

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xiapex 0,9 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons ar pulveri satur 0,9 mg *clostridium histolyticum** kolagenāzes.

*Divu kolagenāzes enzīmu savienojums, kas anaerobās fermentācijas ceļā iegūts no fenotipiski atlasītiem *Clostridium histolyticum* baktēriju celmiem.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Vienā locītavā injicētais nātrija daudzums Dipitrēna kontraktūras terapijai:

Metakarpālā kaula - pamata falangas locītavā (MKPF): 0,9 mg.

Proksimālā starpfalangu locītavā (PSF): 0,7 mg.

Vienā plātnītē injicētais nātrija daudzums Peironī slimības terapijā: 0,9 mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts liofilizēts pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xiapex ir paredzēts:

- Dipitrēna kontraktūras terapijai pieaugušiem pacientiem ar palpējamu palmārās aponeirozes sabiezējumu.
- Peironī slimības terapijai pieaugušiem vīriešiem ar palpējamu plātnīti un dzimumlocekļa izliekumu, kas ārstēšanas sākumā ir vismaz 30 grādi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Dipitrēna kontraktūra

Xiapex drīkst injicēt ārsti ar pieredzi Dipitrēna slimības diagnostikā un ārstēšanā, kurš apmācīts pareizi ievadīt šīs zāles.

Devas

Ieteicamā Xiapex deva ir 0,58 mg vienā injekcijā, ko injicē palpējama palmārās aponeirozes sabiezējuma vietā. Nepieciešamais šķīduma tilpums un sagatavotā Xiapex injekciju šķīduma tilpums, kas jāinjicē palpējama palmārās aponeirozes sabiezējuma vietā, atkarīgs no ārstējamās locītavas tipa (ieteikumus par zāļu sagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā 14. tabulā).

- Palmārās aponeirozes sabiezējumā, kas skar metakarpālā kaula - pamata falangas (MKPF) locītavu, katras injicētās devas tilpums ir 0,25 ml.
- Palmārās aponeirozes sabiezējumā, kas skar proksimālo starpfalangu locītavu (PSF), katras injicētās devas tilpums ir 0,20 ml.

Ārstēšanas vizītes laikā var ievadīt injekcijas līdz pat divos palmārās aponeirozes sabiezējumos vai divās skartās locītavās tajā pašā plaukstā saskaņā ar injicēšanas procedūru. Ārstēšanas vizītes laikā var injicēt divos palpējamos palmārās aponeirozes sabiezējumos, kas skar divas locītavas, vai vienā palpējamā palmārās aponeirozes sabiezējumā, kas skar divas locītavas tajā pašā pirkstā, divās vietās. Katra injekcija satur 0,58 mg devu. Ja slimība ir izraisījusi vairākas kontraktūras, citus palmārās aponeirozes sabiezējumus var ārstēt citās ārstēšanas vizītēs, apmēram ar 4 nedēļu intervālu.

Ja nepieciešams, apmēram 24-72 stundas pēc injekcijas var veikt pirkstu ekstensijas (atliekšanas) procedūru, lai veicinātu sabiezējuma pārraušanu. Ja apmierinošs rezultāts nav sasniegts, apmēram pēc 4 nedēļām injekciju un pirkstu ekstensijas procedūru var atkārtot. Injekciju un pirkstu ekstensijas procedūru vienam palmārās aponeirozes sabiezējumam var veikt līdz 3 reizēm, ar apmēram 4 nedēļu intervālu.

Pieredze klīniskos pētījumos ar Xiapex šobrīd ir ierobežota, injicējot līdz 3 reizēm vienā sabiezējumā un kopumā nepārsniedzot astoņas injekcijas reizes.

Peironī slimība

Xiapex drīkst injicēt ārsts ar pieredzi vīriešu uroloģisko slimību diagnostikā un ārstēšanā, kurš apmācīts pareizi ievadīt šīs zāles. Klīniskajos pētījumos nepiedalījās pacienti, kuriem dzimumlocekļa izliekums bija $>90^\circ$. Šī iemesla dēļ nav ieteicams veikt ārstēšanu šajā grupā.

Devas

Ieteicamā Xiapex deva ir 0,58 mg vienā injekcijā, ko injicē Peironī plātnītē. Sagatavotā Xiapex šķīduma tilpums, kas jāinjicē plātnītē, ir 0,25 ml (ieteikumus par zāļu sagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā 14. tabulā). Ja ir vairāk nekā viena plātnīte, injekcija jāveic tikai plātnītē, kas izraisa dzimumlocekļa izliekumu.

Terapijas kursā maksimāli ir 4 ārstēšanas cikli. Katrs ārstēšanas cikls ietver divas Xiapex injekcijas un vienu dzimumlocekļa modelēšanas procedūru. Otrā Xiapex injekcija tiek veikta 1 līdz 3 dienas pēc pirmās injekcijas. Dzimumlocekļa modelēšanas procedūra notiek 1 līdz 3 dienas pēc otras injekcijas katrā ārstēšanas ciklā. Intervāls starp ārstēšanas cikliem ir aptuveni sešas nedēļas.

Īpašas populācijas

Gados veci cilvēki

Tā kā Xiapex nav nosakāmas sistēmiskas iedarbības pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru un Xiapex ir minimāla un īslaicīga sistēmiska iedarbība pacientiem ar Peironī slimību, pielāgot devu nav nepieciešams. Efektivitātes un drošuma atšķirības gados veciem un jauniem cilvēkiem netika novērotas.

Aknu bojājumi

Tā kā Xiapex nav nosakāmas sistēmiskas iedarbības pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru un Xiapex ir minimāla un īslaicīga sistēmiska iedarbība pacientiem ar Peironī slimību, pielāgot devu nav nepieciešams.

Nieru bojājumi

Tā kā Xiapex nav nosakāmas sistēmiskas iedarbības pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru un Xiapex ir minimāla un īslaicīga sistēmiska iedarbība pacientiem ar Peironī slimību, pielāgot devu nav nepieciešams.

Pediatriskā populācija

Xiapex nav piemērots lietošanai bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem Dipitrēna kontraktūras terapijai.

Peironī slimība rodas tikai pieaugušiem vīriešu dzimuma pacientiem, tāpēc Xiapex nav piemērots lietošanai bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem Peironī slimības terapijai.

Lietošanas veids

Lietošanai bojājumā

Pirms injekcijas bojājumā Xiapex jā sagatavo tikai ar atbilstošu iepakojumam pievienotā šķīdinātāja tilpumu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Izmantojot vienreizējās lietošanas šļirci ar kalibrētām 0,01 ml iedaļām un pastāvīgi fiksētu 27G 12 mm vai 13 mm adatu (nav pievienota iepakojumam), ievelciet sagatavotā šķīduma. Flakonā paliks tikai neliels daudzums sagatavotā šķīduma.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Dipitrēna kontraktūra

Injicēšanas procedūra

Pirms Xiapex injekcijas Dipitrēna palmārās aponeirozes sabiezējumā nav ieteicams ievadīt lokālās anestēzijas līdzekļus, jo tas var traucēt injicēt pareizā vietā.

Pārliecinieties, kura locītava tiks ārstēta (metakarpālā kaula - pamata falangas locītava [MKPF] vai proksimālā starpfalangu locītava [PSF]), jo sagatavošanai nepieciešamais šķīdinātāja tilpums ir atkarīgs no locītavas veida (PSF locītavai nepieciešams mazāks šķīdinātāja daudzums). Sīkākus norādījumus par injicēšanas procedūru, kurus nepieciešams ievērot, skatīt lietošanas instrukcijā un ārsta apmācības materiālā.

Pacientam jānorāda:

- apmēram 24-72 stundas pēc injekcijas ierasties pie ārsta, lai apskatītu injekcijas vietu un veiktu pirkstu ekstensijas procedūru sabiezējuma pārraušanai;
- lai mazinātu Xiapex izplatīšanos ārpus palmārās aponeirozes sabiezējuma, līdz pirkstu ekstensijas procedūras beigām nelocīt vai neiztaisnot tās rokas pirkstus, kurā veikta injekcija;
- necensties patstāvīgi pārraut palmārās aponeirozes sabiezējumu, kurā injicētas zāles;
- pēc pirkstu ekstensijas procedūras dienas garumā turēt plaukstu, kurā injicētas zāles, cik iespējams augstu paceltu.

Pirkstu ekstensijas procedūra

Novērošanās vizītē, apmēram 24-72 stundas pēc injekcijas, jānovērtē kontraktūras stāvoklis. Ja kontraktūras stāvoklis nav mainījies, jāveic pasīva pirkstu ekstensijas procedūra, lai pārrautu palmārās aponeirozes sabiezējumu. Pirkstu ekstensijas procedūras laikā, ja nepieciešams, var izmantot lokālo anestēziju.

Kamēr pacienta plauksta locītava ir fleksijas pozīcijā, ar mērenu spēku jānospiež (vienlaikus velkot) uz palmārās aponeirozes sabiezējuma, kurā tika injicētas zāles, atliecot pirkstus apmēram 10 līdz 20 sekundes. Ja palmārās aponeirozes sabiezējums skāris PSF locītavu, pirkstu ekstensijas procedūra jāveic, kad MKPF locītava atrodas fleksijas pozīcijā. Ja pēc pirmās pirkstu ekstensijas procedūras neizdodas pārraut palmārās aponeirozes sabiezējumu, procedūru var atkārtot vēl divas reizes ar 5-10 minūšu intervālu. Sabiezējuma pārraušanai neiesaka vairāk par 3 ekstensijas mēģinājumiem skartajā locītavā.

Ja pēc 3 ekstensijas mēģinājumiem palmārās aponeirozes sabiezējumu pārraut neizdodas, pacients jālūdz ierasties uz novērošanas vizīti apmēram 4 nedēļas pēc injekcijas. Ja arī tad kontraktūra ar palmārās aponeirozes sabiezējumu saglabājas, var veikt vēl vienu injekciju un pirkstu ekstensijas procedūru.

Pēc pirkstu ekstensijas procedūras(-ām) un piemērotas šinas izvēles (skartā locītava maksimālas ekstensijas stāvoklī) pacientam jānorāda:

- izvairīties no pārmērīgas injicētās plauksta noslogošanas, kamēr ārsts nav to atļāvis;
- naktsmiera laikā lietot šinu līdz 4 mēnešiem;
- veikt virkni pirkstu saliekšanas un atliekšanas vingrinājumu vairākas reizes dienā vairākus mēnešus.

Peironī slimība

Injicēšanas procedūra

Ja nepieciešams, pirms Xiapex injekcijas var ievadīt reģionālās anestēzijas (dzimumlocekļa bloks) vai lokālās anestēzijas līdzekli. Pivotalos klīniskos pētījumos aptuveni 30% pacientu pirms injekcijas saņēma dzimumlocekļa bloku.

Injekcijas vieta Peironī plātnītē tiek noteikta maksimālā ieliekuma (vai fokālā punkta) vietā, kad dzimumloceklis ir erekcijas stāvoklī, un to atzīmē ar ķirurģisko marķieri. Xiapex jāievada mērķa plātnītē, kad dzimumloceklis ir atslābušā stāvoklī. Sīkākus norādījumus par injicēšanas procedūru, kurus nepieciešams ievērot, skatīt lietošanas instrukcijā un ārsta apmācības materiālā.

Dzimumlocekļa modelēšanas procedūra

Dzimumlocekļa modelēšana palīdz mazināt dzimumlocekļa izliekumu un iztaisnot dzimumlocekļa ķermeni. Novērošanas vizītē 1 līdz 3 dienas pēc otrās injekcijas katrā ārstēšanas ciklā apmācītam ārstam jāveic dzimumlocekļa modelēšanas procedūra, kad dzimumloceklis ir atslābušā stāvoklī, lai izstieptu un pagarinātu Xiapex injekcijas rezultātā pārrauto plātnīti. Ja nepieciešams, pirms modelēšanas procedūras var ievadīt lokālās anestēzijas līdzekli. Valkājot cimdus, ārstam jāsatver plātnīte vai atslābušā dzimumlocekļa sabiezinājums aptuveni 1 cm proksimāli un distāli no injekcijas vietas. Jāizvairās no tieša spiediena uz injekcijas vietu. Mērķa plātnīti izmanto kā atbalsta punktu, satverot to ar abām rokām, lai nodrošinātu stingru un stabilu spiedienu plātnītes pagarināšanai un izstiepšanai. Mērķis ir pakāpeniski saliekt dzimumlocekli pretēji esošajam izliekumam līdz mērenas pretestības punktam stiepšanas laikā.

Spiediens uz dzimumlocekli jāuztur 30 sekundes, tam seko 30 sekundes ilgs atpūtas periods, kopumā atkārtojot dzimumlocekļa modelēšanas paņēmieni 3 reizes pa 30 sekundēm.

Papildu ambulatori veiktajai dzimumlocekļa modelēšanas procedūrai pacientiem jādod norādījumi par atbilstošo metodi, lai pastāvīgi mājās veiktu dzimumlocekļa modelēšanu katru dienu 6 nedēļu periodā pēc dzimumlocekļa plātnītes modelēšanas vizītes katrā ārstēšanas ciklā atbilstoši detalizētiem norādījumiem lietošanas instrukcijā.

Ja dzimumlocekļa izliekums pēc pirmā, otrā vai trešā ārstēšanas cikla ir mazāks par 15 grādiem vai ārsts izlemj, ka nav klīnisko indikāciju turpināt ārstēšanu, tad turpmāki ārstēšanas cikli nav nepieciešami.

Drošums pēc vairāk nekā viena Xiapex terapijas kursa Peironī slimības ārstēšanai nav zināms.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Peironī plātnīšu terapija, ja skarta urīnizvadkanāla daļa un pastāv tās bojājuma risks.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Alerģiskas reakcijas

Pēc Xiapex injekcijas var būt smaga alerģiska reakcija, un pirms aiziešanas no klīnikas pacientus nepieciešams novērot 30 minūtes, lai konstatētu, vai nav nopietnu alerģisku reakciju pazīmju vai simptomu, piemēram, plaši izplatīts apsārtums vai izsitumi, tūska, žņaugšanas sajūta rīklē un apgrūtināta elpošana. Pacienti jāiesaka nekavējoties konsultēties ar savu ārstu, ja rodas kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem. Jābūt pieejamām ārkārtas situācijām paredzētām zālēm iespējamo alerģisko reakciju ārstēšanai.

Pēcreģistrācijas klīniskajā pētījumā tika ziņots par anafilaktisku reakciju pacientam pēc Xiapex lietošanas Dipitrēna kontraktūras ārstēšanai, kas liecina, ka Xiapex injekcijas var izraisīt smagas reakcijas, tostarp anafilaksi. Dažiem pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru pēc secīgām Xiapex injekcijām IgE antivielas pret zālēm attīstījās lielākā daudzumā un titrā.

Trīs III fāzes placebo kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētā daļā pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru 17% pacientu, kas tika ārstēti ar Xiapex, novēroja vieglas reakcijas (piemēram, niezi) pēc 1-3 injekcijām. Ar Xiapex lietošanu saistītās niezes biežums pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru palielinājās pēc vairākām Xiapex injekcijām.

Divu III fāzes placebo kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētā daļā pacientiem ar Peironi slimību pēc Xiapex lietošanas biežāk (4%) novēroja lokālu niezi salīdzinājumā ar placebo ārstētajiem pacientiem (1%) pēc 4 ārstēšanas cikliem (līdz 8 Xiapex injekcijām). Ar Xiapex lietošanu saistītās niezes biežums pēc katras injekcijas bija līdzīgs neatkarīgi no kopējā saņemto injekciju skaita.

Cīpslas plīsums vai citi nopietni bojājumi pirkstā/plaukstā, kurā injicētas zāles Dipitrēna kontraktūras terapijai

Xiapex jāinjicē tikai Dipitrēna palmārās aponeirozes sabiezējumā. Xiapex šķīdina kolagēnu, tāpēc jāuzmanās, lai zāles netiktu injicētas cīpslās, nervos, asinsvados vai citās kolagēnu saturošās plaukstas struktūrās. Xiapex iekļūšana kolagēnu saturošās struktūrās var tās traumēt un iespējams izraisīt pastāvīgus traucējumus, kā cīpslas plīsumu vai saites bojājumu. Injicējot Xiapex PSF locītavu kontrahējošā palmārās aponeirozes sabiezējumā, jāievēro piesardzība, jo klīniskie pētījumi liecina par paaugstinātu cīpslas plīsuma un saites bojājuma risku, kas saistīts ar Xiapex lietošanu PSF kontraktūru ārstēšanai. Tas ir īpaši svarīgi, ja palmarās aponeirozes sabiezējums atrodas pie 5. pirksta PSF locītavas. Ievadot palmārās aponeirozes sabiezējumā, kas skar 5. pirksta PSF locītavu, adatu nedrīkst iedurt dziļāk par 2-3 mm, ne vairāk kā 4 mm distāli no palmāri-digitālās ievades. Pacients jābrīdina ievērot ārstēšanas norādījumus (skatīt 4.2. apakšpunktu) un par nepieciešamību nekavējoties ziņot ārstam, ja pēc pietūkuma samazināšanās pirksts nelokās (cīpslas plīsuma simptoms).

Lielākajai daļai pacientu, kuriem ir cīpslas/saites plīsums vai bojājums, ir veiksmīgi veikta ķirurģiska operācija. Agrīna diagnoze, savlaicīga novērtēšana un ārstēšana ir ļoti svarīga, jo cīpslas plīsums/saites bojājums var ietekmēt plaukstas vispārējo funkciju.

Pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru, kas fiksēta pie ādas, Xiapex farmakoloģiskā iedarbība un pirksta ekstensija var paaugstināt sabiezējumu sedzošās ādas bojājuma risku.

Pēcregistrācijas periodā ziņots par ādas plīsumu gadījumiem, kad pēc pirksta ekstensijas procedūrām bija nepieciešama ādas transplantācija. Pazīmes vai simptomi, kas pēc injekcijas vai manipulācijas var liecināt par ārstētā pirksta/plaukstas smagu bojājumu, nekavējoties jānovērtē, jo var būt nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās. Kontrolētā pēcregistrācijas pētījumā pierādīts, ka ādas plīsumi notiek biežāk pēc divām vienlaicīgām injekcijām tajā pašā plaukstā (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Ziņots par pirkstu nekrozes gadījumiem, kuru dēļ dažos gadījumos bija nepieciešama pirkstu daļu amputācija. Šiem pacientiem to var veicināt jau esoša samazināta perifērā cirkulācija, piemēram, Reino sindroms, un epinefrīna lietošana kombinācijā ar lokāliem anestēzijas līdzekļiem (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Pēc pirkstu manipulācijas procedūras ir ziņots par pirkstu falangu lūzumu gadījumiem. Jāievēro piesardzība, veicot pirkstu ekstensijas procedūras pacientiem ar trausliem kauliem, kas var veicināt pirkstu falangu lūzumu rašanos (piemēram, pacientiem ar osteopēniju/osteoporozi). Ja rodas pirksta deformācija, sāpes, vai pastiprinās tūska, pēc manipulācijas ieteicams veikt diagnostisko radioloģisko izmeklēšanu (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Kavernozā ķermeņa plīsums (dzimumlocekļa lūzums) vai citi nopietni dzimumlocekļa bojājumi Peironi slimības ārstēšanas laikā

Xiapex injicēšana kolagēnu saturošās struktūrās, piemēram, dzimumlocekļa kavernozajā ķermenī, var izraisīt šo struktūru bojājumu, piemēram, kavernozā ķermeņa plīsumu (dzimumlocekļa lūzumu). Šī iemesla dēļ Xiapex var injicēt tikai Peironi plātnītē un jāuzmanās, lai neinjicētu zāles urīnizvadkanālā, nervos, asinsvados, kavernozajā ķermenī vai citās kolagēnu saturošās dzimumlocekļa struktūrās.

Kavernozā ķermeņa plīsums tika ziņots kā nopietna nevēlama blakusparādība pēc Xiapex injekcijas 5 no 1 044 pacientiem (0,5%) kontrolētos un nekontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar Peironī slimību. Citiem pacientiem pēc Xiapex lietošanas (9 no 1 044; 0,9%) ziņoja par dzimumlocekļa ekhimozi vai hematomu, pēkšņu nespēju uzturēt erekciju un/vai “paukšķēšanas” skaņu vai sajūtu dzimumlocekļī, un šajos gadījumos nevar izslēgt kavernozā ķermeņa plīsumu.

Arī smaga dzimumlocekļa hematoma tika ziņota kā blakusparādība 39 no 1 044 pacientiem (3,7%) kontrolētos un nekontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar Peironī slimību.

Ārstam jāiesaka pacientam nogaidīt vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas cikla otrās injekcijas, pirms atsākt seksuālās aktivitātes, nodrošinot, ka sāpes un tūska ir pilnībā izzudusi, kā arī jāiesaka rīkoties piesardzīgi, atsākot seksuālās aktivitātes.

Pazīmes vai simptomi, kas var liecināt par nopietnu dzimumlocekļa bojājumu, nekavējoties jānovērtē, lai atklātu kavernozā ķermeņa plīsumu vai smagu hematomu, kam var būt nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās.

Lietošana pacientiem ar koagulācijas traucējumiem

Pacientiem ar koagulācijas traucējumiem un tiem, kas lieto antikoagulantus, Xiapex jālieto piesardzīgi. Trīs III fāzes placebo kontrolētos dubultmaskētos klīniskos pētījumos par Dipitrēna kontraktūru 73% pacientu, kas tika ārstēti ar Xiapex, ziņoja par ekhimozi vai kontūziju, 33% ziņoja par asinsizplūdumu injekcijas vietā. Divos III fāzes placebo kontrolētos dubultmaskētos pētījumos par Peironī slimību, 65,5% pacientu, kuri tika ārstēti ar Xiapex, attīstījās dzimumlocekļa hematoma un 14,5% attīstījās dzimumlocekļa ekhimoze. Pacientiem, kas pirms Xiapex lietoja antikoagulantus, izņemot acetilsalicilskābi līdz 150 mg dienā, Xiapex efektivitāte un drošums nav zināmi. Pacientiem, kas 7 dienu laikā pirms Xiapex injekcijas saņēmuši antikoagulantus (izņemot acetilsalicilskābi līdz 150 mg dienā), Xiapex lietošana nav ieteicama.

Imunogenitāte

Tāpat kā lietojot citus ne-cilvēka izcelsmes olbaltumvielas saturošus medicīniskos produktus, pacientam pret šo terapeitisko olbaltumvielu var izveidoties antivielas. Pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru un Peironī slimību klīniskos pētījumos asins paraugos dažādos laika periodos noteica antivielas pret zāļu sastāvā esošo olbaltumvielu komponentēm (AUX-I un AUX-II).

Klīniskajos pētījumos par Dipitrēna kontraktūru 30 dienas pēc pirmās injekcijas 92% pacientu atklāja cirkulējošas antivielas pret AUX-I un 86% pacientu – pret AUX-II. Piecus gadus pēc sākotnējās Xiapex injekcijas attiecīgi 92,3% un 93,4% subjektu bija seropozitīvi pret anti-AUX-I un anti-AUX-II.

60 dienas pēc divām vietējām injekcijām gandrīz visiem pacientiem bija pozitīvi titri uz anti-AUX-I antivielām (97,9%) un anti-AUX-II antivielām (97,5%).

Peironī slimības klīniskajos pētījumos 6 nedēļas pēc pirmā Xiapex terapijas cikla aptuveni 75% pacientu atklāja antivielas pret AUX-I un aptuveni 55% pacientu atklāja antivielas pret AUX-II. Sešas nedēļas pēc Xiapex astotās injekcijas (ceturtā ārstēšanas cikla) >99% ar Xiapex ārstēto pacientu attīstījās augsts antivielu titrs pret AUX-I un AUX-II. Neitralizējošo antivielu analīzei tika izveidota apakšgrupa no 70 paraugiem, lai noteiktu augstu un zemu saistošo antivielu titru 12. ārstēšanas nedēļā. Katram pacientam, kuram analizēja 12. nedēļas asins paraugu, pārbaudīja saistošo antivielu esamību arī 6., 18., 24. un 52. nedēļas paraugos. Neitralizējošās antivielas pret AUX-I un AUX-II noteica attiecīgi 60% un 51,8% pārbaudīto pacientu. Piecus gadus pēc pirmās Xiapex injekcijas vairums subjektu (>90%) bija seropozitīvi pret anti-AUX-I un anti-AUX-II antivielām. Turklāt saglabājās seropozitivitāte pret neitralizējošām anti-AUX-I un anti-AUX-II antivielām.

Pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu šo divu indikāciju dēļ, netika konstatēta korelācija starp antivielu biežumu, antivielu titru vai neitralizējošo iedarbību un klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

Tā kā Xiapex sastāvā esošajiem enzīmiem ir līdzīga sekvenca kā cilvēka matricas metālproteināzēm (MMP), antivielas pret zālēm (AVZ) teorētiski varētu mijiedarboties ar MMP. Drošuma problēmas,

galvenokārt blakusparādības, kas varētu norādīt uz autoimūnas slimības sākumu vai paasinājumu, vai muskuloskeletālā sindroma (MSS) attīstību, kas būtu saistītas ar endogēnā MMP inhibīciju, netika novērotas. Kaut arī šobrīd pieejamos datus par drošumu nav klīnisku pierādījumu par muskuloskeletālā sindroma attīstību pēc Xiapex lietošanas, šādu iespēju izslēgt nevar. Ja šāds sindroms veidotos, tam būtu progresīva gaita un viens vai vairāki simptomi un pazīmes: artralģija, mialģija, locītavu stīvums, plecu stīvums, plaukstu tūska, palmāra fibroze, cīpslu sabiezējums vai mezgliņu veidošanās ap cīpslām.

Kirurģiskā operācija pēc terapijas

Xiapex terapijas ietekme uz iespējamu sekojošu ķirurģisku operāciju nav zināma.

Īpaši dzimumlocekļa stāvokli/slimības, kas netika pētītas klīniskajos pētījumos

Xiapex lietošana pacientiem ar kalcificētu plātnīti, kas varētu traucēt injekciju, dzimumlocekļa galviņas izliekumu ar vai bez hipospādijas, dzimumlocekļa dorsālās artērijas un/vai vēnas trombozi, labdabīgu vai ļaundabīgu veidojumu, kas izraisa dzimumlocekļa izliekumu, infekcijas izraisītu infiltrāciju, piemēram, *lymphogranuloma venereum*, ventrālu izliekumu jebkura iemesla dēļ un izolētu smilšu pulksteņa tipa deformāciju nav pētīta, un šiem pacientiem nav ieteicams uzsākt ārstēšanu.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātrija nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli mijiedarbības pētījumi ar Xiapex nav veikti. Pēc atsevišķas Xiapex injekcijas nav nosakāma sistēmiska iedarbība pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru un novērota tikai minimāla un īslaicīga sistēmiska Xiapex iedarbība pacientiem ar Peironī slimību.

Netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības nevēlamo blakusparādību rašanās biežumā pēc Xiapex terapijas atkarībā no erektilās disfunkcijas sākotnējā smaguma vai vienlaicīgas 5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitora lietošanas.

Kaut arī mijiedarbībai starp tetraciklīna un antraciklīna/antrahinolona antibiotikām, un antrahinona atvasinājumiem un Xiapex nav klīnisku pierādījumu, šādi atvasinājumi farmakoloģiski pietiekamā koncentrācijā var inhibēt kolagēna sabrukšanu ar metālproteināzes starpniecību *in vitro*. Tāpēc Xiapex lietošana pacientiem, kas 14 dienas pirms plānotās injekcijas lietojuši tetraciklīnu grupas antibiotikas (piemēram, doksiciklīnu), nav ieteicama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība un fertilitāte

Klīnisko pētījumu dati par Xiapex lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar fertilitāti, grūtniecību vai embrionālo/augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzemdību vai postnatālās attīstības pētījumi dzīvniekiem nav veikti, jo farmakokinētiskos pētījumos cilvēkiem konstatēja, ka pēc injekcijas palmārās aponeirozes sabiezējumā Xiapex līmenis sistēmiskajā asinsritē nav nosakāms (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pēc atkārtotas ievadīšanas pacientiem izveidojās antivielas pret zālēm (AVZ), nevar izslēgt krustotu reaktivitāti pret endogēnām cilvēka matricas metālproteināzēm (MMP), kas saistītas ar grūtniecību un dzemdībām. Iespējamais risks cilvēkam attiecībā uz dzemdībām un postnatālo attīstību nav zināms. Tāpēc Xiapex grūtniecības laikā lietot nav ieteicams. Jāapsver iespēja atlikt terapiju pēc dzemdībām.

Peironī slimība rodas tikai pieaugušiem vīriešu dzimuma pacientiem, un līdz ar to nav būtiskas informācijas par lietošanu sievietēm. Xiapex zemā līmenī plazmā varēja noteikt novērtējamiem vīriešu dzimuma pacientiem laikā līdz 30 minūtēm pēc Xiapex ievadīšanas dzimumlocekļa plātnītē pacientiem ar Peironī slimību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai *Clostridium histolyticum* kolagenāze izdalās cilvēka pienā. Jāievēro piesardzība, ja Xiapex lieto sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pietūkuma un sāpju dēļ ierobežojot ārstētās plaukstas kustības, Xiapex var būtiski ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus pacientiem ar Dipitrēna slimību. Citi simptomi, kas nedaudz var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, par kuriem arī ziņots pēc Xiapex injekcijas, ir reibonis, parestēzija, samazināta jušana un galvassāpes. Pacienti jābrīdina un jāiesaka izvairīties no riskantu uzdevumu pildīšanas, kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana, kamēr atjaunojas drošums vai to akceptē ārsts.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Dipitrēna kontraktūra

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības Xiapex klīnisko pētījumu laikā (272 no 409 pacientiem, kuri saņēma līdz trīs atsevišķām Xiapex injekcijām, un 775 pacientiem, kuri saņēma divas vienlaicīgas injekcijas tai pašā plaukstā) bija lokālas reakcijas injekcijas vietā: perifēriska tūska (lokāli injekcijas vietā), kontūzija (ieskaitot ekhimozi), asinsizplūdums un sāpes injekcijas vietā. Reakcijas injekcijas vietā novēroja ļoti bieži, tās radās vairumam pacientu, to smaguma pakāpe lielākoties bija viegla un mērena, tās parasti izzuda 1-2 nedēļu laikā pēc injekcijas. Saņemti ziņojumi arī par smagām blakusparādībām, kas saistītas ar zāļu lietošanu, kā cīpslas rupūre (6 gadījumi), cīpslas iekaisums (1 gadījums), citi saišu bojājumi (2 gadījumi) un komplekss reģionālu sāpju sindroms (1 gadījums). Anafilaktiska reakcija tika paziņota par pacientu, kurš iepriekš tika ārstēts ar Xiapex (1 gadījums).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un šādam biežuma iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Blakusparādības, par kurām ziņots klīniskās programmas ietvaros, novērotas III fāzes dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos par Dipitrēna kontraktūras terapiju pieaugušiem pacientiem ar palpējamu palmārās aponeirozes sabiezējumu (AUX-CC-857, AUX-CC-859), un pēcreģistrācijas klīniskos pētījumos (AUX-CC-864, AUX-CC-867) par divām vienlaicīgām injekcijām tai pašā plaukstā.

1. tabula: Blakusparādības tabulas formā.

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas			Celulīts injekcijas vietā Limfangīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfadenopātija	Sāpīgi limfmezgli	Trombocitopēnija Limfadenīts	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība Anafilaktiska reakcija	
Psihiskie traucējumi			Dezorientācija Uzbudinājums Bezmiegs Paaugstināta uzbudināmība Nemiers	

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi		Parestēzija Pazemināta jušana Dedzināšanas sajūta Reibonis Galvassāpes	Komplekss reģionālu sāpju sindroms Monoplēģija Vazo-vagāla sinkope Trīce Hiperestēzija	
Acu bojājumi			Plakstiņu tūska	
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hematoma Hipotensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Elpas trūkums Hiperventilācija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša	Caureja Vemšana Sāpes pakrūtē	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze Ekhimozē	Asins pūšļi ^a Pūšļi Izsitumi Eritēma Svišana	Eritematozi izsitumi vai makulāri izsitumi Ekzēma Sejas pietūkums Ādas traucējumi, piemēram, lobīšanās, bojājumi, sāpes, sasprindzinājums, krāsas izmaiņas vai krevele	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes ekstremitātēs	Artalģija Zemādas veidojumi padusē Locītavu pietūkums Mialģija	Sāpes krūškurvja sienas apvidū, cirksnī, kaklā vai plecā Skeleta-muskuļu diskomforts vai stīvums, locītavu stīvums vai krepitācija Diskomforta sajūta ekstremitātēs Cīpslas iekaisums Muskuļu spazmas vai vājums	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Paaugstināts krūšu jutīgums Krūšu hipertrofija	

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Perifēriska tūska ^c Asinsizplūdums, sāpes vai tūska injekcijas vietā Jutīgums	Sāpes padusē Iekaisums Siltuma sajūta, eritēma, iekaisums, pūslīši vai nieze injekcijas vietā Tūska	Lokāla tūska Paaugstināta temperatūra Sāpes Diskomforts Nogurums Karstuma sajūta Gripai līdzīga saslimšana Reakcija injekcijas vietā, vājums, kairinājums, nejutīgums, lobīšanās, mezgliņi vai krāsas maiņa	
Izmeklējumi			Palpējami limfmezgli Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis Paaugstināta ķermeņa temperatūra Aukstuma nepanesība Ārstēta os pirkstos	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Kontūzija	Ādas plīsumi ^{a,b}	Cīpslas ruptūra Saītes bojājums Locekļu traumas Atklāta brūce Brūces atvēršanās	Pirksta nekroze ^d Pirksta lūzums ^d

a biežāk (ļoti bieži) ziņots par pacientiem, kuri saņēma divas vienlaicīgas Xiapex injekcijas tai pašā plaukstā, salīdzinot ar subjektiem, kurus ārstēja ar līdz trim atsevišķām injekcijām III fāzes placebo kontrolētos pivotālos pētījumos par Dipitrēna kontraktūru.

b „ādas plīsumi” iekļauj „reakcijas injekcijas vietā” un „plīsumus”.

c „perifēriska tūska” ietver „tūska injekcijas vietā” un „tūska”.

d skatīt arī 4.4. apakšpunktu.

Ādas plīsumu sastopamība (29,1%) bija lielāka subjektiem, kurus ārstēja ar divām vienlaicīgām Xiapex injekcijām vēsturiski kontrolētā klīniskā pētījumā AUX-CC-867, salīdzinot ar subjektiem, kurus ārstēja ar līdz trim atsevišķām injekcijām III fāzes placebo kontrolētos pivotālos pētījumos par Dipitrēna kontraktūru (CORD I un CORD II) (8,8%). Vairums ādas plīsumu notika manipulācijas dienā. Lielāka ādas plīsumu sastopamība var būt saistīta ar intensīvākām pirkstu ekstensijas procedūrām pacientiem pēc anestēzijas saņemšanas plaukstā. Pētījumā AUX-CC-867 lielākā daļa (85%) subjektu saņēma lokālo anestēziju pirms pirksta ekstensijas procedūras. Citas klīniski nozīmīgas atšķirības starp divām vienlaicīgām Xiapex injekcijām tajā pašā plaukstā, salīdzinot ar līdz trim atsevišķām Xiapex injekcijām attiecībā uz ziņoto nevēlamo blakusparādību veidiem, nenovēroja (t.i., vairums nevēlamās blakusparādības bija lokālas ārstētajai ekstremitātei un vieglas vai mērenas intensitātes).

Vispārējais drošuma profils starp pacientiem, kuri saņēma divas vienlaicīgas Xiapex injekcijas pētījumā AUX-CC-867, bija līdzīgs neatkarīgi no pirksta ekstensijas laika pēc injekcijas procedūras (t.i., 24 stundas, 48 stundas un ≥ 72 stundas pēc injekcijas).

Peironī slimība

Drošuma profila kopsavilkums

Vispārējais drošuma profils divos III fāzes dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos (832 vīriešu dzimuma pacienti, 551 pacients, kas saņēma Xiapex) un atklātā III fāzes pētījumā (189 vīriešu dzimuma pacienti) ar pacientiem, kuri kontrolētos pētījumos iepriekš saņēma placebo, bija līdzīgs. Divos III fāzes dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija lokālas dzimumlocekļa un cirkšņa reakcijas, vieglas vai mērenas smaguma pakāpes, un vairākums (79%) pārgāja 14 dienu laikā pēc injekcijas. Nevēlamo blakusparādību profils pēc katras injekcijas bija līdzīgs neatkarīgi no kopējā saņemto injekciju skaita. Visbiežāk ziņotās blakusparādības ($\geq 25\%$) Xiapex kontrolētos klīniskajos pētījumos bija dzimumlocekļa hematoma, pietūkums un sāpes. Ļoti bieži tika ziņots par smagu dzimumlocekļa hematomu, ieskaitot smagu hematomu injekcijas vietā.

Kontrolētos un nekontrolētos Xiapex klīniskajos pētījumos pacientiem ar Peironī slimību retāk tika ziņots par kavernoza ķermeņa plīsumu un citiem nopietniem dzimumlocekļa bojājumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

„Paušķēšanas” skaņa vai sajūta dzimumlocekļī, ko dažkārt apraksta kā „blīkšķi” vai „krakšķi” un kurai dažkārt seko pēkšņa nespēja uzturēt erekciju, hematoma un/vai sāpes, tika ziņota 73/551 (13,2%) pacientiem pēc Xiapex lietošanas un 1/281 (0,3%) pacientiem pēc placebo lietošanas 1. un 2. pētījumā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā uzskaitītas blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un šādam biežuma iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajā programmā, novērotas III fāzes dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos.

2. tabula: Blakusparādības tabulas formā.

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas			Ādas sēnīšu infekcija Infekcija Augšējo elpceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Sāpīgi limfmezgli Eozinofīlija Limfadenopātija
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība pret zālēm Anafilaktiska reakcija*
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Šķidruma aizture
Psihiskie traucējumi			Neparasti sapņi Depresija Seksuālās dzīves nomākums
Nervu sistēmas traucējumi			Galvassāpes Reibonis Garšas sajūtas izmaiņas Parestēzija Dedzināšanas sajūta Hiperestēzija Hipoestēzija
Ausu un labirinta bojājumi			Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi			Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hematoma Hipertensija Asiņošana

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
			Limfangiopātija Virspusējs tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Vēdera uzpūšanās Aizcietējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi		Asins pūšļi Ādas krāsas izmaiņas	Eritēma Dzimumlocekļa čūla Eritematozi izsitumi Nakts svīšana Ādas traucējumi, mezgliņi, granulomas, pūšļi, kairinājums vai tūska Pigmentācijas traucējumi Ādas hiperpigmentācija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Sāpes mugurā, kaunuma apvidū vai cirksnī Saites bojājums Sāpes saites apvidū Skeleta-muskuļu diskomforts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Dizūrija Neatliekama vajadzība urinēt
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Dzimumlocekļa hematoma ^a , tūska ^b , sāpes ^c vai ekhimoze ^d	Dzimumlocekļa čūlga Dzimumorgānu nieze Sāpīga erekcija Erektīlā disfunkcija Dispareūnija Dzimumlocekļa eritēma	Dzimumlocekļa adhēzija Dzimumlocekļa funkcijas traucējumi Peironī slimības progresēšana Seksuāla disfunkcija Sēklinieku eritēma Diskomforts dzimumorgānu apvidū Asiņošana no dzimumorgāniem Sāpes iegurnī Samazināts dzimumlocekļa izmērs Dzimumlocekļa vēnas tromboze Sēklinieku tūska Sāpes sēkliniekos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Pūslīši vai nieze injekcijas vietā Lokāla tūska Mezgliņi Sāpes virs kaunuma kaula	Karstuma sajūta Reakcija vai ādas krāsas izmaiņas injekcijas vietā Paaugstināta temperatūra Pietūkums Vājums Drebuļi Cista Sabiezējums Gripai līdzīga slimība Tūska Izdalījumi

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
			Jutīgums
Izmeklējumi			Paaugstināts glikozes līmenis asinīs Paaugstināts sistoliskais asinsspiediens Paaugstināta ķermeņa temperatūra
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Sāpes procedūras laikā	Dzimumlocekļa lūzums Ādas plīsumi Atklāta brūce Sēklinieku hematoma Locītavu bojājums Dzimumlocekļa bojājums

- a Ietver: hematoma injekcijas vietā un dzimumlocekļa hematoma tika ziņotas kā dzimumlocekļa vai injekcijas vietas asinsizplūdums 87% pacientu.
- b Ietver: pietūkums injekcijas vietā, dzimumlocekļa tūska, dzimumlocekļa pietūkums, lokāla tūska, sēklinieku pietūkums un tūska injekcijas vietā.
- c Ietver: sāpes injekcijas vietā, sāpes dzimumlocekļī un diskomforts injekcijas vietā.
- d Ietver: kontūzija, ekhimozes, dzimumlocekļa asiņošana un asiņošana injekcijas vietā.
- * ziņots pēcreģistrācijas klīniskajā pētījumā pacientam, kurš lietojis Xiapex Dipitrēna kontraktūras ārstēšanai.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lielāku Xiapex devu ievadīšanas gadījumā nekā ieteikts, gaidāmas pastiprinātas lokālās reakcijas injekcijas vietā. Pārdozēšanas gadījumā veicami atbalsta pasākumi un simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citas zāles muskuloskeletālās sistēmas bojājumiem, enzīmi,
ATĶ kods: M09AB02

Xiapex ir liofilizēts produkts parenterālai ievadīšanai. Tas satur *clostridium histolyticum* kolagenāzi, kas sastāv no divām kolagenāzēm noteiktā masas attiecībā. Šīs kolagenāzes, kas atbilst AUX-I un AUX-II, pārstāv divas galvenās kolagenāžu klases (I un II), ko ražo *clostridium histolyticum*. AUX-I un AUX-II ir atsevišķas polipeptīdu ķēdes, kas sastāv apmēram no 1000 zināmas secības aminoskābēm ar molekulmasu 114 kDa un 113 kDa, kā noteikts ar masas spektrometrijas palīdzību. Abi polipeptīdi hromatogrāfiski tiek pakāpeniski attīrīti, lai izdalītu un izolētu bioterapeitiskos proteīnus un iegūtu pastāvīgu, labi raksturojamu un kontrolētu divu kolagenāžu enzīmu maisījumu.

Tā kā kolagēna šķīšanas process pēc Xiapex ievadīšanas ir lokāls, tam nav nepieciešams nosakāms sistēmiskais AUX-I un AUX-II līmenis, tāds arī nav konstatēts. Šā iemesla dēļ Xiapex primārā farmakodinamiskā aktivitāte subjektiem nav nosakāma un šādi pētījumi tāpēc nav veikti.

Darbības mehānisms

Kolagenāzes ir proteīnāzes, kas fizioloģiskos apstākļos hidrolizē kolagēnu. Xiapex sastāv no I klases (AUX-I) un II klases (AUX-II) klostrīdiju kolagenāzes noteiktā masas attiecībā. Abām kolagenāzēm

klasēm ir līdzīga komplementāra substrāta specifika. Abas kolagenāzes efektīvi šķēļ intersticiālo kolagēnu dažādās molekulas vietās, tās dod priekšroku atšķirīgai konformācijai (trīskāršai spirālveida un denaturētai vai sašķeltai). Šīs atšķirības nodrošina pilnīgu kolagēna sašķelšanu, abu klašu iedarbībai papildinot vienu otru. I klases kolagenāzes (α , β , γ un η) ir *col/G* gēna produkti, tās ierosina kolagēna hidrolīzi trīskāršo spirālveida domēnu amino- un karboksi- terminālos un ģenerē lielus proteolītiskus fragmentus. Pretstatā tam, II klases kolagenāzes (δ , ϵ un ζ) ir *col/H* gēna produkti, to iniciālās šķelšanās vietas atrodas kolagēna molekulas iekšienē un ģenerē mazākus kolagēna fragmentus. Abas kolagenāžu klases ātri šķēļ želatīnu (denaturēts kolagēns) un mazos kolagēna peptīdus, kamēr II klases kolagenāzei ir augstāka afinitāte pret mazajiem kolagēna fragmentiem. I klases kolagenāze šķēļ nešķīstošo trīskāršo spirālveida kolagēnu ar augstāku afinitāti nekā II klases kolagenāze. Abas kolagenāzes, darbojoties vienlaikus, spēcīgi hidrolītiski iedarbojas uz kolagēnu.

Dipitrēna kontraktūra

Xiapex injekcija Dipitrēna palmārās aponeirozes sabiezējumā, kas parasti sastāv no intersticiālā I un III tipa kolagēna, sarauj sabiezējumu ar enzīmu starpniecību.

Peironī slimība

Peironī slimības pazīmes un simptomus izraisa kolagēna plātnīte. Xiapex injekcija Peironī plātnītē, kas sastāv galvenokārt no kolagēna, var izraisīt plātnītes sabrukšanu ar enzīmu starpniecību. Pēc plātnītes sabrukšanas mazinās dzimumlocekļa izliekums un pacientam traucējošās Peironī slimības izpausmes.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Dipitrēna kontraktūra

Xiapex 0,58 mg efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru tika vērtēta divos pivotālos randomizētos dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos CORD I (AUX-CC-857) un CORD II (AUX-CC-859). Dubultmaskētā pētījumā piedalījās 409 pacienti, no kuriem 272 saņēma Xiapex 0,58 mg, bet 137 pacienti - placebo. Vidējais pacientu vecums bija 63 gadi (33 līdz 89 gadi), 80% no tiem bija vīrieši. Iekļaujot klīniskā pētījumā, pacientiem bija: (1) pirkstu fleksijas kontraktūra ar palpējamu palmārās aponeirozes sabiezējumu vismaz vienam pirkstam (izņemot īkšķi) vismaz 20°-100° MKPF locītavā vai 20°-80° PSF locītavā un (2) pozitīvs „galda virsmas tests”, kas nozīmē nespēju vienlaicīgi novietot uz galda virsmas plakani skartos pirkstus un plaukstu. Primāri izvēlētas locītavas palmārās aponeirozes sabiezējuma injicēja līdz 3 injekcijām Xiapex 0,58 mg vai placebo. Lai veicinātu sabiezējuma pārraušanu, apmēram 24 stundas pēc injekcijas, ja nepieciešams, tika veikta pirkstu ekstensijas procedūra. Starplāks starp injekcijām bija apmēram 4 nedēļas.

Katra pētījuma primārais uzstādījums bija izvērtēt pacientu proporciju, kam tika panākta primāri izvēlētas locītavas (MKPF vai PSF) kontraktūras samazināšanās līdz 5° vai mazāk zem normas apmēram 4 nedēļas pēc pēdējās injekcijas šai locītavai. Citi pētījuma uzstādījumi bija kontraktūras samazināšana par $\geq 50\%$, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, kontraktūras pakāpes procentuālās (%) izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, kustību amplitūdas izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, subjektu vispārējās apmierinātības vērtējums par terapiju, ārstu vispārējās apmierinātības vērtējums par slimības smagumu.

Daļai pacientu, kas sasniedza primāro uzstādījumu par visu ārstēto locītavu kontraktūru samazināšanos līdz 5° vai mazāk zem normas apmēram 4 nedēļas pēc pēdējās injekcijas (MKPF +PSF, tikai MKPF, tikai PSF), Xiapex grupā novēroja klīniski nozīmīgu ieguvumu, salīdzinot ar placebo. Pacientiem, kuri sasniedza izvēlētas locītavas kontraktūras samazināšanos līdz 5° vai mazāk zem normas, abos pētījumos vidējais šā rezultāta sasniegšanai nepieciešamo injekciju skaits bija 1,5. Xiapex grupā novēroja klīniski nozīmīgu ieguvumu, salīdzinot ar placebo, kontraktūras pakāpes mazināšanā un kustību amplitūdas palielināšanā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem visās locītavās (MKPF +PSF, tikai MKPF, tikai PSF), kā arī subjektu vispārējās apmierinātības vērtējumā par terapiju.

3. tabula atspoguļo pētījuma populācijas demogrāfiskos rādītājus un sākotnējo raksturojumu, bet 4. un 5. tabulā parādīti galveno efektivitātes uzstādījumu rezultāti, kas iegūti divos dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos CORD I (AUX-CC-857) un CORD II (AUX-CC-859).

3. tabula.

**Pētījuma populācijas demogrāfiskie rādītāji un sākotnējais raksturojums.
III fāzes dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi (CORD I un CORD II).**

Rādītāji	Xiapex (N=249)	Placebo (N=125)
Vecums (gadi) Vidēji	62,7	64,2
Vecuma grupa (gadi), 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)
Dzimums, n (%)		
Vīrieši	210 (84,3)	91 (72,8)
Sievietes	39 (15,7)	34 (27,2)
Dipitrēna slimība ģimenes anamnēzē, n (%)		
Jā	107 (43,0)	62 (49,6)
Nē	142 (57,0)	63 (50,4)
Ārsta vērtējums slimības smagumam (sākumā)		
Viegla	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Mērena	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Smaga	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Vērtējums nav pieejams ¹	2 (0,8 %)	-

Piezīme: Iekļauti visi pacienti, kas saņēmuši vismaz vienu injekciju dubultmaskētā pētījumā par zālēm (Xiapex 0,58 mg vai placebo).

¹ Netika izmantoti aprēķinos par ārsta vērtējumu slimības smagumam sākumā, aprēķinā iekļauts aktuālais pacientu skaits – N=247.

4. tabula

**Pacienti (%), kas sasniedza kontraktūras samazināšanos līdz 5° vai mazāk
(Pēdējā injekcija)**

Primāri ārstētais locītavas	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
Visas locītavas p-vērtība	64,0 % <0,001	6,8 % -	44,4 % <0,001	4,8 % -
	N=133	N=69	N=20	N=11
MKPF locītavas^a p-vērtība	76,7 % <0,001	7,2 % -	65,0 % 0,003	9,1 % -
	N=70	N=34	N=25	N=10
PSF locītavas^b p-vērtība	40,0 % <0,001	5,9 % -	28,0 % 0,069	0,0 % -

^a Metakarpālā kaula - pamata falangas locītava; ^b Proksimālā starpfalangu locītava; ^c 2 primārās locītavas tika izslēgtas no efektivitātes analīzes (1locītava placebo grupa netika izvērtēta un 1 locītavai Xiapex grupā sākotnējā kontraktūra pirms terapijas bija 0°).

5. tabula
Vidējais kustību amplitūdas palielinājums (pret sākotnējo)
(Pēdējā injekcija)

Primāri ārstētās locītavas	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Visas locītavas	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
Vidēji sākumā (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Vidēji beigās (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Vidējais palielinājums (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
MKPF locītavas^a	N=133	N=69	N=20	N=11
Vidēji sākumā (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Vidēji beigās (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Vidējais palielinājums (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
PSF locītavas^b	N=70	N=34	N=25	N=10
Vidēji sākumā (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Vidēji beigās (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Vidējais palielinājums (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,4)	6,5 (15,8)

^a Metakarpālā kaula - pamata falangas locītava; ^b Proksimālā starpfalangu locītava; ^c 2 primārās locītavas tika izslēgtas no efektivitātes analīzes (1 locītava placebo grupa netika izvērtēta un 1 locītavai Xiapex grupā sākotnējā kontraktūra pirms terapijas bija 0°).

Visas p-vērtības < 0,001 visos Xiapex un placebo salīdzinājumos, izņemot PSF locītavas pētījumā CORD II, kas nebija piemēroti statistiskiem testiem dēļ hierarhiskās testēšanas procedūras.

Ārsta vērtējums par kontraktūras smaguma izmaiņām pētījumos CORD I un CORD II Xiapex grupā: 86% pacientu - ļoti izteikta uzlabošanās, 80% pacientu - izteikta uzlabošanās, bet placebo grupā attiecīgi 3% un 5% (p<0001). Atbilstoši subjektu vispārējās apmierinātības vērtējumam pētījumos CORD I un CORD II, par to, ka ir samērā apmierināti vai ļoti apmierināti ar terapiju, Xiapex grupā ziņoja vairāk nekā 85% pacientu, salīdzinot ar apmēram 30% pacientu placebo grupā (p<0.001). Lielāka pacientu apmierinātība korelēja ar kustību amplitūdas uzlabošanos (r=0.51, p<0.001).

Ārstēšana ar divām vienlaicīgām injekcijām

Divu vienlaicīgu Xiapex injekciju ievadīšana Dipitrēna palmārās aponeirozes sabiezējumos tai pašā pirkstā tika vērtēta vēsturiski-kontrolētā, atklātā, daudzcentru klīniskajā pētījumā AUX-CC-867 ar 715 pieaugušiem pacientiem (1 450 Xiapex injekcijas), kuriem bija Dipitrēna kontraktūra. Pirksta ekstensijas procedūras veica apmēram 24 līdz 72 stundas pēc injekcijas.

Par primāro efektivitātes mērķa kritēriju tika noteikta fiksētās fleksijas kontraktūra ārstētā locītavu pāra apakšgrupā. Nozīmīgs vidējais uzlabojums (74,4%) no sākuma stāvokļa līdz 31. dienai kopumā bija vērojams fiksētās fleksijas kontraktūrā pēc divu vienlaicīgu 0,58 mg Xiapex injekciju ievadīšanas (viena injekcija locītavā) tai pašā plaukstā; skatīt 6. tabulu.

Uzlabojums bija vērojams neatkarīgi no locītavas veida vai iesaistītā pirksta (intervāls: no 60,5% līdz 83,9%). Uzlabojums bija vērojams arī kopējā fiksētās fleksijas kontraktūru skaitā neatkarīgi no pirksta ekstensijas laika 24, 48 vai 72 stundas pēc injekcijas, ar vidējo uzlabojumu 31. dienā attiecīgi par 75,2% 74,8% un 72,4%. Uzlabojumu no sākuma stāvokļa novēroja arī attiecībā uz kustību amplitūdu 31. dienā visās ārstētajās locītavu pāru apakšgrupās; skatīt 6. tabulu.

6. tabula

Kopējais fiksētās fleksijas kontraktūru un kustību amplitūdu skaits pēc divu vienlaicīgu 0,58 mg Xiapex injekciju ievadīšanas tai pašā plaukstā, mITT populācija, pētījums AUX-CC-867 (pirmais ārstēšanas cikls)

	Tas pats pirksts, 1 MKPF, 1 PSF (n=350)	Dažādi pirksti, abas MKPF (n=244)	Dažādi pirksti, abas PSF (n=72)	Dažādi pirksti, 1 MKPF, 1 PSF (n=58)	Kopā (n=724)
Kopā FFK (°)					
Vidēji sākumā (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Vidēji 31. dienā vērtējums (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Vidējās izmaiņas (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
Vidējās % izmaiņas (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Kopā KA (°)					
Vidēji sākumā (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Vidēji 31. dienā (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Vidējās izmaiņas (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FFK = fiksētās fleksijas kontraktūra

KA = kustību amplitūda

Klīniskā uzlabošanās (kontraktūras samazināšanās līdz $\leq 5^\circ$ 30 dienu laikā) pēc divām vienlaicīgām Xiapex injekcijām (vienu katrā locītavā) tai pašā plaukstā tika panākta lielākajai daļai MKPF locītavu (64,6%), salīdzinot ar 28,6% PSF locītavu pēc vienas injekcijas katrā skartajā locītavā. Pirksta ekstensijas laiks pēc injekcijas neietekmēja klīniskās uzlabošanās biežumu MKPF vai PSF locītavām. Klīniski nozīmīga uzlabošanās attiecībā uz plaukstas funkcijas rādītājiem, kā noteikts ar URAM (*Unite' Rhumatologique des Affections de la Main*), tika novērota 31. dienā (-11,3) un 61. dienā (-12,3).

Ilgtermiņa efektivitāte un drošums

Lai izvērtētu kontraktūras atjaunošanos un ilgtermiņa drošumu subjektiem, kuri iepriekšējā 3. fāzes atklātā vai dubultmaskētā pētījumā ar atklātu pagarinājumu saņēma līdz 8 atsevišķas Xiapex 0,58 mg injekcijas, tika veikts ilgtermiņa, neterapeitisks 2. līdz 5. gadu novērošanas pētījums (AUX-CC-860). Pacienti, kurus novēroja 5 gadus pēc iepriekšējā klīniskajā pētījumā saņemtās sākotnējās Xiapex injekcijas, nekādus jaunos drošuma signālus nekonstatēja. Vairums nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņoja ilgtermiņa novērošanas periodā, nebija nopietnas, tās bija vieglas vai vidēji smagas, un nebija saistītas ar Xiapex lokālo lietošanu. Šie dati apstiprina Xiapex ilgtermiņa drošuma profilu apliecinot, ka 5 gadu novērošanas periodā nav atklāti jauni drošuma riski.

Atjaunošanos novērtēja veiksmīgi ārstētām locītavām (t.i., subjektiem ar kontraktūru samazināšanos līdz 5° vai mazāk 30. dienas novērtējumā pēc pēdējās Xiapex injekcijas iepriekšējā pētījumā), un tā tika definēta kā locītavas kontraktūras palielināšanās līdz vismaz 20° ar palpējamu palmārās aponeirozes sabiezējumu vai locītavai bija jāveic medicīniska vai ķirurģiska iejaukšanās, galvenokārt, lai novērstu jaunu kontraktūru vai Dipitrēna kontraktūras pasliktināšanos šajā locītavā. Dati par ilgtermiņa atjaunošanās biežumu pēc veiksmīgas XIAPEX terapijas ir sniegti 7. tabulā.

7. tabula.

Ilgttermiņa atjaunošanās biežums locītavām pēc veiksmīgas XIAPEX terapijas

Novērošanas intervāls (dienas)	Locītavu skaits (%), katrā intervālā ^a	Locītavu skaits (%), kurām notikusi atjaunošanās katrā intervālā ^b	Kumulatīvā nominālā atjaunošanās pēc locītavu veida		Kumulatīvais nominālās atjaunošanās biežums (%) ^c	Nominālās izmaiņas atjaunošanās biežumā, salīdzinot ar iepriekšējo gadu (%)
			MKPF	PSF		
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 Locītavu ieskaitīja intervālā, ja novērtēšanas laiks iekļāvās intervālā. Novērtēšanas laiks iesākās veiksmīgā rezultāta dienā (vizītē pēc pēdējās injekcijas, kurā pirmo reizi reģistrēja 0° līdz 5° mērījumu). Novērtēšanas laiks beidzās pēdējā pieejamā mērījuma dienā vai dienā, kurā veica medicīnisko intervenci locītavām, kas neatjaunojās un atjaunošanās dienā locītavām, kurām konstatēja atjaunošanos.

^b Atjaunojusies locītava bija locītava, kuru pētnieks novērtēja kā Dipitrēna kontraktūras pasliktināšanos, palpējamās palmārās aponeirozēs sabiezējuma dēļ. Atjaunošanās diena bija vizītes diena, kurā ziņoja par atjaunošanos, vai intervences diena, ja locītavu ārstēja Dipitrēna kontraktūras pasliktināšanās dēļ. Locītavām, par kurām ziņota atjaunošanās iepriekšējā pētījumā, atjaunošanās diena bija pirmā vizīte ar fiksētas fleksijas kontraktūras mērījumu, kas bija 20° vai lielāks pēc atjaunošanās ziņojuma.

^c Nominālais atjaunošanās biežums bija kopējais atjaunošanās reižu skaits pirms pēdējās intervāla dienas, dalīts ar kopējo locītavu skaitu ($\times 100$).

Atkārtota ārstēšana pēc kontraktūru atjaunošanās

Pētījumā AUX-CC-862 piedalījās pacienti ar Dipitrēna kontraktūru, kuriem novēroja kontraktūras atjaunošanos locītavā, kas veiksmīgi ārstēta ar Xiapex iepriekšējā klīniskajā pētījumā. Individīdiem, kurus atkārtoti ārstēja ar Xiapex, nekonstatēja jaunus drošuma signālus. Vairums nevēlamo blakusparādību nebija nopietnas, tās bija vieglas vai vidēji smagas, un nebija saistītas ar Xiapex lokālo lietošanu vai pirkstu ekstensijas procedūru sabiezējuma pārraušanai. Pētījuma AUX-CC-862 klīniskā efektivitāte bija līdzīga CORD I un CORD II pētījumos ziņotajai efektivitātei. Pētījumā AUX-CC-862, 64,5% gadījumu, kad bija atkārtotas kontraktūras MKPF locītavās, un 45,0% gadījumu, kad bija atkārtotas kontraktūras PSF locītavās, novēroja klīnisku uzlabošanos pēc atkārtotas ārstēšanas, veicot līdz trim Xiapex injekcijām.

Atkārtotas ārstēšanas pētījumā AUX-CC-862, 150 antiAUX-I antivielu pozitīvos paraugus un 149 antiAUX-II antivielu pozitīvos paraugus pārbaudīja krustenisko reaktivitāti ar cilvēka MMP-1, -2, -3, -8 un -13. Rezultāti neuzrādīja krustenisku reaktivitāti ar kādu no piecām pārbaudītajām MMP.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Xiapex lietošanu visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās Dipitrēna kontraktūras terapijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Peironī slimība

Xiapex efektivitāte pieaugušiem vīriešiem ar Peironī slimību tika vērtēta divos randomizētos dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos, 1. pētījumā (AUX-CC-803) un 2. pētījumā (AUX-CC-804). Dubultmaskētā pētījumā piedalījās 832 vīriešu dzimuma pacienti, no kuriem 551 pacients saņēma Xiapex un 281 pacients saņēma placebo. Vidējais vecums bija 58 gadi (intervālā no 23 līdz 84 gadiem). Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem bija dzimumlocekļa izliekums par vismaz 30 grādiem stabilā Peironī slimības fāzē. Pacienti tika izslēgti no pētījuma, ja viņiem bija

ventrāla dzimumlocekļa deformācija, izolēta smilšu pulksteņa tipa deformācija vai kalcificēta plātnīte, kas varētu traucēt injekcijas veikšanu. Pētījuma sākumā pacientiem nenovēroja sāpes dzimumlocekļī vai arī tās bija viegli izteiktas vairumam (98%) pacientu.

Šajos pētījumos pacientiem bija līdz 4 ārstēšanas cikliem ar Xiapex vai placebo (0., 6., 12., 18. nedēļa) un novērošanas periods bez ārstēšanas (24.-52. nedēļa). Katrā ārstēšanas ciklā pacients saņēma divas Xiapex 0,58 mg vai placebo injekcijas ar 1 līdz 3 dienu intervālu. Dzimumlocekļa modelēšanas procedūra tika veikta pētījuma vietā 1 līdz 3 dienas pēc otras injekcijas ārstēšanas ciklā. Ārstēšanas cikls tika atkārtots ar aptuveni sešu nedēļu intervālu līdz trim reizēm, maksimāli veicot 8 injicēšanas procedūras un 4 modelēšanas procedūras. Turklāt pacienti saņēma norādījumus patstāvīgi veikt dzimumlocekļa modelēšanu mājās sešas nedēļas pēc katra ārstēšanas cikla.

1. un 2. pētījumā primārie mērķa kritēriji bija:

- dzimumlocekļa izliekuma procentuālās izmaiņas, salīdzinot sākotnējos un 52. nedēļas rādītājus; **un**
- izmaiņas Peironī slimības aptaujas (PSA) sadaļā „Apgrūtinājumi (*Bother domain*)”, salīdzinot sākotnējos un 52. nedēļas rādītājus.

Sadaļas „Apgrūtinājumi” rādītāji ietver pacientu ziņojumus par šādām tēmām: uztraukums par sāpēm erekcijas laikā, dzimumlocekļa izskats erekcijas stāvoklī un Peironī slimības ietekme uz dzimumdzīvi un tās biežumu.

Xiapex lietošana pacientiem ar Peironī slimību būtiski samazināja dzimumlocekļa izliekumu salīdzinājumā ar placebo (9. tabula). Dzimumlocekļa izliekuma mazināšanās skaitliski neatšķīrās pacientiem, kuriem sākotnējais izliekums bija 30 līdz 60 grādi, un pacientiem, kuriem sākotnējais izliekums bija 61 līdz 90 grādi.

Xiapex salīdzinājumā ar placebo (10. tabula) būtiski samazināja pacientu ziņotos apgrūtinājumus saistībā ar Peironī slimības izpausmēm. Sadaļas „Apgrūtinājumi” vērtējuma uzlabojums skaitliski neatšķīrās starp pacientu grupām, kas bija stratificētas pēc dzimumlocekļa izliekuma pakāpes (30 līdz 60 grādi un 61 līdz 90 grādi).

8. tabula parādīts pētījuma populācijas sākotnējais slimības raksturojums, bet 9. un 10. tabulā parādīti efektivitātes primāro uzstādījumu rezultāti, kas iegūti divos dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos AUX-CC-803 un AUX-CC-804.

8. tabula. Peironī slimības (PS) pacientu^a sākotnējais raksturojums

	1. pētījums		2. pētījums	
	Xiapex N=277	Placebo N=140	Xiapex N=274	Placebo N=141
Vidējais vecums (gadi) (min.-maks.)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Vidējais PS ilgums (gadi) (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)
Vidējais dzimumlocekļa izliekums (grādi) (min.-maks.)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Peironī slimības aptauja (PSA) ^b – vidējais pacientu ziņotais PS sadaļas „Apgrūtinājumi” vērtējums (intervāls: 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Erektīlās disfunkcijas anamnēze N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Pacienti no ārstēšanai paredzēto (*intended to treat* - ITT) populācijas, kuri saņēma vismaz vienu pētījuma zāļu devu 1. vai 2. pētījumā

^b Veicot PSA novērtējumu, nepieciešams, lai pacientiem iepriekšējo 3 mēnešu laikā būtu vagināli dzimumsakari

^c Augstāks novērtējums nozīmē spēcīgāk izteiktus simptomus

9. tabula. Vidējās procentuālās dzimumlocekļa izliekuma izmaiņas, salīdzinot sākotnējos un 52. nedēļas rādītājus 1. un 2. pētījumā

	1. pētījums		2. pētījums	
	Xiapex N=195	Placebo N=104	Xiapex N=202	Placebo N=107
Vidējais izliekums sākumā (grādi)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Vidējās procentuālās izmaiņas ^a	-35,0%	-17,8%	-33,2%	-21,8%
Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	-17,2% ^b (-26,7%, -7,6%)		-11,4% ^b (-19,5%, 3,3%)	

^a Vidējās procentuālās izmaiņas, ārstēšanas atšķirība, 95% TI un p-vērtība balstās uz ANOVA modeli, ņemot vērā ārstēšanas faktorus, stratifikāciju pēc sākotnējā dzimumlocekļa izliekuma un to mijiedarbību un izmantojot pēdējā veiktā novērojuma (*last observation carried forward* - LOCF) datus modificētā ārstēšanai paredzēto (*modified intent-to-treat* - mITT) pacientu populācijā. mITT populācija tika definēta kā visi randomizētie pacienti, kuriem veikts dzimumlocekļa izliekuma mērījums un PSA novērtējums sākotnēji un vienā vai vairākos secīgos laika punktos.

^b p-vērtība < 0,01.

10. tabula. Vidējās Peironī slimības sadaļas „Apgrūtinājumi” vērtējuma izmaiņas, salīdzinot sākotnējos un 52. nedēļas rādītājus 1. un 2. pētījumā

	1. pētījums		2. pētījums	
	Xiapex N=199	Placebo N=104	Xiapex N=202	Placebo N=107
Vidējais vērtējums sākumā	7,5	7,4	7,4	8,2
Vidējās izmaiņas ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	-1,2 ^b (-2,4, -0,03)		-1,1 ^b (-2,1, -0,002)	

^a Vidējās izmaiņas, ārstēšanas atšķirība, 95% TI un p-vērtība balstās uz ANOVA modeli, ņemot vērā ārstēšanas faktorus, stratifikāciju pēc sākotnējā dzimumlocekļa izliekuma un to mijiedarbību un izmantojot pēdējā veiktā novērojuma (*last observation carried forward* - LOCF) datus modificētā ārstēšanai paredzēto (*modified intent-to-treat* - mITT) pacientu populācijā. mITT populācija tika definēta kā visi randomizētie pacienti, kuriem veikts dzimumlocekļa izliekuma mērījums un PSA novērtējums sākotnēji un vienā vai vairākos secīgos laika punktos.

^b p-vērtība <0,05.

Klīniskajos pētījumos Xiapex lietošana Peironī slimības ārstēšanai netika saistīta ar dzimumlocekļa garuma mazināšanos.

Atklātā III fāzes pētījumā AUX-CC-806 tika novērtēts Xiapex drošums un efektivitāte. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji no pētījuma, kā arī ārstēšanas plānojums un koprimārie efektivitātes mērķa kritēriji bija tādi paši kā pivotālos pētījumos AUX-CC-803 un AUX-CC-804. Tomēr pacienti tika novēroti līdz 36 nedēļu ilgā periodā. Kopumā pētījumā iekļauti 189 pacientus, kurus ārstēja ar Xiapex. Visi pacienti bija piedalījušies un pabeiguši pētījumus AUX-CC-803 vai AUX-CC-804, kuros viņi saņēma placebo.

Mediānais pētījumā iekļauto pacientu vecums bija 60 gadi (intervālā no 33 līdz 77 gadiem). Mediānais slimības ilgums bija 4,9 gadi (intervālā no 2,0 līdz 27,9 gadiem). Par erektilo disfunkciju tika ziņots 52,9% pacientiem, un 27,5% tika ziņots par iepriekšēju dzimumlocekļa traumu.

11. un 12. tabulā sniegti atklātā III fāzes pētījumā AUX-CC-806 mērīto koprimāro efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti.

11. tabula. Vidējās procentuālās dzimumlocekļa izliekuma izmaiņas, salīdzinot sākotnējos un 36. nedēļas (LOCF) rādītājus (mITT* populācija) - pētījums AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Sākotnējā vērtība	
Vidēji (SD)	46,9 (12,00)
Min., maks.	30, 85
Vērtība 36. nedēļā (LOCF)	
Vidēji (SD)	29,9 (15,56)
Min., maks.	0, 80
% izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem	
Vidēji (SD)	-36,3 (30,72)
Min., maks.	-100, 100
95% TI no vidējās vērtības**	-41,6, -30,9

*mITT populācija tika definēta kā visi randomizētie pacienti, kuriem veikts dzimumlocekļa izliekuma mērījums un PSA novērtējums sākotnēji un vienā vai vairākos secīgos laika punktos.

**Pamatojoties uz 95% TI no vidējās vērtības (neiekļaujot nulli), procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, tika atzītas par statistiski nozīmīgām.

12. tabula. Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem Peironī slimības apgrūtinājumu rādītājos 36. nedēļā (LOCF) (mITT* populācija) - pētījums AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Sākotnējā vērtība Vidēji (SD) Min., maks.	6,3 (3,60) 1, 15
Vērtība 36. nedēļā (LOCF) Vidēji (SD) Min., maks.	3,9 (3,65) 0, 16
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem Vidēji (SD) Min., maks. 95% TI no vidējās vērtības**	-2,4 (3,34) -12, 7 -3,0, -1,8

*mITT populācija tika definēta kā visi randomizētie pacienti, kuriem veikts dzimumlocekļa izliekuma mērījums un PSA novērtējums sākotnēji un vienā vai vairākos secīgos laika punktos.

**Pamatojoties uz 95% TI no vidējās vērtības (neiekļaujot nulli), vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, tika atzītas par statistiski nozīmīgām.

Kā norādīts izpētes analizē, sieviešu dzimuma seksa partneres piedalījās divās aptaujās gan skrīninga vizītē, gan 36. nedēļā: PSA rādītājs sieviešu dzimuma seksa partnerēm (pielāgota vīriešiem paredzētā Peironī slimības aptaujas, PSA, sadaļa par apgrūtinājumiem un psiholoģiskiem simptomiem; 0-12 punkti) un Sievietes seksuālās funkcijas indekss (SSFI, diapazonā no 2 līdz 36, kur augstāks rezultāts liecina par labāku seksuālo funkciju). Kopā pētījumā piedalījās 30 sieviešu dzimuma partneres. Sākotnējais vidējais (SD) sievietes PSA rādītājs bija 4,7 (3,61), bet 36. nedēļā tas bija 2,7 (3,06), proti, izmaiņas no sākotnējā stāvokļa par -2,0. Vidējais (SD) SSFI rezultāts bija 20,56 (10,08) sākumā, un 26,72 (7,73) 36. nedēļā – izmaiņas no sākotnējā stāvokļa par 7,54.

Ilgtermiņa efektivitāte un drošums

Lai izvērtētu efektivitāti un drošumu laika periodā līdz 5 gadiem pēc pirmās Xiapex injekcijas pivotālos, 12 mēnešus ilgos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos III fāzes pētījumos vai 9 mēnešus ilgos, atklātos III fāzes pētījumos, tika veikts IV fāzes, neterapeitisks, ilgtermiņa novērošanas pētījums (AUX-CC-810). 5 gadus ilgā novērošanas periodā (13. tabula) subjektiem novēroja dzimumlocekļa izliekuma uzlabojumu un PSA apgrūtinājumu uzlabojumu salīdzinājumā ar pēdējām konstatētajām vērtībām iepriekšējos III fāzes pētījumos. Netika konstatētas izmaiņas Starptautiskajā erektilās funkcijas indeksa (*International index of erectile function*, IIEF) rādītājos. 5 gadus ilgā novērošanas perioda laikā netika identificēti jauni drošuma signāli.

13. tabula. Ilgtermiņa efektivitātes rādītāji – pētījums AUX-CC-810

	Sākotnējais stāvoklis ^a	Atsauce ^b	2. gads	3. gads	4. gads	5. gads
Izliekums* (grādi)	N=247	N=247	N=51	N=43	N=225	N=180
Vidēji±SD	51,8±15,04	31,0±16,10	25,8±12,99	25,2±13,31	29,1±17,21	27,0±16,13
Mediāna	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
PSA apgrūtinājums**	N=183	N=183	N=34	N=29	N=154	N=123
Vidēji±SD	6,5±3,47	3,4±3,30	3,2±3,30	2,7±2,84	2,5±3,01	2,4±2,89
Mediāna	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
IIEF erektilā funkcija **	N=181	N=183	N=37	N=31	N=167	N=134
Vidēji±SD	23,2±6,47	24,9±6,12	22,9±7,70	22,9±8,13	23,3±7,54	23,6±7,48
Mediāna	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 Sākotnējais stāvoklis tika definēts kā pēdējais novērojums pirms Xiapex pirmās injekcijas iepriekšējā III fāzes pētījumā (t.i., AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 vai AUX-CC-806)

^b Atsauce tika definēta kā pēdējā neiztrūkstošā konstatētā vērtība pēc sākotnējā stāvokļa iepriekšējā III fāzes pētījumā (t.i., AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 vai AUX-CC-806)

*Piezīme: no šīs analīzes tika izslēgti 29 subjekti. 9 subjekti saņēma tirdzniecībā pieejamu Xiapex, 2 subjektiem neterapeitiskā pētījuma laikā (AUX-CC-810) tika ievietots dzimumlocekļa implants un 18 subjektiem bija veikta iepriekšēja ķirurģiska iejaukšanās Peironī slimības ārstēšanai.

**Piezīme: no šīs analīzes tika izslēgti 22 subjekti. 9 subjekti saņēma tirdzniecībā pieejamu Xiapex, 1 subjektam neterapeitiskā pētījuma laikā (AUX-CC-810) tika ievietots dzimumlocekļa implants un 12 subjektiem bija veikta iepriekšēja ķirurģiska iejaukšanās Peironī slimības ārstēšanai.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojis no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Xiapex visās pediatriskās populācijas apakšgrupās Peironī slimības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc Xiapex reizes devas 0,58 mg ievadīšanas 16 pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru vai divām vienlaicīgām 0,58 mg Xiapex injekcijām tajā pašā plaukstā 12 pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru 5 minūšu līdz 30 dienu laikā pēc injicēšanas nosakāms Xiapex līmenis plazmā netika konstatēts.

Pēc katras no divām Xiapex 0,58 mg injekcijām bojājumā, kas 19 Peironī slimības pacientiem tika veiktas ar 24 stundu intervālu, AUX-I un AUX-II līmenis plazmā pacientiem ar nosakāmu līmeni (attiecīgi 82% AUX-I un 40% AUX-II) bija minimāls un īslaicīgs. Maksimālā individuālā AUX-I un AUX-II koncentrācija plazmā bija attiecīgi <29 ng/ml un <71 ng/ml. Visos gadījumos līmenis plazmā nebija nosakāms jau 30 minūtes pēc devas ievadīšanas. Pēc divām secīgām Xiapex injekcijām ar 24 stundu intervālu nebija datu par uzsūkšanos. Nevienam pacientam nebija nosakāms līmenis plazmā 15 minūtes pēc plātnītes modelēšanas procedūras 3. dienā (t.i., 24 stundas pēc 2. injekcijas 2. dienā).

Izkliede

Klīniskos pētījumos, kas veikti ar Xiapex, ievadot to lokālas injekcijas veidā tieši Dipitrēna palmārās aponeirozes sabiezējuma vietā vai Peironī plātnītē, sistēmiskas toksicitātes pierādījumi līdz šim nav iegūti.

Biotransformācija

Xiapex nav citohroma P450 vai citu zāļu metabolizējošu enzīmu darbības mehānisma substrāts, tam nav gaidāmi aktīvi metabolīti, tāpēc metabolisma pētījumi nav veikti.

Eliminācija

Formāli eliminācijas pētījumi nav veikti. Pēc atsevišķas Xiapex injekcijas nav nosakāma sistēmiska iedarbība pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru un novērota tikai minimāla un īslaicīga sistēmiska Xiapex iedarbība pacientiem ar Peironī slimību.

Īpašas populācijas

Devas pielāgošana nevienā no īpašām pacientu grupām (gados veciem cilvēkiem, nieru un aknu darbības traucējumu gadījumā, dažādām rasēm un atšķirīgiem dzimumiem) nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Xiapex nav pētīts lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, tāpēc farmakokinētiskie dati nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Vienas devas fāzes un 61 dienas atkārtotu devu fāzes (3 reizes nedēļā ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu veidā) pētījumā par *Clostridium histolyticum* kolagenāzes ievadīšanu dzimumlocekļi suņiem mazākā vai vienādā daudzumā salīdzinājumā ar maksimālo cilvēkam ieteicamo devu mg/m² sistēmiskā toksicitāte netika konstatēta.

Reproduktīvā toksicitāte

Ordinējot Xiapex intravenozi pārdienās līdz 0,13 mg/devā (apmēram 11 reizes pārsniedz devu cilvēkam, nosakot mg/m²) žurku tēviņiem un mātītēm pirms kopdzīves, pārošanās un implantācijas periodā, nekonstatēja ietekmi uz melnēšanās ciklu, olvadu transportu, implantāciju un pre-implantācijas attīstību un/vai libido vai spermas nobriešanu sēklas pūslīšos. Blakusparādības, kas varētu ietekmēt agrīnu embrija attīstību, žurkām nekonstatēja. Tas liecina, ka teratogēnas ietekmes nav. Sistēmisku toksicitāti šī pētījumā nekonstatēja nevienai devai.

Mutagenitāte

Clostridium histolyticum kolagenāzei nekonstatēja mutagēnu iedarbību uz *Salmonella typhimurium* (Eimsa tests), tai nebija klastogēniskas iedarbības peļu kodoliņu testā *in vivo* un hromosomu aberācijas testā cilvēka limfocītos *in vitro*.

Kancerogenitāte

Neklīniskie divu gadu bioloģiskie standartpētījumi ar Xiapex, izmantojot grauzējus, nav veikti. Tāpēc kancerogenitātes risks nav zināms.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Saharoze

Trometamols

Sālsskābe 2,4 % (masas procenti) (pH pielāgošanai)

Šķīdinātājs

Kalcija hlorīda dihidrāts

Nātrija hlorīds

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc šķīduma pagatavošanas ieteicams to izlietot nekavējoties. Pagatavotu Xiapex šķīdumu pirms lietošanas var uzglabāt istabas temperatūrā (20°C-25°C) līdz 1 stundai vai ledusskapī (2°C-8 °C) līdz 4 stundām. Ja pagatavotais šķīdums glabāts ledusskapī, tam pirms lietošanas jāļauj apmēram 15 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai (20°C-25°C).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Xiapex pulveris ir pieejams caurspīdīga stikla flakonā (3 ml, I klases stikls) ar gumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un noņemamu vāciņu (polipropilēna).

Šķīdinātājs: 3 ml šķīdinātājs ir pieejams caurspīdīga stikla flakonā (5 ml, I klases stikls) ar gumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un noņemamu vāciņu (polipropilēna).

Iepakojumā ir 1 flakons ar pulveri un 1 flakons ar šķīdinātāju.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par lietošanu un sagatavošanu lietošanai.

Sagatavošana – izšķīdināšanas procedūra

Flakons, kas satur Xiapex, un flakons, kas satur šķīdinātāju injekcijas šķīduma pagatavošanai, jāuzglabā ledusskapī. Pirms lietošanas flakons, kas satur Xiapex, un flakons, kas satur šķīdinātāju injekcijas šķīduma pagatavošanai, jāizņem no ledusskapja un jāpatur istabas temperatūrā vismaz 15 minūtes, bet ne ilgāk par 60 minūtēm. Katru Xiapex flakonu un sterilo šķīdinātāju sagatavošanai drīkst lietot tikai vienreizējai injekcijai. Ja ārstēšanas vizītes laikā ir jāārstē divi palmārās aponeirozes sabiezējumi skartajā locītavā tai pašā rokā, katrai sagatavošanai un injicēšanai jālieto atsevišķi flakoni un šļirces.

Izmantojot aseptisku tehniku, jāveic šāda izšķīdināšanas procedūra:

1. Dipitrēna kontraktūra: jāpārliciecinās, kura locītava tiks ārstēta (MKPF vai PSF), jo izšķīdināšanai nepieciešamais šķīdinātāja tilpums ir atkarīgs no locītavas veida (PSF locītavai nepieciešams mazāks šķīdinātāja daudzums).
Peironī slimība: jānosaka ārstēšanas vieta un uz dzimumlocekļa erekcijas stāvoklī jāatzīmē ar ķirurģisko marķieri.

2. Jānoņem abiem flakoniem noņemamais plastikāta vāciņš. Jānotīra gumijas aizbāznis un apkārtējā Xiapex un šķīdinātāja flakona virsma ar sterilu spirtu (nelietot citus antiseptiskos līdzekļus).
3. Izšķīdināšanai jāizmanto tikai pievienotais šķīdinātājs; tas satur kalciju, kas nepieciešams Xiapex aktivitātes nodrošināšanai. Izmantojot sterilu šļirci, kas kalibrēta ar 0,01 ml iedaļām, jāievelk no šķīdinātāja flakona atbilstošs šķīdinātāja tilpums, lai varētu ievadīt:

14. tabula. Injicēšanai nepieciešamais tilpums

Ārstēšanas vieta	Sagatavošanai nepieciešamais šķīdinātājs	Injicējamais tilpums 0,58 mg Xiapex devas ievadīšanai†
Dipitrēna MKPF locītavas	0,39 ml	0,25 ml
Dipitrēna PSF locītavas	0,31 ml	0,20 ml
Peironī plātnīte	0,39 ml	0,25 ml

†Uzmanību! Injicējamais tilpums 0,58 mg Xiapex devas ievadīšanai ir mazāks par kopējo pagatavošanai nepieciešamo šķīdinātāja tilpumu.

4. Šķīdinātājs lēnām jāievada gar sienīņu flakonā, kurā ir liofilizētais Xiapex pulveris. Šķīduma flakonu nedrīkst apgriezt otrādi vai kratīt. Šķīdums lēni jāaplū, lai viss liofilizētā pulvera daudzums izšķīst. Pēc tam šļirce un adats, kas tiks izmantotas sagatavošanai, jāizvelk un jāizmet.
5. Pirms lietošanas šķīdums jāaplūko, vai tas nav mainījis krāsu un nesatur kādas piemaisījumu daļiņas. Sagatavotajam Xiapex šķīdumam jābūt dzidram. Ja šķīdums satur kādas piemaisījumu daļiņas, ir duļķains vai mainījis krāsu, to injicēt nedrīkst.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stokholma
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/671/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. 28. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 18. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAK SERIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveice

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stokholma
Zviedrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visi ārsti, kas parakstīs un injicēs Xiapex, būtu apmācīti pareizi veikt injekciju un būtu pieredzējuši Dipitrēna kontraktūras un Peironī slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam pirms zāļu ieviešanas tirgū, vienojoties ar dalībvalsts kompetentām iestādēm, jāorganizē ārstu izglītības programma, lai nodrošinātu pareizu injekcijas tehniku, kas samazinātu ar injekciju saistīto blakusparādību rašanos un informētu par potenciāliem ar ārstēšanu saistītiem riskiem.

Ārstu izglītības programmā jābūt iekļautiem šādiem punktiem:

- Injekcijas tehnika un dozēšanas intervāli.
- Pareiza injekcijas tilpuma izvēle šķīdināšanai un injekcijai; tilpumu atšķirības, atkarībā no skartās locītavas - metakarpālā kaula - pamata falangas (MKPF) vai proksimālā starpfalangu (PSF) locītava Dipitrēna kontraktūrai un Peironī slimības plātnītei.
- Smagu imūnreakciju pazīšana un ārstēšana, ieskaitot anafilaksi.
- Informācija par asiņošanas risku pacientiem ar koagulācijas traucējumiem, ieskaitot pacientus, kas lieto antikoagulantus.
- Informācija par potenciālo matricas metālproteināzes krustotās reaktivitātes risku, ieskaitot muskuloskeletālā sindroma attīstību un autoimūno slimību attīstību/paasinājumu.
- Atgādinājums ziņot par nevēlamām blakusparādībām, ieskaitot zāļu lietošanas kļūdas.
- Nepieciešamība informēt pacientus par pazīmēm un simptomiem, kas saistīti ar terapiju, kā arī norādījumi par gadījumiem, kad jāmeklē ārsta palīdzība.
- Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija pacientam.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Nav piemērojams

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte, kas satur 1 flakonu ar pulveri un 1 flakonu ar šķīdinātāju

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xiapex 0,9 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Clostridium histolyticum kolagenāze

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons ar pulveri satur 0,9 mg *clostridium histolyticum* kolagenāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: satur saharozi, trometamolu, sālsskābi
Šķīdinātājs: satur kalcija hlorīda dihidrātu, nātrija hlorīdu, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
1 flakons ar pulveri
1 flakons ar šķīdinātāju

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai lietošanai bojājuma vietā.

Pirms lietošanas jāizšķīdina atbilstošā tilpumā.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stokholma
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/671/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Xiapex pulvera flakona etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xiapex 0,9 mg pulveris injekcijām
Clostridium histolyticum kolagenāze
Lietošanai bojājumā

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Xiapex šķīdinātāja flakona etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xiapex šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 ml

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Xiapex 0,9 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai *Clostridium histolyticum* kolagenāze

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Xiapex un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xiapex lietošanas
3. Kā lieto Xiapex
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xiapex
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xiapex un kādam nolūkam tās lieto

Xiapex lieto divu dažādu veselības traucējumu ārstēšanai: **Dipitrēna kontraktūras ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar taustāmu plaukstas aponeirozes sabiezējumu un Peironī slimības ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem.**

Dipitrēna kontraktūra

Tā ir slimība, kas izraisa Jūsu rokas pirksta(u) saliekšanos. So saliekšanos sauc par kontraktūru. To izraisa kolagēnu saturoša sabiezējuma veidošanās plaukstā zem ādas. Daudziem cilvēkiem kontraktūra stipri apgrūtina tādus ikdienas darbus kā automašīnas vadīšana, rokas paspiešana, sportošana, trauku atvēršana, drukāšana vai priekšmetu noturēšana.

Peironī slimība

Tas ir stāvoklis, kad pieaugušiem vīriešiem izveidojas taustāma „plātnīte” uz dzimumlocekļa un dzimumlocekļa izliekums. Slimība var izraisīt dzimumlocekļa formas izmaiņas erektilā stāvoklī pārmērīgas rētaudu veidošanās rezultātā, veidojot plātnīti dzimumlocekļa elastīgajās šķiedrās. Plātnīte var traucēt iztaisnot dzimumlocekli erekcijas laikā, jo plātnīte ir mazāk elastīga salīdzinājumā ar pārējiem dzimumlocekļa audiem. Vīriešiem ar Peironī slimību dzimumlocekļi erekcijas laikā var būt izliekti vai saliekti.

Aktīvā Xiapex viela ir *clostridium histolyticum* kolagenāze, un šī kolagenāze tiek saražota ar mikroorganismu *Clostridium histolyticum*. Jūsu ārsts injicēs Xiapex tieši sabiezējumā pirkstā/plaukstā vai dzimumlocekļa plātnītē, kur tas darbosies, šķīdinot sabiezējuma vai plātnītes kolagēnu. Dipitrēna slimības gadījumā Xiapex pārrauj kolagēnu veidojošo sabiezējumu, tādējādi atbrīvojot kontraktūru pilnībā vai daļēji, ļaujot Jūsu pirkstam(-iem) kļūt taisnākam(-iem). Peironī slimības gadījumā Xiapex pārrauj kolagēnu plātnītē, kas izraisa dzimumlocekļa izliekumu erekcijas stāvoklī, veicinot iepriekš saliektā dzimumlocekļa iztaisnošanos un mazinot slimības izraisītos apgrūtinājumus. Izliekuma samazinājums dažādiem indivīdiem ir atšķirīgs.

2. Kas Jums jāzina pirms Xiapex lietošanas

Nelietojiet Xiapex šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret *clostridium histolyticum* kolagenāzi vai kādu citu Xiapex sastāvdaļu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Peironī slimības gadījumā, ja Jūsu plātnītes ārstēšanā iekļauts kanāls (urīnizvadkanāls) pa kuru plūst urīns.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Xiapex lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alerģiskas reakcijas

Pacienti, kuri lieto Xiapex, iespējamās smagas alerģiskas reakcijas, jo šīs zāles satur olbaltumvielas, kuras cilvēka ķermenim ir svešas.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pēc Xiapex injekcijas novērojat kādu no šiem alerģiskas reakcijas simptomiem:

- nātrene;
- sejas pietūkums;
- elpošanas grūtības;
- sāpes krūtīs.

Nevar izslēgt smagu alerģisku reakciju vai muskuloskeletālā sindroma attīstības iespēju pēc atkārtotas Xiapex lietošanas. Muskuloskeletālā sindroma simptomi var būt locītavu vai muskuļu sāpes, pleca stīvums, plaukstas pietūkums, plaukstu fibroze un cīpslu sabiezēšana vai mezgliņu veidošanās ap tām. Ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, informējiet par to ārstu.

Pirms Jums tiek injicētas šīs zāles, pārliedzinieties, ka Jūsu ārsts zina:

- ka Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret iepriekšēju Xiapex injekciju,
- ka Jums kādreiz bijušas problēmas ar normālu asins recēšanu vai Jūs lietojat jebkādas zāles, kas palīdz Jums kontrolēt normālu asins recēšanu (zināmas kā antikoagulantus);
- ja Jūs šobrīd lietojat jebkādas antikoagulantus, Jūs nedrīkst lietot Xiapex 7 dienas pēc pēdējās antikoagulantu devas. Izņēmums ir acetilsalicilskābe 10 dienas devā līdz 150 mg (viela, ko satur vairākas zāles, ko lieto asins recēšanas novēršanai), ko drīkst lietot;

Ja Jūs saņemat zāles Dipitrēna kontraktūras ārstēšanai

Šīs zāles Jūsu kolagēnu saturošā plaukstas aponeurozes sabiezējumā drīkst injicēt tikai Jūsu ārsts. Jūsu ārsts ievēros piesardzību, lai dūriens netrāpītu cīpslā, nervā vai asinsvadā. Kļūdaini dūriens cīpslā, nervā vai asinsvadā var izraisīt asiņošanu vai, iespējams, neatgriezenisku šo struktūru bojājumu. Ja sabiezējums, kurā jāievada zāles, ir fiksēts pie ādas, pirkstu atliekšanas procedūras laikā pēc Xiapex injekcijas Jums ir lielāks ādas plīsuma risks.

Smags bojājums, piemēram, pirksta nekroze vai lūzums var izraisīt pirksta vai pirksta daļu zaudēšanu. Pirms pirkstu manipulācijas procedūras pastāstiet ārstam, ja Jūs slimojat ar kādu slimību, kas ietekmē kaulus, piemēram, osteopēniju vai osteoporozi. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pēc ārstēšanas Jūs uztraucaties par sāpju pastiprināšanos vai pirkstu simptomiem.

Pastāstiet ārstam, ja iepriekš lietojāt vai plānojat lietot Xiapex Peironī slimības ārstēšanai. Šī slimība skar tikai pieaugušus vīriešus, kuriem izveidojas taustāma „plātnīte” uz dzimumlocekļa un dzimumlocekļa izliekums.

Ja Jūs lietojat zāles Peironī slimības ārstēšanai

Šīs zāles drīkst ievadīt tikai ārsts, injicējot tās dzimumlocekļa plātnītē.

Dzimumlocekļa lūzums (kavernozā ķermeņa plīsums) vai cits nopietns dzimumlocekļa bojājums

Xiapex injekcija var bojāt cilindriskās dzimumlocekļa struktūras, kuras sauc par kavernozajiem ķermeņiem. Pēc Xiapex lietošanas viena no šīm struktūrām erekcijas laikā var plīst. To sauc par kavernozā ķermeņa plīsumu jeb dzimumlocekļa lūzumu.

Pēc ārstēšanas ar Xiapex iespējami arī dzimumlocekļa asinsvadu plīsumi, izraisot zemādas asinsizplūdumu (ko sauc par hematomu).

Dzimumlocekļa lūzuma (kavernozā ķermeņa plīsuma) vai cita nopietna bojājuma iespējamie simptomi:

- „paukšķēšanas” skaņa vai sajūta dzimumlocekļi erekcijas laikā;
- pēkšņa nespēja uzturēt erekciju;
- sāpes dzimumlocekļi;
- dzimumlocekļa asinsizplūdums un pietūkums;
- sāpes urinācijas laikā vai asinis urīnā

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja novērojat kādu no iepriekš minētajiem dzimumlocekļa lūzuma vai nopietna dzimumlocekļa bojājuma simptomiem, jo tādā gadījumā var būt nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās.

Izvairieties no dzimumsakariem un jebkādas citas seksuālās aktivitātes vismaz 4 nedēļas pēc otras Xiapex ārstēšanas cikla injekcijas un kamēr izzūd sāpes un pietūkums, un esiet piesardzīgs, atsākot seksuālās aktivitātes.

Pastāstiet ārstam, ja iepriekš lietojāt vai plānojat lietot Xiapex Dipitrēna kontraktūras ārstēšanai. Šīs slimības gadījumā plaukstā zem ādas veidojas sabiezējums, kas izraisa viena vai vairāku pirkstu saliekšanos un grūtības tos iztaisnot.

Bērni un pieaugušie

Xiapex nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem Dipitrēna kontraktūras vai Peironī slimības ārstēšanai.

Citas zāles un Xiapex

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ietver zāles, kas palīdz Jums kontrolēt normālu asins recēšanu (zināmas kā antikoagulanti), antrahinona atvasinājumus, dažas antibiotikas (tetraciklīnus un antraciklīnus/antrohinolonus), ko lieto infekcijas ārstēšanai. Nav zināmas mijiedarbības, lietojot zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai vienlaikus ar Xiapex.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Dipitrēna kontraktūra

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav pieredzes par Xiapex lietošanu grūtniecības laikā, tāpēc grūtniecības laikā Xiapex neiesaka lietot. Jāapsver terapijas atlikšana pēc dzemdībām.

Nav pieredzes par Xiapex lietošanu barošanas ar krūti laikā, tāpēc barošanas ar krūti laikā Xiapex neiesaka lietot.

Peironī slimība

Šī slimība sievietēm nerodas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja uzreiz pēc Xiapex injekcijas Jums ir reibonis, nejutība vai mainītas sajūtas un galvassāpes, Jums jāizvairās no potenciāli riskantu uzdevumu pildīšanas, piemēram, kā, transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana, līdz šie simptomi ir izzuduši vai līdz brīdim, kamēr ārsts to nav atļāvis.

Pietūkums un sāpes var ierobežot ārstētās plaukstas lietošanu Dipitrēna slimības gadījumā.

Xiapex satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lieto Xiapex

Tikai ārstiem, kuri ir atbilstoši apmācīti Xiapex pareizā lietošanā un pieredzējuši Dipitrēna vai Peironī slimības ārstēšanā, ir atļauts veikt Jums šo ārstēšanu.

Xiapex Jums tiks ievadīts kā injekcija tieši vietā, kas izraisa Jūsu pirksta/dzimumlocekļa saliekšanos (injekcija bojājumā). Visas Xiapex injekcijas veiks Jūsu ārsts.

Jums parakstīto zāļu ieteicamā deva ir 0,58 mg.

Dipitrēna kontraktūra

Kopējais injekcijas tilpums atkarīgs no tā, kura no locītavām tiks ārstēta. Jūsu ārsts uzmanīgi izvēlēsies vietu, kur kolagēnu saturošais sabiezējums ir vislabāk pieejams, un injicēs tur zāles.

Pēc injekcijas ārsts uzliks plaukstai pārsēju. Vienu dienu Jums būs jāierobežo ārstētā pirksta kustības, dažiem pacientiem nereti pirksts iztaisnojas pats no sevis. Ārstētās rokas pirkstus nedrīkst saliekt vai atliekt, kamēr ārsts nav atļāvis. Nekad necentieties saviem spēkiem pārraut plaukstas aponeirozes sabiezējumu, kurā injicētas zāles. Plaukstu, kurā injicētas zāles, turiet, cik iespējams, augsti paceltu, to var nolaist dienu pēc pirkstu atliekšanas procedūras.

Jūsu ārsts Jums lūgs ierasties pie viņa apmēram 24–72 stundas pēc injekcijas, lai mēģinātu atliekt un iztaisnot Jūsu pirkstus. Pēc pirkstu atliekšanas procedūras ārsts Jums pielāgos šinu, kas būs jānēsā naktsmiera laikā līdz pat 4 mēnešiem.

Ja nākamās vizītes laikā arvien nespējat iztaisnot pirkstus, Jums var būt nepieciešama papildus terapija ar Xiapex. To atkārtoti varēs injicēt apmēram 4 nedēļas pēc pirmās injekcijas. Injekciju un atliekšanas procedūru katrai locītavai var veikt trīs reizes ar apmēram 4 nedēļu intervālu. Vienā reizē var ārstēt tikai vienu plaukstas aponeirozes sabiezējumu. Ārstēšanas vizītes laikā var ievadīt injekcijas līdz pat divos palmārās aponeirozes sabiezējumos vai divās skatās locītavās tai pašā plaukstā. Ja slimības dēļ izveidojušās vairākas kontraktūras, citus palmārās aponeirozes sabiezējumus var ārstēt citās ārstēšanas vizītēs, apmēram ar 4 nedēļu intervālu, kā to nosaka ārsts.

Pajautājiet ārstam, kad drīkstat atsākt normālas aktivitātes pēc terapijas ar Xiapex. Ieteicams izvairīties no pārmērīgas pirkstu noslogošanas, kamēr ārsts nav devis tam atļauju. Jūsu ārsts Jums var ieteikt veikt virkni pirkstu saliekšanas un atliekšanas vingrinājumu vairākas reizes dienā vairākus mēnešus. Pieredze klīniskos pētījumos ar Xiapex šobrīd ir ierobežota, injicējot līdz 3 reizēm vienā sabiezējumā un kopumā nepārsniedzot astoņas injekcijas reizes plaukstās.

Peironī slimība

Jūsu ārsts injicēs Xiapex plātnītē, kas izraisa dzimumlocekļa izliekumu.

- Xiapex lietošana notiek ārstēšanas cikla veidā. Katra ārstēšanas cikla laikā Jūs saņemsiet vienu Xiapex injekciju, kurai sekos otra injekcija citā dienā (pēc 1 līdz 3 dienām).
- Pēc katras Xiapex injekcijas dzimumloceklim var uzlikt pārsēju. Jūsu ārsts pastāstīs, kad pārsējs jānoņem.
- Vienu līdz trīs dienas pēc otras Xiapex injekcijas ārstēšanas ciklā Jums vajadzēs atkal apmeklēt ārstu, lai veiktu manuālu procedūru, kas palīdzēs izstiept un iztaisnot dzimumlocekli. Ārsts pateiks Jums vizītes laiku.
- Jūsu ārsts parādīs, kā saudzīgi un pareizi izstiept un iztaisnot dzimumlocekli. Sīkāku informāciju skatīt „Norādījumi par to kā saudzīgi izstiept dzimumlocekli” un „Norādījumi par to kā saudzīgi iztaisnot dzimumlocekli” lietošanas instrukcijas beigās.
- **Saudzīgu dzimumlocekļa izstiepšanu var veikt tikai tad, ja tas nav erektilā stāvoklī.** Jums vajadzētu veikt saudzīgu dzimumlocekļa stiepšanas procedūru 3 reizes dienā 6 nedēļu periodā pēc katra ārstēšanas cikla.
- **Saudzīgu dzimumlocekļa iztaisnošanu var veikt tikai tad, ja Jums ir erekcija bez seksuālās aktivitātes (spontāna erekcija).** Jums vajadzētu veikt saudzīgu dzimumlocekļa iztaisnošanas procedūru 3 reizes dienā 6 nedēļu periodā pēc katra ārstēšanas cikla.
- Jūsu ārsts pastāstīs, kad varēsiet atsākt seksuālās aktivitātes pēc katra ārstēšanas cikla.

- Ārsts pastāstīs arī, kad ierasties, ja nepieciešami papildu ārstēšanas cikli.

Pieredze klīniskos pētījumos ar Xiapex šobrīd ir ierobežota līdz četriem ārstēšanas cikliem, kuru laikā var ievadīt 8 injekcijas dzimumlocekļa plātnītē, kas izraisa izliekumu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat grūtības dzimumlocekļa stiepšanas vai iztaisnošanas laikā vai arī Jums ir sāpes un cita veida problēmas.

Ja esat saņēmis Xiapex vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles Jums injicēs Jūsu ārsts, gandrīz neiespējami, ka Jums tiks injicēta nepareiza deva. Maz ticamā gadījumā, ja ārsts Jums injicē lielāku devu nekā noteikts, Jums var pastiprināties blakusparādības, kas uzskaitītas 4. punktā „Iespējamās blakusparādības”.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izaužas.

Alerģiska reakcija

Ir ziņots par smagu alerģiskas reakcijas gadījumu - ar biežumu retāk (1 gadījums). Lūdzu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums parādās smagas alerģiskas reakcijas simptomi vai pazīmes, piemēram, plaši izplatās apsārtums vai izsitumi, tūska, žņaugšanas sajūta rīklē un apgrūtināta elpošana. **Jūs nedrīkstat lietot Xiapex**, ja Jums ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret kolagenāzi vai kādu no tās sastāvdaļām.

Dipitrēna kontraktūra

Vairums blakusparādību, kas novērotas klīnisko pētījumu laikā, bija vieglas vai mērenas smaguma pakāpes un lokalizētas ārstētās plaukstas apvidū.

Pēc Xiapex ievadīšanas līdz pat divos palmārās aponeirozes sabiezējumos vienas ārstēšanas vizītes laikā novērotas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži novērotas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- Reakcijas injekcijas vietā: asiņošana, sāpes, pietūkums, jutīgums un zilumi
- Plaukstas nieze
- Sāpes plaukstā, demas locītavā
- Pietūkuši un sāpīgi limfmezgli elkoņa tuvumā vai padusē
- Plaukstas vai rokas pietūkums

Bieži novērotas blakusparādības: (var skart līdz 1 cilvēku no 10):

- Reakcijas injekcijas vietā: sāpes, siltums, pietūkums, pūšļi, ādas apsārtums un/vai izsitumi uz ādas
- Brūce uz ādas injekcijas vietā
- Brūce uz ādas, asins pūšļi
- Sāpīgi limfmezgli elkoņa tuvumā vai padusē
- Pietūkušas un sāpīgas locītavas
- Dedzināšanas sajūta, daļējs jušanas zudums, durstīšanas sajūta vai nejutīgums
- Reibonis, galvassāpes, slikta dūša
- Pastiprināta svīšana

Retāk novērotas blakusparādības: (var skart līdz 1 cilvēku no 100):

- Cīpslas plīsums, saites bojājums
- Zems trombocītu skaits

- Plakstiņu tūska
- Alerģiska reakcija
- Hroniskas sāpes
- Diskomforts, locekļu trauma, paralīze
- Tremors/trīce, paaugstināta jutība pret kairinājumiem
- Ģībonis
- Vemšana, caureja, sāpes pakrūtē
- Izsitumi, ekzēma
- Locītavu stīvums, krakšķēšana
- Muskuļu spazmas, muskuļu vājums, muskuloskeletāls stīvums vai diskomforts
- Sāpes cirksnī, plecā, krūškurvja sienā vai sprandā
- Tūska
- Drudzis, vispārējas sāpes, diskomforta sajūta, nogurums, karstuma sajūta, vājums, gripai līdzīga saslimšana
- Aukstuma nepanesība ārstētajos pirkstos
- Reakcijas injekcijas vietā, ieskaitot ādas lobīšanos, ādas krāsas izmaiņas, infekciju, sāpes, ādas sasprindzinājums, nejutīgums, kairinājums vai mezglīņi, krevele, brūce
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
- Uzbudinājums, dezorientācija, uzbudināmība, nemiers, miega traucējumi
- Elpas trūkums, hiperventilācija
- Limfmezglu iekaisums (limfadenīts), limfātisko vadu iekaisums (limfangīts), kas var radīt jutīgu, siltu un apsārtušu ādu ar malas pacēlumu un parasti kopā ar apsārtušu joslu, un palielinātiem limfmezgliem.

Blakusparādību biežums nav zināms

- Pirksta lūzums
- Pirksta vai pirksta daļu zaudēšana

Peironī slimība

Dzimumlocekļa lūzums (kavernozā ķermeņa plīsums) vai cits nopietns dzimumlocekļa bojājums
Retāk radās dzimumlocekļa lūzums (kavernozā ķermeņa plīsums) vai cits nopietns dzimumlocekļa bojājums.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja novērojat kādu no šiem dzimumlocekļa lūzuma vai cita nopietna dzimumlocekļa bojājuma simptomiem: „paukšķēšanas” skaņa vai sajūta dzimumlocekļī erekcijas laikā, pēkšņa nespēja uzturēt erekciju, sāpes dzimumlocekļī, dzimumlocekļa asinsizplūdums un pietūkums, sāpes urīnācijas laikā vai asinis urīnā, zemādas asinsizplūdums injekcijas vietā.

Lielākā daļa blakusparādību klīniskajos pētījumos bija vieglas vai mērenas smaguma pakāpes un pārgāja 2 nedēļu laikā pēc injekcijas.

Xiapex lietošanas laikā novērotas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži novērotas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- dzimumlocekļa asinsizplūdums vai pietūkums un sāpes dzimumlocekļī;
- neliels zemādas asinsizplūdums injekcijas vietā;

Bieži novērotas blakusparādības (var skart līdz 1 cilvēku no 10):

- reakcijas injekcijas vietā, ieskaitot, pūšļus, pietūkumu, niezi vai ādas sabiezējumu;
- sāpes injekcijas vietā un virs dzimumlocekļa;
- pūšļi vai apsārtums/krāsas izmaiņas;
- dzimumorgānu nieze;
- sāpīga erekcija, sāpīgs dzimumakts un erektilā disfunkcija.

Retāk novērotas blakusparādības (var skart līdz 1 cilvēku no 100):

- sāpīgi limfmezgli un limfmezglu pietūkums;
- palielināts balto asins šūnu skaits;
- ātra sirdsdarbība;
- troksnis ausīs;
- vēdera uzpūšanās;
- aizcietējumi;
- karstuma sajūta;
- izsitumi injekcijas vietā;
- drudzis;
- vājums;
- drebuļi;
- gripai līdzīga slimība;
- izdalījumi no dzimumlocekļa čulgas;
- jutīgums;
- alerģiska reakcija;
- ādas sēnīšu infekcija;
- infekcija;
- augšējo elpceļu infekcija;
- ādas plīsumi;
- atklāta brūce;
- asinsizplūdums sēkliniekos;
- locītavu bojājums;
- „paukšķēšanas” skaņa/sajūta, kas norāda uz dzimumlocekļa lūzumu;
- palielināts cukura līmenis asinīs;
- paaugstināts asinsspiediens;
- šķidruma aizture;
- sāpes mugurā;
- sāpes un diskomforts cirksnī;
- saites sabiezējums dzimumlocekļa pamatnē;
- saites jutīgums dzimumlocekļa pamatnē;
- galvassāpes;
- reibonis;
- nepatīkama garša;
- neparasta sajūta;
- dedzināšanas sajūta;
- paaugstināta/pazemināta jutība pret stimuliem;
- neparasti sapņi;
- depresija;
- dzimumdzīves nomākums;
- sāpīga/biežāka urinācija;
- rētaudu veidošanās dzimumloceklī;
- dzimumlocekļa funkcijas traucējumi;
- Peironī slimības pasliktināšanās;
- seksuāla disfunkcija;
- sēklinieku apsārtums, pietūkums un sāpes;
- diskomforts un zilumi dzimumorgānu apvidū;
- sāpes iegurnī;
- dzimumlocekļa izmēra samazināšanās;
- asins recekļa veidošanās dzimumlocekļa vēnā;
- klepus;
- neliela iekaisuma zona;
- nakts svīšana;
- dzimumlocekļa čūla;

- ādas izsitumi ar apsārtumu;
- ādas bojājums/kairinājums;
- asinsizplūdums;
- zilumi;
- limfvadu slimība;
- virspusējs vēnu iekaisums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xiapex

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Jūsu ārsts nedrīkst Jums ievadīt šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc „Derīgs līdz” vai EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.

Pēc šķīduma pagatavošanas ieteicams to izlietot nekavējoties. Pagatavotu Xiapex šķīdumu pirms lietošanas var uzglabāt istabas temperatūrā (20°C-25°C) līdz 1 stundai vai ledusskapī (2°C-8°C) līdz 4 stundām. Ja pagatavotais šķīdums uzglabāts ledusskapī, tam pirms lietošanas jāļauj apmēram 15 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai (20°C-25°C).

Jūsu ārsts nedrīkst lietot Xiapex, ja pagatavotais šķīdums mainījis krāsu vai satur redzamas daļiņas. Šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, bez daļiņām.

Jūsu ārsts parūpēsies par pareizu Xiapex lietošanu, uzglabāšanu un iznīcināšanu. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xiapex satur

- Aktīvā viela ir *clostridium histolyticum* kolagenāze. Katrs Xiapex flakons satur 0,9 mg *clostridium histolyticum* kolagenāzes.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, trometamols un sālsskābe 2,4% (masas procenti) (pH pielāgošanai).
- Šķīdinātājs satur kalcija hlorīda dihidrātu, nātrija hlorīdu un ūdeni injekcijām.

Xiapex ārējais izskats un iepakojums

Xiapex ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai. Tas ir balts liofilizēts pulveris 3 ml I klases caurspīdīga stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un noņemamu plastmasas vāciņu.

Šķīdinātājs, ko lieto pulvera izšķīdināšanai ir dzidrs bezkrāsains šķīdums. 5 ml I klases bezkrāsaina stikla flakons ar gumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un noņemamu plastmasas vāciņu satur 3 ml šķīduma.

Xiapex iepakojums satur vienu flakonu ar Xiapex pulveri un vienu flakonu ar šķīdinātāju.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stokholma, Zviedrija

Ražotājs

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stokholma, Zviedrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par lietošanu un sagatavošanu lietošanai.

Dipitrēna kontraktūra

1. Sagatavošana – izšķīdināšanas procedūra

Vienas devas flakons, kas satur Xiapex, un vienas devas flakons, kas satur šķīdinātāju injekcijas šķīduma pagatavošanai, jāuzglabā ledusskapī.

1. Pirms lietošanas flakons, kas satur liofilizētu Xiapex pulveri, un flakons, kas satur atšķaidītāju injekcijas šķīduma sagatavošanai, jāizņem no ledusskapja un jāpatur istabas temperatūrā vismaz 15 minūtes, bet ne ilgāk par 60 minūtēm. Aplūkojiet flakonu, kas satur Xiapex. Liofilizētā pulvera masai jābūt neskartai un baltā krāsā.
2. Pārliecinieties, kura locītava tiks ārstēta (metakarpālā kaula - pamata falangas locītava [MKPF] vai proksimālā starpfalangu locītava [PSF]), jo izšķīdināšanai nepieciešamais šķīdinātāja tilpums ir atkarīgs no locītavas veida (PSF locītavai nepieciešams mazāks šķīdinātāja daudzums).
3. Pēc noņemamā vāciņa noņemšanas no katra flakona, izmantojot aseptisku tehniku, notīriet gumijas aizbāzni un Xiapex flakona un sagatavošanai paredzētā atšķaidītāja flakona apkārtējo virsmu ar sterilu spirtu (nelietot citus antiseptiskos līdzekļus).
4. Lietojiet tikai iepakojumā iekļauto atšķaidītāju sagatavošanai. Atšķaidītājs satur kalciju, kas nepieciešams Xiapex aktivitātes nodrošināšanai.
5. Lietojot 1 ml šļirci ar kalibrētām 0,01 ml iedaļām un 27G 12 mm-13 mm adatu (nav pievienota iepakojumam), ievelciet pareizo pievienotā atšķaidītāja tilpumu:
 - **0,39 ml šķīdinātāja palmarās aponeiroides sabiezējumā, kas skar MKPF locītavu**
 - **0,31 ml šķīdinātāja pannerās aponeiroides sabiezējumā, kas skar PSF locītavu**
 - **Dipitrēna kontraktūras gadījumā;**
6. Lēni ievadiet atšķaidītāju gar sienīņu flakonā, kurā atrodas liofilizētais Xiapex pulveris. Negrieziet flakonu otrādi un nekratiet šķīdumu. Lēni apļojiet šķīdumu, lai viss liofilizētā pulvera daudzums izšķīst.
7. Sagatavoto Xiapex šķīdumu pirms lietošanas var uzglabāt istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C) līdz vienai stundai vai ledusskapī (2°C līdz 8°C) līdz 4 stundām. Ja sagatavoto Xiapex šķīdumu uzglabā ledusskapī, tam pirms lietošanas jāļauj apmēram 15 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai.
8. Izmetiet šļirci un adatu, kas tika izmantotas sagatavošanai un atšķaidītāja flakonam.
9. Ievadot divas injekcijas tai pašā plaukstā ārstēšanas vizītes laikā, otrajai injekcijai lietojiet jaunu šļirci un atsevišķu flakonu sagatavotā šķīduma (satur 0,58 mg Xiapex). Atkārtojiet 1. līdz 8. darbību.

2. Ārstēšanas vietas noteikšana

1. Pirms katra ārstēšanas cikla nosakiet ārstēšanas vietu: pārliecinieties, kura locītava tiks ārstēta (metakarpālā kaula - pamata falangas locītava [MKPF] vai proksimālā starpfalangu locītava [PSF]), jo izšķīdināšanai nepieciešamais šķīdinātāja

tilpums ir atkarīgs no locītavas veida (PSF locītavai nepieciešams mazāks šķīdinātāja daudzums).

3. Injicēšanas procedūra

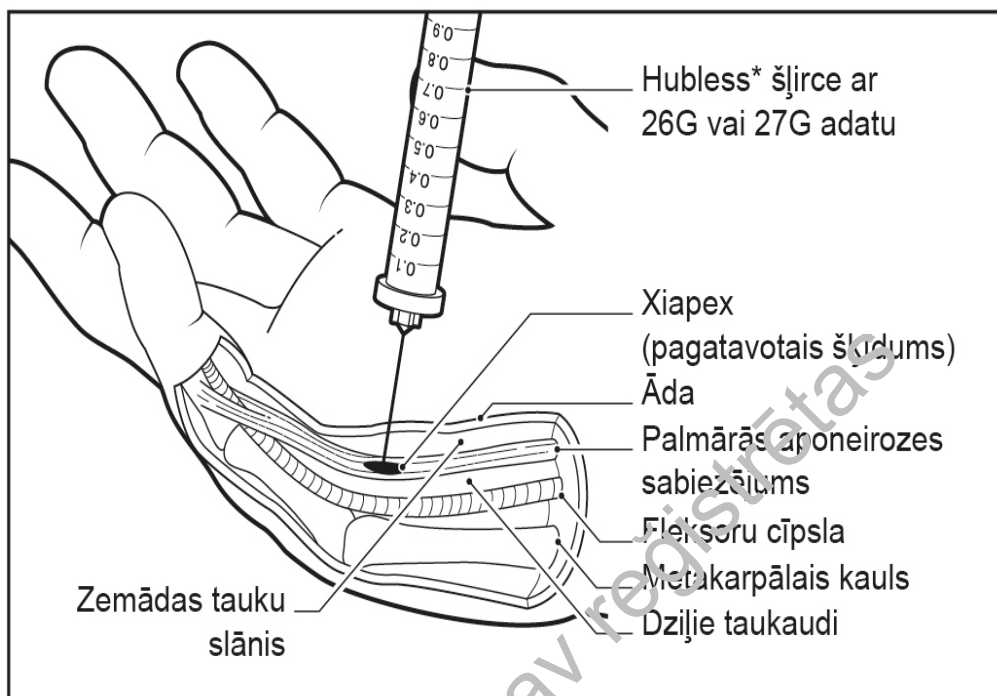
Nav ieteicams pirms Xiapex injekcijas ievadīt lokālās anestēzijas līdzekļus, jo tas var traucēt injicēt pareizā vietā.

1. Sagatavotajam Xiapex šķīdumam jābūt dzidram. Pirms lietošanas šķīdums jāaplūko, vai tas nav mainījis krāsu un nesatur kādas piemaisījumu daļiņas. Ja šķīdums satur kādas piemaisījumu daļiņas, ir duļķains vai mainījis krāsu, to injicēt nedrīkst.
2. Vēlreiz pārliecinieties par palmārās aponeirozes sabiezējuma lokalizāciju, kur būs jāveic injekcija. Injekcijai jāizvēlas vieta, kur kontrahētā aponeiroze ir maksimāli atdalīta no tuvumā esošajām fleksoru cīpslām un kur āda nav cieši saistīta ar aponeirozi.
3. Ievadot divas injekcijas tai pašā plaukstā ārstēšanas vizītes laikā, sāciet ar skarto pirkstu, kas atrodas vistuvāk pie elkoņkaula, un turpiniet uz spieķkaula pusi (t.i., no mazā pirkstiņa uz rādītājpirksta pusi). Katrā pirkstā sāciet ar skarto locītavu, kas atrodas pirksta vistuvākajā daļā, un turpiniet uz tālāko daļu (t.i., no MKPF līdz PSF). Katrai injekcijai ievadiet 4.–10. darbību.
4. Apstrādājiat injekcijas vietu ar antiseptisku šķīdumu un ļaujiet ādai nožūt.
5. Izmantojot jaunu sterilu šļirci, kas piemērota precīzai neliela šķiduma daudzuma ievadīšanai, ar kalibrētām 0,01 ml iedaļām un pastāvīgi fiksētu 26G vai 27G 12 mm vai 13 mm adatu (nav pievienota iepakojumam), ievelciet tajā atbilstošu **pagatavotā šķīduma tilpumu**, lai varētu injicēt nepieciešamo Xiapex 0,58 mg devu:
 - **0,25 ml pagatavotā Xiapex šķīduma palmārās aponeirozes sabiezējumā, kas skar MKPF locītavu vai**
 - **0,20 ml pagatavotā Xiapex šķīduma palmarās aponeirozes sabiezējumā, kas skar PSF locītavu**
6. Ievērojiet piesardzību, ja aponeirozes sabiezējums atrodas tuvu proksimālās starpfalangu (PSF) fleksijas rievās apvidum. Veicot injekciju aponeirozes sabiezējumā, kas skar 5. (mazā pirkstiņa) pirksta PSF locītavu, jācenšas injicēt, cik iespējams, tuvu palmāri-digitālajai rievai, pie kam dūrienam nevajadzētu būt dziļākam par 2-3 mm. PSF locītavu gadījumā dūrienu nevajadzētu veikt tālāk par 4 mm distāli no palmāri-digitālās rievas.
7. Ar nedominējošo roku fiksējiet pacienta slimo plaukstu, vienlaikus uzspiežot uz aponeirozi. Ar dominējošo roku uzmanīgi ieduriet adatu aponeirozes sabiezējumā tā, lai adata neizkustas. Adatas gals nedrīkst izdurties cauri aponeirozes sabiezējumam, lai mazinātu iespēju Xiapex nonākt citos audos, izņemot aponeirozes sabiezējumu. Ja pēc adatas ieduršanas parādās kaut mazākās šaubas par to, ka tā iedurta fleksoru cīpslā, veiciet nelielas pasīvās kustības distālajā starpfalangu locītavā. Ja ir aizdomas par dūrienu fleksoru cīpslā vai pacients sūdzas par parestēziju, adata jāizvelk un jāveic dūriens atkārtoti aponeirozes sabiezējumā. Ja adata iedurta pareizā vietā, injekcijas procedūras laikā būs jūtama neliela rezistence. Injicēšanas tehnikas ilustrāciju skatīt 1. zīmējumā.
8. Pēc tam, kad esat pārliecinājies, ka adata ir iedurta pareizā vietā, aponeirozes sabiezējumā, ievadiet apmēram 1/3 devas.
9. Pēc tam, nepārtraukti turot adatu zem ādas, pavelciet adatas galu nedaudz uz augšu un pārvietojiet to nedaudz distālā virzienā (apmēram 2-3 mm) no pirmās injekcijas vietas, ieduriet adatas galu aponeirozes sabiezējumā un atkal injicējiet 1/3 devas.

10. Atkal, nepārtraukti turot adatu zem ādas, pavelciet adatas galu nedaudz uz augšu un pārvietojiet to proksimālā virzienā (apmēram 2-3 mm) no pirmās injekcijas vietas, ieduriet adatas galu aponeirozēs sabiezējumā un injicējiet atlikušo 1/3 devas (skatīt 2. zīmējumu).

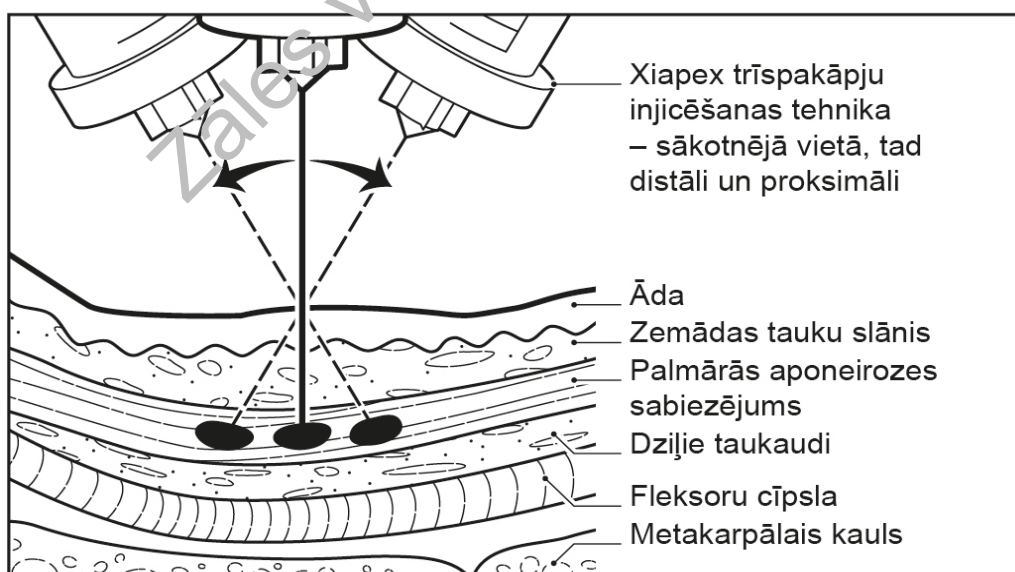
1. un 2. zīmējums ir domāts tikai ilustrācijai, pēc tā nevar vadīties, nosakot precīzu anatomisko struktūru lokalizāciju katram individuālam pacientam.

1. zīmējums. Injicēšanas tehnikas ilustrācija.



* šļirce precīzai neliela šķīduma daudzuma ievai tīšanai

2. zīmējums. Xiapex trīspakāpju injekcijas tehnika plaukstas aponeirozēs sabiezējumā.



11. Pārsieniet pacienta plaukstu ar mīkstu, pietiekami lielu, marles pārsēju.
12. Pagatavotais šķīdums un šķīdinātājs, kas palicis pāri, jāizmet. Neuzglabājiet, neuzkrājiet un nelietojiet jebkādas flakonus, kas satur neizlietoto pagatavoto šķīdumu vai šķīdinātāju.

13. Pacientam jāizstāsta:
- Lai mazinātu Xiapex izplatīšanos ārpus palmārās aponeirozes sabiezējuma, nedrīkst locīt vai iztaisnot tās rokas pirkstus, kurā veikta injekcija, kamēr nav pabeigta pirkstu ekstensijas procedūra.
 - Nekad nedrīkst censties saviem spēkiem pārraut palmārās aponeirozes sabiezējumu, kurā injicētas zāles.
 - Plaukstu, kurā injicētas zāles, jātur, cik iespējams, augstu paceltu. Var nolaist dienu pēc pirkstu atliekšanas procedūras.
 - Ja parādās infekcijas pazīmes (piemēram, drudzis, drebuļi, pastiprinās apsārtums un tūska) vai nespēja salocīt pirkstus pēc pampuma mazināšanās (cīpslas plīsuma simptoms), nekavējoties jādodas pie ārsta.
 - Apmēram 24–72 stundas pēc katras injekcijas jāierodas pie ārsta uz apskati, kā arī lai, iespējams, veiktu pirkstu ekstensijas procedūru palmārās aponeirozes sabiezējuma pārraušanai.

4. Pirkstu ekstensijas procedūra

1. Kontroles apskatē apmēram 24–72 stundas pēc injekcijas novērtējiet kontraktūras stāvokli. Ja tā nav mainījusies, jāveic pasīva pirkstu atliekšanas procedūra, lai pārrautu palmārās aponeirozes sabiezējumu.
2. Ja divi palmārās aponeirozes sabiezējumi ārstēti vienā pirkstā, veiciet pirksta ekstensijas procedūru palmarās aponeirozes sabiezējumā, kas skāris MKPF locītavu, pirms veicat procedūru palmarās aponeirozes sabiezējumā, kas skāris PSF locītavu.
3. Pirkstu atliekšanas procedūras laikā, ja nepieciešams, var izmantot lokālo anestēziju.
4. Tā kā pacienta plauksta locītava ir fleksijas pozīcijā, ar mērenu spēku spiediet (vienlaikus velkot) uz palmārās aponeirozes sabiezējuma, kurā tika injicētas zāles, atliecot pirkstus apmēram 10 līdz 20 sekundes. Ja skartas proksimālās starpfalangu (PSF) locītavas, pirkstu ekstensija jāveic metakarpālā kaula - pamata falangas (MKPF) locītavām atrodoties fleksijas pozīcijā.
5. Ja pēc pirmās pirkstu ekstensijas procedūras neizdodas pārraut palmārās aponeirozes sabiezējumu, procedūru var atkārtot vēl divas reizes ar 5-10 minūšu intervālu. Sabiezējuma pārraušanai neiesaka vairāk par trim ekstensijas mēģinājumiem skartajā locītavā.
6. Ja pēc trim ekstensijas mēģinājumiem palmārās aponeirozes sabiezējumu pārraut neizdodas, pacients jādūz ierasties uz pārbaudi apmēram 4 nedēļas pēc injekcijas. Ja arī tad kontraktūra saglabājas, var veikt vēl vienu injekciju un pirkstu ekstensijas procedūru.
7. Pēc pirkstu ekstensijas procedūras(ām) un piemērotas šinas izvēles (skartā locītava maksimālas ekstensijas stāvoklī) pacientam jānorāda:
 - Izvairīties no pārmērīgas pirkstu noslogošanas, kamēr ārsts nav devis tam atļauju.
 - Naktsmiera laikā lietot šinu līdz 4 mēnešiem.
 - Veikt virkni pirkstu saliekšanas un atliekšanas vingrinājumu vairākas reizes dienā vairākus mēnešus.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai Peironī slimības pacientiem:

Norādījumi par to kā saudzīgi izstiept dzimumlocekli

Saudzīgi veiciet dzimumlocekļa izstiepšanu 3 reizes dienā. Izstiepšanu var veikt tikai tad, ja dzimumloceklis ar atslābis (nav erekcijas).

- Turiet dzimumlocekļa galu ar vienas rokas pirkstiem. Ar otru roku satveriet dzimumlocekļa pamatni (skatīt 3. zīmējumu).
- Saudzīgi izstiepiet dzimumlocekli pilnā garumā prom no ķermeņa un saglabājiet šo stāvokli 30 sekundes.
- Atlaidiet dzimumlocekļa galu un ļaujiet, lai dzimumloceklis atgriežas parastajā stāvoklī.

3. zīmējums. Attēls, kurā pārādīta dzimumlocekļa izstiepšana



Norādījumi par to kā saudzīgi iztaisnot dzimumlocekli

Saudzīgi veiciet dzimumlocekļa iztaisnošanu vienu reizi dienā. Dzimumlocekļa iztaisnošanu var veikt tikai tad, ja Jums ir erekcija bez seksuālas aktivitātes (spontāna erekcija). Iztaisnošanas laikā nevajadzētu just sāpes vai diskomfortu.

- Turiet dzimumlocekli ar vienu roku. Ar otru roku saudzīgi salieciat dzimumlocekli izliekumam pretējā virzienā (skatīt 4. zīmējumu). Saglabājiet šo stāvokli 30 sekundes, tad atlaidiet dzimumlocekli.

4. zīmējums. Attēls, kurā pārādīta dzimumlocekļa iztaisnošana



Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par lietošanu un sagatavošanu lietošanai

Peironī slimība

1. Sagatavošana – izšķīdināšanas procedūra

Vienas devas flakons, kas satur Xiapex, un vienas devas flakons, kas satur šķīdinātāju injekcijas šķīduma pagatavošanai, jāuzglabā ledusskapī.

- Pirms lietošanas flakons, kas satur liofilizētu Xiapex pulveri, un flakons, kas satur atšķaidītāju injekcijas šķīduma sagatavošanai, jāizņem no ledusskapja un jāpatur istabas temperatūrā vismaz 15 minūtes, bet ne ilgāk par 60 minūtēm. Aplūkojiet flakonu, kas satur Xiapex. Liofilizētā pulvera masai jābūt neskartai un baltā krāsā.
- Pēc noņemamā vāciņa noņemšanas no katra flakona, izmantojot aseptisku tehniku, notīriet gumijas aizbāzni un Xiapex flakona un sagatavošanai paredzētā atšķaidītāja flakona apkārtejo virsmu ar sterilu spirtu (nelietot citus antiseptiskos līdzekļus).
- Lietojiet tikai iepakojumā iekļauto atšķaidītāju sagatavošanai. Atšķaidītājs satur kalciju, kas nepieciešams Xiapex aktivitātes nodrošināšanai.
- Lietojot 1 ml šļirci ar kalibrētām 0,01 ml iedaļām un 27G 1 1/2 mm-13 mm adatu (nav pievienota iepakojumam), ievelciet pareizo pievienotā atšķaidītāja tilpumu:

- **0,39 ml šķīdinātāja dzimumlocekļa plātnītē Peironī slimības gadījumā**

- Lēni ievadiet atšķaidītāju gar sienīņu flakonā, kurā atrodas liofilizētais Xiapex pulveris. Negrieziet flakonu otrādi un nekratiet šķīdumu. Lēni apļojiet šķīdumu, lai viss liofilizētā pulvera daudzums izšķīst.
- Sagatavoto Xiapex šķīdumu pirms lietošanas var uzglabāt istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C) līdz vienai stundai vai ledusskapī (2°C līdz 8°C) līdz 4 stundām. Ja sagatavoto Xiapex šķīdumu uzglabā ledusskapī, tam pirms lietošanas jāļauj apmēram 15 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Izmetiet šļirci un adatu, kas tika izmantotas sagatavošanai un atšķaidītāja flakonu.

2. Ārstēšanas vietas noteikšana

- Pirms katra ārstēšanas cikla nosakiet ārstēšanas vietu:
 - izraisiet dzimumlocekļa erekciju;
 - atrodiēt plātnīti maksimālā ieliekuma (vai fokālā punkta) vietā, kad dzimumloceklis ir izliekts;
 - atzīmējiet šo punktu ar ķirurģisko marķieri. Tas norāda plātnītes mērķa zonu Xiapex ievadīšanai.

3. Injicēšanas procedūra

- Sagatavotajam Xiapex šķīdumam jābūt dzidram. Pirms lietošanas šķīdums jāaplūko, vai tas nav mainījis krāsu un nesatur kādas piemaisījumu daļiņas. Ja šķīdums satur kādas piemaisījumu daļiņas, ir duļķains vai mainījis krāsu, to injicēt nedrīkst.
- Apstrādājiet injekcijas vietu ar antiseptisku šķīdumu un ļaujiet ādai nožūt.

- c) Izmantojiet piemērotu lokālo anestēziju, ja nepieciešams.
- d) Izmantojot jaunu šļirci, kas piemērota precīzai neliela šķiduma daudzuma ievadīšanai, ar kalibrētām 0,01 ml iedaļām un pastāvīgi fiksētu 27G 12 mm vai 13 mm adatu (nav pievienota iepakojumam), ievielciet tajā 0,25 ml **sagatavotā šķiduma (satur 0,58 mg Xiapex)**.
- e) Pirms Xiapex injekcijas dzimumloceklim jābūt atslābušā stāvoklī. Novietojiet adatas galu sāniski pie mērķa plātnītes maksimālā ieliekuma punktā. Turiet adatu tā, lai adata tiktu iedurta plātnītē no sāniem, NEVIS uz leju vai perpendikulāri pret kavernozaļiem ķermeņiem.
- f) Ievadiet un virziet adatu šķērsām cauri plātnītei virzienā uz plātnītes pretējo pusi, bet neizvadiet adatu pilnībā tai cauri. Pareizu adatas novietojumu var pārbaudīt un apstiprināt, uzmanīgi pārliecinoties par pretestību pēc neliela spiediena uz šļirces virzuli.
- g) Adatas galam atrodoties plātnītē, uzsāciet injekciju, uzturot stabilu spiedienu, lai lēnām ievadītu zāles plātnītē. Lēnām izvelciet adatu, lai zāļu deva pilnībā paliktu plātnītē adatas atstātajās pēdās. Ja plātnītes platums ir tikai daži milimetri, šļirces izvilkšanas attālums var būt ļoti neliels. Mērķis vienmēr ir ievadīt plātnītē visu devu pilnībā.
- h) Kad adata ir pilnībā izvilkta, viegli uzspiediet injekcijas vietai. Ja nepieciešams, uzlieciet pārsēju.
- i) Sagatavotais šķidrums un atšķaidītājs, kas palicis pāri, jāizmet pēc katras injekcijas. Neuzglabāji, neuzkrāji un nelietojiet jebkādas flakorus, kas satur neizlietoto sagatavoto šķidrumu vai atšķaidītāju.
- j) Otra injekcija ārstēšanas ciklā jāveic aptuveni 2 līdz 3 mm attālumā no pirmās injekcijas vietas.

4. Dzimumlocekļa modelēšanas procedūra

Dzimumlocekļa modelēšana palīdz mazināt dzimumlocekļa izliekumu un iztaisnot dzimumlocekļa ķermeni. Novērošanas vizītē 1 līdz 3 dienas pēc otrās injekcijas katrā ārstēšanas ciklā veiciet dzimumlocekļa modelēšanas procedūru (atbilstoši tālāk sniegtajiem norādījumiem), kad dzimumloceklis ir atslābušā stāvoklī, lai izstieptu un pagarinātu Xiapex injekcijas rezultātā pārrauto plātnīti:

- izmantojiet piemērotu lokālo anestēziju, ja nepieciešams;
- valkājot cimdus, satveriet plātnīti vai atslābušā dzimumlocekļa sabiezinājumu aptuveni 1 cm proksimāli un distāli no injekcijas vietas. Jāizvairās no tieša spiediena uz injekcijas vietu;
- mērķa plātnīti izmantojot kā atbalsta punktu, satveriet to ar abām rokām, lai nodrošinātu stingru un stabilu spiedienu plātnītes pagarināšanai un izstiepšanai. Mērķis ir pakāpeniski saliekt dzimumlocekli pretēji esošajam izliekumam līdz mērenas pretestības punktam stiepšanas laikā. Spiediens uz dzimumlocekli jāuztur 30 sekundes, tam jāatļauž.
- Pēc 30 sekunžu ilga atpūtas perioda kopumā atkārtojiet dzimumlocekļa modelēšanas paņēmieni 3 reizes pa 30 sekundēm.

Pacienti jādod norādījumi, lai viņš varētu pastāvīgi mājās veikt dzimumlocekļa modelēšanu katru dienu 6 nedēļu periodā pēc dzimumlocekļa plātnītes modelēšanas vizītes katrā ārstēšanas ciklā atbilstoši detalizētiem norādījumiem lietošanas instrukcijā.

Zāles vairs nav reģistrētas

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par *clostridium histolyticum* kolagenāzes PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Pārskatot par Xiapex iesniegtos datus periodiski atjaunojamā drošuma ziņojumā (*Periodic Safety Update Reports — PSUR*) par laika posmu no 2018. gada 28. februāra līdz 2019. gada 27. februārim, par pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru, kuri tika ārstēti ar *clostridium histolyticum* kolagenāzi, tika noteikti pēcreģistrācijas un literatūras ziņojumi par pirkstu nekrozes un/vai amputācijas un pirkstu lūzumu gadījumiem. Ņemot vērā *clostridium histolyticum* kolagenāzes bioloģiski ticamu darbības mehānismu un sekojošās manipulāciju procedūras pacientiem ar Dipitrēna kontraktūru, *PRAC* uzskata, ka ir jāatjaunina Xiapex zāļu informācija, iekļaujot brīdinājumu zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā par pirkstu nekrozi, kas dažos gadījumos var izraisīt pirkstu amputāciju, kā arī brīdinājumu par pirkstu lūzumiem. Samazināta perifēra cirkulācija var būt viens no pirkstu nekrozes veicinošajiem faktoriem. Pacientiem ar paaugstinātu lūzumu risku, piemēram pacientiem ar osteopēniju/osteoporozu, manipulācijas procedūras laikā ir nepieciešams ievērot īpašu piesardzību. Tika atjaunināts zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts, iekļaujot nevēlamās blakusparādības “pirksta nekroze” un “pirksta lūzums” ar biežuma iedalījumu “nav zināmi”. Tika atjaunināta arī lietošanas instrukcija.

Turklāt, pamatojoties uz pēcreģistrācijas gadījumu pārskatu par dzimumlocekļa lūzumu pacientiem ar Peironi slimību, *PRAC* uzskata, ka ir jāatjaunina Xiapex zāļu informācija, iekļaujot jaunu tekstu zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas 2. punktā, kurā noteikts palielināt minimālo laika posmu starp injekciju un seksuālo aktivitāšu atsākšanu vismaz uz 4 nedēļām un būt piesardzīgiem, atsākot seksuālās aktivitātes.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par *clostridium histolyticum* kolagenāzi, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālim, kas satur aktīvo vielu *clostridium histolyticum* kolagenāzi, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.