos išlinkimą ir ištiesinti varpos kūną. Praėjus 1-3 dienoms po kiekvieno gydymo ciklo antrosios injekcijos, apsilankymo pas gydytoją metu, apmokytas gydytojas turi atlikti varpos modeliavimo procedūrą varpai esant suglebusioje būsenoje, siekiant ištempti bei pailginti fibrozinio audinio plokštelę, kuri buvo suardyta suleidus Xiapex. Prireikus, prieš modeliuojant galima taikyti vietinę anesteziją. Mūvėdamas pirštines, gydytojas turi suimti plokštelę arba sukietėjusią suglebusios varpos dalį maždaug 1 cm proksimaliai ir distaliai nuo injekcijos vietos. Reikia vengti tiesiogiai spausti injekcijos vietą. Gydomą plokštelę naudodami kaip atramos tašką, abiem plaštakomis tvirtai ir nepertraukiamai spauskite plokštelę, kad ją pailgintumėte ir ištemptumėte. Tikslas – palaipsniui išlenkti varpą į priešingą nei nenormalus paciento varpos išlinkimas pusę, tempiant iki vidutinio pasipriešinimo taško.

Varpos spaudimą reikia išlaikyti 30 sekundžių, po to atleisti, 30 sekundžių palaukti ir pakartoti varpos modeliavimo procedūrą; iš viso reikia atlikti 3 modeliavimo bandymus, iš kurių kiekvienas turi trukti po 30 sekundžių.

Atlikus ambulatorinės varpos modeliavimo procedūrą, pacientams taip pat reikia pateikti rekomendacijas, remiantis pakuotės lapelyje pateiktais išsamiais nurodymais, kaip tinkamai kasdien patiems atlikti varpos modeliavimo procedūras namie 6 savaites po kiekvieno gydymo ciklo.

Jei po pirmojo, antrojo ir trečiojo gydymo ciklo nenormalus išlinkimas yra mažesnis nei 15 laipsnių arba jei gydytojas nustato, kad nėra klinikinių indikacijų tolesniam gydymui, tada tolesnių gydymo ciklų skirti nereikia.

Daugiau nei vieno gydymo Xiapex kurso saugumas gydant Peyronie ligą nežinomas.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Peyronie plokštelių gydymas, kuris apima varpos šlaplinę dalį, dėl galimos rizikos šiai struktūrai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Alerginės reakcijos

Po Xiapex injekcijos gali atsirasti sunki alerginė reakcija, prieš išleidžiant pacientus iš klinikos, reikia 30 minučių stebėti, ar nėra sunkios alerginės reakcijos požymių ar simptomų, pavyzdžiui, išplitusio paraudimo ar išbėrimo, patinimo, ryklės veržimo arba kvėpavimo pasunkėjimo. Pacientams reikia nurodyti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu atsirado minėtų požymių ar simptomų. Turi būti pasiruošta vaistų, reikalingų skubiai gydyti galimas alergines reakcijas.

Po vaistinio preparato registracijos atliekamo klinikinio tyrimo metu vienam pacientui, kuriam anksčiau buvo skiriamas Xiapex Dupuytren kontraktūrai gydyti, nustatyta anafilaksinė reakcija, tai

rodo, kad po Xiapex injekcijų gali pasireikšti sunkios reakcijos, įskaitant anafilaksiją. Kai kuriems pacientams, kuriems buvo Dupuytren kontraktūra, po tolesnių Xiapex injekcijų atsirado daugiau ir didesnių titrų IgE antikūnai prieš vaistinių preparatų.

Trijų III fazės placebo kontroliuojamųjų Dupuytren kontraktūros klinikinių tyrimų dvigubai akloje dalyje 17 % Xiapex gydytų pacientų pasireiškė lengvos alerginės reakcijos (pvz., niežėjimas) po ne daugiau kaip 3 injekcijų. Pacientams, kuriems buvo Dupuytren kontraktūra, po daugiau Xiapex injekcijų padidėjo su Xiapex susijusio niežėjimo dažnis.

Dviejų III fazės placebo kontroliuojamųjų Peyronie ligos klinikinių tyrimų dvigubai akloje dalyje po ne daugiau kaip 4 gydymo ciklų (t. y. po ne daugiau kaip 8 Xiapex injekcijų) didesnei daliai Xiapex (4 %) nei placebo (1 %) gydytų pacientų nustatytas lokalizuotas niežėjimas. Su Xiapex susijusio niežėjimo dažnis po kiekvienos injekcijos buvo panašus, nepriklausomai nuo skirtų injekcijų skaičiaus.

Sausgyslės plyšimas arba kitoks sunkus piršto / plaštakos, į kurią buvo suleista vaistinio preparato gydant Dupuytren kontraktūrą, sužalojimas

Xiapex galima suleisti tik į delno aponeurozės suketėjimą. Veikiant Xiapex, pasireiškia kolageno lizė, todėl reikia būti atsargiems, kad vaistinio preparato nepatektų į sausgysles, nervus, kraujagysles ar kitas kolageno turinčias rankos struktūras. Xiapex injekcija į kolageno turinčias struktūras gali pažeisti šias struktūras ir sukelti nepraeinančią pažaidą, pavyzdžiui, sausgyslės plyšimą ar raiščio pažaidą. Reikia atsargiai leisti Xiapex į aponeurozės suketėjimus, sutraukiančius PIP sąnarius, nes klinikiniai tyrimai rodo padidėjusią sausgyslės plyšimo ir raiščio sužalojimo riziką, susijusią su PIP kontraktūrų gydymu Xiapex. Tai ypač svarbu leidžiant į aponeurozės suketėjimus, esančius ties penktojo piršto PIP sąnariu. Suleidžiant vaistinio preparato į aponeurozės suketėjimą, sukeliantį penktojo piršto PIP sąnario pažeidimą, adatos negalima įdurti giliau kaip per 2-3 mm ir ne toliau kaip per 4 mm distaliau nuo delninės pirštų raukšlės. Pacientams reikia nurodyti, kad laikytųsi gydymo instrukcijų (žr. 4.2 skyrių) ir iš karto kreiptųsi į gydytoją, jeigu atslūgus patinimui būtų sunku sulenkti pirštus (sausgyslės plyšimo simptomai).

Daugumai pacientų, kuriems plyšo ar buvo sužalota sausgyslė ar raištis, sėkmingai atlikta chirurginė korekcija. Svarbu anksti diagnozuoti ir greitai įvertinti bei gydyti, nes sausgyslės plyšimas ar raiščio sužalojimas gali paveikti bendrą plaštakos funkcionavimą.

Pacientams, kuriems pasireiškia odą apimanti Dupuytren kontraktūra, dėl farmakologinio Xiapex poveikio ir pirštų ištiesinimo procedūros gali būti didesnė odos, dengiančios gydomą aponeurozės suketėjimą, pažaidos rizika.

Po vaistinio preparato registracijos nustatyta odos žaizdos, dėl kurių reikia persodinti odą, atvejų po pirštų ištiesinimo procedūrų. Reikia greitai įvertinti požymius ar simptomus, kurie gali rodyti sunkų gydomo piršto ar plaštakos sužalojimą po injekcijos arba manipuliavimo, nes gali reikėti operacijos. Po vaistinio preparato registracijos atliekant kontroliuojamąjį tyrimą, dažniau nustatyti odos žaizdos atvejai, vienu metu atlikus dvi injekcijas į tą pačią plaštaką (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie pirštų nekrozę, dėl kurios tam tikrais atvejais reikėjo amputuoti pirštų dalis. Tokią baigtį gali skatinti jau buvusi prasta periferinė kraujotaka, pvz., Reino (*Raynaud*) sindromas, ir epinefrino kartu su vietiniais anestetikais skyrimas tokiems pacientams (dar žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie pirštakaulių lūžius po pirštų manipuliavimo procedūros. Pacientams, kurių kaulai trapūs, pirštų tiesinimo procedūras reikia atlikti atsargiai, nes tokie pacientai gali turėti polinkį į pirštakaulių lūžius (pvz., pacientai, sergantys osteopenija ir (arba) osteoporoze). Jeigu po manipuliavimo pirštas deformavosi, skauda arba padidėja tinimas, rekomenduojama atlikti diagnostinius vaizdinius tyrimus (dar žr. 4.8 skyrių).

Akytkūnio baltyminio apvalkalo plyšimas (varpos lūžis) arba kitas sunkus varpos sužalojimas gydant Peyronie ligą

Xiapex injekcija į kolageno turinčias struktūras, pvz., į varpos akytkūnį, gali pažeisti tas struktūras ir sukelti sužalojimą, pvz., akytkūnio baltyminio apvalkalo plyšimą (varpos lūžį). Todėl Xiapex reikia leisti tik į Peyronie plokštelę, reikia būti atsargiems, kad preparato nebūtų suleista į šlaplę, nervus, kraujagysles, akytkūnį ar kitas kolageno turinčias varpos struktūras.

Kontroliuojamųjų ir nekontroliuojamųjų Peyronie ligos klinikinių tyrimų metu sunki nepageidaujama reakcija - akytkūnio baltyminio apvalkalo plyšimas - po Xiapex injekcijos nustatytas 5 iš 1 044 pacientų (0,5 %). Kitiems Xiapex gydytiems pacientams (9 iš 1 044; 0,9 %) nustatytos varpos dėminės kraujosruvos arba hematomos, staigi varpos detumescencija (patinimo atslūgimas) ir (arba) varpos „pokštelėjimo“ garsas ar pojūtis, tokiais atvejais negalima atmesti baltyminio apvalkalo plyšimo diagnozės galimybės.

Kontroliuojamųjų ir nekontroliuojamųjų Peyronie ligos klinikinių tyrimų metu taip pat 39 iš 1 044 pacientų (3,7 %) nustatyta nepageidaujama reakcija - sunki varpos hematoma.

Gydytojai turi patarti pacientui po antrosios gydymo ciklo injekcijos palaukti bent 4 savaites prieš pradedant lytinę veiklą ir ją užsiimti tik tuo atveju, jeigu visiškai praėjo skausmas ir tinimas, o paskui elgtis atsargiai vėl užsiimant lytine veikla.

Sunkų varpos sužalojimą rodančius požymius ar simptomus reikia skubiai įvertinti siekiant nustatyti baltyminio apvalkalo plyšimą arba sunkią varpos hematomą, kuriai gydyti gali reikėti chirurginės intervencijos.

Vartojimas pacientams, kurių kraujo krešėjimas yra sutrikęs

Xiapex reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra kraujo krešėjimo sutrikimų, arba vartojantiems antikoagulantų. Trijų dvigubai aklų placebo kontroliuojamųjų III fazės Dupuytren kontraktūros tyrimų duomenimis, 73 % Xiapex gydytų pacientų atsirado dėminė kraujosruva arba sumušimas (kontūzija), o 38 % kraujavimas injekcijos vietoje. Dviejų III fazės dvigubai aklų, placebo kontroliuojamųjų Peyronie ligos klinikinių tyrimų metu 65,5 % Xiapex gydytų pacientų pasireiškė varpos hematoma, 14,5 % pasireiškė varpos dėminė kraujosruva. Xiapex veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurie prieš vartojant Xiapex buvo gydyti kitokiais antikoaguliantais nei mažesnės kaip 150 mg acetilsalicilo rūgšties dozės per parą nežinomas. Xiapex nerekomenduojamas vartoti pacientams, kurie per 7 paras prieš Xiapex injekciją vartojo antikoagulantų (išskyrus mažesnės nei 150 mg acetilsalicilo rūgšties per parą).

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant bet kokius ne žmogaus baltymo vaistinius preparatus, pacientų organizme gali atsirasti antikūnų prieš gydomąjį baltymą. Klinikinių tyrimų metu įvairiu laiku buvo tirti pacientų, kuriems diagnozuota Dupuytren kontraktūra ir Peyronie liga, kraujo mėginiai antikūnams prieš vaistinio preparato sudėtyje esančias baltymines medžiagas (AUX-I ir AUX-II) nustatyti.

Dupuytren kontraktūros klinikinių tyrimų duomenimis, trisdešimtą parą po pirmosios injekcijos 92 % pacientų kraujyje aptikta antikūnų prieš AUX-I ir 86 % pacientų prieš AUX-II. Praėjus penkiems metams po pradinės Xiapex injekcijos, atitinkamai 92,8 % ir 93,4 % tiriamųjų kraujyje aptikta antikūnų prieš AUX-I ir prieš AUX-II.

Praėjus 60 dienų po dviejų iš eilės injekcijų, beveik visiems pacientams nustatyti teigiami antikūnų prieš AUX-I (97,9 %) ir AUX-II (97,5 %) titrai.

Peyronie ligos klinikinių tyrimų metu, praėjus 6 savaitėms po pirmojo gydymo Xiapex ciklo, maždaug 75 % pacientų nustatyti antikūnai prieš AUX-I ir maždaug 55 % pacientų nustatyti antikūnai prieš AUX-II. Praėjus šešioms savaitėms po aštuntosios Xiapex injekcijos (ketvirtasis gydymo ciklas), > 99 % Xiapex gydytų pacientų pasireiškė dideli antikūnų prieš AUX-I ir AUX-II titrai. Neutralizuojantieji antikūnai buvo tiriami, naudojant 70 atrinktų mėginių, kuriems 12 gydymo savaitę buvo būdingas didelių ir mažų titrų jungiamųjų antikūnų atsakas. Buvo tiriama, ar kiekvieno tiriamojo,

kurio 12 savaitės mėginys buvo atrinktas, atitinkamuose 6-os, 18-os, 24-os ir 52-os savaitės mėginiuose taip pat buvo jungiamųjų antikūnų. Neutralizuojančių antikūnų prieš AUX-I arba AUX-II aptikta atitinkamai 60 % ir 51,8 % tirtų pacientų. Praėjus penkeriems metams po pradinės Xiapex injekcijos, daugumos tiriamųjų (> 90 %) kraujyje aptikta antikūnų prieš AUX-I ir prieš AUX-II. Be to, tiriamųjų kraujyje išliko neutralizuojančių antikūnų prieš AUX-I ir prieš AUX-II.

Pacientams, kurie buvo gydomi nuo šių dviejų indikacijose nurodytų ligų, akivaizdžių sąsajų tarp antikūnų dažnio, antikūnų titrų arba neutralizuojančios būsenos ir gydomojo atsako ar nepageidaujamų reakcijų nebuvo.

Xiapex sudėtyje esantys fermentai turi šiek tiek panašią į žmogaus matrikso metaloproteinazių (MMP) homologinę seką, taigi teoriškai antikūnai prieš vaistinius preparatus (APV) gali sąveikauti su žmogaus MMP. Saugumo problemų, susijusių su endogeninių MMP slopinimu, ypač nepageidaujamų reiškinių, kurie rodytų autoimuninių ligų atsiradimą ar pasunkėjimą arba skeleto raumenų sindromo (SRS) atsiradimą, nepastebėta. Remiantis šiuo metu turimais klinikinių tyrimų saugumo duomenimis, skeleto raumenų sindromas pavartojus Xiapex nepasireiškė, vis dėlto tokio sutrikimo galimybės paneigti negalima. Jeigu toks sindromas pasireikštų, jis pasireikštų palaipsniui ir jam būtų būdingas vienas ar daugiau iš išvardytų požymių ir simptomų: artralgija, mialgija, sąnarių sąstingis, pečių sąstingis, rankų edema, delnų fibrozė ir sausgyslių sukietėjimų ar mazgelių formavimasis.

Chirurginė operacija po gydymo

Gydymo Xiapex įtaka vėliau, esant reikalui atliekamai chirurginei operacijai nežinoma.

Tam tikros varpos būklės / ligos, kurios nebuvo tirtos klinikiniais tyrimais

Xiapex gydymas pacientams, kuriems nustatyta sukalkėjusi plėkštelė, kuri galėjo trukdyti suleisti vaistinį preparatą; skausminga erekcija esant hipospadijomis arba joms nesant; dorsalinės varpos arterijos ir (arba) venos trombozė; gerybinio ar piktybinio naviko infiltracija, sukelianti varpos išlinkimą; infekcinės medžiagos infiltracija, pvz., serganti *lymphogranuloma venereum*; ventralinis išlinkimas dėl bet kurios priežasties ir pavienė „smėlio laikrodžio“ formos varpos deformacija, neištirtas ir šiems pacientams gydymo reikia vengti.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialių Xiapex sąveikos tyrimų neatlikta. Pacientams, kuriems yra Dupuytren kontraktūra, suleidus vienkartinę Xiapex injekciją, išmatuojamos sisteminės Xiapex ekspozicijos nebūna; pacientams, kurie serga Peyronie liga, Xiapex ekspozicija būna tik minimali ir trumpalaikė.

Kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reiškinių dažnio skirtumų po gydymo Xiapex, remiantis pradinio erekcijos sutrikimo sunkumu arba vienalaikiu 5 tipo fosfodiesterazės (PDE5) inhibitorių vartojimu, nenustatyta.

Klinikinių tyrimų duomenų, kad tetraciklinų ir antraciklinų/antrachinolonų grupės antibiotikai ar antrachinonų dariniai sąveikautų su Xiapex, nėra, vis dėlto pastebėta, kad tokie dariniai slopina matrikso metaloproteinazių veikiamą kolageno irimą esant farmakologiškai reikšmingoms koncentracijoms *in vitro*. Todėl Xiapex nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie per 14 parų prieš pirmąją Xiapex injekciją buvo gydomi tetraciklinų grupės antibiotikais (pvz., doksiciklinu).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas ir vaisingumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie Xiapex vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaisingumui, nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Gimdymo ar postnatalinio vystymosi tyrimai su gyvūnais neatlikti, nes farmakokinetikos tyrimai parodė, kad sisteminiam kraujyje išmatuojamam Xiapex koncentracijų po

injekcijos į delno aponeurozės sukietėjimą neatsiranda (žr. 5.1 skyrių). Negalima paneigti, kad dėl kartotinio vartojimo pacientės organizme atsiradus APV, nepasireiškė kryžminė reakcija prieš endogenines MMP, kurios susijusios su nėštumu ir gimdymu. Galima rizika gimdymui ir vaiko postnataliniam vystymuisi nežinoma. Todėl Xiapex nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, gydymą geriau atidėti po nėštumo.

Peyronie liga pasireiškia tik suaugusiems pacientams vyrams, todėl reikiamos informacijos apie Xiapex vartojimą moterims nėra. Maža Xiapex koncentracija buvo išmatuojama tinkamų vertinti pacientų vyrų plazmoje, praėjus ne daugiau kaip 30 minučių po Xiapex suleidimo į varpos plokštelę Peyronie liga sergantiems pacientams (žr. 5.2 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar kolagenazė *clostridium histolyticum* išsiskiria į motinos pieną. Vartoti Xiapex žindančioms moterims reikia atsargiai.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Xiapex gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes sukelia patinimą ir skausmą, kuris gali sutrikdyti veiklą gydoma ranka sergant Dupuytren liga. Po Xiapex injekcijos pranešta apie kitą nedidelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, įskaitant galvos svaigimą, paresteziją, hipesteziją ir galvos skausmą. Pacientams reikia nurodyti, kad vengtų pavojingos veiklos, pavyzdžiui, vairuoti ir valdyti mechanizmus iki kol leis gydytojas ir tai daryti (vairuoti ir valdyti mechanizmus) bus saugu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dupuytren kontraktūra

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias Xiapex klinikinių tyrimų metu pranešta dažniausiai (272 iš 409 pacientų, kuriems buvo atliktos ne daugiau nei trys vienkartinės Xiapex injekcijos, ir 775 pacientų, kuriems buvo atliktos dvi iš eilės injekcijos į tą pačią plaštaką), buvo lokalsios reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, periferinė edema (lokali injekcijos vietoje), sumušimas (įskaitant dėminę kraujosruvą), kraujavimas injekcijos vietoje ir injekcijos vietos skausmas. Injekcijos vietos reakcijų atsirado labai dažnai, jos pasireiškė daugumai pacientų, dažniausiai buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir paprastai išnyko per 1-2 savaites po injekcijos. Buvo pranešta apie sunkias su vaistinio preparato vartojimu susijusias nepageidaujamas reakcijas: sausgyslės plyšimą (6 atvejai), sausgyslės uždegimą (1 atvejis), kita raščių sužalojimą (2 atvejai) ir kompleksinį regioninio skausmo sindromą (1 atvejis). Pacientui, anksčiau gydytam Xiapex, nustatyta anafilaksinė reakcija (1 atvejis).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos 1 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnio kategorijas, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinės programos metu, buvo tos, kurios pasireiškė III fazės dvigubai aklų placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu, tiriant delno aponeurozės fibromatozei (Dupuytren kontraktūrai) gydymą suaugusiems pacientams, kuriems apčiuopiamas aponeurozės sukietėjimas (AUX-CC-857, AUX-CC-859), ir po vaistinio preparato registracijos atliekamų klinikinių tyrimų (AUX-CC-864, AUX-CC-867) metu, atliekant dvi iš eilės injekcijas į tą pačią plaštaką.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje.

Organų sistemų klasės	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos			Celiulitas injekcijos vietoje Limfangitas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfadenopatija	Limfmazgių skausmas	Trombocitopenija Limfadenitas	
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas Anafilaksinė reakcija	
Psichikos sutrikimai			Dezorientacija Susijaudinimas Nemiga Dirglumas Neramumas	
Nervų sistemos sutrikimai		Parestezija Hipestezija Deginimo jutimas Galvos svaigimas Galvos skausmas	Kompleksinis regioninio skausmo sindromas Monoplegija Vazovagalinis atpūlimas Drebulys Hiperestezija	
Akių sutrikimai			Akių vokų edema	
Kraujagyslių sutrikimai			Hematoma Hipotenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Dusulys Hiperventiliacija	
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas	Viduriavimas Vėmimas Viršutinės pilvo dalies skausmas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežulys Dėminė kraujosruva	Kraujo pūslelė ^a Pūslelė Išbėrimas Raudonė Pernelyg sustiprėjęs prakaitavimas	Eriteminis ar dėminis (makulinis) išbėrimas Egzema Veido patinimas Odos sutrikimai, pvz., eksfoliacija, pažeidimai, skausmas, išplonėjimas, spalvos pokytis ar šašas	

Organų sistemų klasės	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Galūnės skausmas	Artralgija Pažasties darinys Sąnario patinimas Mialgija	Skausmas krūtinės ląstoje, kirkšnyje, kakle ar petyje Skeleto raumenų diskomfortas ar sąstingis, sąnarių sąstingis ar traškesys Galūnės diskomfortas Sausgyslės uždegimas Raumenų spazmai ar silpnumas	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Krūtų skausmingumas Krūtų išvešėjimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema ^c Kraujavimas, skausmas ar patinimas injekcijos vietoje Skausmingumas	Pažasties skausmas Uždegimas Šilumos jautumas, raudonė, uždegimas, pūslelės ar niežėjimas injekcijos vietoje Patinimas	Lokalus patinimas Karščiavimas Skausmas Diskomfortas Nuovargis Karščio jautumas Į gripą panaši liga Reakcija injekcijos vietoje, negalavimas, sudirginimas, anestezijs, pleiskanojimas, mazgelis ar spalvos pokytis Gydomų pirštų šalčio netoleravimas	
Tyrimai			Apčiuopiamas limfmazgis Alanino aminotransferazės suaktyvėjimas Aspartato aminotransferazės suaktyvėjimas Kūno temperatūros padidėjimas	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Sumušimas	Odos žaizda ^{a,b}	Sausgyslės plyšimas Raiščio sužalojimas Galūnės sužalojimas Atvira žaizda Žaizdos kraštų žiojėjimas	Pirštų nekrozė ^d Pirštų lūžis ^d

- a. Nustatyta dažniau (labai dažnai) pacientams, kuriems buvo atliekamos dvi iš eilės Xiapex injekcijos į tą pačią plaštaką, palyginti su tiriamaisiais, gydytais ne daugiau nei trimis vienkartinėmis injekcijomis III fazės placebo kontroliuojamųjų Dupuytren kontraktūros pagrindinių klinikinių tyrimų metu.
- b. Terminas „odos įplyšimas“ apima „odos įplyšimą injekcijos vietoje“ ir „odos įplyšimą“.
- c. Terminas „periferinė edema“ apima „edema injekcijos vietoje“ ir „edema“.
- d. Dar žr. 4.4 skyrių.

Odos įplyšimas (29,1 %) nustatytas dažniau pacientams, kuriems buvo atliekamos dvi iš eilės Xiapex injekcijos į tą pačią plaštaką istoriškai kontroliuojamo klinikinio tyrimo AUX-CC-867 metu, palyginti su tiriamaisiais, gydytais ne daugiau nei trimis vienkartinėmis injekcijomis III fazės placebo kontroliuojamųjų Dupuytren kontraktūros pagrindinių klinikinių tyrimų metu (CORD I ir CORD II)

(8,8 %). Didžioji dalis odos įplyšimo atvejų nustatyta manipuliavimo dieną. Didesnį odos įplyšimo atvejų dažnį galbūt sąlygojo stipresnio pirštų ištiesinimo procedūros, atliekamos pacientams, nuskausminus plaštaką. Tyrimo AUX-CC-867 metu daugumai (85 %) tiriamųjų prieš pirštų ištiesinimo procedūrą buvo taikoma vietinė anestezija.

Kitų kliniškai reikšmingų skirtumų tarp dviejų iš eilės Xiapex injekcijų į tą pačią plaštaką ir ne daugiau nei trijų vienkartinį Xiapex injekcijų pagal nustatytus nepageidaujamus reiškinius nebuvo (t. y., dauguma nepageidaujamų reiškinių buvo vietiniai, pasireiškė tik gydomoje galūnėje ir buvo lengvi arba vidutinio sunkumo).

Tyrimo AUX-CC-867 metu tarp pacientų, kuriems buvo skiriamos dvi iš eilės Xiapex injekcijos, bendros saugumo savybės buvo panašios, nepriklausomai nuo po injekcijos atliekamos pirštų ištiesinimo procedūros laiko (t. y., praėjus 24 valandoms, 48 valandoms ir ≥ 72 valandoms po injekcijos).

Peyronie liga

Saugumo duomenų santrauka

Dviejų 3 fazės dvigubai aklų placebo kontroliuojamųjų tyrimų (dalyvavo 832 pacientai vyrai, 551 pacientas vartojo Xiapex) ir atvirojo 3 fazės tyrimo (dalyvavo 189 pacientai vyrai), kuriame dalyvavo pacientai, anksčiau kontroliuojamųjų tyrimų metu vartoję placebo, bendras saugumo profilis buvo panašus. Dviejų 3 fazės dvigubai aklų placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu didžiąją dalį nepageidaujamų reakcijų sudarė vietiniai varpos ir kirkšnių reiškiniai, dauguma šių reiškinių buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir dauguma (79 %) išnyko per 14 parų po injekcijos. Nepageidaujamų reakcijų duomenys po kiekvienos injekcijos buvo panašūs, nepriklausomai nuo injekcijų skaičiaus. Xiapex kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos (≥ 25 %) buvo varpos hematoma, varpos patinimas ir varpos skausmas. Sunki varpos hematoma, įskaitant sunkią hematomą injekcijos vietoje, nustatyta labai dažnai.

Kontroliuojamųjų ir nekontroliuojamųjų klinikinių Xiapex vartojimo sergant Peyronie liga tyrimų metu akytkūnio plyšimas ir kiti sunkūs varpos sužalojimai nustatyti nedažnai (žr. 4.4 skyrių).

Varpos pokštelėjimo garsas ar pokštelėjimo pojūtis, kartais vadinamas „trakstelėjimu“ ar „spragtelėjimu“ ir kurį kartais lydi detumescencija, hematoma ir (arba) skausmas, 1 ir 2 tyrimų metu kartu nustatytas 73 iš 551 (13,2 %) Xiapex gydytų pacientų ir 1 iš 281 (0,3 %) placebo gydytų pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnio kategorijas, naudojant tokius apibrėžimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $<1/100$), ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Klinikinės programos metu nustatytos tokios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė III fazės dvigubai aklų, placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Organų sistemų klasės	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Infekcijos ir infestacijos			Grybelinė odos infekcija Infekcija Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Limfmazgių skausmas Eozinofilija Limfadenopatija
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas vaistui Anafilaksinė reakcija*

Organų sistemų klasės	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Skysčių susilaikymas
Psichikos sutrikimai			Neįprasti sapnai Depresija Lytinio potraukio slopinimas
Nervų sistemos sutrikimai			Galvos skausmas Svaigulys Disgeuzija Parestezija Deginimo jautimas Hiperestezija Hipestezija
Ausų ir labirintų sutrikimai			Ūžesys
Širdies sutrikimai			Tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai			Hematomas Pachidejės kraujospūdis Kraujavimas Limfangiopatija Paviršinis tromboflebitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai			Pilvo pūtimas Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Kraujo pūslelė Odos spalvos pokytis	Eritema Varpos išopėjimas Eriteminis išbėrimas Naktinis prakaitavimas Odos sutrikimas, mazgelis, granuloma, pūslelė, sudirginimas arba edema Pigmentacijos sutrikimas Odos hiperpigmentacija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Skausmas nugaroje, gaktos srityje ar kirkšnyje Raiščio sutrikimas Raiščio skausmas Skeleto ir raumenų diskomfortas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Dizurija Nevaldomas noras šlapintis

Organų sistemų klasės	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Varpos hematoma ^a , patinimas ^b , skausmas ^c arba dėminė kraujosruva ^d	Varpos pūslelė Lytinių organų niežėjimas Skausminga erekcija Erekcijos sutrikimas Dispareunija Varpos eritema	Varpos adhezija Varpos sutrikimas Peyronie ligos progresavimas Lytinės funkcijos sutrikimas Kapšelio eritema Lytinių organų diskomfortas Kraujavimas iš lytinių organų Dubens skausmas Sumažėjęs varpos dydis Varpos venų trombozė Kapšelio edema Kapšelio skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Pūslelės arba niežėjimas injekcijos vietoje Lokaluota edema Mazgelis Skausmas virš gaktikaulio	Karščio jautrumas Reakcija ar spalvos pokytis injekcijos vietoje Karščiavimas Patinimas Stenija Saltkrėtis Cista Sukietėjimas Į gripą panaši liga Edema Išskyros Jautrumas
Tyrimai			Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje Padidėjęs sistolinis kraujospūdis Kūno temperatūros padidėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Skausmas procedūros metu	Varpos lūžimas Odos įplyšimas Atvira žaizda Kapšelio hematoma Sąnario sužalojimas Varpos sužalojimas

a Įeina: hematoma injekcijos vietoje ir varpos hematoma, apibrėžiama kaip varpos kraujosruvos arba kraujosruvos injekcijos vietoje, nustatyta 87 % pacientų.

b Įeina: patinimas injekcijos vietoje, varpos edema, varpos patinimas, kapšelio patinimas ir edema injekcijos vietoje.

c Įeina: skausmas injekcijos vietoje, varpos skausmas ir diskomfortas injekcijos vietoje.

d Įeina: sumušimas, dėminės kraujosruvos, varpos kraujavimas ir kraujavimas injekcijos vietoje.

* nustatyta po vaistinio preparato registracijos atliekamo klinikinio tyrimo metu pacientui, kuriam anksčiau buvo skiriamas Xiapex Dupuytren kontraktūrai gydyti.

Pranešimas apie įtariamąs nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamąs nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Manoma, kad vartojant didesnes už rekomenduojamas Xiapex dozes, gali dažniau atsirasti lokalių reakcijų injekcijos vietoje. Perdozavimo atveju reikia taikyti įprastą palaikomąją priežiūrą ir simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vaistiniai preparatai skeleto raumenų sistemos sutrikimams gydyti: fermentai, ATC kodas – M09AB02

Xiapex yra liofilizuotas preparatas, skirtas parenteriniam vartojimui, kurio sudėtyje yra *Clostridium histolyticum* kolagenazių (tam tikro dviejų kolagenazių masės santykio mišinys). Šios kolagenazės vadinamos AUX-I ir AUX-II ir priklauso dviem pagrindinėms *Clostridium histolyticum* gaminamoms kolagenazių klasėms (I ir II klasės). AUX-I ir AUX-II sudaro viena polipeptido grandinė, sudaryta iš maždaug 1000 aminorūgščių, kurių seka yra žinoma, o molekulinis svoris, nustatytas masių spektrometrijos būdu, yra atitinkamai 114 kDa ir 113 kDa. Abu polipeptidai yra išskirti, taikant įprastą bioterapinių baltymų chromatografinį atskyrimą ir išgryninimą, siekiant pagaminti pastovų, geros kokybės, kontroliuojamą dviejų kolagenazės fermentų mišinį.

Kolageno lizės procesas pavartojus Xiapex yra lokalus, kad pasireikštų šis poveikis, nebūtina reikšminga sisteminė AUX-I ir AUX-II koncentracija, bei jos ir nebūna, taigi neįmanoma įvertinti farmakodinaminį Xiapex poveikį tiriamiesiems ir todėl tokių tyrimų neatlikta.

Veikimo mechanizmas

Kolagenazės yra proteinazės, kurios fiziologinėmis sąlygomis hidrolizuoja kolageną. Xiapex yra klostridijų I (AUX-I) ir II (AUX-II) klasės kolagenazių tam tikro masės santykio mišinys. Dviejų klasių kolagenazės turi panašų, bet viena kitą papildantį specifiskumą substratui. Abi kolagenazės veiksmingai ardo intersticinį kolageną, bet skirtingose molekulės vietose. Be to, jos geriau veikia tam tikras struktūras (trigubą spiralę, palyginti su denatūruota ar suskaldyta). Šie skirtumai lemia dviejų klasių fermentų gebėjimą ardyti kolageną vienas kitą papildančiu būdu. I klasės kolagenazės (α , β , γ ir η) yra *colG* geno produktai, jos pradeda kolageno hidrolizę šalia trigubos spiralės domenų amino- ir karboksi-galo ir suformuoja didelius proteolizinius fragmentus. Priešingai, II klasės kolagenazės (δ , ϵ ir ζ) yra *colH* geno produktai, pirminė jų veikimo vieta yra kolageno molekulės viduje ir jos suformuoja mažesnius kolageno fragmentus. Abiejų klasių kolagenazės greitai hidrolizuoja želatiną (denatūruotą kolageną) ir mažus kolageno peptidus, vis dėlto II klasės kolagenazių afinitetas mažiems kolageno fragmentams yra didesnis. I klasės kolagenazių afinitetas ardant netirpų trigubos spiralės kolageną yra didesnis už II klasės kolagenazių. Veikdamos kartu, šios kolagenazės labai aktyviai hidrolizuoja kolageną.

Dupuytren kontraktūra

Po Xiapex injekcijos į delno aponeurozės sukietėjimą, kuris dažniausiai apima intersticinį I ir III tipo kolageną, pasireiškia fermentinis aponeurozės sukietėjimo irimas.

Peyronie liga

Peyronie ligos požymius ir simptomus sukelia kolageno plokštelė. Po Xiapex injekcijos į Peyronie plokštelę, kuri dažniausiai apima kolageną, gali pasireikšti fermentinis plokštelės irimas. Suardžius plokštelę, Peyronie ligos sąlygojamas nenormalus varpos išlinkimas ir pacientą varginantys ligos požymiai sumažėja.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dupuytren kontraktūra

Xiapex 0,58 mg veiksmingumas buvo įvertintas dvigubai aklu būdu atlikus du pagrindinius klinikinius atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuosius CORD I (AUX-CC-857) ir CORD II (AUX-CC-859) tyrimus su suaugusiais pacientais, kuriems diagnozuota Dupuytren kontraktūra. Dvigubai aklo tyrimo populiaciją sudarė 409 pacientai, iš kurių 272 vartojo Xiapex 0,58 mg ir 137 vartojo placebo. Vidutinis amžius buvo 63 metai (nuo 33 iki 89 metų) ir 80 % pacientų buvo vyrai. Pradedant tyrimą, klinikiniame tyrime dalyvaujantiems pacientams buvo: (1) bent vieno piršto (kitokio nei nykščio) MP sąnario lenkiamoji 20° - 100° kontraktūra ar PIP sąnario lenkiamoji 20° - 80° kontraktūra su apčiuopiamu aponeurozės sukietėjimu ir (2) teigiamas stalo paviršiaus mėginys, apibūdinamas nesugebėjimu kartu padėti pažeistą (-us) pirštą (-us) ir delną lygiai ant stalo paviršiaus. Į pasirinktojo pirminio sąnario aponeurozės sukietėjimą suleista ne daugiau kaip trys Xiapex 0,58 mg arba placebo injekcijos. Prireikus, kad sukietėjimas būtų lengviau ardomas, praėjus maždaug 24 valandoms po injekcijos, buvo atliktos piršto ištiesinimo procedūros. Tarp kiekvienos injekcijos buvo daroma maždaug 4 savaitių pertrauka.

Kiekvieno tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių pasirinktojo pirminio sąnario (MP arba PIP) kontraktūra sumažėjo iki 5° arba mažesnio laipsnio, dalies įvertinimas praėjus maždaug 4 savaitėms po paskutiniosios injekcijos šalia to sąnario. Kitos vertinamosios baigtys buvo kontraktūros laipsnio sumažėjimas ≥ 50 %, palyginti su pradiniu, procentinis kontraktūros laipsnio pokytis, palyginti su pradiniu, judesių amplitudės pokytis, palyginti su pradine, bendrasis tiriamojo pateiktas pasitenkinimo gydymu įvertinimas ir bendrasis gydytojo pateiktas sutrikimo sunkumo įvertinimas.

Pacientų, kuriems pasireiškė pirminė vertinamoji baigtis, vertinta kaip kontraktūros (MF plius PIP, tik MP, tik PIP) sumažėjimas iki 5° arba mažesnio laipsnio praėjus maždaug 4 savaitėms po paskutiniosios injekcijos, santykio įvertinimas parodė kliniškai reikšmingą Xiapex naudą, palyginti su placebo. Pacientams, kurių pasirinktojo sąnario kontraktūra sumažėjo iki 5° arba mažesnio laipsnio, tokiam poveikiui 2 tyrimų metu pasiekti prireikė vidutiniškai 1,5 injekcijos. Be to, atsižvelgiant į kontraktūros laipsnio sumažėjimą bei visų gydytų sąnarių (MP plius PIP, tik MP, tik PIP) judesių amplitudės padidėjimą ir bendrąjį tiriamojo pateiktą pasitenkinimo gydymu įvertinimą, nustatyta kliniškai reikšminga Xiapex nauda, palyginti su placebo.

3 lentelėje pateiktos demografinės ir pradinės tiriamosios populiacijos savybės, o 4-5 lentelėse pateikti duomenys apie 2 dvigubai akli placebo kontroliuojamųjų CORD I (AUX-CC-857) ir CORD II (AUX-CC-859) klinikinių tyrimų metu nustatytas pagrindines veiksmingumo vertinamąsias baigtis.

3 lentelė
Demografinės ir pradinės savybės
III fazės dvigubai akli, placebo kontroliuojamieji tyrimai (CORD I, CORD II)

Kintamasis dydis	Xiapex (n = 249)	Placebas (n = 125)
Amžius (metai) Vidurkis	62,7	64,2
Amžiaus kategorija (metai), 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)

Kintamasis dydis	Xiapex (n = 249)	Placebas (n = 125)
Lytis, n (%)		
Vyrai	210 (84,3)	91 (72,8)
Moterys	39 (15,7)	34 (27,2)
Dupuytrenio ligos istorija šeimoje, n (%)		
Taip	107 (43,0)	62 (49,6)
Ne	142 (57,0)	63 (50,4)
Gydytojo pateiktas pradinio sutrikimo sunkumo įvertinimas		
Lengvas	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Vidutinio sunkumo	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Sunkus	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Nėra ¹	2 (0,8 %)	-

Pastaba. Įskaitant visus pacientus, kuriems dvigubai aklu būdu buvo suleista bent 1 tiriamojo vaistinio preparato injekcija (Xiapex 0,58 mg arba placebo).

¹ Nenaudoti apskaičiuojant procentinį gydytojo pateiktą pradinį sutrikimo sunkumo įvertinimą (naudotas faktinis vardiklis n = 247).

4 lentelė
Pacientų, kurių kontraktūra sumažėjo iki 5° arba mažesnio laipsnio, procentinė dalis
(paskutinioji injekcija)

GYDYTA PIRMINIŲ SĄNARIŲ	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebas	Xiapex	Placebas
Visi sąnariai p-reikšmė	n=203 ^c	n=103 ^c	n=45	n=21
	64,0 %	6,8 %	44,4 %	4,8 %
	<0,001	-	<0,001	-
MP sąnariai ^a p-reikšmė	n=133	n=69	n=20	n=11
	76,7 %	7,2 %	65,0 %	9,1 %
	<0,001	-	0,003	-
PIP sąnariai ^b p-reikšmė	n=70	n=34	n=25	n=10
	40,0 %	5,9 %	28,0 %	0,0 %
	<0,001	-	0,069	-

^a Metakarpofalanginis sąnarys. ^b Proksimalinis tarpfalanginis sąnarys.

^c 2 pirminiai sąnariai neįtraukti į veiksmingumo analizę (nebuvo įvertintas 1 sąnarys placebo grupėje, o gydymo Xiapex grupėje 1 sąnario pradinė kontraktūra prieš pradedant gydymą buvo 0 laipsnio).

5 lentelė
Vidutinis judesių amplitudės padidėjimas, palyginti su pradine
(paskutinioji injekcija)

GYDYTA PIRMINIŲ SĄNARIŲ	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebas	Xiapex	Placebas
Visi sąnariai	n=203 ^c	n=103 ^c	n=45	n=21
Vidutinis pradinis (SN)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Vidutinis galutinis (SN)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Vidutinis padidėjimas (SN)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
MP sąnariai ^a	n=133	n=69	n=20	n=11
Vidutinis pradinis (SN)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Vidutinis galutinis (SN)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Vidutinis padidėjimas (SN)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)

GYDYTA PIRMINIŲ SĄNARIŲ	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebas	Xiapex	Placebas
PIP sąnariai ^b	n=70	n=34	n=25	n=10
Vidutinis pradinis (SN)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Vidutinis galutinis (SN)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Vidutinis padidėjimas (SN)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Metakarpofalanginis sąnarys. ^b Proksimalinis tarpfalanginis sąnarys. ^c 2 pirminiai sąnariai neįtraukti į veiksmingumo analizę (nebuvo įvertintas 1 sąnarys placebo grupėje, o gydymo Xiapex grupėje 1 sąnario pradinė kontraktūra prieš pradedant gydymą buvo 0 laipsnio).

Visos visų Xiapex palyginimo su placebo p-reikšmės buvo $< 0,001$, išskyrus PIP sąnarių CORD II tyrime, kuris netiko statistinei analizei dėl hierarchinės analizės procedūros.

Kontraktūros sunkumo pokytį CORD I ir CORD II tyrimų metu gydytojas įvertino kaip didelį pagerėjimą arba pagerėjimą atitinkamai 86 % ir 80 % tiriamųjų Xiapex grupėje, palyginti su 3 % ir 5 % tiriamųjų placebo grupėje ($p < 0,001$). Remiantis paciento pateiktu bendroju pasitenkinimo gydymu įvertinimu, daugiau kaip 85 % tiriamųjų CORD I ir CORD II tyrimų metu teigė esantys visiškai patenkinti arba labai patenkinti gydymu Xiapex, palyginti su maždaug 30 %, vartojusių placebo ($p < 0,001$). Didesnis pacientų pasitenkinimas buvo susijęs su judesių amplitudės pagerėjimu ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Gydymas atliekant dvi iš eilės injekcijas

Dviejų iš eilės Xiapex injekcijų skyrimas į delno aponeurozės sulietėjimus toje pačioje plaštakoje buvo vertinamas atliekant tyrimą AUX-CC-867, istoriškai kontroliuojamą, atvirąjį, daugiacentrį tyrimą, kuriame dalyvavo 715 suaugę tiriamieji (1 450 Xiapex injekcijų), kuriems nustatyta Dupuytrenio kontraktūra. Praėjus maždaug 24-72 valandoms po injekcijos, buvo atliekamos piršto ištiesinimo procedūros.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo fiksuota lenkiamoji kontraktūra gydomos sąnarių poros pogrupyje. Po dviejų iš eilės Xiapex 0,58 mg injekcijų skyrimo (po vieną injekciją į kiekvieną sąnarį) į tą pačią plaštaką nustatytas bendras reikšmingas vidutinis fiksuotos lenkiamosios kontraktūros pagerėjimas (74,4 %) nuo pradinio įvertinimo iki 31 dienos (žr. 6 lentelę).

Pagerėjimas nustatytas nepriklausomai nuo sąnario tipo arba piršto pažeidimo lygio (intervalas: nuo 60,5 % iki 83,9 %). Taip pat nustatytas bendros fiksuotos lenkiamosios kontraktūros pagerėjimas, nepriklausomai nuo piršto ištiesinimo laiko, praėjus 24, 48 ar 72 valandoms po injekcijos, vidutinis pagerėjimas 31 dieną buvo atitinkamai 75,2 %, 74,8 % ir 72,4 %. Taip pat nustatytas judesių amplitudės pagerėjimas nuo pradinio įvertinimo iki 31 dienos visuose gydytos sąnarių poros pogrupiuose (žr. 6 lentelę).

6 lentelė.

Bendra fiksuota lenkiamoji kontraktūra ir judesių amplitudė po dviejų iš eilės Xiapex 0,58 mg injekcijų į tą pačią plaštaką, MITT populiacija, tyrimas AUX-CC-867 (pirmasis gydymo ciklas)

	Tas pats pirštas, 1 MP, 1 PIP (n = 350)	Skirtingi pirštai, Abu MP (n = 244)	Skirtingi pirštai, Abu PIP (n = 72)	Skirtingi pirštai, 1 MP, 1 PIP (n = 58)	Iš viso (n = 724)
Bendras FLK (°)					
Pradinis, vidutinis (SN)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
31 diena, vidutinis (SN)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Pokytis, vidutinis (SN)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% pokytis, vidutinis (SN)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Bendra JA (°)					
Pradinis, vidutinis (SN)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
31 diena, vidutinis (SN)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Pokytis, vidutinis (SN)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FLK = fiksuota lenkiamoji kontraktūra

JA = judesių amplitudė

Sėkmingai išgydyta (kontraktūra sumažėjo iki $\leq 5^\circ$ per 30 dienų) po dviejų iš eilės Xiapex injekcijų (po vieną į kiekvieną sąnarį) į tą pačią plaštaką dauguma MP sąnarių (64,6 %), palyginti su 28,6 % PIP sąnarių po vienkartinės injekcijos į kiekvieną pažeistą sąnarį. Piršto ištiesinimo laikas po injekcijos neturėjo įtakos sėkmingo MP arba PIP sąnarių išgydymo dažniui. Kliniškai reikšmingas plaštakos funkcijos pagerėjimas pagal URAM (*Unite Rhumatologique des Affections de la Main*) balą nustatytas 31 dieną (-11,3) ir 61 dieną (-12,3).

Ilgalaikis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas ilgalaikis, ne gydymo paskirties, 2-5 metų trukmės stebėjimo tyrimas (AUX-CC-860), kurio tikslas – įvertinti kontraktūros atsinaujinimą ir ilgalaikį saugumą tiriamiesiems, kuriems ankstesnio III fazės atvirojo arba dvigubai koduoto tyrimo su atvirąja pratęsimo faze metu buvo skirtos ne daugiau nei 8 vienkartinės Xiapex 0,58 mg injekcijos. Naujų signalų dėl vaisto saugumo savybių tiriamiesiems, kurie po ankstesnio klinikinio tyrimo metu skirtos pradinės Xiapex injekcijos buvo stebimi 5 metus, nenustatyta. Didžioji dalis nepageidaujamų reiškinių, nustatytų ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu, buvo nesunkūs, lengvo arba vidutinio intensyvumo ir nebuvo susiję su vietiniu Xiapex vartojimu. Šie duomenys patvirtina Xiapex ilgalaikio vartojimo saugumą ir tai, kad 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu naujos su saugumo savybėmis susijusios rizikos nenustatyta.

Atsinaujinimas buvo vertinamas sėkmingai gydytuose sąnariuose (t. y. 30-osio dienos įvertinimo metu tiriamiesiems kontraktūra buvo sumažėjusi iki 5° arba mažiau po paskutinės Xiapex injekcijos ankstesnio tyrimo metu) ir buvo apibūdinamas sąnario kontraktūros padidėjimu bent 20° , apčiuopus aponeurozės sukietėjimą, arba sąnariui buvo taikoma medicininė ar chirurginė intervencija, visų pirma siekiant koreguoti naują ar pablogėjusią Dupuytren'o kontraktūrą tame sąnaryje. Duomenys apie atsinaujinimo dažnį ilgalaikio stebėjimo metu po sėkmingo gydymo XIAPEX pateikiami 7 lentelėje.

7 lentelė.

XIAPEX sėkmingai gydytų sąnarių atsinaujinimo dažnis ilgalaikio stebėjimo metu

Stebėjimo intervalas (dienos)	Sąnarių kiekviename intervale skaičius (%)	Atsinaujinusių pažeidimų sąnariuose kiekviename intervale skaičius	Kumuliacinis lygtinis atsinaujinimas pagal sąnario tipą (%)		Kumuliacinis lygtinis atsinaujinimo dažnis (%) ^c	Atsinaujinimo dažnio lygtinis pokytis, plg. su ankstesniais metais (%)
			MP	PIP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1096-1460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1461-1825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Sąnarys buvo priskiriamas intervalui, jei vertinimo trukmė įeina į intervalą. Vertinimo trukmė prasidėjo būklės pagerėjimo dieną (apsilankymas po paskutinės injekcijos, kai pirmą kartą užregistruotos 0-5° matavimo vertės). Vertinimo trukmė pasibaigė paskutinio galimo matavimo metu arba medicininės intervencijos sąnariuose, kuriuose simptomai neatsinaujino, dieną ir simptomų atsinaujinimo dieną tuose sąnariuose, kuriuose reiškiniai atsinaujino.

^b Sąnariu, kuriame simptomai atsinaujino, buvo laikomas sąnarys, kurį tyrėjas įvertino kaip turintį pablogėjusią Dupuytren kontraktūrą dėl apčiuopiamo aponeurozės sukietėjimo. Simptomų atsinaujinimo diena buvo apsilankymas, kai atsinaujinimas buvo nustatytas, arba intervencijos diena, kai sąnarys buvo gydomas dėl pablogėjusios Dupuytren kontraktūros. Sąnariams, kuriuose ankstesnio tyrimo metu buvo nustatytas simptomų atsinaujinimas, simptomų atsinaujinimo diena buvo pirmasis apsilankymas, kai pastebėjus atsinaujinimą buvo nustatytas 20° arba didesnis fiksuotos lenkiamosios kontraktūros matmuo.

^c Lygtinis atsinaujinimo dažnis buvo bendras atsinaujinimų, pasireiškančių iki paskutinės intervalo dienos, skaičius padalytas iš bendro sąnarių skaičiaus (× 100).

Atsinaujinusių kontraktūrų kartotinis gydymas

Tyrimo AUX-CC-862 dalyvavo pacientai, kuriems buvo Dupuytren kontraktūra, kuriems atsinaujino sąnario kontraktūra, kuri buvo veiksmingai išgydyta Xiapex ankstesnio klinikinio tyrimo metu. Naujų saugumo problemų tarp tiriamųjų, kurie buvo pakartotinai gydomi Xiapex, nenustatyta. Didžioji dalis nepageidaujamų reiškinių buvo nesunkūs, lengvi ar vidutinio sunkumo ir susiję su vietiniu Xiapex vartojimu arba piršto ištiesinimo procedūra, siekiant palengvinti aponeurozės sukietėjimo suardymą. Klinikinis veiksmingumas tyrimo AUX-CC-862 buvo panašus į veiksmingumą, nustatytą tyrimuose CORD I ir CORD II. Tyrimo AUX-CC-862 64,5 % atsinaujinusių MP sąnarių pažeidimų ir 45,0 % atsinaujinusių PIP sąnarių pažeidimų buvo išgydyta po kartotinio gydymo ne daugiau kaip trimis Xiapex injekcijomis.

Atliekant kartotinį tyrimą AUX-CC-862, buvo vertinamas 150 antikūnų prieš AUX-I teigiamų mėginių ir 149 antikūnų prieš AUX-II teigiamų mėginių galimas kryžminis reaktyvumas su žmogaus MMP-1, -2, -3, -8 ir -13. Rezultatai kryžminio reaktyvumo su nė vienu iš penkių tirtų MMP neparodė.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti Dupuytren kontraktūros gydymo Xiapex tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Peyronie liga

Xiapex veiksmingumas buvo vertinamas atliekant du atsitiktinių imčių, dvigubai aklus, placebo kontroliuojamus tyrimus – 1 tyrimą (AUX-CC-803) ir 2 tyrimą (AUX-CC-804), kuriuose dalyvavo Peyronie liga sergantys suaugę vyrai. Dvigubai aklo tyrimo populiaciją sudarė 832 pacientai vyrai, iš kurių 551 pacientas vartojo Xiapex ir 281 vartojo placebo. Amžiaus mediana buvo 58 metai (amžius - 23-84 metai). Įtraukiant į tyrimą pacientų nenormalus varpos išlinkimas turėjo būti mažiausiai

30 laipsnių, esant stabiliai Peyronie ligos stadijai. Pacientai į tyrimą nebuvo įtraukiami, jei jiems buvo nustatytas nenormalus ventralinis išlinkimas, pavienė „smėlio laikrodžio“ formos varpos deformacija arba sukalkėjusi plokštelė, kuri galėjo trukdyti suleisti vaistinį preparatą. Pradinio įvertinimo metu varpos skausmo nebuvo arba jis buvo mažas daugumai (98 %) pacientų.

Šių tyrimų metu pacientams buvo skiriami ne daugiau nei 4 gydymo Xiapex arba placebo ciklai (0, 6, 12, 18 savaitių), po to taikant kontrolinį nevartojimo laikotarpį (24-52 savaitės). Kiekvieno gydymo ciklo metu su 1-3 dienų pertrauka buvo skiriamos dvi Xiapex 0,58 mg injekcijos arba dvi placebo injekcijos. Varpos modeliavimo procedūra pacientams buvo atliekama tyrimo vietoje, praėjus 1-3 dienoms po ciklo antrosios injekcijos. Gydymo ciklas buvo kartojamas su maždaug šešių savaitių pertraukomis ne daugiau kaip dar tris kartus, iš viso atliekant ne daugiau kaip 8 injekcijų procedūras ir 4 modeliavimo procedūras. Taip pat pacientams buvo nurodoma atlikti varpos modeliavimo procedūrą namie šešias savaites po kiekvieno gydymo ciklo.

1 ir 2 tyrimų metu pirminės vertinamosios baigtys buvo:

- nenormalaus varpos išlinkimo procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 52 savaitės ir
- Peyronie ligos klausimyno (PLK) varginimo dalies pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 52 savaitės.

Varginimo dalies balas yra šių paciento nurodytų elementų junginys: susirūpinimą kelia skausmas erekcijos metu, erekcijos atsiradimas ir Peyronie ligos poveikis lytiniam aktui bei jo dažniui.

Gydymas Xiapex labai sumažino Peyronie liga sergančių pacientų nenormalų varpos išlinkimą, palyginti su placebo (9 lentelė). Nenormalaus varpos išlinkimo sumažėjimas skaičiumi buvo panašus tarp pacientų, kurių pradinis nenormalus varpos išlinkimas buvo nuo 30 iki 60 laipsnių ir kurių nenormalus varpos išlinkimas buvo nuo 61 iki 90 laipsnių.

Xiapex labai sumažino pacientų nurodytą su Peyronie liga susijusį varginimą, palyginti su placebo (10 lentelė). Varginimo dalies balo sumažėjimas skaičiumi buvo panašus tarp pacientų grupių, stratifikuotų pagal pradinio nenormalus varpos išlinkimo laipsnį (nuo 30 iki 60 laipsnių ir nuo 61 iki 90 laipsnių).

8 lentelėje pateikiamos tyrimo populiacijos pradinės ligos savybės, 9-10 lentelėse pateikiami pirminių veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai, gauti 2 dvigubai aklų placebo kontroliuojamų tyrimų AUX-CC-803 ir AUX-CC-804 metu.

8 lentelė. Peyronie liga (PL) sergančių pacientų^a populiacijos pradinės ligos savybės

	1 tyrimas		2 tyrimas	
	XIAPEX n = 277	Placebas n = 140	XIAPEX n = 274	Placebas n = 141
Vidutinis amžius (metai) (min.-maks.)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Vidutinė PL trukmė (metai) (min.-maks.)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Vidutinis nenormalus varpos išlinkimas (laipsniai) (min.-maks.)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Peyronie ligos klausimynas (PLK) ^b – vidutinis paciento nurodyto PL varginimo dalies balas (intervalas: 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Ankstesnis erekcijos sutrikimas n (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Tiriamieji buvo iš ketinamosios gydyti (ang. *Intention-to-treat*, ITT) populiacijos ir vartojo mažiausiai vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę 1 arba 2 tyrimo metu

^b Kiekvienam PKL vertinimui tiriamieji turėjo būti turėję vaginalinį lytinį aktą per 3 mėnesius iki pabaigos

^c Didesni balai rodo sunkesnius simptomus

9 lentelė. Nenormalaus varpos išlinkimo vidutinis procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 52-os savaitės – 1 ir 2 tyrimai

	1 tyrimas		2 tyrimas	
	XIAPEX n = 199	Placebas n = 104	XIAPEX n = 202	Placebas n = 107
Pradinis vidurkis (laipsniai)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Vidutinis procentinis pokytis ^a	-35,0 %	-17,8 %	-33,2 %	-21,8 %
Gydymo skirtumas (95 % PI)	-17,2 % ^b (-26,7%, -7,6%)		-11,4 % ^b (-19,5%, -3,3%)	

^a Vidutinis procentinis pokytis, gydymo skirtumas, 95 % PI ir p vertė, remiantis ANOVA modeliu su gydymo, pradinio varpos išlinkimo grupės veiksniais ir jų sąveika bei naudojant paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimą (PSDP) modifikuotoje ketinamoje gydyti (mITT) populiacijoje. mITT populiacija buvo apibrėžiama kaip visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti tiriamieji, kuriems buvo išmatuotas nenormalus varpos išlinkimas ir atliktas PLK įvertinimas pradinio įvertinimo metu bei vieną arba daugiau kartų po to.

^b p vertė < 0,01

10 lentelė. Peyronie ligos varginimo dalies balo vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 52-os savaitės – 1 ir 2 tyrimai

	1 tyrimas		2 tyrimas	
	XIAPEX n = 199	Placebas n = 104	XIAPEX n = 202	Placebas n = 107
Pradinis vidurkis	7,5	7,4	7,4	8,2
Vidutinis pokytis ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Gydymo skirtumas (95 % PI)	-1,2 ^b (-2,4, -0,03)		-1,1 ^b (-2,1, -0,002)	

^a Vidutinis pokytis, gydymo skirtumas, 95 % PI ir p vertė pagrįsti ANOVA modeliu su gydymo, pradinio varpos išlinkimo grupės veiksniais ir jų sąveika bei naudojant paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimą (PSDP) modifikuotoje ketinamoje gydyti (mITT) populiacijoje. mITT populiacija buvo apibrėžiama kaip visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti tiriamieji, kuriems buvo išmatuotas nenormalus varpos išlinkimas ir atliktas PLK įvertinimas pradinio įvertinimo metu bei vieną arba daugiau kartų po to.

^b p vertė < 0,05.

Peyronie ligos gydymo klinikinių tyrimų metu Xiapex nebuvo susijęs su varpos sutrumpėjimu.

Atvirojo 3 fazės tyrimo AUX-CC-806 metu buvo vertinamas Xiapex saugumas ir veiksmingumas. Įtraukimo bei neįtraukimo į tyrimą kriterijai, taip pat gydymo grafikas ir pirmaeilės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo tokios pat kaip pagrindinių tyrimų AUX-CC-803 ir AUX-CC-804 metu. Tačiau pacientai bus stebimi iki 36 savaičių. Iš viso 189 pacientai buvo įtraukti į tyrimą ir gydomi Xiapex. Visi pacientai iki pabaigos dalyvavo tyrimuose AUX-CC-803 arba AUX-CC-804, kurių metu jiems buvo skiriamas placebo.

Dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 60, nuo 33 iki 77 metų. Ligos trukmės mediana buvo 4,9 metų (nuo 2,0 iki 27,9 metų). Erekcijos sutrikimas nustatytas 52,9 % pacientų, 27,5 % nustatyta ankstesnė varpos trauma.

11-12 lentelėse pateikti 3 fazės tyrimo AUX-CC-806 pirmaeilį veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai.

11 lentelė. Nenormalus varpos išlinkimo vidutinis procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 36 savaitės (PSDP) (mITT* populiacija) – tyrimas AUX-CC-806

	Xiapex N = 126
Pradinė vertė	
Vidurkis (SN)	46,9 (12,00)
Min., maks.	30, 85
36 savaitės vertė (PSDP)	
Vidurkis (SN)	29,9 (15,56)
Min., maks.	0, 80
% pokytis nuo pradinio įvertinimo	
Vidurkis (SN)	-36,3 (30,72)
Min., maks.	-100, 100
Vidurkio 95 % PI**	-41,6, -30,9

* mITT populiacija buvo apibrėžiama kaip visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti tiriamieji, kuriems buvo išmatuotas nenormalus varpos išlinkimas ir atliktas PLK įvertinimas pradinio įvertinimo metu bei vieną arba daugiau kartų po to.

**Remiantis vidurkio 95 % PI, neįskaitant nulio, procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo laikomas statistiškai reikšmingu.

12 lentelė. Peyronie ligos varginimo dalies balo vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 36 savaitės (PSDP) (mITT* populiacija) – tyrimas AUX-CC-806

	Xiapex N = 126
Pradinė vertė	
Vidurkis (SN)	6,3 (3,60)
Min., maks.	1, 15
36 savaitės vertė (PSDP)	
Vidurkis (SN)	3,9 (3,65)
Min., maks.	0, 16
Pokytis nuo pradinio įvertinimo	
Vidurkis (SN)	-2,4 (3,34)
Min., maks.	-12, 7
Vidurkio 95 % PI**	-3,0, -1,8

* mITT populiacija buvo apibrėžiama kaip visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti tiriamieji, kuriems buvo išmatuotas nenormalus varpos išlinkimas ir atliktas PLK įvertinimas pradinio įvertinimo metu bei vieną arba daugiau kartų po to.

**Remiantis 95 % PI vidurkio, neįskaitant nulio, vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo laikomas statistiškai reikšmingu.

Kaip žvalgomąją analizę, lytinės partnerės užpildė du klausimynus atrankos apsilankymo metu ir 36 savaitę: Peyronie ligos klausimyną (PLK), skirtą lytinėms partnerėms (PLK Peyronie ligos varginimo ir psichologinių simptomų dalių pritaikymas vyrams, 0-12 balų), ir Moterų lytinės funkcijos indeksą (MLFI, 2-36 balai, čia didesnis balas rodo geresnę lytinę funkciją). Iš viso tyrime dalyvavo 30 partnerių moterų. Moterų PLK balas vidurkis (SN) buvo 4,7 (3,61) pradinio įvertinimo metu ir 2,7 (3,06) 36 savaitę, tai rodo -2,0 pokytį nuo pradinio įvertinimo. MLFI balo vidurkis (SN) buvo 20,56 (10,08) pradinio įvertinimo metu ir 26,72 (7,73) 36 savaitę, tai rodo 7,54 pokytį nuo pradinio įvertinimo.

Ilgalaikis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas IV fazės ilgalaikis stebėjimo tyrimas (AUX-CC-810), kurio metu nebuvo skiriama tiriamojo vaistinio preparato (ne gydomosios paskirties tyrimas) ir kurio tikslas – įvertinti veiksmingumą ir saugumą 5 metų laikotarpiu po pirmosios Xiapex injekcijos, kuri buvo suleista pagrindinių 12 mėnesių trukmės dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamųjų III fazės tyrimų arba 9 mėnesių trukmės atvirųjų III fazės tyrimų metu. 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu (13 lentelė) tiriamiesiems nustatytas varpos išlinkimo ir Peyronie ligos klausimyno (PLK) varginimo dalies įvertinimo balo pagerėjimas, palyginus su paskutine nustatyta verte, gauta anksčiau atliktų III fazės tyrimų metu. Įvertinimo balai pagal Tarptautinį erekcijos funkcijos indeksą (TEFI) nepakito. 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu naujos su saugumo savybėmis susijusios rizikos nenustatyta.

13 lentelė. Ilgalaikio veiksmingumo kintamieji – tyrimas AUX-CC-810

	Pradinė reikšmė^a	Referencinė reikšmė^b	2 metai	3 metai	4 metai	5 metai
Išlinkimas* (laipsniai)	N = 247	N = 247	N = 51	N = 43	N = 225	N = 180
Vidurkis ± SN	51,8 ± 15,04	31,0 ± 16,10	25,8 ± 12,99	25,2 ± 13,31	29,1 ± 17,21	27,0 ± 16,13
Mediana	50,0	30,0	26,0	27,0	30,0	29,5
Min, maks.	30; 90	0; 81	0; 55	0; 60	0; 85	0; 70

	Pradinė reikšmė ^a	Referencinė reikšmė ^b	2 metai	3 metai	4 metai	5 metai
PLK varginimo dalis**	N = 183	N = 183	N = 34	N = 29	N = 154	N = 123
Vidurkis ± SN	6,5 ± 3,47	3,4 ± 3,30	3,2 ± 3,30	2,7 ± 2,84	2,5 ± 3,01	2,4 ± 2,89
Mediana	6,0	2,0	2,5	1,0	1,0	1,0
Min., maks.	0; 15	0; 14	0; 14	0; 9	0; 12	0; 13
Erekcijos funkcija pagal TEFI	N = 181	N = 183	N = 37	N = 31	N = 167	N = 134
Vidurkis ± SN	23,2 ± 6,47	24,9 ± 6,12	22,9 ± 7,70	22,9 ± 8,13	23,3 ± 7,54	23,6 ± 7,48
Mediana	26,0	27,0	26,0	26,0	27,0	27,0
Min., maks.	2; 30	3; 30	3; 30	1; 30	3; 30	1; 30

^a Pradinė vertė buvo apibūdinama kaip paskutinė vertė, gauta prieš atliekant pirmąją Xiapex injekciją ankstesniojo III fazės tyrimo (t. y., AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 arba AUX-CC-806) metu.

^b Referencinė reikšmė buvo apibūdinama kaip paskutinė po pradinio įvertinimo nustatyta žinoma vertė, gauta ankstesniojo III fazės tyrimo (t. y., AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 arba AUX-CC-806) metu.

* Pastaba: 29 tiriamieji nebuvo įtraukti į šią analizę. 9 tiriamiesiems buvo skiriamas rinkoje esamas Xiapex, 2 tiriamiesiems ne gydamosios paskirties tyrimo (AUX-CC-810) metu buvo įstatytas varpos implantas ir 18 tiriamųjų Peyronie ligai gydyti anksčiau buvo atlikta chirurginė intervencija.

**Pastaba: 22 tiriamieji nebuvo įtraukti į šią analizę. 9 tiriamiesiems buvo skiriamas rinkoje esamas Xiapex, 1 tiriamajam ne gydamosios paskirties tyrimo (AUX-CC-810) metu buvo įstatytas varpos implantas ir 12 tiriamųjų Peyronie ligai gydyti anksčiau buvo atlikta chirurginė intervencija.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti Peyronie ligos gydymo Xiapex tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pavartojus vienkartinę 0,58 mg Xiapex dozę 16 pacientų, kuriems buvo diagnozuota Dupuytrenio kontraktūra, arba atlikus dvi iš eilės 0,58 mg Xiapex injekcijas į tą pačią plauštelę 12 pacientų, kuriems buvo diagnozuota Dupuytrenio kontraktūra, praėjus nuo 5 minučių iki 30 parų po injekcijos, išmatuojamos Xiapex koncentracijos plazmoje nenustatyta.

Po kiekvieno Xiapex 0,58 mg suleidimo su 24 val. pertrauka į pažeistą vietą, t. y. į varpos plokštelę, 19 Peyronie liga sergančių pacientų, kuriems buvo išmatuojama AUX-I ir AUX-II koncentracija plazmoje (AUX-I ir AUX-II atitinkamai 82 % ir 40 %), medžiagų koncentracijos padidėjimas plazmoje buvo minimalus ir trumpalaikis. Didžiausia individuali AUX-I ir AUX-II koncentracija plazmoje buvo atitinkamai < 29 ng/ml ir < 71 ng/ml. Visa koncentracija plazmoje per 30 minučių po dozės vartojimo buvo žemesnė už išmatuojamas ribas. Po dviejų iš eilės Xiapex injekcijų, atliktų su 24 val. pertrauka, kaupimosi požymių nenustatyta. Praėjus 15 minučių po plokštelės modeliavimo 3-ą dieną (t. y. praėjus 24 val. po 2-os injekcijos 2-ą dieną), nė vienam pacientui nebuvo plazmoje išmatuojamos koncentracijos.

Pasiskirstymas

Klinikinių tyrimų, kurių metu Xiapex buvo lokaliai suleistas į delno aponeurozės sukietėjimą arba Peyronie plokštelę, duomenų apie sisteminį toksinį poveikį iki šiol negauta.

Biotransformacija

Xiapex nėra citochromo P450 ar kitų vaistinių preparatų metabolizmą veikiančių fermentų substratas bei nesitikima veikliųjų metabolitų atsiradimo, todėl metabolizmo tyrimų neatlikta.

Eliminacija

Oficialių eliminacijos tyrimų neatlikta. Pacientams, kuriems yra Dupuytren kontraktūra, suleidus vienkartinę Xiapex dozę, išmatuojamos sisteminės Xiapex ekspozicijos nebūna; pacientams, kurie serga Peyronie liga, Xiapex ekspozicija būna tik minimali ir trumpalaikė.

Speciali populiacija

Dozės keisti nebūtina nei vienos specialios grupės pacientams, pavyzdžiui: senyviems, sergantiesiems inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimu, atsižvelgiant į lytį ar rasę.

Vaikų populiacija

Xiapex tyrimų su 0-18 metų vaikais ir paaugliais neatlikta, todėl duomenų apie farmakokinetiką nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Vienkartinę dozių fazės arba 61 dienos kartotinių dozių fazės (3 kartus per savaitę kas 3 savaites 3 ciklus) tyrimė, tiriant kolagenazės *clostridium histolyticum* vartojimą į veną šunims, ekspozicijai esant lygiai arba mažesnei už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui pagal mg/m^2 , sisteminio toksinio poveikio požymių nenustatyta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Leidžiant Xiapex į veną kas antrą parą žiurkių patinams ir patelėms prieš poravimąsi, poravimosi ir implantacijos metu, vartojant iki 0,13 mg dozes į veną (maždaug 11 kartų didesnes už dozę žmogui, apskaičiavus mg/m^2), poveikio rudos ciklui, pernašai kiaušintakiuose, implantacijai bei vystymuisi prieš implantaciją ir (arba) lytiniam potraukiui ar spermatozoidų brendimui antiseklidyje nepastebėta. Nepageidaujamų reakcijų ankstyvajam žiurkių embriono vystymuisi nenustatyta (rodo, kad nėra teratogeninio poveikio). Šio tyrimo metu nei viena dozė nesukėlė sisteminio toksinio poveikio.

Mutageninis poveikis

Kolagenazė *clostridium histolyticum* neturėjo mutageninio poveikio *Salmonella typhimurium* (AMES) tyrimo metu ir neturėjo klastogeninio poveikio *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimo metu bei *in vitro* žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų tyrimo metu.

Kancerogeninis poveikis

Standartinių dviejų metų Xiapex biologinių tyrimų su graužikais neatlikta. Todėl kancerogeninė rizika nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Sacharozė

Trometamolis

Vandenilio chlorido rūgštis 2,4 % (svoris/svoryje) (pH koregavimui)

Tirpiklis

Kalcio chloridas dihidratas

Natrio chloridas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje, negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruoštą vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti nedelsiant. Paruoštą Xiapex prieš vartojimą galima laikyti kambario aplinkos temperatūroje (20°C-25°C) ne ilgiau kaip vieną valandą arba šaldytuve (2°C-8°C) ne ilgiau kaip 4 valandas. Šaldytuve laikytą paruoštą tirpalą maždaug 15 minučių prieš vartojimą reikia palaikyti kambario aplinkos temperatūroje (20°C-25°C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C-8°C).
Negalima užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Xiapex milteliai tiekiami skaidraus stiklo (3 ml, I tipo stiklo) flakonuose su gumos kamščiu, aliuminio plomba ir nuplėšiamu plastiko (polipropileno) dangteliu.

Tirpiklis: tiekiamas 3 ml tirpalo skaidraus stiklo (5 ml, I tipo stiklo) flakonuose su gumos kamščiu, aliuminio plomba ir nuplėšiamu plastiko (polipropileno) dangteliu.

Pakuotėje yra 1 miltelių flakonas ir 1 tirpiklio flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo ir tvarkymo instrukcija

Paruošimas: ruošimo procedūra

Flakonas su Xiapex doze ir flakonas su tirpiklio injekciniam tirpalui doze turi būti laikomi šaldytuve. Prieš vartojimą Xiapex flakonas ir tirpiklio injekciniam tirpalui flakonas turi būti išimti iš šaldytuvo ir palaikyti kambario temperatūroje ne trumpiau kaip 15 minučių, bet ne ilgiau kaip 60 minučių. Kiekvieną Xiapex flakoną ir sterilų tirpiklį ruošimui reikia naudoti tik vienai injekcijai. Jei apsilankymo pas gydytoją metu reikia gydyti du tos pačios plaštakos aponeurozės sukietėjimus, kiekvienam ruošimui ir injekcijai reikia naudoti atskirus flakonus ir švirkštus.

Laikantis aseptikos reikalavimų, turi būti vykdoma nurodyta ruošimo procedūra.

1. Dupuytren kontraktūra: reikia nustatyti sąnarį, kuris bus gydomas (MF ar PIP), nes ruošimui reikalingas tirpiklio kiekis priklauso nuo sąnario grupės (injekcijai PIP sąnario srityje reikia mažesnio tirpalo kiekio).
Peyronie liga: reikia nustatyti gydomą sritį ir pažymėti ją chirurginiu žymekliu ant varpos erekcijos būsenoje.
2. Nuo abiejų flakonų reikia nuplėšti nuplėšiamus plastiko dangtelius. Steriliu alkoholiu suvilgytu tamponėliu (kitų antiseptikų naudoti negalima) reikia nuvalyti flakono su Xiapex ir flakono su tirpikliu guminį kamštį.

3. Ruošimui būtina naudoti tik kartu tiekiamą tirpiklį. Jo sudėtyje yra kalcio, būtino Xiapex aktyvumui. Naudodami sterilų švirkštą, sugraduotą kas 0,01 ml, ištraukti reikiamą kiekį kartu tiekiamo tirpiklio, kad perneštumėte:

14 lentelė. Kiekiai, kurių reikia vartojant

Gydoma sritis	Tirpiklio kiekis, kurio reikia preparatui paruošti	Tirpalo kiekis, kurį reikia suleisti, kad būtų suvartota Xiapex 0,58 mg dozė †
Dupuytren MP sąnariai	0,39 ml	0,25 ml
Dupuytren PIP sąnariai	0,31 ml	0,20 ml
Peyronie plokštelė	0,39 ml	0,25 ml

† Pastaba. Tirpalo kiekis, kurį reikia suleisti, kad būtų suvartota 0,58 mg dozė, yra mažesnis nei tirpiklio kiekis, kurio reikia vaistiniam preparatui paruošti.

4. Reikia lėtai suleisti tirpiklį į flakono su liofilizuotais Xiapex milteliais vidų (ant vidinės sienelės). Flakono su tirpalu apversti ar kratyti negalima. Reikia lėtai pasukti flakoną su tirpalu, kad visi liofilizuoti milteliai atsidurtų tirpale. Po to naudotas švirkštas ir adata ištraukiami ir išmetami.
5. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra kietų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Paruoštas Xiapex tirpalas turi būti skaidrus. Tirpalo, kuriame yra dalelių, drumsto arba pakitusios spalvos tirpalo švirkšti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/671/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. vasario 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. sausio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveicarija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad visi gydytojai, kurie planuoja skirti/vartoti Xiapex, būtų tinkamai apmokyti, kaip teisingai vartoti vaistinį preparatą, ir turėtų Dupuytren kontraktūros bei Peyronie ligos diagnozavimo ir gydymo patirties.

Registruotojas, suderinęs su kompetentingomis institucijomis valstybėse narėse, prieš įdiegdamas vaistinį preparatą į rinką, turi įgyvendinti gydytojams skirtą švietimo programą, kuria siekiama užtikrinti tinkamą injekcijų panaudojimą, siekiant sumažinti su injekcija susijusių nepageidaujamų reiškinių atsiradimą bei informuoti apie numatomą ir galimą riziką, susijusią su gydymu.

Gydytojams skirtoje švietimo programoje turi būti šios pagrindinės dalys:

- injekcijos metodika ir dozavimo intervalas;
- reikiamo tirpiklio kiekio ruošimui ir injekcinio tirpalo kiekio suleidžiamo metakarpofalanginių (MF) ir proksimalinių tarpfalanginių (PIP) sąnarių pažeidimo, esant Dupuytren kontraktūrai bei Peyronie ligos plokštei, gydymui, skirtumai;
- sunkių imuninių reakcijų, įskaitant anafilaksiją, atpažinimas ir gydymas;
- informacija apie kraujavimo riziką pacientams, kuriems yra kraujo krešėjimo sutrikimų, įskaitant tuos, kuriems kartu taikomas gydymas antikoaguliantais;
- informacija apie galimą kryžminės reakcijos matrikso metaloproteinazėms (MMP), įskaitant skeleto raumenų sindromo ir autoimuninių sutrikimų pasunkėjimo ar atsiradimo, riziką;
- priminimas apie būtinybę pranešti apie nepageidaujamus reiškinius, įskaitant vaistinio preparato vartojimo klaidas;
- būtinybė informuoti pacientą apie su gydymu susijusius požymius bei simptomus ir kada kreiptis į sveikatos priežiūros paslaugų teikėjus;
- preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis pacientui.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Nereikia.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė, kurioje yra 1 flakonas su milteliais ir 1 tirpiklio flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xiapex 0,9 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Clostridium histolyticum kolagenazė

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename miltelių flakone yra 0,9 mg *clostridium histolyticum* kolagenazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai. Sudėtyje yra sacharozės, trometamolio, vandenilio chlorido rūgšties.
Tirpiklis. Sudėtyje yra kalcio chlorido dihidrato, natrio chlorido, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
1 miltelių flakonas
1 tirpiklio flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪLAS (-AI)

Vartoti tik į pažeistą vietą.

Prieš vartojimą paruošti reikiamame kiekyje tirpiklio.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vienkartinio vartojimo preparatas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/671/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Xiapex miltelių flakono etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Xiapex 0,9 mg injekciniai milteliai
Clostridium histolyticum kolagenazė
Vartoti į pažeistą vietą.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Xiapex tirpiklio flakono etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Xiapex tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 ml

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistruotas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Xiapex 0,9 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Clostridium histolyticum kolagenazė

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradedant Jums leisti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xiapex ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Xiapex
3. Kaip vartoti Xiapex
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xiapex
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xiapex ir kam jis vartojamas

Xiapex vartojamas dviem būklėms gydyti: **Diupitreno (Dupuytren) kontraktūrai** suaugusiems pacientams su apčiuopiamu aponeurozės sukietėjimu ir **Peirono (Peyronie) ligai** suaugusiems vyrams.

Dupuytren kontraktūra

Tai yra liga, dėl kurios būna sulenktas (-i) rankos pirštas (-ai). Šis sulenkimas vadinamas kontraktūra ir pasireiškia dėl nenormalaus po oda esančios aponeurozės, kurios sudėtyje yra kolageno, sukietėjimo formavimosi. Daugeliui žmonių dėl kontraktūros būna labai sunku atlikti kasdienes užduotis, pavyzdžiui, vairuoti, paspausti ranką, sportuoti, atidaryti stiklainį, spausdinti arba laikyti daiktus.

Peyronie liga

Tai yra būklė, kai suaugusiems vyrams ant varpos yra juntama „plokštelė“ ir išlinkimas. Sergant šia liga, gali pakisti varpos forma erekcijos būsenoje dėl susiformavusio nenormalaus randinio audinio, vadinamo plokštele, elastingose varpos skaidulose. Plokštelė gali trukdyti erekcijai, nes plokštelė nesitempia tiek, kiek likusi varpos dalis. Peyronie liga sergančių vyrų varpa erekcijos metu gali būti kreiva ar išlenkta.

Veiklioji Xiapex medžiaga yra natūrali *clostridium histolyticum* kolagenazė, ši kolagenazė gaminama naudojant mikroorganizmą *Clostridium histolyticum*. Į piršto / plaštakos aponeurozės sukietėjimą arba varpos plokštelę gydytojo suleistas Xiapex ardo aponeurozės sukietėjimą arba plokštelėje esantį kolageną.

Sergant Dupuytren liga, Xiapex ardo kolageną, kuris sudaro aponeurozės sukietėjimą, ir tokiu būdu visiškai arba iš dalies atpalaiduoja kontraktūrą ir leidžia ištiesti pirštą (-us).

Sergant Peyronie liga, Xiapex ardo kolageną plokštelėje, dėl kurio Jūsų varpa erekcijos metu būna išlinkusi, dėl to prieš tai buvusi išlenkta varpa erekcijos metu gali tapti tiesesnę ir Jus liga gali varginti mažiau. Pasiektas kreivumo sumažėjimas individualiais atvejais gali skirtis.

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Xiapex

Xiapex Jums leisti negalima:

- jeigu yra alergija *clostridium histolyticum* kolagenazei arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Pakuotės turinys ir kita informacija“);

- sergant Peyronie liga, jeigu plokštelės gydymas apima kanalą (vadinamą šlaple), kuriuo teka šlapimas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš Jums leidžiant Xiapex.

Alerginės reakcijos

Pacientams, kuriems leidžiamas Xiapex, gali pasireikšti sunkių alerginių reakcijų, nes jo sudėtyje yra žmogaus organizmui svetimų baltymų.

Jeigu po Xiapex injekcijos pasireiškė bet kuris iš šių alerginės reakcijos simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- dilgėlinė;
- patinęs veidas;
- sutrikęs kvėpavimas;
- krūtinės skausmas.

Sunkių alerginių reakcijų ar skeleto raumenų sindromo atsiradimo galimybės po Xiapex kartotinio pavartojimo atmesti negalima. Skeleto raumenų sindromo simptomai gali būti sąnarių ar raumenų skausmas, pečių sąstingis, rankos patinimas, delnų fibrozė ir sausgyslės sustorėjimo ar mazgelių formavimasis. Jeigu pastebėjote tokius simptomus, turite pasakyti gydytojui.

Prieš pradėdant vartoti šį vaistą, įsitikinkite, kad Jūsų gydytojas žino:

- jeigu Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į ankstesnę Xiapex injekciją;
- jeigu anksčiau buvo kraujo krešėjimo sutrikimų arba vartojote vaistų, kurie padeda palaikyti normalų kraujo krešėjimą (vadinami antikoaguliantais);
- jeigu šiuo metu vartojate kokių nors antikoagulantų, Xiapex vartoti negalima dar 7 paras po paskutiniosios antikoagulianto dozės. Vienintelė išimtis yra mažesnės nei 150 mg acetilsalicilo rūgšties paros dozė (medžiaga, kurios yra daugelyje kraujo krešėjimą mažinančių vaistų), kurią vartoti galima.

Jeigu Jums gydoma Dupuytren kontraktūra

Šį vaistą gydytojas gali suleisti tik į deino aponeurozės sukietėjimą. Gydytojas imsis atsargumo priemonių, kad vaisto nesuleistų į sausgysles, nervus ar kraujagysles. Klaidingai suleidus vaisto į sausgysles, nervus ar kraujagysles, gali pasireikšti kraujavimas arba šių struktūrų pažeidimas ar trauma. Jeigu gydomas aponeurozės sukietėjimas yra prilipęs prie odos, yra didesnė odos įtrūkimo ar įplyšimo rizika piršto ištiesinimo procedūros po Xiapex injekcijos metu.

Dėl sunkių sužalojimų, pvz., pirštų nekrozės arba lūžio, galima netekti piršto arba jo dalių. Prieš pradėdant piršto manipuliavimo procedūrą pasakykite gydytojui, jeigu turite kaulų sutrikimų, pvz., sergate osteopenija arba osteoporoze. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu po gydymo nerimą kelia didėjantis skausmas ar kiti pirštuose juntami simptomai.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums anksčiau buvo leistas Xiapex arba manote, kad Jums reikėtų leisti Xiapex būklei, vadinamai Peyronie liga, gydyti. Ši būklė veikia suaugusius vyrus, kuriems ant varpos yra juntama „plokštelė“ ir kuriems erekcijos metu varpa būna išlinkusi.

Jeigu Jums gydoma Peyronie liga

Šį vaistą gydytojas gali suleisti tik į varpos plokštelę.

Varpos lūžis (akytūkūnio baltyminio apvalkalo plyšimas) arba kitas sunkus varpos sužalojimas

Jums suleidus Xiapex, gali būti pažeisti varpos kanalėliai, vadinami akytkūniu. Po gydymo Xiapex erekcijos metu vienas iš šių kanalėlių gali trūkti. Tai vadinama akytkūnio plyšimu arba varpos lūžiu.

Po gydymo Xiapex taip pat gali trūkti varpos kraujagyslės, dėl to po oda gali kauptis kraujas (tai vadinama hematoma).

Varpos lūžio (aktykūnio baltyminio apvalkalo plyšimo) arba kito sunkaus varpos sužalojimo simptomai gali būti:

- varpos „trakstelėjimo“ garsas ar pojūtis erekcijos metu;
- staigus gebėjimo išlaikyti erekciją netekimas;
- varpos skausmas;
- violetinės kraujosruvos ir varpos patinimas;
- pasunkėjęs šlapinimasis arba kraujas šlapime.

Jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų varpos lūžio arba kito sunkaus varpos sužalojimo simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes gali prireikti chirurginės intervencijos.

Negalima turėti lytinių santykių ar kitos lytinės veiklos mažiausiai 4 savaites po gydymo Xiapex ciklo antrosios injekcijos ir kai bus praėjęs visas skausmas ir patinimas, būkite atsargūs vėl užsiimdami lytine veikla.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums anksčiau buvo leistas Xiapex arba manote, kad Jums reikėtų leisti Xiapex būklei, vadinamai Dupuytren kontraktūra, gydyti. Esant šiai būklei, delno audiniuose susidaro sukietajimas, dėl kurio vienas ar keli pirštai užsilenkia link delno taip, kad jų negalima ištiesinti.

Vaikams ir paaugliams

Xiapex nėra skirtas 0-18 metų vaikams ir paaugliams Dupuytren kontraktūrai ar Peyronie ligai gydyti.

Kiti vaistai ir Xiapex

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Tarp jų yra vaistai, kurie padeda palaikyti normalų kraujo krešėjimą (vadinamų antikoaguliantais), antrachinonų darinius, kai kuriuos antibiotikus (tetraciklinus ir antraciklinus/antrachinolonus) infekcinėms ligoms gydyti. Žinomos sąveikos tarp kartu vartojamų vaistų, skirtų erekcijos sutrikimui gydyti, ir gydymo Xiapex nėra.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Dupuytren kontraktūra

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, marote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Xiapex vartojimo nėštumo metu patirties nėra, todėl Xiapex nėštumo metu vartoti nerekomenduojama, o gydymą reikia atidėti, kol nėštumas baigsis.

Xiapex vartojimo žindančioms moterims patirties nėra, todėl Xiapex žindymo metu vartoti nerekomenduojama.

Peyronie liga

Ši būklė moterims nepasireiškia.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu Jums iš karto po Xiapex injekcijos pasireiškė svaigulys, nutirpimas arba jutimų pokyčiai bei galvos skausmas, turite vengti pavojingos veiklos, pavyzdžiui, nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų tol, kol šis poveikis nepraeis arba kol tai daryti leis gydytojas.

Patinimas ir skausmas gali sutrikdyti veiklą gydoma ranka, sergant Dupuytren liga.

Xiapex sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip leidžiamas Xiapex

Jums gydymą skirti leidžiama tik gydytojams, tinkamai apmokytiems teisingai vartoti Xiapex ir turintiems Dupuytrenio arba Peyronie ligos gydymo patirties.

Xiapex Jums bus leidžiamas tiesiai į sritį, dėl kurios Jūsų pirštas / varpa išlinksta (injekcija į pažeistą vietą). Gydytojas suleis visas Xiapex injekcijas.

Rekomenduojama Jums paskirto vaisto dozė yra 0,58 mg.

Dupuytren kontraktūra

Suleidžiamo tirpalo kiekis priklauso nuo gydomo sąnario. Gydytojas atidžiai nustatys vietą, kurioje geriausia pasiekti aponeurozės sukietėjimą ir į jį suleis vaistą.

Po injekcijos gydytojas sutvarstys ranką. Vieną dieną turėsite riboti gydomo piršto judesius, o neretai pacientams neleidžiama patiems ištiesti pirštų. Nelenkite ir netieskite rankos, į kurią suleista vaisto, pirštų, kol tai padaryti leis gydytojas. Niekada nemėginkite patys suardyti aponeurozės sukietėjimo, į kurį suleista vaisto. Laikykite kiek galite aukščiau pakeltą plaštaką dar vieną parą po pirštų ištiesinimo procedūros.

Gydytojas nurodys atvykti pakartotinai praėjus maždaug 24-72 valandoms po injekcijos, kad pamėgintų ištiesinti Jūsų pirštą. Ištiesinęs pirštą, gydytojas uždės įtvarą, kurį teks dėvėti miego metu iki 4 mėnesių.

Jeigu stebėjimo apsilankymo pas gydytoją metu vis tiek negalite ištiesti piršto, gydytojas skirs papildomą gydymą Xiapex, kurio galima suleisti praėjus maždaug 4 savaitėms po pirmosios injekcijos. Injekcijas ir piršto ištiesinimo procedūras vienam aponeurozės sukietėjimui galima kartoti ne daugiau kaip 3 kartus maždaug kas 4 savaites. Apsilankymo pas gydytoją metu galima atlikti injekcijas į ne daugiau kaip du aponeurozės sukietėjimus arba du susijusius sąnarius toje pačioje plaštakoje. Jeigu dėl ligos yra susiformavusios daugybinės kontraktūros, papildomus aponeurozės sukietėjimus galima gydyti kitų apsilankymų pas gydytoją metu, darant maždaug 4 savaitių pertrauką, gydytojo nustatyta tvarka.

Būtinai paklauskite gydytojo, kada po gydymo Xiapex bus galima atnaujinti įprastą veiklą. Rekomenduojama vengti sunkaus darbo pirštu, kol gydytojas nurodys papildomai. Gydytojas gali rekomenduoti keletą mėnesių kelis kartus per parą atlikti piršto sulenkimo ir ištiesimo pratimų serijas. Klinikinių Xiapex tyrimų patirtis šiuo metu apsiriboja ne daugiau kaip 3 injekcijomis į aponeurozės sukietėjimą ir iš viso ne daugiau kaip 8 injekcijomis į plaštaką.

Peyronie liga

Xiapex gydytojas suleis į plokštelę, dėl kurios išlinksta Jūsų varpa.

- Xiapex skiriamas kaip dalis gydymo ciklo. Kiekvieno gydymo ciklo metu Jums skirs vieną Xiapex injekciją, po to kitą dieną (po 1-3 dienų) Jums skirs antrąją Xiapex injekciją.
- Po kiekvienos Xiapex injekcijos Jūsų varpą gali apvynioti tvarsčiu. Gydytojas pasakys, kada tvarsčių bus galima nuimti.
- Praėjus vienai-trims dienoms po antrosios gydymo ciklo Xiapex injekcijos, Jums reikės vėl apsilankyti pas gydytoją, kad parodytų, kaip rankomis atlikti procedūrą, kuri padės ištempti ir ištiesinti varpą. Gydytojas pasakys, kada reikės apsilankyti.
- Gydytojas Jums parodys, kaip reikia teisingai atsargiai tempti ir tiesinti varpą. Daugiau informacijos rasite „Instrukcija, kaip atsargiai tempti varpą“ ir „Instrukcija, kaip atsargiai tiesinti varpą“ pakuotės lapelio pabaigoje.
- **Turite atsargiai tempti varpą tik tada, kai nėra erekcijos.** Po kiekvieno gydymo ciklo turite atsargiai tempti varpą 3 kartus per parą 6 savaites.
- **Turite atsargiai tiesinti varpą tik tada, kai yra erekcija ne dėl lytinės veiklos (savaiminė erekcija).** Po kiekvieno gydymo ciklo turite atsargiai tiesinti varpą 1 kartą per parą 6 savaites.
- Gydytojas pasakys, kada po kiekvieno gydymo ciklo vėl galima užsiimti lytine veikla.
- Gydytojas taip pat Jums pasakys, kada reikės vėl apsilankyti, jeigu reikės daugiau gydymo

ciklą.

Klinikinių Xiapex tyrimų patirtis šiuo metu apsiriboja keturiais gydymo ciklais, kurių metu galima skirti iš viso ne daugiau kaip 8 injekcijas į išlinkimą sukeliančią plokštelę.

Jeigu yra sunkumų tempiant ar tiesinant varpą arba yra skausmas ar kitų problemų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Ką daryti suleidus per didelę Xiapex dozę?

Šį vaistą suleis gydytojas, taigi tikimybė, kad bus suleista netinkama dozė, yra labai menka. Jeigu gydytojas suleidžia didesnę už rekomenduojamą dozę, gali pasireikšti galimas šalutinis poveikis, kuris išvardytas 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginė reakcija

Sunki alerginė reakcija nustatyta nedažnai (1 atvejis). Jeigu atsirado sunkios alerginės reakcijos požymių ar simptomų, pavyzdžiui, išplitęs paraudimas ar išbėrimas, patinimas, gerklės veržimas arba kvėpavimo pasunkėjimas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jeigu žinote, kad anksčiau pasireiškė alerginė reakcija pavartojus kolagenazės ar kitų vaisto sudėtyje esančių medžiagų, **Xiapex leisti negalima**.

Dupuytren kontraktūra

Šalutinis poveikis, kuris pasireiškė klinikinių tyrimų metu, dažniausiai buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir pasireiškė lokaliai gydomoje rankoje.

Kiekvieno apsilankymo pas gydytoją metu suleidžiant Xiapex į ne daugiau kaip du aponeurozės sukietėjimus arba sąnarius, pasireiškė išvardytas šalutinis poveikis:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, kraujavimas, skausmas, patinimas, skausmingumas ir mėlynės.
- Rankos niežulys.
- Plaštakos, riešo ar rankos skausmo jautimas.
- Limfmazgių alkūnės srityje arba pažastyje patinimas ar padidėjimas.
- Plaštakos ar rankos patinimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, skausmas, šilumos jautimas, patinimas, pūslių atsiradimas, odos paraudimas ir (arba) odos išbėrimas.
- Odos žaizda injekcijos vietoje.
- Odos žaizda, kraujo pūslelė.
- Limfmazgių alkūnės srityje arba pažastyje skausmingumas.
- Sąnarių patinimas ir skausmas.
- Deginimo jautimas, dalinis jutimų išnykimas, dilgčiojimo ir adatos bado jautimas arba nutirpimas.
- Galvos svaigimas, galvos skausmas, pykinimas.
- Prakaitavimo sustiprėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Sausgyslės plyšimas, raiščio sužalojimas.
- Mažas trombocitų kiekis.
- Akių vokų patinimas.
- Alerginė reakcija.
- Lėtinis skausmas.
- Galūnės diskomfortas, sužalojimas, paralyžius.
- Drebulys (drebėjimas), padidėjęs jautrumas stimulams.
- Apalpinimas.
- Vėmimas, viduriavimas, viršutinės pilvo dalies skausmas.
- Išbėrimas, egzema.
- Sąnarių sąstingis, girgždėjimas.
- Raumenų spazmas, raumenų silpnumas, skeleto raumenų sąstingis arba diskomfortas.
- Kirkšnies, pečių, krūtinės ląstos ar kaklo skausmo jautimas.
- Patinimas.
- Karščiavimas, bendras skausmas, diskomfortas, nuovargis, karščio jautimas, bendras negalavimas, į gripą panaši liga.
- Gydomų pirštų šalčio netoleravimas.
- Reakcijos injekcijos vietoje, įskaitant odos lupimąsi, odos spalvos pokytį, infekciją, skausmą, odos veržimą, nutirpimą, dirginimą ar mazgelius, šašą, žaizdą.
- Kepenų fermentų suaktyvėjimas.
- Susijaudinimas, orientacijos sutrikimas, dirglumas, neramumas, negalėjimas miegoti.
- Dusulys, hiperventiliacija.
- Limfmazgių uždegimas (limfadenitas), limfagyslių uždegimas (limfangitas), kuris pasireiškia odos paraudimu su skausmingais, šiltais iškilimais, paprastai susijusiais su daugybinio limfmazgių paraudimu ir padidėjimu.

Nežinomo dažnio šalutinis poveikis

- Piršto lūžis.
- Piršto arba piršto dalių praradimas.

Peyronie liga

Varpos lūžis (akytkūnio baltyminio apvalkalo plyšimas) arba kitas sunkus varpos sužalojimas
Varpos lūžis (akytkūnio baltyminio apvalkalo plyšimas) arba kitas sunkus varpos sužalojimas pasireiškė nedažnai.

Jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų varpos lūžio arba kito sunkaus varpos sužalojimo simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją: varpos „trakstelėjimo“ garsas ar pojūtis erekcijos metu, staigus gebėjimo išlaikyti erekciją netekimas, varpos skausmas, violetinės varpos kraujosruvos ir patinimas, pasunkėjęs šlapinimasis arba kraujas šlapime, kraujo kaupimasis po oda injekcijos vietoje.

Didžioji dalis klinikinių tyrimų metu pasireiškusio šalutinio poveikio buvo nesunkus arba vidutinio sunkumo ir išnyko per 2 savaites po injekcijos.

Vartojant Xiapex, nustatytas toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- varpos kraujosruvos ar patinimas ir varpos skausmas;
- negausus kraujo kaupimasis po oda injekcijos vietoje.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- reakcijos injekcijos vietoje, pvz., pūslelė, patinimas, niežulys arba kieta, iškilusi sritis po oda;
- skausmas injekcijos vietoje ir virš varpos;
- varpos pūslelė arba paraudimas / spalvos pokytis;
- lytinių organų niežulys;

- skausminga erekcija, skausmingas lytinis aktas ir sutrikusi erekcija.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- limfmazgių skausmas ir patinę limfmazgiai;
- padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- greitas širdies plakimas;
- spengimas ausyse;
- pilvo patinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- karščio jautumas;
- išbėrimas injekcijos vietoje;
- karščiavimas;
- silpnumas;
- šaltkrėtis;
- į gripą panaši liga;
- skysčio iš varpos pūslelės išleidimas;
- jautrumas;
- alerginė reakcija;
- grybelinė odos infekcija;
- infekcija;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- odos sužeidimas;
- atvira žaizda;
- kraujo kaupimasis aplink kapšelio kraujagysles;
- sąnario sužalojimas;
- „trakstelėjimo“ garsas / pojūtis, rodantis varpos lūžimą;
- padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje;
- padidėjęs kraujospūdis;
- skysčių susilaikymas;
- nugaros skausmas;
- kirkšnies skausmas ir diskomfortas;
- sustorėjimas greta raiščio ties varpos pagrindu;
- jautrumas raištyje ties varpos pagrindu;
- galvos skausmas;
- svaigulys;
- nemalonūs skonis;
- nenormalus jautumas;
- deginimo pojūtis;
- padidėjęs / sumažėjęs jautrumas jutimų stimulams;
- neįprasti sapnai;
- depresija;
- lytinių santykių vengimas;
- skausmingas / padažnėjęs šlapinimasis;
- varpos randinis audinys;
- varpos ligos;
- Peyronie ligos pasunkėjimas;
- lytinės funkcijos sutrikimas;
- kapšelio paraudimas, patinimas ir skausmas;
- lytinių organų diskomfortas ir kraujosruvos;
- dubens skausmas;
- sumažėjęs varpos dydis;
- kraujo krešulio susidarymas varpos venoje;
- kosulys;
- mažą sritį apimantis uždegimas;

- naktinis prakaitavimas;
- žaizdelės ant varpos odos;
- odos išbėrimas, sukeliantis paraudimą;
- odos ligos / dirginimas;
- kraujo kaupimasis ne kraujagyslėje;
- kraujosruvos;
- limfagyslių ligos;
- paviršinių venų uždegimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xiapex

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ ir „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C-8°C). Negalima užšaldyti.

Paruoštą vaistą rekomenduojama vartoti nedelsiant. Paruošta Xiapex prieš vartojimą galima laikyti kambario aplinkos temperatūroje (20°C-25°C) ne ilgiau kaip vieną valandą arba šaldytuve (2°C-8°C) ne ilgiau kaip 4 valandas. Šaldytuve laikytą paruoštą tirpalą maždaug 15 minučių prieš vartojimą reikia palaikyti kambario aplinkos temperatūroje (20°C-25°C).

Gydytojas negali vartoti Xiapex, jeigu yra pakitusi paruošto tirpalo spalva arba jame yra dalelių. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, jame negali būti gabalėlių, dribsnių arba dalelių.

Gydytojas pasirūpins Xiapex laikymu, tvarkymu ir sunaikinimu. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xiapex sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra *clostridium histolyticum* kolagenazė. Kiekviename Xiapex flakone yra 0,9 mg *clostridium histolyticum* kolagenazės.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, trometamolis ir vandenilio chlorido rūgštis 2,4 % m/m (pH koreguoti).
- Tirpiklio sudėtyje yra kalcio chlorido dihidrato, natrio chlorido ir injekcinio vandens.

Xiapex išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xiapex yra milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Balti liofilizuoti milteliai tiekiami 3 ml skaidraus I tipo stiklo flakonuose su gumos kamščiu, aliuminio plomba ir nuplėšiamu plastiko dangteliu.

Tirpiklis milteliams ruošti yra skaidrus, bespalvis skystis. 3 ml tirpalas tiekiamas 5 ml skaidraus I tipo stiklo tirpiklio flakonuose su gumos kamščiu, aliuminio plomba ir nuplėšiamu plastiko dangteliu.

Tiekiamos Xiapex pakuotės, kuriose yra 1 Xiapex miltelių flakonas ir 1 tirpiklio flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vartojimo ir tvarkymo instrukcija

Dupuytren kontraktūra

1. Paruošimas: ruošimo procedūra

Flakonas su vienkartinę Xiapex doze ir flakonas su vienkartinę tirpiklio injekciniam tirpalui ruošti doze turi būti laikomi šaldytuve.

1. Prieš vartojimą išimkite flakoną su liofilizuotais Xiapex milteliais ir flakoną su skiedikliu injekciniam tirpalui ruošti iš šaldytuvo ir abu flakonus palaikykite kambario temperatūroje ne trumpiau kaip 15 minučių, bet ne ilgiau kaip 60 minučių. Apžiūrėkite flakoną su Xiapex. Liofilizuoti milteliai turi būti nepaliesi ir baltos spalvos.
2. Nustatykite sąnarį, kuris bus gydomas (delninis piršto [*metacarpophalangeal*, MP] ar proksimalinis savasis piršto [*proximal interphalangeal*, PIP] sąnarys), nes ruošimui reikalingas tirpiklio kiekis priklauso nuo sąnario grupės (injekcijai PIP sąnario srityje reikia mažesnio tirpalo kiekio).
3. Nuo kiekvieno flakono nuplėšus nuplėšiamą dangtelį, laikydamiesi aseptikos reikalavimų, steriliu alkoholiu suvilgytu tamponėliu (kitų antiseptikų naudoti negalima) nuvalykite flakono su Xiapex ir flakono su skiedikliu guminį kamštį ir aplinkinį paviršių.
4. Naudokite tik pateikiamą ruošimui skirtą skiediklį. Skiediklio sudėtyje yra kalcio, būtino Xiapex aktyvumui.
5. Naudodami sterilų kas 0,01 ml graduotą švirkštą su 27 dydžio 12-13 mm adata (kartu netiekiamą), ištraukite kartu **tiesiam skiediklio** reikiamą kiekį:
 - **0,39 ml tirpiklio, leidžiant į MP sąnario pažeidimą sukėlusį aponeurozės suketėjimą, gydant Dupuytren kontraktūrą;**
 - **0,31 ml tirpiklio, leidžiant į PIP sąnario pažeidimą sukėlusį aponeurozės suketėjimą, gydant Dupuytren kontraktūrą.**
6. Lėtai suleiskite skiediklį į abi flakono su liofilizuotais Xiapex milteliais puses. Flakono apversti ar tirpalo krauti negalima. Lėtai pasukite flakoną su tirpalu, kad visi liofilizuoti milteliai atsidurtų tirpale.
7. Paruoštą Xiapex prieš vartojimą galima laikyti kambario aplinkos temperatūroje (20°C-25°C) ne ilgiau kaip vieną valandą arba šaldytuve (2°C-8°C) ne ilgiau kaip 4 valandas. Šaldytuve laikytą paruoštą Xiapex tirpalą maždaug 15 minučių prieš vartojimą reikia palaikyti kambario aplinkos temperatūroje.
8. Išmeskite ruošimui naudotus švirkštą ir adatą bei skiediklio flakoną.
9. Apsilankymo pas gydytoją metu atlikdami dvi injekcijas į tą pačią plaštaką, antrai injekcijai naudokite naują švirkštą ir atskirą paruošto tirpalo flakoną (su 0,58 mg Xiapex). Pakartokite 1-8 veiksmus.

2. Gydomos srities nustatymas

1. Prieš kiekvieną gydymo ciklą nustatykite gydymo sritį taip: nustatykite sąnarį, kuris bus gydomas (metakarpofalanginis [MF] ar proksimalinis tarpfalanginis [PIP] sąnarys), nes ruošimui reikalingas tirpiklio kiekis priklauso nuo sąnario grupės (injekcijai PIP sąnario srityje reikia mažesnio tirpalo kiekio).

3. Injekcijos procedūra

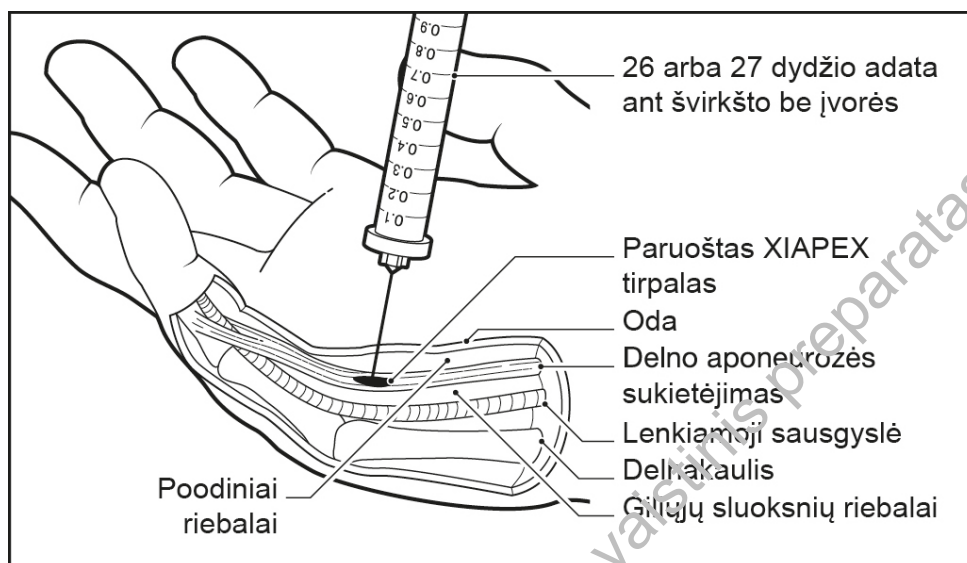
Nerekomenduojama vartoti vietinių anestetikų prieš Xiapex injekciją, nes jie gali trukdyti tinkamai atlikti injekciją.

1. Paruoštas Xiapex tirpalas turi būti skaidrus. Prieš vartodami apžiūrėkite patikrindami, ar nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Jei tirpale yra dalelių, tirpalas yra drumstas arba pakito jo spalva, paruošto tirpalo neleiskite.
2. Nustatykite aponeurozės sukietėjimą, į kurį bus leidžiamas vaistas. Injekcijai parinktoje vietoje turi būti atskirai nuo lenkiamosios sausgyslės apčiuopiamas aponeurozės sukietėjimas ir oda tiesiogiai nepriglugdusi prie aponeurozės sukietėjimo.
3. Apsilankymo pas gydytoją metu atlikdami dvi injekcijas į tą pačią plaštaką, pradėkite nuo pažeisto piršto arčiausiai alkūnės esančioje plaštakos dalyje ir tęskite link stipinkaulio (pvz., nuo penktojo piršto iki smiliaus). Kiekviename piršte pradėkite nuo pažeisto sąnario labiausiai proksimalinėje piršto dalyje ir tęskite distaliau (pvz., nuo MP iki PIP). Atlikdami kiekvieną injekciją, laikykitės 4-10 veiksmų.
4. Nuvalykite odą injekcijos vietoje antiseptiku suvilgytu tamponu ir leiskite nudžiūti.
5. Naudokite naują, specialų sterilų švirkštą (angl. *hubless syringe*, kuriuo galima sušvirkšti mažą vaistinio preparato kiekį, nes jame neatsiranda ertmės tarp stūmoklio ir adatos), sugraduotą kas 0,01 ml su stacionariai pritvirtinta 26 ar 27 dydžio, 12 ar 13 mm adata (kartu netiekiamą), ištraukite reikiamą **kiekį paruošto tirpalo** su 0,58 mg Xiapex doze, būtiną injekcijai:
 - **0,25 ml paruošto Xiapex suleisti į MP sąnario pažeidimą sukėlusį aponeurozės sukietėjimą arba**
 - **0,20 ml paruošto Xiapex suleisti į PIP sąnario pažeidimą sukėlusį aponeurozės sukietėjimą.**
6. Elkitės atsargiai su aponeurozės sukietėjimais, jei jie yra arti PIP lenkiamojo paviršiaus raukšlės. Jeigu vūstinis preparatas leidžiamas į aponeurozės sukietėjimą, susijusį su penktojo rankos piršto (mažojo) PIP sąnariu, leisti reikia atsargiai, kiek galima arčiau rankos piršto raukšlės ir neįdurti giliau kaip per 2-3 mm. Vartojant PIP sąnarių srityje, negalima durti toliau kaip per 4 mm distaliau nuo delninės pirštų raukšlės.
7. Savo nedominuojančia ranka apsaugokite gydomą paciento ranką ir kartu tempkite aponeurozės sukietėjimą. Savo dominuojančia ranka įdurdite adatą į aponeurozės sukietėjimą, tai darykite atsargiai, kad adata liktų aponeurozės sukietėjime. Stenkitės, kad adatos galiukas pilnai neperdurtų aponeurozės sukietėjimo, kad būtų kuo mažesnė Xiapex suleidimo į kitus, ne aponeurozės sukietėjimo audinius tikimybė. Jeigu įdūrus adatą abejojama, ar ji nepateko į lenkiamąją sausgyslę, šiek tiek pasyviai pajudinkite distalinį tarpfalanginį (DIF) sąnarį. Jeigu įtariama, kad adata įdūrta į sausgyslę, arba pacientas pastebi paresteziją, adatą reikia ištraukti ir įdurti į aponeurozės sukietėjimą. Jeigu adata įdūrta tinkamai, injekcijos procedūros metu bus juntamas nedidelis pasipriešinimas. Kaip atlikti injekciją, žr. toliau esančiame 1 paveikslėlyje.
8. Nustačius, kad adata teisingai įdūrta į aponeurozės sukietėjimą, suleiskite maždaug trečdalį dozės.

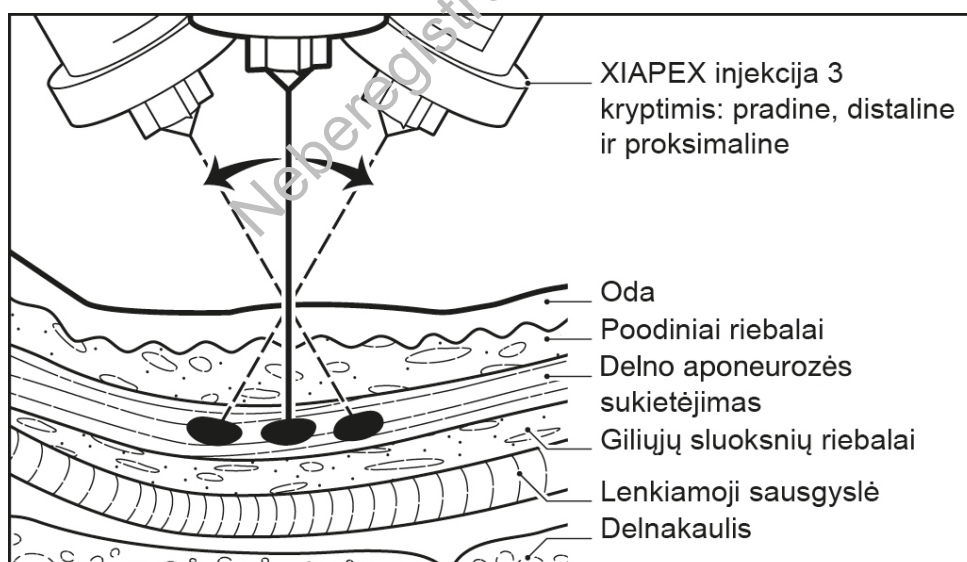
9. Po to visą laiką laikydami adatą po oda, adatos galiuką ištraukite iš aponeurozės sukietėjimo ir pakeiskite kryptį šiek tiek distaliau (maždaug 2-3 mm) pirmosios injekcijos į aponeurozės sukietėjimą ir suleiskite kitą trečdalį dozės.
10. Vėl visą laiką laikydami adatą po oda, adatos galiuką ištraukite iš aponeurozės sukietėjimo, trečią kartą pakeiskite kryptį šiek tiek proksimaliau pirmosios injekcijos (maždaug 2-3 mm) ir suleiskite likusią dozės dalį į aponeurozės sukietėjimą (žr. 2 paveikslėlį).

Toliau esantys 1 ir 2 paveikslėliai skirti tik injekcijos būdui pavaizduoti ir negali būti naudojami tiksliai kurio nors paciento anatomicinės struktūros vietai nustatyti.

1 paveikslėlis. Injekcijos būdo pavaizdavimas.



2 paveikslėlis. Xiapex injekcija į aponeurozės sukietėjimą 3 kryptimis.



11. Apvyniokite gydomą paciento ranką minkštu, dideliu marlės tvarsčiu.
12. Paruošto tirpalo ir tirpiklio likučius po injekcijos išmeskite. Flakone likusio paruošto tirpalo ar tirpiklio laikyti, kaupti ar vartoti dar kartą negalima.

13. Pacientams reikia nurodyti:
- kad nesulenktų arba netiestų rankos, į kurią suleista vaistinio preparato, pirštų, kol bus baigta pirštų ištiesinimo procedūra, kad sumažėtų Xiapex patekimo šalia aponeurozės suketėjimo rizika;
 - kad niekada nemėgintų savarankiškai suardyti aponeurozės suketėjimo, į kurį suleista vaistinio preparato;
 - kad kiek galima ilgiau laikytų pakeltą plaštaką dar vieną parą po pirštų ištiesinimo procedūros;
 - kad iš karto kreiptųsi į gydytoją, jeigu pastebėtų infekcijos požymių (pvz., karščiavimas, šaltnė, didėjantis paraudimas ar edema) arba negalėtų lankstyti pirštų atslūgus patinimui (sausgyslės plyšimo simptomai);
 - kad kitą dieną atvyktų pas gydytoją, praėjus maždaug 24-72 valandoms po kiekvienos injekcijos, rankos, į kurią suleista vaisto, apžiūrai ir galimai piršto ištiesinimo procedūrai, kuri suardyti aponeurozės suketėjimą.

4. Piršto ištiesinimo procedūra

1. Apsilankymo metu praėjus maždaug 24-72 valandoms po injekcijos reikia nustatyti, ar kontraktūra išnyko. Jeigu kontraktūra liko, reikia atlikti pasyvaus piršto ištiesinimo procedūrą ir pabandyti suardyti aponeurozės suketėjimą.
2. Jei gydomi dviejų pažeistų sąnarių aponeurozės suketėjimai, atlikite piršto ištiesinimo procedūrą MP sąnarių pažeidimą sukėlusio aponeurozės suketėjimo vietoje, prieš atlikdami šią procedūrą PIP sąnarių pažeidimą sukėlusio aponeurozės suketėjimo vietoje.
3. Prireikus, piršto ištiesinimo procedūros metu galima taikyti vietinę anesteziją.
4. Laikant sulenktą paciento riešą, tiesiant pirštus, maždaug 10-20 sekundžių taikyti vidutinį tempiamąjį aponeurozės suketėjimo spaudimą. Gydant aponeurozės suketėjimą, susijusį su PIP sąnariu, piršto ištiesinimo procedūrą atlikti laikant MF sąnarių sulenktoje padėtyje.
5. Jeigu po pirmosios piršto ištiesinimo procedūros aponeurozės suketėjimas nesuiro, kas 5-10 minučių galima mėginti suardyti antrą ir trečią kartą. Aponeurozės suketėjimą mėginti suardyti daugiau kaip 3 kartus viename pažeistame sąnaryje nerekomenduojama.
6. Jeigu po 3 bandymų ištiesinti pirštą aponeurozės suketėjimas nesuiro, galima paskirti planinį apsilankymą praėjus maždaug 4 savaitėms po injekcijos. Jeigu kito apsilankymo metu yra išlikęs aponeurozės suketėjimas, galima atlikti papildomą injekciją ir piršto ištiesinimo procedūrą.
7. Po piršto ištiesinimo procedūros (-ų) ir įtvaro uždėjimo (ant maksimaliai ištiesto gydomo sąnario), pacientams reikia nurodyti:
 - nedirbti ranka, į kurią suleista vaisto, kol nebus leista tai daryti;
 - dėvėti įtvarą miegant iki 4 mėnesių;
 - keletą mėnesių kelis kartus per parą atlikti piršto sulenkimo ir ištiesimo pratimų serijas.

Toliau pateikta informacija skirta tik Peyronie liga sergantiems pacientams

Instrukcija, kaip atsargiai tempti varpą

Atsargiai tempkite varpą 3 kartus per parą. Tempkite varpą tik tada, kai ji nėra sukietėjusi (erekcijos būsenoje).

- Vienos rankos pirštais laikykite varpos galą. Kitos rankos pirštais laikykite varpos pagrindą (žr. 3 pav.).
- Atsargiai traukite varpą tolyn nuo kūno, ištempdami ją iki viso ilgio ir palaikykite ištemptą 30 sekundžių.
- Paleiskite varpos galą, kad varpa vėl būtų normalaus ilgio.

3 pav. Pavaizduota, kaip tempti savo varpą

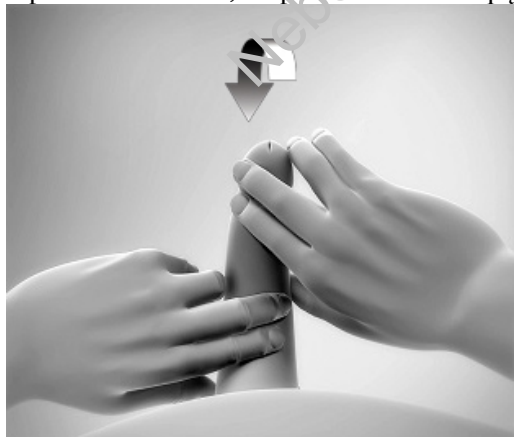


Instrukcija, kaip atsargiai tiesinti varpą

Atsargiai tiesinkite varpą kartą per parą. Atsargiai tiesinkite varpą tik tada, kai yra erekcija ne dėl lytinės veiklos (savaiminė erekcija). Varpos lenkimas neturi kelti skausmo ar diskomforto.

- Viena ranka laikykite varpą. Kita ranka atsargiai lenkite varpą jos išlinkimui priešinga kryptimi (žr. 4 pav.). Laikykite varpą šioje tiesesnėje padėtyje 30 sekundžių, tada paleiskite.

4 pav. Pavaizduota, kaip tiesinti savo varpą



Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vartojimo ir tvarkymo instrukcija

Peyronie liga

1. Paruošimas: ruošimo procedūra

Flakonas su vienkartinę Xiapex doze ir flakonas su vienkartinę tirpiklio injekciniam tirpalui ruošti doze turi būti laikomi šaldytuve.

- a) Prieš vartojimą išimkite flakoną su liofilizuotais Xiapex milteliais ir flakoną su skiedikliu injekciniam tirpalui ruošti iš šaldytuvo ir abu flakonus palaikykite kambario temperatūroje ne trumpiau kaip 15 minučių, bet ne ilgiau kaip 60 minučių. Apžiūrėkite flakoną su Xiapex. Liofilizuoti milteliai turi būti nepaliesiti ir baltos spalvos.
- b) Nuo kiekvieno flakono nuplėšus nuplėšiamą dangtelį, laikydamiesi aseptikos reikalavimų, steriliu alkoholiu suvilgytu tamponėliu (kitų antiseptikų naudoti negalima) nuvalykite flakono su Xiapex ir flakono su skiedikliu guminį kamštį ir aplinkinį paviršių.
- c) Naudokite tik pateikiamą ruošimui skirtą skiediklį. Skiediklio sudėtyje yra kalcio, būtino Xiapex aktyvumui.
- d) Naudodami sterilų kas 0,01 ml graduotą švirkštą su 27 dydžio 12-13 mm adata (kartu netiekiamą), ištraukite kartu tiekiamo skiediklio reikiamą kiekį:

- **0,39 ml tirpiklio, leidžiant į varpos plokštelę, gydant Peyronie ligą**

- e) Lėtai suleiskite skiediklį į abi flakono su liofilizuotais Xiapex milteliais puses. Flakono apversti ar tirpalo kratyti negalima. Lėtai pasukite flakoną su tirpalu, kad visi liofilizuoti milteliai atsidurtų tirpale.
- f) Paruoštą Xiapex prieš vartojimą galima laikyti kambario aplinkos temperatūroje (20°C-25°C) ne ilgiau kaip vieną valandą arba šaldytuve (2°C-8°C) ne ilgiau kaip 4 valandas. Šaldytuve laikytą paruoštą Xiapex tirpalą maždaug 15 minučių prieš vartojimą reikia palaikyti kambario aplinkos temperatūroje.
- g) Išmeskite ruošimui naudotus švirkštą ir adatą bei skiediklio flakoną.

2. Gydomos srities nustatymas

- a) Prieš kiekvieną gydymo ciklą nustatykite gydomą sritį taip:
 - Sukelkite varpos erekciją.
 - Raskite plokštelę varpos išlinkimo didžiausios įgaubos taške (arba pagrindiniame taške).
 - Šią vietą pažymėkite chirurginiu žymekliu. Tai yra plokštelės sritis, į kurią reikia suleisti Xiapex.

3. Injekcijos procedūra

- a) Praskiestas Xiapex tirpalas turi būti skaidrus. Prieš vartodami apžiūrėkite patikrindami, ar nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Jei tirpale yra dalelių, tirpalas yra drumstas arba pakito jo spalva, praskiesto tirpalo neleiskite.
- b) Nuvalykite odą injekcijos vietoje antiseptiku suvilgytu tamponu ir leiskite nudžiūti.
- c) Jei pageidaujama, vartokite vietinį anestetiką.

- d) Naudokite naują švirkštą (angl. *hubless syringe*, kuriuo galima sušvirkšti mažą vaistinio preparato kiekį, nes jame neatsiranda ertmės tarp stūmoklio ir adatos), sugraduotą kas 0,01 ml su stacionariai pritvirtinta 27 dydžio, 12 ar 13 mm adata (kartu netiekama), ištraukite 0,25 ml **paruošto tirpalo** (su 0,58 mg Xiapex doze).
- e) Prieš leidžiant Xiapex, varpa turi būti suglebusioje būsenoje. Įveskite adatos galą į gydomos plokštelės šoną, lygiuodami su didžiosios įgaubos tašku. Nukreipkite adatą taip, kad ji įeitų į plokštelę iš šono, o NE būtų nukreipta žemyn ar statmenai varpos akytkūniui.
- f) Įveskite ir stumkite adatą skersai plokštelės pločio, link priešingos plokštelės pusės, neveddami adatos per visą plokštelę. Tinkama adatos padėtis patikrinama ir patvirtinama, atidžiai stebint pasipriešinimą minimaliam švirkšto stūmoklio spaudimui.
- g) Įvedus adatos galą į plokštelę, pradėkite injekciją, išlaikydami pastovų spaudimą, kad vaistas išlėtų būtų suleistas į plokštelę. Lėtai ištraukite adatą taip, kad visa adatoje buvusi dozė liktų plokštelėje. Jei plokštelė yra tik kelių milimetrų pločio, švirkšto ištraukimo atstumas gali būti labai mažas. Tikslas – visada suleisti visą dozę į plokštelę.
- h) Ištraukę visą adatą, švelniai paspauskite injekcijos vietoje. Jei reikia, uždekite tvarstį.
- i) Paruošto tirpalo ir skiediklio likučius po injekcijos išmeskite. Flakone likusio paruošto tirpalo ar skiediklio laikyti, kaupti ar vartoti dar kartą negalima.
- j) Antrąją kiekvieno gydymo ciklo injekciją reikia atlikti maždaug 2-3 mm atstumu nuo pirmosios injekcijos.

4. Varpos modeliavimo procedūra

Varpos modeliavimas padeda sumažinti nenormalų varpos išlinkimą ir ištiesinti varpos kūną. Apsilankymo metu, praėjus 1-3 dienoms po kiekvieno gydymo ciklo antrosios injekcijos, atlikite varpos modeliavimo procedūrą (kaip aprašyta toliau) varpai esant suglebusioje būsenoje ir ištempkite plokštelę, kuri buvo suardyta suleidus Xiapex:

- Prireikus, prieš modeliuojant galima taikyti vietinę anesteziją.
- Mūvėdamas pirštines gydytojas turi suimti plokštelę arba sukietėjusią suglebusios varpos dalį maždaug 1 cm proksimaliai ir distaliai nuo injekcijos vietos. Reikia vengti tiesiogiai spausti injekcijos vietą.
- Gydomą plokštelę naudodami kaip atramos tašką, abiem plaštakomis tvirtai ir nepertraukiamai spauskite plokštelę, kad ją pailgintumėte ir ištemptumėte. Tikslas – palaipsniui išlenkti varpą į priešingą nei nenormalus paciento varpos išlinkimas pusę, tempiant iki vidutinio pasipriešinimo taško. Varpos spaudimą reikia išlaikyti 30 sekundžių, po to atleisti.
- Reikia 30 sekundžių palaukti ir pakartoti varpos modeliavimo procedūrą; iš viso reikia atlikti 3 modeliavimo bandymus, iš kurių kiekvienas turi trukti po 30 sekundžių.

Greta ambulatorinės varpos modeliavimo procedūros, pacientams reikia nurodyti kasdien patiems atlikti varpos modeliavimo procedūras namie 6 savaites po kiekvieno gydymo ciklo.

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų)
SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) kolagenazės *clostridium histolyticum* periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Xiapex *PASP* pateikiamoje duomenų peržiūroje, kuri apima laikotarpį nuo 2018 m. vasario 28 d. iki 2019 m. vasario 27 d., po vaistinio preparato pateikimo į rinką ir literatūroje nustatyti pirštų nekrozės ir (arba) amputacijos bei pirštų lūžių atvejai pacientams, kuriems yra Dupuytren kontraktūra, gydomiems kolagenaze *clostridium histolyticum*. Atsižvelgiant į kolagenazės *clostridium histolyticum* mechanizmo pagrįstumą ir tolesnę manipuliavimo procedūrą pacientams, kuriems yra Dupuytren kontraktūra, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) nuomone, vaistinio preparato Xiapex informacinius dokumentus reikia atnaujinti, į PCS 4.4 skyrių įtraukiant išpėjimą apie pirštų nekrozę, dėl kurios tam tikrais atvejais reikėjo amputuoti pirštus, ir išpėjimą apie pirštų lūžį. Pirštų nekrozę gali skatinti prasta periferinė kraujotaka. Pacientams, kuriems yra padidėjusi lūžio rizika (pvz., pacientams, sergantiems osteopenija ir (arba) osteoporoze), manipuliavimo procedūrą reikia atlikti atsargiai. PCS 4.8 skyrius atnaujinamas įtraukiant nepageidaujamas reakcijas „pirštų nekrozė“ ir „pirštų lūžis“, nurodant dažnį „dažnis nežinomas“. Atitinkamai atnaujinamas pakuotės lapelis.

Taip pat, remiantis varpos lūžio atvejų pacientams, kurie serga Peyronie liga, po vaistinio preparato pateikimo į rinką peržiūra, *PRAC* nuomone, Xiapex informacinius dokumentus reikia atnaujinti, į PCS 4.4 skyrių ir PL 2 skyrių įtraukiant naują formuluotę, nurodant pailgintą minimalų laikotarpį nuo injekcijos iki vėl užsiėmimo lytine veikla iki ne mažiau kaip 4 savaičių ir būtinybę elgtis atsargiai vėl užsiimant lytine veikla.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl kolagenazės *clostridium histolyticum*, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ių), kurio (-ių) sudėtyje yra kolagenazės *clostridium histolyticum*, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.