

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xiapex 0,9 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere conține collagenază *clostridium histolyticum** 0,9 mg.

*O formulare enzimatică a două collagenaze co-exprimate și recoltate din fermentarea anaerobă a unei tulpini a bacteriei *Clostridium histolyticum* obținută prin selecție fenotipică.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu injectat per articulație în tratamentul contracturii Dupuytren.

Articulații metacarpofalangiene (MF): 0,9 mg.

Articulații interfalangiene proximale (IFP): 0,7 mg.

Sodiu injectat per placă în tratamentul bolii Peyronie: 0,9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este o pulbere liofilizată de culoare albă.

Solventul este o soluție incoloră limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xiapex este indicat pentru:

- Tratamentul contracturii Dupuytren la pacienții adulți cu cordon fibros palpabil.
- Tratamentul bărbaților adulți cu boala Peyronie, cu placă palpabilă și deformare a curburii de cel puțin 30 grade la începutul tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Contractură Dupuytren

Xiapex trebuie administrat de către un medic instruit corespunzător în administrarea corectă a medicamentului și cu experiență în diagnosticul și tratamentul bolii Dupuytren.

Doze

Doza recomandată de Xiapex este 0,58 mg per injectare într-un cordon fibros palpabil. Volumul de solvent necesar și volumul de Xiapex soluție reconstituită care trebuie administrat în cordonul fibros diferă în funcție de tipul de articulație tratată (pentru instrucțiuni privind reconstituirea, vezi pct. 6.6, Tabelul 14).

- Pentru cordoanele fibroase care afectează articulațiile MF, fiecare doză se administrează într-un volum de injectare de 0,25 ml.
- Pentru cordoanele fibroase care afectează articulațiile IFP, fiecare doză se administrează într-un volum de injectare de 0,20 ml.

Pot fi administrate injecții într-un număr de până la două cordoane fibroase sau două articulații afectate la nivelul aceleiași mâini, conform procedurii de injectare, în timpul unei vizite de tratament. Pot fi injectate două cordoane fibroase palpabile care afectează două articulații, sau poate fi injectat în două locuri un singur cordon fibros care afectează două articulații la nivelul aceleiași deget, în timpul unei vizite de tratament. Fiecare injecție conține o doză de 0,58 mg. Dacă boala a provocat contracturi multiple, pot fi tratate și alte cordoane fibroase în cadrul altor vizite de tratament, la interval de aproximativ 4 săptămâni.

După aproximativ 24 – 72 de ore de la injectare, dacă este necesar, trebuie efectuată o procedură de extensie a degetului, pentru a facilita ruperea cordonului fibros. Dacă nu s-a obținut un răspuns satisfăcător, procedurile de injectare și extensie a degetului pot fi repetate după aproximativ 4 săptămâni. Procedurile de injectare și extensie a degetului pot fi administrate cel mult de 3 ori per cordon fibros la intervale de aproximativ 4 săptămâni. Experiența din studiile clinice cu Xiapex este în prezent limitată la cel mult 3 injectări per cordon fibros și la cel mult 8 injectări în total.

Boala Peyronie

Xiapex trebuie administrat de către un medic instruit corespunzător în administrarea corectă a medicamentului și cu experiență în diagnosticul și tratamentul bolilor urologice la bărbați. În studiile clinice nu au fost incluși pacienți cu o curbura peniană >90°. Prin urmare, nu poate fi recomandat tratamentul la această categorie de pacienți.

Doze

Doza recomandată de Xiapex este de 0,58 mg per injecție într-o placă Peyronie. Volumul de Xiapex reconstituit care trebuie administrat în placă este de 0,25 ml (pentru instrucțiuni privind reconstituirea, vezi pct. 6.6, Tabelul 14). Dacă este prezentă mai mult de o placă, injecția trebuie administrată numai în placa ce provoacă deformarea curburii.

O schemă de tratament constă din maxim 4 cicluri de tratament. Fiecare ciclu de tratament constă din două injecții cu Xiapex și o procedură de modelare peniană. Cea de-a doua injecție cu Xiapex se administrează la 1 până la 3 zile după prima injecție. Se efectuează o procedură de modelare peniană la 1 până la 3 zile după prima injecție a fiecărui ciclu de tratament. Intervalul dintre ciclurile de tratament este de aproximativ șase săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datorită lipsei de expunere sistemică cuantificabilă la Xiapex la pacienții cu contractură Dupuytren și a expunerii sistemice minime și de scurtă durată la Xiapex la pacienții cu boala Peyronie, nu este necesară ajustarea dozei. Nu au fost observate diferențe generale privind siguranța și eficacitatea la vârstnici față de pacienții mai tineri.

Insuficiență hepatică

Datorită lipsei de expunere sistemică cuantificabilă la Xiapex la pacienții cu contractură Dupuytren și a expunerii sistemice minime și de scurtă durată la Xiapex la pacienții cu boala Peyronie, nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Datorită lipsei de expunere sistemică cuantificabilă la Xiapex la pacienții cu contractură Dupuytren și a expunerii sistemice minime și de scurtă durată la Xiapex la pacienții cu boala Peyronie, nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Xiapex nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, pentru tratamentul contracturii Dupuytren.

Boala Peyronie apare exclusiv la pacienți adulți de sex masculin și prin urmare, Xiapex nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani în tratamentul bolii Peyronie.

Mod de administrare

Administrare intralezională.

Xiapex trebuie reconstituit numai cu solventul furnizat și la volumul adecvat, înaintea injectării intralezionale (vezi pct. 6.6).

Trebuie utilizată o seringă de unică folosință prevăzută cu gradații de 0,01 ml, cu ac fixat permanent, de calibru 27 și de 12 sau 13 mm (nu este furnizat) pentru a extrage volumul de soluție reconstituită. În flacon va rămâne o cantitate mică de soluție reconstituită.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Contractură Dupuytren

Procedura de injectare

Nu se recomandă administrarea unui medicament anestezic local înaintea injectării Xiapex într-un cordon fibros, deoarece acesta poate afecta plasarea adecvată a injecției.

Trebuie confirmată articulația care trebuie tratată (metacarpofalangiană [MF] sau interfalangiană proximală [IFP]), iar volumul de solvent necesar pentru reconstituire se determină în funcție de tipul de articulație (articulația IFP necesită un volum mai mic pentru injecție). Procedura de injectare este detaliată în prospect și în materialul de instruire pentru medici, iar aceasta trebuie respectată.

Pacienții trebuie să primească instrucțiuni:

- De a reveni la medic la aproximativ 24 – 72 ore după injectare, pentru examinarea mâinii injectate și pentru o procedură de extensie a degetului în scopul de a rupe cordonul fibros.
- De a nu flexa sau întinde degetele de la mână la care s-a administrat injecția, pentru a reduce extravazarea Xiapex de la nivelul cordonului fibros până la încheierea procedurii de extensie a degetului.
- De a nu încerca în niciun moment să rupă cordonul fibros în care s-a administrat injecția prin auto-manipulare.
- De a ține mâna la care s-a administrat injecția cât mai ridicată posibil până în ziua efectuării procedurii de extensie a degetului.

Procedura de extensie a degetului

La vizita de control, la aproximativ 24 – 72 ore după injectare, trebuie stabilit dacă s-a remis contractura. În cazul în care contractura cordonului fibros persistă, se va efectua o procedură pasivă de extensie a degetului pentru a încerca ruperea acestui cordon. Dacă este necesar, în timpul procedurii de extensie a degetului se poate utiliza anestezie locală.

Cu încheietura mâinii pacientului în poziție flectată, trebuie aplicată o presiune de întindere moderată asupra cordonului fibros la care s-a administrat injecția, extinzând degetul timp de aproximativ 10 - 12 secunde. Pentru cordoanele fibroase care afectează articulația IFP, procedura de extensie a degetului trebuie efectuată atunci când articulația MF este în poziție flectată. Dacă procedura de extensie a degetului nu duce la ruperea cordonului fibros, se poate efectua o a doua și o a treia încercare la intervale de 5 - 10 minute. Nu se recomandă mai mult de 3 încercări la nivelul unei articulații afectate pentru a rupe un cordon.

În cazul în care cordonul fibros nu a fost rupt după 3 încercări, poate fi programată o vizită de control după aproximativ 4 săptămâni de la injectare. Dacă la vizita ulterioară cordonul fibros persistă, se poate efectua o altă injecție și o procedură suplimentară de extensie.

După procedura (procedurile) de extensie a degetului și de fixare a unei atele (cu articulația tratată aflată în extensie maximă), pacienții trebuie instruiți:

- să nu efectueze activități solicitante cu mâna injectată, până când nu li se recomandă acest lucru.
- să poarte atela la culcare, timp de până la 4 luni.
- să efectueze o serie de exerciții de flexie și extensie a degetului de câteva ori pe zi, timp de câteva luni.

Boala Peyronie

Procedura de injectare

Se poate efectua anestezie regională (bloc penian) sau anestezie topică înainte de injectarea cu Xiapex, dacă se dorește acest lucru. În studiile clinice pivot, înainte de injectare s-a utilizat bloc penian la aproximativ 30% dintre pacienți.

Se identifică localizarea zonei vizate de tratament la nivelul plăcii Peyronie, la punctul de concavitate maximă (sau punctul focal) în starea de erecție a penisului și se marchează cu un marker chirurgical. Xiapex trebuie injectat în placa vizată atunci când penisul este în stare flască. Procedura de injectare este detaliată în prospect și în materialul de instruire pentru medici, iar aceasta trebuie respectată.

Procedura de modelare peniană

Modelarea peniană contribuie la ameliorarea deformării curbării și la îndreptarea trunchiului penian. La vizita de control efectuată la 1 până la 3 zile după cea de-a doua injecție din fiecare ciclu de tratament, medicul instruit trebuie să efectueze o procedură de modelare peniană asupra penisului în stare flască, pentru a întinde și alungi placa tratată ruptă prin administrarea Xiapex. Se poate efectua anestezie locală înaintea modelării, dacă se dorește acest lucru. Purtând mănuși, medicul trebuie să apuce placa sau porțiunea îndurată a penisului în stare flască la aproximativ 1 cm proximal și distal față de locul de injectare. Trebuie evitată aplicarea unei presiuni directe asupra locului de injectare. Placa vizată se utilizează ca un punct de sprijin, cu ambele mâini, pentru a aplica ferm o presiune constantă în vederea alungirii și întinderii plăcii. Scopul este acela de a produce o îndoire opusă curbării peniene a pacientului, întinderea efectuându-se până la punctul unei rezistențe moderate. Presiunea peniană trebuie menținută timp de 30 secunde, după care se eliberează, cu o perioadă de repaus de 30 secunde înaintea repetării tehnicii de modelare peniană pentru un total de 3 încercări de modelare, fiecare cu o durată de 30 secunde.

În plus față de procedura de modelare peniană efectuată în ambulatoriu, pacienților trebuie să li se furnizeze instrucțiuni cu privire la tehnica adecvată pentru a efectua activități de modelare peniană la domiciliu, în fiecare zi, în perioada de 6 săptămâni după vizita la medic, pentru modelarea plăcii peniene din fiecare ciclu de tratament, conform instrucțiunilor detaliate furnizate în prospect.

Dacă deformarea curbării este mai mică de 15 grade după primul, al doilea sau al treilea ciclu de tratament sau dacă medicul stabilește că tratamentul suplimentar nu mai este indicat din punct de vedere clinic, ciclurile ulterioare de tratament nu trebuie administrate.

Siguranța a mai mult de o schemă de tratament cu Xiapex pentru boala Peyronie nu este cunoscută.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tratamentul plăcilor Peyronie care implică uretra peniană, din cauza riscului potențial pentru această structură.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții alergice

După injecția cu Xiapex poate apărea o reacție alergică severă, iar pacienții trebuie ținuti sub observație timp de 30 minute înainte de a părăsi clinica, pentru fi monitorizați din punct de vedere al oricăror semne sau simptome ale unei reacții alergice grave, de exemplu înroșire sau erupție cutanată tranzitorie extinsă, tumefiere, senzație de constricție la nivelul gâtului sau dificultăți de respirație. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat unui medic dacă prezintă vreunul dintre aceste semne sau simptome. Trebuie să fie disponibilă medicație de urgență pentru tratamentul unor reacții alergice posibile.

Într-un studiu clinic efectuat ulterior punerii pe piață s-a raportat o reacție anafilactică la un pacient cu expunere anterioară la Xiapex pentru tratamentul contracturii Dupuytren, ceea ce demonstrează că pot apărea reacții severe, inclusiv anafilaxie, în urma injecțiilor cu Xiapex. Unii pacienți cu contractură Dupuytren au dezvoltat anticorpi IgE la medicament în proporții mai mari și titruri mai crescute la injecțiile succesive cu Xiapex.

În etapa dublu-orb a trei studii clinice de fază 3 controlate cu placebo efectuate la pacienți cu contractură Dupuytren, 17% din pacienții tratați cu Xiapex au prezentat reacții ușoare (de exemplu, prurit) după administrarea a cel mult 3 injecții. Incidența pruritului asociat cu administrarea Xiapex a crescut după mai multe injecții cu Xiapex la pacienții cu contractură Dupuytren.

În etapa dublu-orb a două studii clinice de fază 3, controlate cu placebo, efectuate la pacienți cu boala Peyronie, un procent mai mare (4%) dintre pacienții tratați cu Xiapex a prezentat prurit localizat, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (1%) după cel mult 4 cicluri de tratament (implicând până la 8 injecții cu Xiapex). Incidența pruritului asociat cu Xiapex a fost similară după fiecare injecție, indiferent de numărul de injecții administrate.

Ruptură de tendon și alte leziuni grave ale degetului/mâinii injectate în tratamentul contracturii Dupuytren

Xiapex se va injecta numai în cordonul fibros. Deoarece Xiapex distruge colagenul este necesară precauție pentru a evita injectarea în tendoane, nervi, vase sanguine sau alte structuri ale mâinii care conțin colagen. Injectarea Xiapex în structurile care conțin colagen poate provoca deteriorarea acelor structuri și posibile leziuni permanente cum sunt rupturi de tendon sau afectarea ligamentelor. Trebuie luate măsuri de precauție la injectarea Xiapex în cordoanele fibroase care determină contractura articulațiilor IFP, deoarece studiile clinice indică un risc crescut de ruptură de tendon și leziune ligamentară, asociate cu tratamentul cu Xiapex al contracturilor de la nivelul articulațiilor IFP. Acest aspect este deosebit de important pentru cordoanele fibroase situate la nivelul articulației IFP a celui de-al cincilea deget. Atunci când se injectează un cordon fibros care afectează articulația IFP a celui de-al cincilea deget, inserția acului nu trebuie să se facă la mai mult de 2-3 mm adâncime și la mai mult de 4 mm distal față de pliul digital palmar. Pacienții trebuie să fie instruiți să respecte instrucțiunile tratamentului (vezi pct. 4.2) și să contacteze imediat medicul dacă apar probleme de a îndoi degetul după retragerea inflamației (simptome de ruptură de tendon).

La majoritatea pacienților la care a apărut o ruptură sau o leziune de tendon/ligament s-a efectuat ulterior cu succes o intervenție chirurgicală de reparare. Diagnosticul precoce și evaluarea și tratamentul efectuate prompt sunt importante, deoarece ruptura de tendon/leziunea ligamentară poate afecta funcționalitatea generală a mâinii.

Pacienții cu contracturi Dupuytren care aderă la tegument pot prezenta un risc mai ridicat de leziuni cutanate, ca rezultat al efectului farmacologic al Xiapex și al procedurii de extensie a degetului asupra tegumentului care se suprapune peste cordonul fibros vizat.

În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, în urma procedurilor de extensie a degetului s-au raportat cazuri de lacerare cutanată care a necesitat o grefă de piele. Semnele sau simptomele care pot indica o leziune gravă la nivelul degetului tratat/mâinii tratate după injectare sau manipulare trebuie evaluate cu promptitudine, deoarece poate fi necesară o intervenție chirurgicală. În cadrul unui studiu

controlat, efectuat ulterior punerii pe piață, s-a observat o frecvență mai mare de laceratii cutanate după administrarea a două injecții concomitente la aceeași mână (vezi și pct. 4.8).

S-au raportat cazuri de necroză a degetelor de la mână, care în unele cazuri a dus la amputarea unor părți ale acestora. La acest lucru este posibil să fi contribuit circulația periferică redusă preexistentă, de exemplu sindromul Raynaud, și utilizarea de adrenalină asociată cu anestezice locale, la acești pacienți (vezi și pct. 4.8).

După procedura de manipulare a degetelor de la mână s-au raportat cazuri de fracturi ale falangelor degetelor. Trebuie manifestată prudență la efectuarea procedurilor de extensie a degetelor la pacienții cu fragilitate osoasă, care poate predispune la fractură a falangelor degetelor (de exemplu la pacienții cu osteopenie/osteoporoză). Se recomandă efectuarea unei proceduri de imagistică în scop de diagnostic după manipulare, dacă apare deformare, durere sau tumefiere crescută la nivelul degetelor de la mână (vezi și pct. 4.8).

Ruptură a corpiilor cavernoși (fractura penisului) sau altă leziune gravă a penisului în tratamentul bolii Peyronie

Injectarea Xiapex în structurile care conțin collagen, cum sunt corpii cavernoși ai penisului, poate provoca deteriorarea acelor structuri și posibile leziuni, cum este ruptura corpiilor cavernoși (fractura peniană). Prin urmare, Xiapex trebuie injectat numai în placa Peyronie și trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita injectarea la nivelul uretrei, nervilor, vaselor de sânge, al corpiilor cavernoși sau al altor structuri ale penisului care conțin collagen.

S-a raportat ruptură a corpiilor cavernoși ca reacție adversă gravă după injectarea Xiapex la 5 din 1044 pacienți (0,5%) în cadrul studiilor controlate și necontrolate efectuate la pacienți cu boala Peyronie. La alți pacienți tratați cu Xiapex (9 din 1044; 0,9%) s-a raportat o asociere de echimoze sau hematoame peniene, detumescență peniană bruscă și/sau un sunet sau senzație de „pocnet” penian și, în aceste cazuri, nu poate fi exclus diagnosticul de ruptură a corpiilor cavernoși.

S-a raportat, de asemenea, hematom penian sever, ca reacție adversă gravă la 39 din 1,044 pacienți (3,7%) în cadrul studiilor controlate și necontrolate efectuate la pacienți cu boala Peyronie.

Medicii trebuie să sfătuiască pacientul să aștepte cel puțin 4 săptămâni după a doua injecție dintr-un ciclu de tratament înainte de reluarea activității sexuale, având grijă să se asigure că au dispărut orice fel de durere și tumefiere, să fie prudenți atunci când activitatea sexuală este reluată.

Semnele sau simptomele care pot reflecta o leziune gravă a penisului trebuie evaluate cu promptitudine, pentru a detecta prezența unei rupturi a corpiilor cavernoși sau a unui hematom penian sever, care poate necesita intervenție chirurgicală.

Administrarea la pacienți cu tulburări de coagulare

Xiapex trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tulburări de coagulare sau la cei care iau anticoagulante. În cele trei studii clinice de fază 3, dublu-orb, controlate cu placebo, efectuate la pacienți cu contractură Dupuytren. 73% din pacienții tratați cu Xiapex au raportat echimoze sau contuzii, iar 38% au raportat hemoragii la locul injectării. În cadrul a două studii de fază 3, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, efectuate la pacienți cu boala Peyronie, la 65,5% dintre pacienții tratați cu Xiapex a apărut hematom penian, iar la 14,5% a apărut echimoză peniană. Nu este cunoscută eficacitatea și siguranța Xiapex la pacienții în tratament cu medicamente anticoagulante, altele decât acid acetilsalicilic până la 150 mg de pe zi, înainte de administrarea Xiapex. Nu se recomandă utilizarea Xiapex la pacienții care au primit anticoagulante (cu excepția acidului acetilsalicilic, până la 150 mg pe zi) cu 7 zile înainte de a le fi administrată injecția cu Xiapex.

Imunogenitate

Similar oricărui medicament cu proteine non-umane, pacienții pot dezvolta anticorpi față de proteina terapeutică. În timpul studiilor clinice, probele de sânge de la pacienții cu contractură Dupuytren și

boală Peyronie au fost testate în mai multe momente ale studiului, pentru a detecta anticorpi față de componentele proteinei din medicament (AUX-I și AUX-II).

În studiile clinice efectuate la pacienți cu contractură Dupuytren, la 30 de zile după prima injectare, 92% dintre pacienți au prezentat anticorpi circulanți detectați față de AUX-I, iar 86% dintre pacienți față de AUX-II. După cinci ani de la injectarea inițială a Xiapex, 92,8% și 93,4% dintre subiecți erau seropozitivi pentru anticorpi împotriva AUX-I și, respectiv, împotriva AUX-II.

Aproape toți pacienții au prezentat titruri pozitive pentru anticorpi împotriva AUX-I (97,9%) și anticorpi împotriva AUX-II (97,5%) la 60 de zile după administrarea a două injecții concomitente.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu boala Peyronie, la 6 săptămâni după primul ciclu de tratament cu Xiapex, la 75% au apărut anticorpi împotriva AUX-I și la aproximativ 55% dintre pacienți au apărut anticorpi împotriva AUX-II. La șase săptămâni după a opta injecție (al patrulea ciclu de tratament) cu Xiapex, la >99% dintre pacienții tratați cu Xiapex au apărut titruri crescute de anticorpi atât față de AUX-I, cât și față de AUX-II. Anticorpii neutralizanți au fost testați la un subset de 70 probe selectate drept reprezentative pentru răspunsuri în anticorpi de legare cu titru crescut și scăzut, în săptămâna 12 a tratamentului. Pentru fiecare subiect la care a fost selectată o probă în săptămâna 12, au fost testate și probe din săptămânile 6, 18, 24 și 52, dacă acestea prezentau, de asemenea, un rezultat pozitiv pentru anticorpi de legare. La 60% și respectiv 51,8% dintre pacienții testați s-au detectat anticorpi neutralizanți față de AUX-I și AUX-II. După cinci ani de la injectarea inițială a Xiapex, majoritatea subiecților (>90%) erau seropozitivi pentru anticorpi împotriva AUX-I și împotriva AUX-II. În plus, s-a menținut seropozitivitatea pentru anticorpi neutralizanți împotriva AUX-I și AUX-II.

La pacienții tratați pentru aceste două indicații, nu a existat nicio corelație aparentă între frecvența anticorpilor, titrurile de anticorpi sau statusul neutralizant și răspunsul clinic sau reacțiile adverse.

Deoarece enzimele din XIAPEX au o omologie secvențială cu matrix metalo-proteinazele (MMP) umane, anticorpii anti-medicament (AAM) ar putea teoretic să interfereze cu MMP umane. Nu au fost observate probleme de siguranță asociate inhibării MMP endogene și în special niciun fel de reacții adverse care să indice dezvoltarea sau exacerbarea bolilor autoimune sau dezvoltarea unui sindrom musculo-scheletic (SMS). Deși, din datele de siguranță curente, nu există dovezi clinice privind un sindrom musculo-scheletic dezvoltat în urma administrării XIAPEX, potențialul ca el să apară nu poate fi exclus. Dacă acest sindrom ar fi să apară, acesta ar apărea progresiv și ar fi caracterizat de unul sau mai multe din următoarele semne și simptome: artralgie, mialgie, rigiditatea articulațiilor, rigiditatea umerilor, edem la mâini, fibroză palmară și îngroșarea sau formarea de noduli în tendoane.

Intervenții chirurgicale după tratament

Impactul tratamentului cu Xiapex asupra intervențiilor chirurgicale ulterioare, dacă sunt necesare, nu este cunoscut.

Afecțiuni/boli peniene speciale nestudiate în studiile clinice

Nu a fost studiat tratamentul cu Xiapex la pacienții cu placă calcifiată care poate afecta tehnica de injectare, coardă fibroasă în prezența sau absența hipospadiasului, tromboză a arterei și/sau venei dorsale a penisului, infiltrare de către o masă benignă sau malignă care provoacă curbura peniană, infiltrare de către un agent infecțios, cum se întâmplă în *lymphogranuloma venereum*, curbura ventrală din orice cauză și deformare izolată sub formă de clepsidră a penisului, iar tratamentul la acești pacienți trebuie evitat.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunea Xiapex cu alte medicamente. Nu există expunere sistemică măsurabilă după o singură injecție cu Xiapex la pacienții cu contractură Dupuytren și există numai o expunere sistemică minimă și de scurtă durată la Xiapex la pacienții cu boala Peyronie.

Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic cu privire la incidența evenimentelor adverse în urma tratamentului cu Xiapex pe baza severității disfuncției erectile la momentul inițial sau a utilizării concomitente a inhibitorilor de fosfodiesterază de tip 5 (PDE5).

Deși nu există dovezi clinice ale unei interacțiuni între tetraciclone și antraciclone/antrachinolone și derivați ai antrachinonei și Xiapex, s-a observat că acești derivați inhibă degradarea collagenului mediată de matrix metalo-proteinază, la concentrații farmacologice relevante *in vitro*. De aceea, nu se recomandă administrarea Xiapex la pacienții care au primit antibiotice tetraciclinice (de exemplu, doxiciclină) cu 14 zile înainte efectuării injectiei cu Xiapex.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina și fertilitatea

Pentru Xiapex nu sunt disponibile date clinice privind expunerea în timpul sarcinii. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității, sarcinii sau dezvoltării embrionare/fetale (vezi pct. 5.3). Studii privind parturiția sau dezvoltarea postnatală la animale, nu au fost efectuate, deoarece studiile farmacocinetice la oameni au indicat faptul că valorile concentrațiilor plasmatice de Xiapex nu sunt cuantificabile în circulația sistemică după injectarea în cordonul fibros (vezi pct. 5.1). Pacienții dezvoltă AAM după administrare repetată, neputând fi exclusă reactivitatea încrucișată a acestora cu MMP endogene implicate în sarcină și travaliu. Riscul potențial asupra nașterii și dezvoltării postnatale la om nu este cunoscut. De aceea, administrarea Xiapex nu este recomandată în sarcină, iar tratamentul trebuie amânat până după naștere.

Boala Peyronie apare exclusiv la pacienții adulți de sex masculin și, prin urmare, nu există informații relevante privind utilizarea la femei. S-au detectat concentrații scăzute de Xiapex în plasma pacienților de sex masculin care au putut fi evaluați, timp de până la 30 minute după administrarea Xiapex în placa peniană a pacienților cu boala Peyronie (vezi pct. 5.2).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă collagenaza *Clostridium histolyticum* se excretă în laptele uman. Administrarea Xiapex la o femeie care alăptează trebuie efectuată cu precauție.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xiapex poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și a de folosi utilaje, din cauza inflamației și a durerii care pot afecta folosirea mâinii tratate în cazul contracturii Dupuytren. Alte influențe minore asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje includ amețeli, parestezie, hipoestezie și cefalee care au fost de asemenea raportate după injectarea Xiapex. Pacienții trebuie instruiți să evite activitățile potențial periculoase, cum ar fi conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor, până când pot să facă în siguranță acest lucru sau până când le recomandă medicul.

4.8 Reacții adverse

Contractură Dupuytren

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul studiilor clinice cu Xiapex (s-au administrat până la trei injecții unice cu Xiapex la 272 din 409 pacienți, iar la 775 pacienți s-au administrat două injecții concomitente la nivelul aceleiași mâini) au fost reacții la nivelul locului de injectare, cum sunt edem periferic (în jurul locului de injectare), contuzie (inclusiv echimoze), hemoragie și durere la nivelul locului de injectare. Reacțiile la nivelul locului de injectare au fost foarte frecvente, apărând la marea

majoritate a pacienților, au fost în principal ușoare până la moderate ca severitate și în general au dispărut în decurs de 1-2 săptămâni după injectare. Au fost raportate reacții adverse grave de ruptură de tendon (6 cazuri), tendinită (1 caz), alte leziuni ligamentoase (2 cazuri) și sindrom complex de durere regională (1 caz) asociate cu medicamentul. S-a raportat o reacție anafilactică la un pacient tratat anterior cu Xiapex (1 caz).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și categoriile de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și, mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile. În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse raportate din programul clinic sunt cele care au apărut în studiile clinice de fază 3, dublu-orb, placebo-controlate, pentru tratamentul contracturii Dupuytren la pacienți adulți cu un cordon fibros palpabil (AUX-CC-857, AUX-CC-859) și din studiile clinice efectuate după punerea pe piață (AUX-CC-864, AUX-CC-867), pentru două injecții concomitente la nivelul aceleiași mâini.

Tabel 1: Lista tabelară a reacțiilor adverse.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Celulită la nivelul locului de injectare Limfangită	
Tulburări hematologice și limfatice	Limfadenopatie	Durere la nivelul ganglionilor limfatici	Trombocitopenie Limfadenită	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate Reacție anafilactică	
Tulburări psihice			Dezorientare Agitație Insomnie Iritabilitate Neliniște	
Tulburări ale sistemului nervos		Parestizie Hipoestezie Senzație de arsură Amețeală Cefalee	Sindrom complex de durere regională Monoplegie Sincopă vasovagală Tremor Hiperestezie	
Tulburări oculare			Edem al pleoapelor	
Tulburări vasculare			Hematom Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee Hiperventilație	
Tulburări gastro-intestinale		Greață	Diaree Vărsături Durere abdominală superioară	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit Echimoze	Vezicule sanguinolente ^a Vezicule Erupție cutanată tranzitorie Eritem Hiperhidroză	Erupție cutanată tranzitorie eritematoasă sau maculară Eczemă Față tumefiată Afecțiuni cutanate, cum sunt exfoliere, leziuni, durere, tensionare, decolorare sau cruste	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere la nivelul extremităților	Artralgie Masă axilară Tumefierea articulațiilor Mialgie	Durere la nivelul peretelui toracic, la nivel inghinal, la nivelul gâtului sau al umerilor Disconfort sau rigiditate musculoscheletică, rigiditate sau crepitații la nivelul articulațiilor Disconfort la nivelul membrelor Tendinită Spasme sau slăbiciune musculară	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Sensibilitate la nivelul sânilor Hipertrofie mamară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic ^c Hemoragie, durere sau edem la nivelul locului de injectare Sensibilitate	Durere axilară Inflamație Căldură, eritem, inflamație, vezicule sau prurit la nivelul locului de injectare Tumefiere	Tumefiere locală Pirexie Durere Disconfort Fatigabilitate Sensație de căldură Simptome asemănătoare gripei Reacție, senzație de rău, iritație, anestezie, descuamare, nodul sau decolorare la nivelul locului de injectare Intoleranța la frig a degetelor tratate	
Investigații diagnostice			Noduli limfatici palpabili Valori crescute ale alanin aminotransferazei Valori crescute ale aspartat aminotransferazei Temperatură corporală crescută	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Contuzie	Lacerație cutanată ^{a,b}	Ruptură de tendon Leziune ligamentară Leziuni ale membrilor Plagă deschisă Plagă dehiscentă	Necroză la nivelul degetelor ^d Fractură la nivelul degetelor ^d

a raportată cu o incidență crescută (foarte frecvent) la pacienții cărora li s-au administrat două injecții concomitente cu Xiapex la nivelul aceleiași mâini, comparativ cu subiecții tratați cu până la trei injecții unice în studiile pivot de fază 3 controlate cu placebo, efectuate pentru contractura Dupuytren.

b „lacerație cutanată” include „lacerație la nivelul locului de injectare” și „lacerație”

c „edem periferic” include „edem la nivelul locului de injectare” și „edem”

d vezi și pct. 4.4

Incidența lacerației cutanate (29,1%) a fost mai crescută la subiecții tratați cu două injecții concomitente cu Xiapex în studiul clinic controlat istoric AUX-CC-867 comparativ cu subiecții tratați cu până la trei injecții unice în studiile pivotale de fază 3 controlate cu placebo efectuate pentru contractura Dupuytren (CORD I și CORD II) (8,8%). Cele mai multe lacerații cutanate au apărut în ziua manipulării. O incidență crescută a lacerației cutanate poate fi atribuită unor proceduri mai viguroase de extensie a degetului la pacienții cărora li s-a administrat anestezie la nivelul mâinii. În studiul AUX-CC-867 s-a administrat anestezie locală la majoritatea subiecților (85%) înainte de procedura de extensie a degetului.

Nu au existat alte diferențe relevante din punct de vedere clinic între două injecții concomitente cu Xiapex la nivelul aceleiași mâini și până la trei injecții unice cu Xiapex, din punct de vedere al tipurilor de evenimente adverse raportate (adică cele mai multe evenimente adverse au fost la nivelul local al membrului tratat și de intensitate ușoară sau moderată).

Profilul global de siguranță a fost similar, indiferent de momentul efectuării procedurii de extensie a degetului după injectare (adică 24 ore, 48 ore și ≥ 72 ore după injecție) la pacienții cărora li s-au administrat două injecții concomitente cu Xiapex în studiul AUX-CC-867.

Boala Peyronie

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță global a fost similar în cele două studii de fază 3 în regim dublu-orb, controlate cu placebo (832 pacienți de sex masculin, la 551 pacienți s-a administrat Xiapex) și într-un studiu de fază 3, în regim deschis (189 pacienți de sex masculin) efectuat la pacienți cărora li s-a administrat anterior placebo în studii controlate. În cele două studii de fază 3 în regim dublu-orb, controlate cu placebo cele mai multe reacții adverse au constat în evenimente localizate la nivelul penisului și zonei inghinale și majoritatea acestora au fost de severitate ușoară sau moderată, iar cele mai multe (79%) s-au remis în interval de 14 zile de la injectare. Profilul reacțiilor adverse a fost similar după fiecare injecție, indiferent de numărul de injecții administrate. Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent ($\geq 25\%$) în cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu Xiapex au fost hematom penian, tumefiere la nivelul penisului și durere la nivelul penisului. S-a raportat hematom penian sever, inclusiv hematom sever la locul de injectare, cu frecvență „foarte frecvent”.

În cadrul studiilor clinice controlate și necontrolate efectuate cu Xiapex la pacienți cu boala Peyronie s-au raportat mai puțin frecvent ruptură a corpurilor cavernoși și alte leziuni peniene grave (vezi pct. 4.4).

În studiile 1 și 2 combinate s-au raportat zgomote sub formă de pocnet sau senzație de pocnet la nivelul penisului, descrise uneori ca „plesnet” sau „crepitație” și uneori însoțite de detumescentă,

hematom și/sau durere, la 73/551 (13,2%) dintre pacienții tratați cu Xiapex și la 1/281 (0,3%) dintre pacienții tratați cu placebo.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și categoriile de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile. În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse raportate din programul clinic sunt cele care au apărut în studiile de fază 3, în regim dublu-orb, controlate cu placebo.

Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări			Infecție fungică cutanată Infecție Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare
Tulburări hematologice și limfatice			Durere la nivelul ganglionilor limfatici Eozinofilie Limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate la medicament Reacție anafilactică*
Tulburări metabolice și de nutriție			Retenție de lichide
Tulburări psihice			Vise neobișnuite Depresie Inhibiție sexuală
Tulburări ale sistemului nervos			Cefalee Amețeală Disgeuzie Parestezie Senzație de arsură Hiperestezie Hipoestezie
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus
Tulburări cardiace			Tahicardie
Tulburări vasculare			Hematom Hipertensiune arterială Hemoragie Limfangiopatie Tromboflebită superficială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tuse
Tulburări gastro-intestinale			Distensie abdominală Constipație

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Vezicule sanguinolente Decolorarea tegumentelor	Eritem Ulceratie peniană Erupție cutanată tranzitorie eritematoasă Transpirații nocturne Afecțiune cutanată, nodul, granulom, vezicule, iritație sau edem Tulburare de pigmentare Hiperpigmentare cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Durere de spate, pubiană sau inghinală Afectare ligamentară Durere ligamentară Disconfort musculo-scheletic
Tulburări renale și ale căilor urinare			Disurie Micțiune imperioasă
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Hematom ^a , tumefiere ^b , durere ^c sau echimoză la nivelul penisului ^d	Veziculă la nivelul penisului Prurit genital Erectie dureroasă Disfuncție erectilă Dispareunie Eritem penian	Aderență peniană Afectare peniană Progresia bolii Peyronie Disfuncție sexuală Eritem scrotal Disconfort genital Hemoragie genitală Durere pelviană Reducerea dimensiunii penisului Tromboză venoasă peniană Edem scrotal Durere scrotală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Vezicule sau prurit la nivelul locului de injectare Edem localizat Nodul Durere suprapubiană	Senzație de căldură Reacție sau decolorare la nivelul locului de injectare Pirexie Tumefiere Astenie Frisoare Chist Indurație Simptome asemănătoare gripei Edem Secreție Sensibilitate
Investigații diagnostice			Valori crescute ale glicemiei Valori crescute ale tensiunii arteriale sistolice Temperatură corporală crescută

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Durere asociată procedurii	Fractură a penisului Lacerație cutanată Plagă deschisă Hematom scrotal Leziune articulară Leziune peniană

- a Include: hematumul la nivelul locului de injectare și hematumul penian au fost raportate cu termenul redat de învinetire peniană sau învinetire la nivelul locului de injectare la 87% dintre pacienți.
- b Include: tumefiere la nivelul locului de injectare, edem penian, tumefiere peniană, tumefiere locală, tumefiere scrotală și edem la nivelul locului de injectare.
- c Include: durere la nivelul locului de injectare, durere peniană și disconfort la nivelul locului de injectare.
- d Include: contuzie, echimoze, hemoragie peniană și hemoragie la nivelul locului de injectare.
- * raportată în cadrul unui studiu clinic ulterior punerii pe piață la un pacient cu expunere anterioară la Xiapex pentru tratamentul contracturii Dupuytren.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Administrarea Xiapex în doze mai mari decât cele recomandate este de așteptat să fie asociată cu un număr crescut de reacții locale la nivelul locului de injectare. În caz de supradozaj, se va acorda asistență suportivă de rutină și tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru afecțiuni ale sistemului musculo-scheletic - Enzime, codul ATC: M03AB02

Xiapex este un produs liofilizat pentru administrare parenterală care conține collagenază *Clostridium histolyticum* formată din două collagenaze aflate într-un raport de masă definit. Aceste collagenaze, menționate ca AUX-I și AUX-II reprezintă două dintre clasele principale de collagenaze (Clasa I și Clasa II) produse de *Clostridium histolyticum*. AUX-I și AUX-II sunt lanțuri unice de polipeptide formate din aproximativ 1000 de aminoacizi cu secvență cunoscută și o greutate moleculară de 114 kDa și respectiv 113 kDa, determinate prin spectrometrie de masă. Cele două polipeptide sunt purificate prin etape cromatografice uzuale pentru separarea și izolarea proteinelor bio-terapeutice, pentru a rezulta un amestec uniform, bine caracterizat și controlat, al celor două collagenaze.

Deoarece procesul de liză a collagenului după administrarea Xiapex este localizat și nu impune sau nu rezultă în concentrații sistemice cuantificabile de AUX-I și AUX-II, activitatea farmacodinamică principală a Xiapex nu poate fi evaluată la subiecți și, de aceea, astfel de studii nu au fost efectuate.

Mecanism de acțiune

Collagenazele sunt proteinaze care hidrolizează collagenul în condiții fiziologice. Xiapex este format dintr-un amestec de collagenaze clostridiene de Clasă I (AUX-I) și Clasă II (AUX-II), într-un raport de masă definit. Cele două clase de collagenaze au specificitate de substrat similară, dar complementară. Ambele collagenaze separă eficient collagenul interstițial, dar în locuri diferite pe moleculă; în plus, ele

preferă conformații diferite (triplu elicoidal versus denaturat sau scindat). Aceste diferențe explică posibilitatea celor două clase de enzime de a digera collagenul într-o manieră complementară. Collagenazele de clasa I (α , β , γ , și η) sunt produse ale genei *colG*, ele inițiază hidroliza collagenului lângă terminațiile amino și carboxi ale domeniilor triplu-elicooidale și generează fragmente proteolitice mari. În contrast, collagenazele de clasa II (δ , ϵ , și ζ) sunt produse ale genei *colH*, locurile lor inițiale de scindare se află în interiorul moleculei de collagen și generează fragmente mai mici de collagen. Ambele clase de collagenaze hidrolizează imediat gelatina (collagen denaturat) și peptidele de collagen mici, în timp ce Clasa II are o afinitate mai mare pentru fragmentele de collagen mici. Clasa I scindează collagenul triplu elicoidal insolubil cu o afinitate mai mare decât collagenaza de Clasa II. Împreună, aceste collagenaze lucrează pentru a asigura o activitate hidrolitică mare față de collagen.

Contractură Dupuytren

Injectarea Xiapex în cordonul fibros, care este format în principal din collagen interstițial de tip I și III, produce ruperea enzimatică a cordonului.

Boala Peyronie

Semnele și simptomele bolii Peyronie sunt provocate de o placă de collagen. Injectarea Xiapex într-o placă Peyronie, care este formată în principal din collagen, poate produce ruperea enzimatică a plăcii. În urma rupei plăcii, se reduc deformarea curbării peniene și simptomele deranjante pentru pacient, provocate de boala Peyronie.

Eficacitate și siguranță clinică

Contractură Dupuytren

Eficacitatea Xiapex 0,58 mg a fost evaluată în două studii clinice pivotale randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, CORD I (AUX-CC-857) și CORD II (AUX-CC-859) ce au inclus pacienți adulți cu contractură Dupuytren. Populația de studiu în regim dublu-orb a cuprins 409 pacienți dintre care la 272 s-a administrat tratament cu Xiapex 0,58 mg și la 137 s-a administrat placebo. Vârsta medie a fost de 63 ani (cu limite cuprinse între 33 și 89 ani), iar 20% dintre pacienți au fost de sex masculin. La intrarea în studiu, pacienții prezentau: (1) contractură cu flexia degetului, cu cordon fibros palpabil, la cel puțin un deget (altul decât degetul mare), de 20° până la 100° în articulația MF sau 20° până la 80° în articulația IFP și (2) "testul mesei" pozitiv definit ca incapacitatea de a așeza simultan degetul(ele) afectat(e) și palma întinse pe o masă. În cordonul fibros care a afectat o articulație primară selectată s-au administrat până la 3 injecții cu Xiapex 0,58 mg sau cu placebo. O procedură de extensie a degetului a fost efectuată, dacă a fost necesar, la aproximativ 24 de ore de la injecție, pentru a facilita ruperea cordonului. Injecțiile s-au efectuat la intervale de aproximativ 4 săptămâni.

Obiectivul final principal al fiecărui studiu a fost de a evalua proporția de pacienți la care s-a realizat reducerea contracturii articulației primare selectate (MF sau IFP), la 5° sau mai puțin față de normal, la aproximativ 4 săptămâni de la ultima injecție în articulație. Alte obiective finale au inclus reducerea $\geq 50\%$ față de nivelul inițial al gradului de contractură, modificarea procentuală față de nivelul inițial al gradului de contractură, modificarea față de nivelul inițial în amplitudinea mișcării, evaluarea globală a pacientului privind satisfacția față de tratament și evaluarea globală a medicului privind severitatea.

Xiapex a demonstrat un beneficiu clinic semnificativ în comparație cu placebo, privind proporția de pacienți care au atins obiectivul primar de reducere a contracturii la toate articulațiile tratate, la 5° sau chiar mai puțin, la aproximativ 4 săptămâni de la ultima injecție (MF plus IFP, numai MF, numai IFP). Pentru pacienții care au obținut o contractură a articulației selectate, de 5° sau mai mică, numărul mediu de injecții necesare pentru obținerea acesteia a fost de 1,5 în cele 2 studii. Xiapex a demonstrat de asemenea, un beneficiu clinic semnificativ în comparație cu placebo privind scăderea gradului de contractură și creșterea atât a amplitudinii de mișcare față de nivelul inițial pentru toate articulațiile tratate (MF plus IFP, numai MF, numai IFP), cât și evaluarea globală a satisfacției pacientului privind tratamentul.

Tabelul 3 prezintă caracteristicile demografice și la momentul inițial pentru populația de studiu, iar Tabelele 4 și 5 prezintă rezultatele obiectivelor finale majore de eficacitate măsurate în cele 2 studii clinice dublu-orb, placebo-controlate, CORD I (AUX-CC-857) și CORD II (AUX-CC-859).

Tabel 3.
Caracteristici demografice și la momentul inițial
Studii clinice de fază 3, dublu-orb, placebo-controlate (CORD I, CORD II)

VARIABILĂ	Xiapex (N=249)	Placebo (N=125)
Vârsta (ani) Medie	62,7	64,2
Categorie de vârstă (ani), 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)
Sex, n (%)		
Bărbați	210 (84,3)	91 (72,8)
Femei	39 (15,7)	34 (27,2)
Istoric familial de boală Dupuytren, n (%)		
Da	107 (43,0)	62 (49,6)
Nu	142 (57,0)	63 (50,4)
Evaluarea medicului privind severitatea la momentul inițial		
Ușoară	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Moderată	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Severă	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Absent ¹	2 (0,8 %)	-

Notă: Include toți pacienții cărora li s-a administrat cel puțin 1 injecție cu medicament din studiul dublu-orb (Xiapex 0,58 mg sau placebo).

¹ Nu se folosește pentru a calcula procentajul severității, la momentul inițial, evaluat de medic – s-a utilizat denominatorul curent de N = 247.

Tabel 4.
Procentajul de pacienți la care s-a realizat reducerea contracturii la 5° sau mai puțin
(Ultima injecție)

ARTICULAȚII PRIMARE TRATATE	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Toate articulațiile valoare p	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
	64,0 %	6,8 %	44,4 %	4,8 %
	<0,001	-	<0,001	-
Articulații MF^a valoare p	N=133	N=69	N=20	N=11
	76,7 %	7,2 %	65,0 %	9,1 %
	<0,001	-	0,003	-
Articulații IFP^b valoare p	N=70	N=34	N=25	N=10
	40,0 %	5,9 %	28,0 %	0,0 %
	<0,001	-	0,069	-

^a Articulație metacarpofalangiană; ^b Articulație interfalangiană proximală; ^c 2 articulații primare au fost excluse din analiza eficacității (1 articulație din grupul placebo nu a fost evaluată și 1 articulație din grupul tratat cu Xiapex a avut o contractură la vizita inițială de 0 grade înainte de tratament).

Tabel 5.
Creșterea medie a amplitudinii de mișcare față de momentul inițial
(Ultima injecție)

ARTICULAȚII PRIMARE TRATATE	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Toate articulațiile	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
Valoare medie la momentul inițial (DS)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Valoare medie finală (DS)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Creștere medie (DS)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
Articulații MF^a	N=133	N=69	N=20	N=11
Valoare medie la momentul inițial (DS)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Valoare medie finală (DS)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Creștere medie (DS)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
Articulații IFP^b	N=70	N=34	N=25	N=10
Valoare medie la momentul inițial (DS)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Valoare medie finală (DS)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Creștere medie (DS)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Articulație metacarpofalangiană; ^b Articulație interfalangiană proximală; ^c 2 articulații primare au fost excluse din analiza eficacității (1 articulație din grupul placebo nu a fost evaluată și 1 articulație din grupul tratat cu Xiapex a avut o contractură la nivelul inițial de 0 grade înainte de tratament). Toate valorile $p < 0,001$ pentru toate comparațiile între Xiapex și placebo, cu excepția articulațiilor IFP în studiul CORD II, care nu au fost eligibile pentru testări statistice datorită procedurii ierarhice de testare.

Modificarea severității contracturii, evaluată de medic, a fost raportată ca foarte mult sau mult îmbunătățită, la 86% și 80% din subiecții din grupul Xiapex în comparație cu 3% și 5% la subiecții din grupul placebo pentru studiile CORD I și, respectiv, CORD II ($p < 0,001$). Pe baza Evaluării Globale a Satisfacției Pacienților privind Tratamentul, mai mult de 85% din subiecții din studiile CORD I și CORD II au raportat fie că sunt destul de satisfăcuți, fie foarte satisfăcuți de tratamentul cu Xiapex, versus aproximativ 30% din cei tratați cu placebo ($p < 0,001$). O satisfacție mai mare a pacienților a fost corelată cu îmbunătățirea amplitudinii mișcării ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Tratamentul cu două injecții concomitente

Administrarea a două injecții concomitente cu Xiapex în cordoane fibroase Dupuytren la nivelul aceleiași mâini a fost evaluată în studiul clinic AUX-CC-867, un studiu controlat istoric, în regim deschis, multicentric, efectuat la 715 subiecți adulți (1450 injecții cu Xiapex) cu contractură Dupuytren. Procedura de extensie a degetului a fost efectuată la aproximativ 24 până la 72 ore după injecție.

Punctul final primar de eficacitate a fost reprezentat de contractura cu flexie fixă în subgrupul cu perechea de articulații tratate. S-a observat o îmbunătățire medie semnificativă (74,4%) de la momentul inițial până în ziua 31, la nivelul contracturii cu flexie fixă, după administrarea a două injecții concomitente cu Xiapex 0,58 mg (o injecție per articulație) la nivelul aceleiași mâini, vezi Tabelul 6.

Îmbunătățirea a fost observată indiferent de tipul articulației sau de afectarea degetului (interval: 60,5% până la 83,9%). Îmbunătățirea contracturii totale cu flexie fixă a fost observată, de asemenea, indiferent de momentul efectuării procedurii de extensie a degetului, la 24, 48 sau 72 ore după administrarea injecției, cu o îmbunătățire medie la ziua 31 de 75,2% 74,8% și respectiv 72,4%. S-a observat, de asemenea, o îmbunătățire față de momentul inițial, din punct de vedere al amplitudinii mișcării, la ziua 31, pentru toate subgrupurile de perechi de articulații tratate, vezi Tabelul 6.

Tabel 6.

Contracturi totale cu flexie fixă și amplitudinea mișcării în urma administrării a două injecții concomitente cu Xiapex 0,58 mg la nivelul aceleiași mâini, populația mITT, studiul AUX-CC-867 (primul ciclu de tratament)

	Același deget, 1 MF, 1 IFP (n=350)	Degete diferite, ambele MF (n=244)	Degete diferite, ambele IFP (n=72)	Degete diferite, 1 MF, 1 IFP (n=58)	Total (n=724)
Total CFF (°)					
Momentul inițial, media (DS)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Ziua 31, media (DS)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Modificare, media (DS)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
Modificare %, media (DS)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Total AM (°)					
Momentul inițial, media (DS)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Ziua 31, media (DS)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Modificare, media (DS)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

CFF = Contractură cu flexie fixă

AM = Amplitudinea mișcării

S-a obținut succesul clinic (o reducere a contracturii la $\leq 5^\circ$ în interval de 30 zile) după două injecții concomitente cu Xiapex (una per articulație) la nivelul aceleiași mâini, pentru majoritatea articulațiilor MF (64,6%), comparativ cu 28,6% dintre articulațiile IFP, în urma unei injecții unice la nivelul articulației afectate. Momentul efectuării procedurii de extensie a degetului după injectare nu a avut niciun impact asupra ratei succesului clinic, nici pentru articulațiile MF, nici pentru articulațiile IFP. S-a observat o îmbunătățire semnificativă clinic în funcționarea mâinii, stabilită prin scorul URAM (*United Rheumatologic des Affections de la Main*) în ziua 31 (-11,3) și ziua 61 (-12,3).

Eficacitatea și siguranța pe termen lung

S-a efectuat un studiu de urmărire pe termen lung, fără tratament, de la anul 2 la anul 5 (AUX-CC-860), pentru a evalua recurența contracturii și siguranța pe termen lung la subiecții la care s-au administrat până la 3 injecții unice cu Xiapex 0,58 mg într-un studiu anterior de fază 3, în regim deschis sau în regim dublu-orb cu prelungire în regim deschis. Nu s-au identificat semnale noi privind siguranța la subiecții urmăriți timp de 5 ani după injectarea inițială a Xiapex în cadrul unui studiu clinic anterior. Majoritatea evenimentelor adverse raportate în perioada de urmărire pe termen lung nu au fost grave, au avut intensitate ușoară sau moderată și nu au fost legate de administrarea locală a Xiapex. Aceste date au susținut profilul de siguranță pe termen lung al Xiapex, confirmând că nu au fost identificate noi riscuri privind siguranța în perioada de urmărire cu durata de 5 ani.

Recurența a fost evaluată la articulațiile tratate cu succes (subiecții au prezentat o reducere a contracturii la 5° sau mai puțin la evaluarea din ziua 30 după administrarea ultimei injecții cu Xiapex în cadrul unui studiu anterior) și a fost definită ca o creștere a contracturii articulației cu cel puțin 20° în prezența unui cordon fibros palpabil sau la nivelul articulației s-a efectuat o intervenție medicală sau chirurgicală în principal pentru a corecta o contractură Dupuytren nouă sau care s-a agravat, la nivelul articulației respective. Datele privind ratele de recurență pe termen lung în urma tratamentului de succes cu XIAPEX sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabel 7.
Ratele de recurență pe termen lung pentru articulațiile tratate cu succes cu XIAPEX

Interval de urmărire (zile)	N (%) de articulații în fiecare interval ^a	N (%) de articulații cu recurență în fiecare interval ^b	Recurența nominală cumulată pe tip de articulație (%)		Rata de recurență nominală cumulată (%) ^c	Modificarea nominală a ratei de recurență față de anul anterior (%)
			MF	IFP		
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 O articulație a fost luată în considerare într-un anumit interval dacă durata evaluării se încadra în intervalul respectiv. Durata evaluării a început în ziua succesului (vizita după administrarea ultimei injecții, la care s-a înregistrat prima dată măsurătoarea de la 0° la 5°). Durata evaluării s-a încheiat la data ultimei măsurători disponibile sau în ziua intervenției medicale pentru articulațiile la care nu s-a înregistrat recurență și în ziua recurenței pentru articulațiile cu recurență.

^b O articulație cu recurență a fost reprezentată de o articulație evaluată de investigator ca prezentând agravarea contracturii Dupuytren din cauza unui cordon fibros palpabil. Ziua recurenței a fost vizita la care s-a raportat recurența sau ziua intervenției dacă articulația a fost tratată pentru o agravare a contracturii Dupuytren. Pentru articulațiile la care s-au raportat recurențe într-un studiu anterior, ziua recurenței a fost prima vizită cu o măsurătoare de 20° sau mai mare a contracturii de flexie fixă în urma raportării recurenței.

^c Rata nominală a recurenței a fost reprezentată de numărul total de recurențe care au apărut înainte de ultima zi a intervalului, împărțit la numărul total de articulații (x100).

Repetarea tratamentului pentru contracturile recurente

S-a efectuat un studiu AUX-CC-862 la pacienți cu contractură Dupuytren cu recurență a contracturii la o articulație care fusese tratată în mod eficient cu Xiapex într-un studiu clinic anterior. Nu s-au identificat semnale noi privind siguranța în rândul subiecților la care s-a repetat tratamentul cu Xiapex. Majoritatea evenimentelor adverse au fost non-grave, de intensitate ușoară sau moderată și asociate administrării locale a Xiapex sau procedurii de extensie a degetului pentru facilitarea ruperii cordonului fibros. Eficacitatea clinică în studiul AUX-CC-862 a fost similară cu cea raportată în studiile CORD I și CORD II. În studiul AUX-CC-862, la 64,5% dintre articulațiile MF și la 45,0% dintre articulațiile IFP s-a obținut succesul clinic după repetarea tratamentului cu până la trei injecții de Xiapex.

În studiul AUX-CC-862 de repetare a tratamentului, s-au evaluat 150 probe cu rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-AUX-I și 149 probe cu rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-AUX-II, din punct de vedere al reactivității încrucișate cu MMP -1, -2, -3, -8 și -13. Rezultatele nu au evidențiat reactivitate încrucișată cu vreuna dintre cele cinci MMP testate.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xiapex la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul contracturii Dupuytren (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Boala Peyronie

Eficacitatea Xiapex a fost evaluată în două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, Studiul 1 (AUX-CC-803) și Studiul 2 (AUC-CC-804) efectuate la pacienți adulți de sex masculin, cu boala Peyronie. Populația de studiu în regim dublu-orb a cuprins 832 pacienți, dintre care

la 551 s-a administrat tratament cu Xiapex și la 281 s-a administrat placebo. Vârsta mediană a fost de 58 ani (cu limite cuprinse între 23 și 84 ani). La intrarea în studiu, pacienții trebuiau să prezinte o deformare a curbării peniene de cel puțin 30 grade în faza stabilă a bolii Peyronie. Pacienții au fost excluși dacă prezentau o deformare ventrală a curbării, o deformare izolată sub formă de clepsidră sau o placă calcifiată care ar fi putut afecta tehnica de injectare. La momentul inițial, durerea peniană fie nu era prezentă, fie era de intensitate ușoară la majoritatea pacienților (98%).

În aceste studii, pacienților li s-au administrat până la 4 cicluri de tratament cu Xiapex sau placebo (săptămânile 0, 6, 12, 18), iar aceștia au fost urmăriți într-o perioadă de urmărire fără tratament (săptămânile 24-52). În fiecare ciclu de tratament s-au administrat două injecții cu Xiapex 0,58 mg sau două injecții cu placebo, la interval de 1 până la 3 zile. Pacienților li s-a efectuat o procedură de modelare peniană la centrul de studiu la 1 până la 3 zile după cea de-a doua injecție a ciclului de tratament. Ciclu de tratament a fost repetat la intervale de aproximativ șase săptămâni, de încă cel mult trei ori, cu un maxim de 8 proceduri de injectare în total și 4 proceduri de modelare în total. În plus, pacienții au fost instruiți să efectueze procedura de modelare peniană acasă, timp de șase săptămâni după fiecare ciclu de tratament.

În Studiile 1 și 2, criteriile finale principale concomitente au fost:

- modificarea procentuală de la momentul inițial la săptămâna 52 a deformării curbării peniene și
- modificarea de la momentul inițial la săptămâna 52 a scorului la Secțiunea privind simptomele deranjante din Chestionarul privind boala Peyronie (PDQ)

Scorul în Secțiunea privind simptomele deranjante este compus din următoarele elemente raportate de pacient: îngrijorare privind durerea la erecție, aspectul erecției și impactul bolii Peyronie asupra raportului sexual și frecvenței raporturilor sexuale.

Tratamentul cu Xiapex a ameliorat semnificativ deformarea curbării peniene la pacienții cu boala Peyronie comparativ cu placebo (Tabelul 9). Ameliorarea deformării curbării a fost similară din punct de vedere numeric la pacienții cu o deformare la momentul inițial cuprinsă între 30 și 60 grade comparativ cu cei cu o deformare a curbării cuprinsă între 61 și 90 grade.

Tratamentul cu Xiapex a redus semnificativ simptomele deranjante asociate cu boala Peyronie, raportate de către pacient, comparativ cu placebo (Tabelul 10). Reducerea scorului în Secțiunea privind simptomele deranjante a fost similară din punct de vedere numeric între grupurile de pacienți stratificați pe baza deformării curbării la momentul inițial (30 până la 60 grade și 61 până la 90 grade).

Tabelul 8 prezintă caracteristicile bolii la momentul inițial pentru populația de studiu, iar Tabelele 9 - 10 prezintă rezultatele criteriilor finale principale concomitente de eficacitate, măsurate în cadrul celor 2 studii în regim dublu-orb, controlate cu placebo, AUX-CC-803 și AUX-CC-804.

Tabelul 8. Caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienții^a cu boala Peyronie (BP)

	Studiul 1		Studiul 2	
	XIAPEX N=277	Placebo N=140	XIAPEX N=274	Placebo N=141
Vârsta medie (ani) (Min-Max)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Durata medie a BP (ani) (Min-Max)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Deformarea medie a curbării peniene (grade) (Min-Max)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Chestionarul privind boala Peyronie (PDQ) ^b , – Scorul mediu în Secțiunea privind simptomele deranjante ale BP raportate de pacient (interval: 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Antecedente de disfuncție erectilă N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	124 (48,9)	76 (53,9)

^a Subiecții făceau parte din populația IdT și li s-a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu în Studiul 1 sau 2

^b Fiecare evaluare PDQ impunea ca subiecții să fi avut un raport sexual vaginal într-un interval de 3 luni înainte de completare

^c Scorurile crescute reprezintă simptome înrăutățite

Tabelul 9. Modificarea procentuală medie a deformării curbării peniene de la momentul inițial la săptămâna 52 – Studiile 1 și 2

	Studiul 1		Studiul 2	
	XIAPEX N=193	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Media la momentul inițial (grade)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Modificarea procentuală medie	-35,0%	-17,8%	-33,2%	-21,8%
Diferența între tratamente (ÎÎ 95%)	-17,2% ^b (-26,7%, -7,6%)		-11,4% ^b (-19,5%, -3,3%)	

^a Modificarea procentuală medie, diferența între tratamente, ÎÎ 95% și valoarea p au avut la bază un model ANOVA cu factori pentru tratament, stratul definit pe baza curbării peniene la momentul inițial și interacțiunea acestora și s-a utilizat algoritmul ultimei observații reportate (LOCF) pentru populația cu intenție de tratament modificată (mITT). Populația mITT a fost definită drept toți subiecții randomizați pentru care existau o determinare a deformării curbării peniene și o evaluare PDQ la momentul inițial, precum și la unul sau mai multe momente de timp ulterioare.

^b Valoarea p <0,01

Tabelul 10. Modificarea medie a scorului în Secțiunea privind simptomele deranjante ale bolii Peyronie de la momentul inițial la săptămâna 52 – Studiile 1 și 2

	Studiul 1		Studiul 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Media la momentul inițial	7,5	7,4	7,4	8,2
Modificarea medie	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Diferența între tratamente (ÎÎ 95%)	-1,2 ^b (-2,4, -0,03)		-1,1 ^b (-2,1, -0,002)	

^a Modificarea medie, diferența între tratamente, ÎÎ 95% și valoarea p au avut la bază un model ANOVA cu factori pentru tratament, stratul definit pe baza curburii peniene la momentul inițial și interacțiunea acestora și s-a utilizat algoritmul ultimei observații raportate (LOCF) pentru populația cu intenție de tratament modificată (mITT). Populația mITT a fost definită drept toți subiecții randomizați pentru care existau o determinare a deformării curburii peniene și o evaluare PDQ la momentul inițial, precum și la unul sau mai multe momente de timp ulterioare.

^b Valoarea p <0,05.

Xiapex nu a fost asociat cu reducerea lungimii peniene în studiile clinice efectuate cu privire la tratamentul bolii Peyronie.

Un studiu de fază 3, în regim deschis, AUX-CC-806, a evaluat siguranța și eficacitatea Xiapex. Criteriile de includere și excludere ale studiului, precum și schema de tratament și criteriile finale de evaluare co-principale de eficacitate au fost aceleași cu cele din studiile pivot AUX-CC-803 și AUX-CC-804. Cu toate acestea, pacienții au fost urmăriți timp de până la 36 săptămâni. Un număr total de 189 pacienți au fost înrolați și tratați cu Xiapex. Toți pacienții participaseră la studiul AUX-CC-803 sau AUX-CC-804, în care li s-a administrat placebo, și l-au finalizat.

Vârsta mediană a pacienților incluși a fost 60 ani, variind de la 33 la 77 ani. Durata mediană a bolii a fost 4,9 ani (interval: de la 2,0 la 27,9 ani). Disfuncția erectilă a fost raportată la 52,9% dintre pacienți, iar 27,5% au raportat traumă peniană anterioară.

Tabelele 11-12 prezintă rezultatele criteriilor finale de evaluare co-principale de eficacitate determinate în cadrul studiului de fază 3 în regim deschis AUX-CC-806.

Tabelul 11. Modificarea procentuală medie a deformării curbării în Săptămâna 36, față de momentul inițial (LOCF) (populația mITT*) – studiul AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Valoare inițială Medie (AS) Min, Max	46,9 (12,00) 30, 85
Valoare în săptămâna 36 (LOCF) Medie (AS) Min, Max	29,9 (15,56) 0, 80
Modificare % față de momentul inițial Medie (AS) Min, Max Î 95% din medie **	-36,3 (30,72) -100, 100 -41,6, -30,9

*Populația mITT a fost definită drept toți subiecții randomizați pentru care existau o determinare a deformării curbării peniene și o evaluare PDQ la momentul inițial, precum și la unul sau mai multe momente de timp ulterioare.

**Pe baza Î 95% al mediei, neincluzând zero, modificarea procentuală față de momentul inițial a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

Tabelul 12. Modificarea medie a scorului privind simptomele deranjante ale bolii Peyronie în săptămâna 36, față de momentul inițial (LOCF) (populația mITT*) – studiul AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Valoare inițială Medie (AS) Min, Max	6,3 (3,60) 1, 15
Valoare în săptămâna 36 (LOCF) Medie (AS) Min, Max	3,9 (3,65) 0, 16
Modificare față de momentul inițial Medie (AS) Min, Max Î 95% din medie **	-2,4 (3,34) -12, 7 -3,0, -1,8

*Populația mITT a fost definită drept toți subiecții randomizați pentru care existau o determinare a deformării curbării peniene și o evaluare PDQ la momentul inițial, precum și la unul sau mai multe momente de timp ulterioare.

**Pe baza Î 95% al mediei, neincluzând zero, modificarea medie față de momentul inițial a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

Ca analiză exploratorie, partenerile sexuale au completat două chestionare atât la vizita de selectare, cât și în săptămâna 36: PDQ pentru partenerile sexuale (o adaptare a secțiunii privind simptomele deranjante și psihologice ale bolii Peyronie din PDQ pentru bărbați, cu scoruri de la 0 la 12) și Indicele funcțional sexual feminin (FSFI, scală cu scoruri de la 2 la 36, unde un scor mai mare indică o funcționare sexuală mai bună). În total, la studiu au participat 30 parteneri. La momentul inițial, scorul mediu (AS) la scala PDQ pentru femei a fost 4,7 (3,61) și 2,7 (3,06) în săptămâna 36, adică o modificare de -2,0 față de momentul inițial. Scorul mediu (AS) la scala FSFI a fost 20,56 (10,08) la momentul inițial și 26,72 (7,73) în săptămâna 36, o modificare de 7,54 față de momentul inițial.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung

S-a efectuat un studiu de urmărire pe termen lung, de fază 4, fără tratament (AUX-CC-810) pentru a evalua eficacitatea și siguranța până la 5 ani după injectarea inițială a Xiapex în studiile pivot de fază 3, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu durata de 12 luni sau în studiile de fază 3 în regim deschis, cu durata de 9 luni. Pe parcursul perioadei de urmărire cu durata de 5 ani (Tabelul 13),

la subiecți s-a demonstrat o îmbunătățire a curburii penisului și a rezultatelor la Secțiunea privind simptomele deranjante din cadrul scalei PDQ în comparație cu ultima valoare observată în studiile de fază 3 anterioare. Nu au existat modificări ale scorurilor indicelui internațional al funcției erectile (IIEF). Nu s-au identificat semnale de siguranță noi în perioada de urmărire cu durata de 5 ani.

Tabelul 13: Variabile de eficacitate pe termen lung - studiul AUX-CC-810

	Momentul inițial^a	Referință^b	Anul 2	Anul 3	Anul 4	Anul 5
Curbură* (grade)	N=247	N=247	N=51	N=43	N=225	N=180
Media±AS	51,8±15,04	31,0±16,10	25,8±12,99	25,2±13,31	29,1±17,21	27,0±16,13
Mediana	50,0	30,0	26,0	27,0	30,0	29,5
Min, Max	30, 90	0, 81	0, 55	0, 60	0, 85	0, 70
Simptome deranjante PDQ**	N=183	N=183	N=34	N=29	N=154	N=123
Media±AS	6,5±3,47	3,4±3,30	3,2±3,30	2,7±2,84	2,5±3,01	2,4±2,89
Mediana	6,0	2,0	2,5	1,0	1,0	1,0
Min, Max	0, 15	0, 14	0, 14	0, 9	0, 12	0, 13
Funcția erectilă IIEF**	N=181	N=183	N=37	N=31	N=167	N=134
Media±AS	23,2±6,47	24,9±6,12	22,9±7,70	22,9±8,13	23,3±7,54	23,6±7,48
Mediana	26,0	27,0	26,0	26,0	27,0	27,0
Min, Max	2, 30	3, 30	3, 30	1, 30	3, 30	1, 30

^a Momentul inițial a fost definit ca ultima observație înainte de prima injecție a Xiapex în studiul de fază 3 anterior (adică AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 sau AUX-CC-806)

^b Referința a fost definită ca ultima valoare observată după momentul inițial neabsentă din studiul de fază 3 anterior (adică AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 sau AUX-CC-806)

* Notă: au fost excluși din această analiză 29 subiecți. La 9 subiecți s-a administrat varianta pusă pe piață a Xiapex, la 2 subiecți se efectuase un implant penian în timpul studiului fără tratament (AUX-CC-810), iar la 18 subiecți se efectuase o intervenție chirurgicală anterioară pentru tratarea bolii Peyronie.

**Notă: au fost excluși din această analiză 22 subiecți. La 9 subiecți s-a administrat varianta pusă pe piață a Xiapex, la 1 subiect se efectuase un implant penian în timpul studiului fără tratament (AUX-CC-810), iar la 12 subiecți se efectuase o intervenție chirurgicală anterioară pentru tratarea bolii Peyronie.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xiapex la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul bolii Peyronie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea fie a unei doze unice de 0,58 mg Xiapex la 16 pacienți cu contractură Dupuytren, fie a două injecții concomitente de Xiapex 0,58 mg la nivelul aceleiași mâini, la 12 pacienți cu contractură Dupuytren, nu s-au detectat concentrații cuantificabile de Xiapex în plasmă, de la 5 minute până la 30 de zile după injecție.

În urma fiecăreia dintre cele două administrări intralezionale a Xiapex 0,58 mg la interval de 24 ore în placa peniană la 19 pacienți cu boala Peyronie, concentrațiile plasmatice de AUX-I și AUX-II la pacienții cu valori măsurabile (82% și 40% pentru AUX-I și respectiv AUX-II) au fost minime și de

scurtă durată. Concentrațiile plasmatice individuale maxime de AUX-I și AUX-II au fost <29 ng/ml și respectiv <71 ng/ml. Toate concentrațiile plasmatice s-au situat sub limitele de măsurare în interval de 30 minute după administrare. Nu au existat dovezi de acumulare în urma a două injecții consecutive cu Xiapex, administrate la interval de 24 ore. La niciun pacient nu au existat concentrații plasmatice măsurabile la 15 minute după modelarea plăcii în ziua 3 (adică la 24 ore după Injecția 2 în ziua 2).

Distribuire

Nu au existat dovezi de toxicitate sistemică până în prezent, în studiile clinice efectuate cu Xiapex, administrat prin injectare localizată în cordonul fibros sau în placa Peyronie.

Metabolizare

Deoarece Xiapex nu este un substrat pentru citocromul P450 sau alt medicament care metabolizează pe căi enzimatică și deoarece nu sunt de așteptat metaboliți activi, nu s-au efectuat studii privind metabolizarea.

Eliminare

Nu s-au efectuat studii oficiale privind eliminarea. Nu există expunere sistemică măsurabilă, după o singură injecție cu Xiapex la pacienții cu contractură Dupuytren și există numai o expunere sistemică minimă și de scurtă durată la pacienții cu boala Peyronie.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la niciun grup special de pacienți, de exemplu, vârstnici, persoane cu insuficiență renală sau hepatică, în funcție de sex sau rasă.

Copii și adolescenți

Xiapex nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani și de aceea nu sunt disponibile date farmacocinetice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

În cadrul unui studiu cu o fază cu doză unică sau o fază de 61 zile cu doze repetate (de 3 ori pe săptămână la fiecare 3 săptămâni, timp de 5 cicluri) cu administrare intrapeniană de colagenază *clostridium histolyticum* la câini, la expuneri mai scăzute sau egale cu doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m², nu au existat dovezi de toxicitate sistemică.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Atunci când Xiapex a fost administrat intravenos la fiecare două zile pe șobolani masculi și femele înaintea coabitării și în timpul împerecherii și implantării, nu au fost observate efecte asupra ciclului estral, transportului tubal, implantării și dezvoltării pre-implantare și/sau asupra libidoului sau a maturării spermei epididimale, la doze intravenoase de până la 0,13 mg/doză (de aproximativ 11 ori doza la om calculată în mg/m²). Nu au existat reacții alergice asupra dezvoltării embrionare timpurii (neindicând teratogenitate) la șobolani. Nu s-a observat toxicitate sistemică în acest studiu, la orice nivel de dozare.

Mutagenitate

Colagenaza *clostridium histolyticum* nu a determinat mutații la *Salmonella typhimurium* (testul AMES) și nu a evidențiat clastogenitate nici la testele pe micronuclei *in vivo* la șoareci, nici la testele de anomalii cromozomiale *in vitro* pe limfocite umane.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate testări biologice standard cu durată de 2 ani cu Xiapex, la rozătoare. De aceea, riscul carcinogen nu este cunoscut.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Zahăr

Trometamol

Acid clorhidric 2,4% g/g (pentru ajustarea pH-ului)

Solvent

Clorhidrat de calciu dihidrat

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire, se recomandă administrare imediată. Soluția reconstituită de Xiapex poate fi păstrată la temperatura camerei (20°C-25°C) timp de până la o oră sau refrigerată la 2°C-8°C timp de până la 4 ore înaintea administrării. Dacă este refrigerată, soluția reconstituită trebuie să stea pentru a reveni la temperatura camerei (20°C-25°C), timp de aproximativ 15 minute înaintea administrării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea Xiapex este furnizată într-un flacon din sticlă transparentă (3 ml, sticlă tip I) cu dop din cauciuc, sigiliu de aluminiu și capac fără filet flipp-off (polipropilenă).

Solvent: Soluție 3 ml furnizată într-un flacon din sticlă transparentă (5 ml, sticlă tip I) cu dop din cauciuc, sigiliu de aluminiu și capac fără filet flipp-off (polipropilenă).

Ambalaj cu 1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu solvent

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare și manipulare

Procedura de preparare - reconstituire

Flaconul care conține Xiapex și flaconul care conține solventul pentru soluția injectabilă necesar reconstituirii, trebuie să fie refrigerate. Înainte de utilizare, flaconul care conține Xiapex și flaconul care conține solventul pentru soluția necesară reconstituirii trebuie să fie scoase din frigider și lăsate să stea la temperatura camerei cel puțin 15 minute și nu mai mult de 60 minute. Fiecare flacon de Xiapex și fiecare flacon de solvent steril pentru reconstituire trebuie utilizate numai pentru o singură injecție.

În cazul în care în cadrul unei vizite de tratament trebuie tratate două cordoane fibroase de la nivelul aceleiași mâini, trebuie utilizate flacoane și seringi separate pentru fiecare reconstituire și injectare.

Folosind o tehnică aseptică, trebuie îndeplinită următoarea procedură de reconstituire:

1. Contractură Dupuytren: Articulația care trebuie tratată (metacarpofalangiană [MF] sau interfalangiană proximală [IFP]) trebuie confirmată, deoarece volumul de solvent necesar pentru reconstituire este determinat de tipul de articulație (articulațiile IFP necesită un volum mai mic pentru injectare).
Boala Peyronie: Zona de tratament trebuie identificată și marcată cu un marker chirurgical pe penisul în erecție.
2. Capacele fără filet flip-off din plastic trebuie îndepărtate de la ambele flacoane. Dopul de cauciuc, cât și suprafața înconjurătoare a flaconului care conține Xiapex și a celui care conține solventul pentru reconstituire trebuie curățate cu un tampon cu alcool steril (nu trebuie folosite alte antiseptice).
3. Trebuie folosit numai solventul furnizat pentru reconstituire; acesta conține calciu care este necesar pentru acțiunea Xiapex. Folosind o seringă sterilă calibrată cu gradații de 0,01 ml, trebuie extrasă cantitatea adecvată din solventul furnizat, pentru a obține după cum urmează:

Tabel 14. Volume necesare pentru administrare

Zona de tratament	Solvent necesar pentru reconstituire	Volumul injectabil de administrat doza de Xiapex 0,58 mg†
Articulații MF Dupuytren	0,39 ml	0,25 ml
Articulații IFP Dupuytren	0,31 ml	0,20 ml
Placă Peyronie	0,39 ml	0,25 ml

† Rețineți că volumul de injectare pentru eliberarea unei doze de 0,58 mg este mai mic decât volumul total de solvent utilizat pentru reconstituire.

4. Solventul trebuie injectat încet pe părțile interne laterale ale flaconului care conține pulberea liofilizată de Xiapex. Flaconul care conține soluția nu trebuie răsturnat sau agitat. Soluția trebuie învârtită încet pentru a vă asigura că toată pudra liofilizată a intrat în soluție. Seringa și acul utilizate pentru reconstituire trebui îndepărtate și eliminate după aceea.
5. Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual pentru existența particulelor în suspensie și a decolorării. Soluția reconstituită de Xiapex trebuie să fie limpede. Dacă soluția conține particule, este tulbure sau decolorată, nu trebuie injectată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/671/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări 28 februarie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 ianuarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC(LOR) ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Elveția

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP se va asigura că toți medicii legat de care este de așteptat să prescrie/utilizeze Xiapex sunt pregătiți adecvat cu privire la administrarea corectă a medicamentului și au experiență în diagnosticarea și managementul contracturii Dupuytren și ale bolii Peyronie.

DAPP, în acord cu autoritățile competente din Statele Membre, vor implementa, înaintea lansării, un program educațional pentru medici destinat să asigure plasarea adecvată a injectării cu scopul de reducere la minimum a apariției reacțiilor adverse legate de injectare și să informeze asupra riscurilor previzibile și potențiale asociate tratamentului.

Programul educațional pentru medici trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Tehnica de injectare și intervalul de dozare.
 - Diferențele de volume adecvate atât pentru reconstituire, cât și pentru injectare în articulațiile metacarpofalangiană (MF) și interfalangiană proximală (IFP) pentru contractura Dupuytren și pentru placa asociată bolii Peyronie.
 - Recunoașterea și tratamentul reacției adverse grave imuno-mediată, inclusiv anafilaxie.
 - Informații privind riscul de sângerare la pacienții cu tulburări de coagulare inclusiv cele asociate terapiei cu anticoagulante.
 - Informații privind riscul potențial de reactivitate încrucișată cu matrix metaloproteinaza (MMP) inclusiv apariția sindromului musculoscheletic și exacerbarea/inițierea tulburărilor autoimune.
 - Reiterarea necesității de a raporta reacțiile adverse, inclusiv erorile de medicație.
 - Necesitatea de a informa pacientul cu privire la semnele și simptomele asociate tratamentului și la momentul când trebuie să solicite atenția profesionistului din domeniul sănătății.
 - Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul cu informații pentru pacient.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie conținând 1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xiapex 0,9 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
colagenază *clostridium histolyticum*

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon cu pulbere conține colagenază *clostridium histolyticum* 0,9 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Conține zahăr, trometamol, acid clorhidric
Solvent: Conține clorură de calciu dihidrat, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
1 flacon cu pulbere
1 flacon cu solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare intralezională

A se reconstitui cu un volum adecvat înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru o singură utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/671/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru reîncluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă flacon Xiapex pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xiapex 0,9 mg pulbere pentru soluție injectabilă
colagenază *clostridium histolyticum*
Uz intralezional

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Etichetă flacon cu solvent pentru utilizare cu Xiapex

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Xiapex

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Xiapex 0,9 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă colagenază *clostridium histolyticum*

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xiapex și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xiapex
3. Cum se utilizează Xiapex
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xiapex
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xiapex și pentru ce se utilizează

Xiapex este utilizat pentru tratamentul a două afecțiuni diferite: **contractura Dupuytren la pacienți adulți cu cordon fibros palpabil și boala Peyronie la bărbați adulți.**

Contractură Dupuytren

Aceasta este o boală care cauzează îndoirea degetului dumneavoastră înspre interior. Această îndoire se numește contractură și este determinată de formarea anormală sub piele a unei corzi fibroase care conține collagen. Pentru multe persoane, o contractură determină dificultăți semnificative în desfășurarea activităților zilnice cum sunt condusul mașinii, strângerea de mână, practicarea unor sporturi, deschiderea borcanelor, dactilografierea sau ținerea în mână a obiectelor.

Boala Peyronie

Aceasta este o afecțiune în care bărbații adulți prezintă o „placă” care poate fi simțită și o curbura a penisului. Boala poate provoca o modificare a formei penisului în erecție, din cauza acumulării neobișnuite de țesut cicatricial, cunoscută sub denumirea de placă, la nivelul fibrelor extensibile ale penisului. Placa poate afecta capacitatea de a obține o erecție dreaptă, deoarece placa nu se întinde la fel de mult ca restul penisului. Bărbații cu boala Peyronie pot avea o erecție de formă curbată sau îndoită.

Substanța activă conținută în Xiapex este colagenaza *clostridium histolyticum* și această colagenază este produsă utilizând microorganismul *Clostridium histolyticum*. Xiapex este injectat de către medicul dumneavoastră în cordonul fibros de la nivelul degetului/mâinii sau în placa de la nivelul penisului și acționează prin distrugerea collagenului din cordon sau placă.

Pentru boala Dupuytren, Xiapex descompune collagenul care formează cordonul fibros, eliminând în acest fel complet sau parțial contractura și permițând îndreptarea degetului (degetelor).

Pentru boala Peyronie, Xiapex descompune collagenul din placa din cauza căreia se curbează penisul erect, ceea ce poate duce la obținerea unei erecții mai drepte, erecție care anterior era curbată, și vă poate ajuta să vă simțiți mai puțin deranjat de boala dumneavoastră. Nivelul de reducere a curburii va fi variabil de la persoană la persoană.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xiapex

Nu trebuie să vi se administreze Xiapex:

- Dacă sunteți alergic la collagenază *clostridium histolyticum* sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Pentru boala Peyronie, dacă tratamentul plăcii afectează tubul (numit uretră) prin care trece urina.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Xiapex, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Reacții alergice

La pacienții cărora li se administrează Xiapex pot apărea reacții alergice severe, deoarece acesta conține proteine străine organismului uman.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vreunul dintre aceste simptome ale unei reacții alergice după injecția cu Xiapex:

- urticarie
- față umflată
- dificultăți de respirație
- dureri în piept

Nu se poate exclude posibilitatea apariției unei reacții alergice grave sau a unui sindrom musculoscheletic după administrarea repetată de Xiapex. Simptomele sindromului musculoscheletic pot fi durere la nivelul articulațiilor sau al mușchilor, rigiditatea umărului, umflarea mâinii, fibroza palmelor și îngroșarea sau formarea de noduli la nivelul tendințelor. Dacă observați astfel de simptome, trebuie să-l informați pe medicul dumneavoastră.

Înainte să vi se administreze acest medicament, asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe:

- dacă ați avut o reacție alergică la o injecție anterioară cu Xiapex.
- dacă aveți un istoric de probleme cu coagularea normală a sângelui dumneavoastră sau dacă luați orice medicamente care ajută la controlul coagulării normale a sângelui dumneavoastră (cunoscute ca medicamente anti-coagulante).
- dacă în prezent luați orice fel de medicamente anticoagulante, nu trebuie să primiți Xiapex în următoarele 7 zile de la ultima doză din medicamentul dumneavoastră anticoagulant. O excepție este utilizarea unei doze zilnice de până la 150 mg acid acetilsalicilic (o substanță prezentă în multe medicamente utilizate pentru a preveni coagularea sângelui).

Dacă sunteți tratat pentru contractură Dupuytren

Acest medicament trebuie să fie injectat de către medicul dumneavoastră numai în cordónul de collagen de la nivelul mâinii dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va avea grijă să evite injectarea în tendoane, nervi sau vase de sânge. Injectarea incorectă în tendoane, nervi sau vase de sânge poate determina sângerări sau leziuni și posibile leziuni permanente ale acestor structuri. În cazul în care cordónul dumneavoastră fibros care trebuie tratat este lipit de piele, aveți un risc mai mare ca pielea să se fisureze sau să se rupă în timpul procedurii de întindere a degetului, care urmează injectării cu Xiapex.

Leziunile severe cum sunt, de exemplu, necroza sau fractura la nivelul degetelor de la mână, pot duce la pierderea degetului de la mână sau a unor părți din acesta. Înainte de efectuarea procedurii de manipulare a degetului de la mână de către medicul dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o afecțiune care vă afectează oasele, de exemplu osteopenie sau osteoporoză. Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă vă preocupă durerea sau simptomele în creștere la nivelul degetelor de la mână, după tratament.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi s-a administrat anterior sau dacă luați în considerare administrarea Xiapex pentru tratamentul unei afecțiuni numite boala Peyronie. Aceasta este o boală care afectează bărbații adulți, care prezintă o „placă” ce poate fi simțită și o curbura a penisului în erecție.

Dacă sunteți tratat pentru boala Peyronie

Acest medicament trebuie să fie injectat de către medicul dumneavoastră numai în placa de la nivelul penisului dumneavoastră.

Fraktură de penis (ruptură a corpilor cavernoși) sau altă leziune gravă a penisului

Administrarea unei injecții cu Xiapex poate provoca leziuni ale tubilor de la nivelul penisului, numite corpi cavernoși. După tratamentul cu Xiapex, unul dintre acești tubi se pot rupe în timpul unei erecții. Aceasta este numită ruptură a corpilor cavernoși sau fractură a penisului.

După tratamentul cu Xiapex, este posibil, de asemenea, ca vasele de sânge de la nivelul penisului să se deterioreze, provocând acumularea de sânge sub piele (numită hematom).

Simptomele unei fracturi de penis (ruptură a corpilor cavernoși) sau ale unei alte leziuni grave a penisului pot include:

- un sunet sau o senzație de pocnire a unui penis în erecție
- pierderea bruscă a capacității de a menține o erecție
- durere la nivelul penisului
- învinețire purpurie și umflare la nivelul penisului
- dificultăți de urinare sau sânge în urină

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vreunul dintre simptomele unei fracturi de penis sau ale unei alte leziuni grave la nivelul penisului enumerate mai sus, deoarece poate necesita intervenție chirurgicală.

Nu întrețineți un raport sexual sau orice altă activitate sexuală timp de cel puțin 4 săptămâni după a doua injecție din cadrul unui ciclu de tratament cu Xiapex și după ce au dispărut orice durere și umflare și manifestați prudență când reluați activitatea sexuală.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi s-a administrat anterior sau dacă luați în considerare administrarea Xiapex pentru tratamentul unei afecțiuni numite contractură Dupuytren. În această afecțiune se formează un cordon fibros în țesutul de la nivelul palmei, care provoacă îndoirea unuia sau a mai multor degete către palmă, astfel încât acestea nu pot fi îndreptate.

Copii și adolescenți

Xiapex nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, pentru tratamentul contracturii Dupuytren sau al bolii Peyronie.

Xiapex împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente care ajută la controlul coagulării normale a sângelui (cunoscute ca medicamente anticoagulante), derivați ai antrachinonei, unele antibiotice (tetraciclone și antracicline/antrachinolone) pentru tratamentul infecțiilor. Nu există interacțiuni cunoscute în cazul utilizării concomitente a unor medicamente pentru disfuncție erectilă și a tratamentului cu Xiapex.

Sarcina și alăptarea

Contractură Dupuytren

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Nu există experiență privind utilizarea Xiapex la femeile gravide și de aceea utilizarea Xiapex nu este recomandată în sarcină, iar tratamentul trebuie amânat după sarcină.

Nu există experiență privind utilizarea Xiapex la femeile care alăptează, prin urmare, utilizarea Xiapex nu este recomandată în timpul alăptării.

Boala Peyronie

Această afecțiune nu apare la femei.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă simțiți amețală, amorțeală sau senzație modificată și dureri de cap imediat după o injecție cu Xiapex, trebuie să evitați sarcinile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, până când dispar aceste efecte sau până când medicul vă recomandă acest lucru.

Umflarea și durerea pot afecta utilizarea mâinii tratate în cazul bolii Dupuytren.

Xiapex conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se utilizează Xiapex

Puteți fi tratat numai de către medici instruiți adecvat cu privire la utilizarea corectă a Xiapex și care au experiență în tratarea bolii Dupuytren sau Peyronie.

Vi se va administra Xiapex sub formă de injecție direct în zona care provoacă îndoirea degetului/penisului (injecție intralezională). Medicul dumneavoastră vă va administra toate injecțiile cu Xiapex.

Doza recomandată din medicamentul care v-a fost prescris este de 0,58 mg.

Contractură Dupuytren

Volumul total al injecției depinde de articulația care este tratată. Medicul dumneavoastră va selecta atent o suprafață unde cordonul fibros este cel mai accesibil și va proceda prin injectare în acest cordon.

După injectare, medicul dumneavoastră vă va aplica un pansament pe mână. Trebuie să limitați timp de o zi mișcările degetului tratat și nu este neobișnuit ca, în cazul unor pacienți, degetul să se îndrepte de la sine. Nu îndoiți și nu întindeți degetele de la mâna injectată, până când medicul dumneavoastră nu vă recomandă acest lucru. Nu încercați în nicio situație să rupeți, prin manevrare de către dumneavoastră înșivă, cordonul injectat. Ridicați cât de mult posibil mâna injectată până în ziua următoare procedurii de extensie a degetului.

Medicul dumneavoastră vă va cere să reveniți la aproximativ 24 – 72 ore după injectare, în încercarea de a vă extinde degetul pentru a-l îndrepta. După extensia degetului, medicul dumneavoastră vă va potrivi o atelă pe care să o purtați când vă culcați, timp de până la 4 luni.

Dacă totuși degetul dumneavoastră nu se îndreaptă în timpul următorului control la medicul dumneavoastră, este posibil să aveți nevoie de tratamente suplimentare cu Xiapex care pot fi administrate după aproximativ 4 săptămâni de la primul tratament. Injecțiile și procedurile de întindere a degetului pot fi administrate de cel mult 3 ori pe cordon fibros la intervale de aproximativ 4 săptămâni. În timpul unei vizite de tratament pot fi administrate injecții în până la două cordoane fibroase sau două articulații afectate la nivelul aceleiași mâini. Dacă boala se manifestă prin multiple contracturi, pot fi tratate și alte cordoane fibroase în cadrul altor vizite de tratament, la interval de aproximativ 4 săptămâni, după cum stabilește medicul dumneavoastră.

Asigurați-vă că l-ați întrebat pe medicul dumneavoastră când vă puteți relua activitățile obișnuite după tratamentul cu Xiapex. Se recomandă să evitați activități oboseitoare pentru degetul dumneavoastră, până când medicul dumneavoastră vă va da instrucțiuni în acest sens. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să executați o serie de exerciții de îndoire și de întindere ale degetului, de câteva ori pe zi timp de câteva luni.

Experiența din cadrul studiilor clinice cu Xiapex este în prezent limitată la cel mult 3 injectări per cordon fibros și la un total de cel mult 8 injectări la nivelul mâinilor.

Boala Peyronie

Medicul dumneavoastră va injecta Xiapex în placa ce provoacă curbarea penisului.

- Xiapex se administrează ca parte a unui ciclu de tratament. În fiecare ciclu de tratament vi se va administra o injecție cu Xiapex, urmată de o a doua injecție într-o altă zi (1 până la 3 zile mai târziu).
- După fiecare injecție cu Xiapex, este posibil să fie aplicat un bandaj la nivelul penisului. Medicul dumneavoastră vă va spune când să îndepărtați bandajul.
- După una până la trei zile de la a doua injectare a Xiapex dintr-un ciclu de tratament, va trebui să reveniți la medicul dumneavoastră pentru o procedură manuală care va contribui la întinderea și îndreptarea penisului. Medicul dumneavoastră vă va spune când să reveniți pentru această procedură.
- Medicul dumneavoastră vă va arăta cum să întindeți și să îndreptați ușor penisul în modul corect. Pentru informații suplimentare vezi „**Instrucțiuni privind modul în care să întinzi ușor penisul**” și „**Instrucțiuni privind modul în care să îndrepti ușor penisul**” la sfârșitul prospectului.
- **Trebuie să întindeți ușor penisul numai atunci când nu aveți o erecție.** Trebuie să întindeți ușor penisul de 3 ori pe zi timp de 6 săptămâni după fiecare ciclu de tratament.
- **Trebuie să îndreptați ușor penisul numai dacă aveți o erecție care apare fără nicio activitate sexuală (erecție spontană).** Trebuie să îndreptați ușor penisul o dată pe zi timp de 6 săptămâni după fiecare ciclu de tratament.
- Medicul dumneavoastră vă va spune când puteți relua activitatea sexuală după fiecare ciclu de tratament.
- Medicul dumneavoastră vă va spune, de asemenea, când să reveniți, dacă sunt necesare mai multe cicluri de tratament.

Experiența din studii clinice cu Xiapex este limitată în prezent la patru cicluri de tratament, în care se pot administra în total 8 injecții la nivelul plăcii care provoacă curbura.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dificultăți legate de întinderea sau îndreptarea penisului sau dacă simțiți dureri sau aveți alte îngrijorări.

Dacă primiți mai mult Xiapex decât trebuie

Deoarece acest medicament vă este administrat de către medicul dumneavoastră, este foarte puțin probabil să primiți o doză incorectă. În eventualitatea puțin probabilă în care medicul dumneavoastră vă administrează o doză mai mare decât cea recomandată, puteți să constatați o creștere a severității reacțiilor adverse posibile listate la pct. 4 “Reacții adverse posibile”.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacție alergică

S-a raportat mai puțin frecvent (1 caz) de reacție alergică severă. Vă rugăm să vă adresați unui medic imediat ce constatați orice semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, de exemplu, iritație trecătoare sau roșeață răspândită pe o suprafață mare la nivelul pielii, umflături, senzație de apăsare la nivelul gâtului sau dificultate de respirație. **Nu trebuie să vi se administreze Xiapex** dacă știți că ați avut o reacție alergică gravă la colagenază sau la oricare dintre celelalte componente.

Contractură Dupuytren

Cele mai multe dintre reacțiile adverse care au apărut în timpul studiilor clinice au fost ușoare sau moderate ca gravitate și au fost localizate la nivelul mâinii tratate.

Următoarele reacții adverse au fost observate la utilizarea Xiapex administrat în până la două cordoane fibroase sau articulații în cadrul unei vizite de tratament:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de injectare cum sunt sângerare, durere, umflare, sensibilitate și vânătăi
- mâncărime la nivelul mâinii
- senzație de durere la nivelul mâinii, încheieturii mâinii sau al brațului
- umflarea sau mărirea ganglionilor din apropierea cotului sau la subraț
- umflături la nivelul mâinii sau al brațului

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de injectare cum sunt durere, căldură, umflare, prezența unor vezicule, roșeață la nivelul pielii sau iritație trecătoare la nivelul pielii
- rană pe piele la nivelul locului de injectare
- rană pe piele, veziculă cu sânge
- ganglioni dureroși în apropierea coatelor sau la subraț
- durere și umflarea încheieturilor
- senzație de arsură, pierdere parțială a sensibilității, senzație de furnicături sau amorțeli
- amețeală, dureri de cap, greață
- transpirație crescută

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- ruptura unui tendon, lezare de ligament
- număr mic de trombocite în sânge
- umflare a pleoapei
- reacție alergică
- durere cronică
- disconfort, lezare, paralizii membrelor
- tremor/agitație, sensibilitate crescută la stimuli
- leșin
- vărsături, diaree, dureri la nivelul abdomenului superior
- iritație trecătoare la nivelul pielii, eczemă
- rigiditate, scăpăit la nivelul încheieturilor
- spasm muscular, slăbiciune la nivelul mușchilor, rigiditate musculoscheletică sau disconfort
- senzație de durere la nivelul regiunii inghinale, umerilor, peretelui pieptului sau al gâtului
- umflături
- febră, durere generalizată, disconfort, oboseală, senzație de căldură, indispoziție, simptome asemănătoare gripei
- intoleranța la frig a degetelor tratate
- reacții la locul de injectare care includ exfolierea pielii, decolorarea pielii, infecție, durere, tensionarea pielii, amorțeală, iritație sau noduli, cruste, răni.
- valori crescute ale enzimelor hepatice
- agitație, dezorientare, iritabilitate, neliniște, dificultăți ale somnului
- scurtarea respirației, hiperventilație
- inflamare a ganglionilor (limfadenită), inflamare a vaselor limfatice (limfangită), care determină apariția la nivelul pielii a unor porțiuni înroșite cu margini proeminente, sensibile și calde, însoțite, de obicei, de o dungă roșie și mărirea ganglionilor limfatici

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

- fractură la nivelul degetului de la mână
- pierderea degetului de la mână sau a unor părți din acesta

Boala Peyronie

Fractură de penis (ruptură a corpiilor cavernoși) sau altă leziune gravă a penisului

Fractura de penis (ruptură a corpiilor cavernoși) sau altă leziune gravă a penisului a apărut mai puțin frecvent.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vreunul dintre simptomele unei fracturi de penis sau ale unei alte leziuni grave la nivelul penisului, care sunt următoarele: un sunet sau o senzație de pocnet a unui penis în erecție, pierderea bruscă a capacității de a menține o erecție, durere la nivelul penisului, învinețire purpurie și umflare la nivelul penisului, dificultăți de urinare sau sânge în urină, o acumulare de sânge sub piele la locul de injectare.

Cele mai multe dintre reacțiile adverse care au apărut în timpul studiilor clinice au fost ușoare sau moderate ca severitate, iar majoritatea au dispărut în interval de 2 săptămâni de la injectare.

Următoarele reacții adverse au fost observate la utilizarea Xiapex:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- învinețire sau umflare a penisului și durere la nivelul penisului
- o mică acumulare de sânge sub piele la locul de injectare

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții la locul de injectare, cum sunt prezența unei vezicule, umflare, mâncărimi sau o zonă tare apărută sub piele
- durere la locul de injectare și deasupra penisului
- vezicule sau înroșire/decolorare a penisului
- mâncărime genitală
- erecție dureroasă, durere în timpul raportului sexual și disfuncție erectilă.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- durere și umflare a ganglionilor limfatici
- creștere a numărului de globule albe din sânge
- bătăi rapide ale inimii
- țiuit în urechi
- umflare abdominală
- constipație
- senzație de căldură
- erupție trecătoare pe piele la locul de injectare
- febră
- slăbiciune
- frisoane
- simptome asemănătoare gripei
- scurgeri dintr-o veziculă de la nivelul penisului
- sensibilitate
- reacție alergică
- infecție fungică pe piele
- infecție
- infecție la nivelul căilor respiratorii superioare
- tăietură pe piele
- rană deschisă
- acumulare de sânge în afara unui vas de sânge la nivelul scrotului
- leziune articulară

- sunet/senzație de pocnet care indică o fractură a penisului
- creștere a valorilor glucozei din sânge
- creștere a tensiunii arteriale
- retenție de apă
- durere de spate
- durere și disconfort la nivel inghinal
- îngroșare în apropierea ligamentului de la baza penisului
- sensibilitate în apropierea ligamentului de la baza penisului
- durere de cap
- amețeli
- gust neplăcut
- senzație neobișnuită
- senzație de arsură
- sensibilitate crescută/scăzută la stimulii simțurilor
- vise neobișnuite
- depresie
- evitarea contactului sexual
- urinare dureroasă/crescută
- țesut cicatriceal la nivelul penisului
- tulburare la nivelul penisului
- agravare a bolii Peyronie
- disfuncție sexuală
- înroșire, umflare și durere la nivelul scrotului
- disconfort și învinețire la nivel genital
- durere pelviană
- reducere a dimensiunii penisului
- formare a unui cheag de sânge în interiorul unei vene a penisului
- tuse
- zonă mică de inflamație
- transpirații nocturne
- zone dureroase pe pielea penisului
- erupție tranzitorie pe piele care provoacă înroșire
- afecțiune/iritație pe piele
- acumulare de sânge în afara vaselor de sânge
- învinețire
- afecțiune a vaselor limfatice
- inflamație superficială a venelor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul: sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xiapex

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Medicul dumneavoastră nu trebuie să utilizeze acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider, la 2°C-8°C. A nu se congela.

După reconstituire, se recomandă utilizarea imediată a medicamentului. Soluția reconstituită de Xiapex poate fi ținută la temperatura camerei (20°C-25°C) cel mult o oră sau la frigider la 2°C-8°C, cel mult 4 ore înainte de administrare. Dacă soluția reconstituită a fost la frigider, trebuie să se permită timp de 15 minute revenirea la temperatura camerei (20°C-25°C), înainte de a fi utilizată.

Medicul dumneavoastră nu trebuie să utilizeze Xiapex dacă soluția reconstituită este decolorată sau conține particule. Soluția trebuie să fie clară, fără culoare, fără aglomerări, flocoane sau particule.

Medicul dumneavoastră va avea grijă să păstreze, să manipuleze și să arunce Xiapex. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xiapex

- Substanța activă este colagenaza *clostridium histolyticum*. Fiecare flacon de Xiapex conține colagenază *clostridium histolyticum* 0,9 mg.
- Celelalte componente sunt zahăr, trometamol și acid clorhidric 2,4% g/g (pentru ajustarea pH-ului).
- Solventul conține clorură de calciu dihidrat, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Xiapex și conținutul ambalajului

Xiapex este sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Pulberea albă liofilizată este furnizată într-un flacon de 3 ml din sticlă transparentă tip I, prevăzut cu dop de cauciuc, sigiliu din aluminiu și capac fără filet flip-off din plastic.

Solventul care se utilizează pentru a dizolva pulberea este sub formă de lichid limpede, incolor. Soluția de 3 ml este furnizată într-un flacon de 5 ml din sticlă transparentă tip I, cu dop de cauciuc, sigiliu de aluminiu și capac fără filet flip-off din plastic.

Xiapex este livrat în ambalaj care conține 1 flacon cu pulbere Xiapex și 1 flacon cu solvent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Suedia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

-
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare și manipulare

Contractură Dupuytren

1. Procedura de preparare - reconstituire

Flaconul unidoză care conține Xiapex și flaconul unidoză care conține solventul pentru soluția injectabilă necesar reconstituirii trebuie să fie refrigerate.

1. Înainte de utilizare, scoateți din frigider flaconul care conține pulberea liofilizată de Xiapex și flaconul care conține solventul pentru reconstituire și lăsați cele două flacoane la temperatura camerei, timp de cel puțin 15 minute și nu mai mult de 60 minute. Inspectați vizual flaconul care conține Xiapex. Masa compactă de pulbere liofilizată trebuie să fie intactă și de culoare albă.
2. Verificați articulația care trebuie tratată (metacarpofalangiană [MF] sau interfalangiană proximală [IFP]) deoarece volumul de solvent necesar pentru reconstituire este determinat de tipul de articulație (articulațiile IFP necesită un volum mai mic pentru injectare).
3. După îndepărtarea capacului fără filet flip-off de pe fiecare flacon, utilizând o tehnică aseptică, curățați cu un tampon cu alcool steril dopul de cauciuc și suprafața înconjurătoare a flaconului care conține Xiapex și a flaconului care conține solventul pentru reconstituire (nu trebuie utilizate alte antiseptice).
4. Utilizați numai solventul furnizat pentru reconstituire. Solventul conține calciu, care este necesar pentru activitatea Xiapex.
5. Utilizând o seringă de 1 ml prevăzută cu gradații de 0,01 ml cu ac de 12-13 mm și calibru 27 (nu este furnizat), extrageți volumul corect din solventul furnizat:
 - **0,39 ml de solvent pentru cordoanele fibroase care afectează o articulație MF în cazul contracturii Dupuytren**
 - **0,31 ml de solvent pentru cordoanele fibroase care afectează o articulație IFP în cazul contracturii Dupuytren**
6. Injectați solventul încet pe părțile interne laterale ale flaconului care conține pulberea liofilizată de Xiapex. Nu răsturnați flaconul sau nu agitați soluția. Rotiți încet soluția pentru a vă asigura că toată pulberea liofilizată a pătruns în soluție.
7. Soluția reconstituită de Xiapex poate fi păstrată la temperatura camerei (20°C-25°C) timp de până la o oră sau la frigider la 2°C-8°C timp de până la 4 ore, înainte de administrare. Dacă soluția reconstituită de Xiapex este ținută la frigider, lăsați soluția să revină la temperatura camerei timp de aproximativ 15 minute înaintea administrării.
8. Eliminați seringă și acul utilizate pentru reconstituire, precum și flaconul de solvent.
9. În cazul administrării a două injecții la nivelul aceleiași mâini în timpul unei vizite de tratament, utilizați o nouă seringă și un flacon separat de soluție reconstituită (conținând 0,58 mg de Xiapex) pentru a doua injecție. Repetați etapele de la 1 la 8.

2. Identificarea zonei de tratament

1. Înaintea fiecărui ciclu de tratament, identificați zona de tratament după cum urmează: Verificați articulația care trebuie tratată (metacarpofalangiană [MF] sau interfalangiană proximală [IFP]) deoarece volumul de solvent necesar pentru reconstituire este determinat de tipul de articulație (articulațiile IFP necesită un volum mai mic pentru injectare).

3. Procedura de injectare

Administrarea unui medicament anestezic local înainte de injectarea Xiapex nu este recomandată, deoarece acesta poate să interfereze cu plasarea corectă a injectării.

1. Soluția reconstituită de Xiapex trebuie să fie limpede. Înainte de administrare, inspectați vizual soluția pentru existența particulelor în suspensie și a decolorării. Dacă soluția conține particule, este tulbure sau decolorată, soluția reconstituită nu trebuie injectată.
2. Verificați cordonul fibros care trebuie injectat. Locul ales pentru injectare trebuie să se afle în zona de separare maximă a cordonului de contractură față de tendoanele flexoare de sub el și unde pielea nu aderă direct la cordon.
3. În cazul administrării a două injecții la nivelul aceleiași mâini în timpul unei vizite de tratament, începeți cu degetul afectat la extremitatea ulnară a mâinii și continuați spre zona radială (de ex. de la degetul mic spre degetul arătător). Pentru fiecare deget, începeți cu articulația afectată de la extremitatea proximală a degetului și continuați spre zona distală (de ex. de la MF spre IFP). Pentru fiecare injecție, urmați etapele 4 – 10.
4. Aplicați un antiseptic la locul de injectare și lăsați pielea să se usuce.
5. Folosind o seringă nouă sterilă fără conector prevăzută cu gradații de 0,01 ml și un ac permanent fix de calibru 26 sau 27 și 12 sau 13 mm (nu este livrat), scoateți **volumul adecvat de soluție reconstituită** pentru o doză de 0,58 mg Xiapex necesară injectării, pentru a obține:
 - **0,25 ml soluție reconstituită Xiapex pentru cordoanele fibroase care afectează o articulație MF sau**
 - **0,20 ml soluție reconstituită Xiapex pentru cordoanele fibroase care afectează o articulație IFP.**
6. Procedați cu atenție la cordoanele fibroase acolo unde se apropie de zona pliului de flexie IFP. Dacă se injectează într-un cordon care afectează articulația IFP a celui de-al cincilea deget (mic), trebuie acordată atenție pentru ca injectarea să se efectueze cât mai aproape posibil de pliul digital palmar și inserția acului să nu fie mai mult de 2 mm până la 3 mm în adâncime. În cazul articulațiilor IFP nu injectați la mai mult de 4 mm distal de pliul digital palmar.
7. Folosind mâna non-dominantă fixați mâna pacientului care trebuie tratată, aplicând simultan tensiune asupra cordonului fibros. Folosind mâna dominantă, inserați acul în cordonul fibros având grijă să-l mențineți în acesta. Evitați ca vârful acului să treacă în totalitate prin cordon pentru a reduce posibilitatea de a injecta Xiapex în alte țesuturi. După inserția acului, dacă există orice suspiciune că acul se află în tendonul flexor, aplicați o mișcare mică pasivă asupra articulației interfalangiene distale (IFD). Dacă se suspectează inserarea acului în tendon sau pacientul observă parestezia, retrageți acul și re poziționați-l în cordonul fibros. Dacă acul se află în locul corect, veți observa o oarecare rezistență în timpul procedurii de injectare. Vezi Figura 1 de mai jos pentru ilustrarea tehnicii de injectare.
8. După confirmarea că acul este corect plasat în cordonul fibros, injectați aproximativ o treime din doză.

9. Apoi, păstrând acul permanent sub piele, retrageți vârful acului din cordonul fibros, re poziționați-l într-o locație ușor mai distală (aproximativ 2-3 mm) față de injectarea inițială și injectați o altă treime de doză.
10. Din nou păstrând acul permanent sub piele, retrageți vârful acului din cordonul fibros, re poziționați-l a treia oară proximal de injectarea inițială (aproximativ 2-3 mm) și injectați restul dozei (vezi Figura 2).

Figurile 1 și 2 de mai jos au doar scop ilustrativ și pot să nu fie reprezentative pentru locul precis al structurilor anatomice la un anumit pacient.

Figura 1: Ilustrarea tehnicii de injectare.

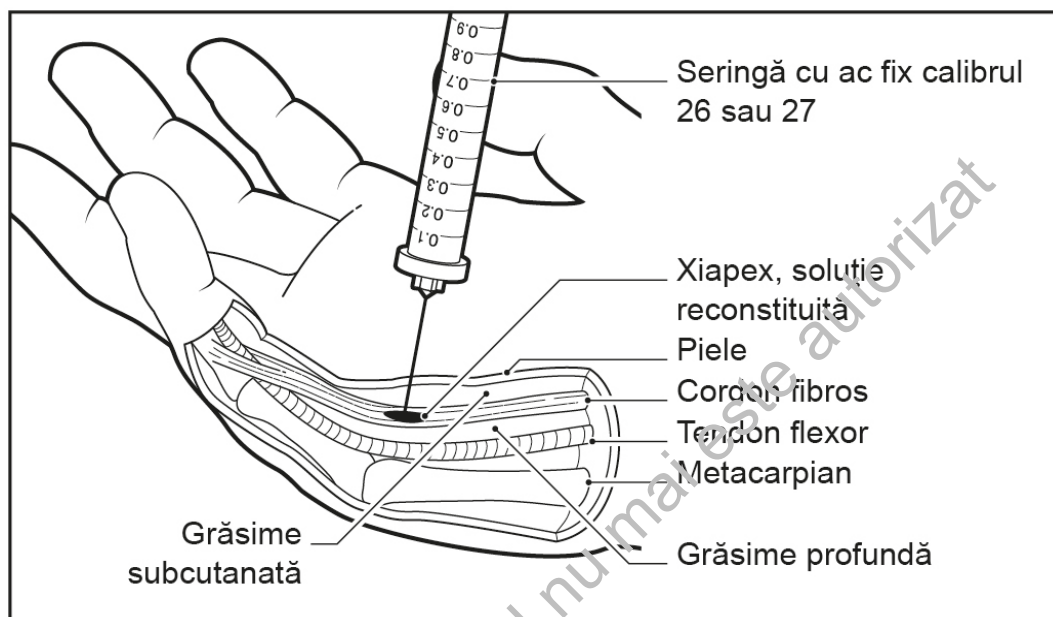
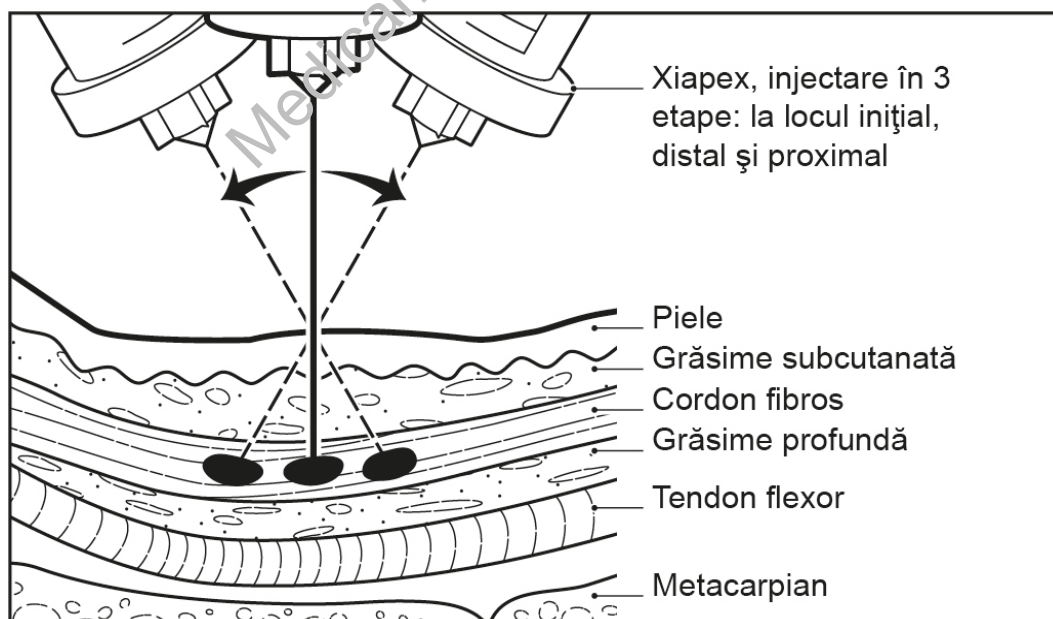


Figura 2: Injectarea Xiapex în cordonul fibros, în trei etape.



11. Bandajați mâna tratată a pacientului cu un pansament din tifon, gros și moale.

12. Aruncați cantitatea nefolosită din soluția reconstituită și solvent, după injectare. Nu stocați, nu păstrați și nu utilizați flacoanele care conțin soluție reconstituită neutilizată sau solvent.
13. Pacienții trebuie să fie instruiți:
 - Să nu flecteze sau să întindă degetele de la mâna injectată pentru a reduce extravazarea Xiapex din cordonul fibros înainte de finalizarea procedurii de extensie a degetului.
 - În niciun moment să nu încerce să rupă singuri cordonul fibros injectat.
 - Să ridice cât de mult posibil mâna injectată, până a doua zi după procedura de extensie a degetului.
 - Să contacteze imediat medicul dacă există semne de infecție (de exemplu, febră, frisoane, roșeață crescută sau edem) sau dificultăți de îndoire a degetului după retragerea inflamației (simptom de ruptură de tendon).
 - Să revină la medic la aproximativ 24 – 72 ore după fiecare injecție pentru o examinare a mâinii injectate și o posibilă procedură de extensie a degetului pentru a rupe cordonul fibros.

4. Procedura de extensie a degetului

1. După controlul periodic la aproximativ 24 – 72 ore după injectare, stabiliți dacă a fost înlăturată contractura. În cazul în care contractura cordonului fibros persistă, se va efectua o procedură pasivă de extensie a degetului pentru a încerca ruperea acestui cordon.
2. Dacă au fost tratate cordoane fibroase de la nivelul a două articulații afectate, efectuați procedura de extensie a degetului la nivelul cordonului fibros care afectează articulația MF înainte de a efectua procedura la nivelul cordonului fibros care afectează articulația IFP.
3. Dacă este nevoie, poate fi folosită anestezie locală în timpul procedurii de extensie a degetului.
4. Cu încheietura mâinii pacientului în poziție flectată, aplicați o presiune de întindere moderată asupra cordonului fibros injectat, prin extensia degetului timp de aproximativ 10-12 secunde. Pentru cordoanele fibroase care afectează articulația IFP, efectuați procedura de extensie a degetului atunci când articulația MF este în poziție flectată.
5. Dacă procedura de extensie a degetului nu duce la ruperea cordonului fibros se poate efectua o a doua și o a treia încercare la intervale de 5-10 minute. Nu se recomandă mai mult de 3 încercări la nivelul unei articulații afectate pentru a rupe acest cordon.
6. În cazul în care cordonul fibros nu a fost rupt după 3 încercări la nivelul unui cordon, poate fi programat un control periodic la aproximativ 4 săptămâni de la injectare. Dacă la controlul respectiv cordonul fibros persistă, se poate efectua o injecție suplimentară și o procedură suplimentară de extensie.
7. După procedura (procedurile) de extensie a degetului și fixare a unei atele (cu articulația tratată aflată în extensie maximă), pacienții vor fi instruiți:
 - Să nu efectueze cu mâna injectată activități solicitante până când li se recomandă acest lucru.
 - Să poarte atela la culcare, timp de până la 4 luni.
 - Să efectueze o serie de exerciții de flexie și extensie a degetului de câteva ori pe zi, timp de câteva luni.

Următoarele informații sunt destinate numai pacienților cu boala Peyronie:

Instrucțiuni privind modul în care să întinzi ușor penisul

Întindeți ușor penisul de 3 ori pe zi. Întindeți penisul numai dacă acesta nu este tare (în erecție).

- Cu o mână țineți vârful penisului cu ajutorul degetelor. Cu cealaltă mână țineți baza penisului cu ajutorul degetelor (vezi Figura 3).
- Trageți ușor de penis în direcție opusă corpului dumneavoastră, până la lungimea sa completă și mențineți întinderea timp de 30 secunde.
- Dați drumul vârfului penisului și lăsați penisul să revină la lungimea normală.

Figura 3: Ilustrație privind modul în care trebuie întins penisul



Instrucțiuni privind modul în care să îndreptați ușor penisul

Îndreptați ușor penisul o dată pe zi. Îndreptați penisul numai dacă aveți o erecție care apare fără nicio activitate sexuală (erecție spontană). Îndoirea penisului nu trebuie să provoace durere sau disconfort.

- Țineți penisul cu o mână. Cu cealaltă mână, îndoiți ușor penisul în direcție opusă curbării (vezi Figura 4). Țineți penisul în această poziție mai dreptă timp de 30 secunde, apoi dați-i drumul.

Figura 4: Ilustrație privind modul în care trebuie îndreptat penisul



Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare și manipulare

Boala Peyronie

1. Procedura de preparare - reconstituire

Flaconul unidoză care conține Xiapex și flaconul unidoză care conține solventul pentru soluția injectabilă necesar reconstituirii trebuie să fie refrigerate.

- a) Înainte de utilizare, scoateți din frigider flaconul care conține pulberea liofilizată de Xiapex și flaconul care conține solventul pentru reconstituire și lăsați cele două flacoane la temperatura camerei, timp de cel puțin 15 minute și nu mai mult de 60 minute. Inspectați vizual flaconul care conține Xiapex. Masa compactă de pulbere liofilizată trebuie să fie intactă și de culoare albă.
- b) După îndepărtarea capacului fără filet flip-off de pe fiecare flacon, utilizând o tehnică aseptică, curățați cu un tampon cu alcool steril dopul de cauciuc și suprafața înconjurătoare a flaconului care conține Xiapex și a flaconului care conține solventul pentru reconstituire (nu trebuie utilizate alte antiseptice).
- c) Utilizați numai solventul furnizat pentru reconstituire. Solventul conține calciu, care este necesar pentru activitatea Xiapex.
- d) Utilizând o seringă de 1 ml prevăzută cu gradații de 0,01 ml cu ac de calibru 27 și de 12-13 mm (nu este furnizat), extrageți volumul corect din **solventul furnizat**:
 - **0,39 ml de solvent pentru placa peniană în cazul bolii Peyronie**
- e) Injectați solventul încet pe părțile interne laterale ale flaconului care conține pulberea liofilizată de Xiapex. Nu răsturnați flaconul sau nu agitați soluția. Rotiți încet soluția pentru a vă asigura că toată pulberea liofilizată a pătruns în soluție.
- f) Soluția reconstituită de Xiapex poate fi păstrată la temperatura camerei (20°C-25°C) timp de până la o oră sau la frigider la 2°C-8°C timp de până la 4 ore, înainte de administrare. Dacă soluția reconstituită de Xiapex este ținută la frigider, lăsați soluția să revină la temperatura camerei timp de aproximativ 15 minute înaintea administrării.
- g) Eliminați seringă și acul utilizate pentru reconstituire, precum și flaconul de solvent.

2. Identificarea zonei de tratament

- a) Înaintea fiecărui ciclu de tratament, identificați zona de tratament după cum urmează:
 - Induceți o erecție peniană
 - Localizați placa, la punctul de concavitate maximă (sau punctul focal) în curbura penisului
 - Marcați punctul cu un marker chirurgical. Acesta indică zona vizată la nivelul plăcii pentru introducerea Xiapex

3. Procedura de injectare

- a) Soluția reconstituită de Xiapex trebuie să fie limpede. Înainte de administrare, inspectați vizual soluția pentru existența particulelor în suspensie și a decolorării. Dacă soluția conține particule, este tulbure sau decolorată, soluția reconstituită nu trebuie injectată.

- b) Aplicați un antiseptic la locul de injectare și lăsați pielea să se usuce.
- c) Administrați un anestezic local adecvat, dacă se dorește acest lucru.
- d) Utilizând o seringă nouă fără conector, prevăzută cu gradații de 0,01 ml, cu ac permanent fix de calibru 27 și de 12 sau 13 mm (nu este furnizat), extrageți un volum de 0,25 ml **de soluție reconstituită (conținând 0,58 mg de Xiapex)**.
- e) Penisul trebuie să fie în stare flască înainte de injectarea Xiapex. Plasați vârful acului în partea laterală a plăcii vizate, în linie cu punctul de concavitate maximă. Orientați acul astfel încât să intre în placă din lateral, NU în jos sau în direcție perpendiculară spre corpii cavernoși.
- f) Introduceți și împingeți acul transversal pe lățimea plăcii, spre partea opusă a plăcii, fără a o străbate complet. Poziționarea adecvată a acului se testează și se confirmă prin observarea cu atenție a rezistenței la o împingere minimă a pistonului seringii.
- g) Cu vârful acului plasat în interiorul plăcii, inițiați injectarea, menținând o presiune constantă, pentru a injecta lent medicamentul în placă. Retrageți lent acul, astfel încât să introduceți doza completă pe traseul acului în interiorul plăcii. Pentru plăcile cu lățimea de numai câțiva milimetri, distanța de retragere a seringii poate fi foarte mică. Scopul este de a introduce întotdeauna integral doza completă în placă.
- h) După retragerea completă a acului, aplicați o presiune ușoară la locul de injectare. Aplicați un bandaj după cum este necesar.
- i) Aruncați cantitatea nefolosită din soluția reconstituită și solvent, după fiecare injectare. Nu depozitați, nu păstrați și nu utilizați flacoanele care conțin soluție reconstituită și solvent neutilizate.
- j) Cea de-a doua injecție a fiecărui ciclu de tratament trebuie administrată la aproximativ 2-3 mm distanță de prima injecție.

4. Procedura de modelare peniană

Modelarea peniană contribuie la ameliorarea deformării curbe și la îndreptarea trunchiului penian. La vizita de control efectuată la 1 până la 3 zile după cea de-a doua injecție din fiecare ciclu de tratament, efectuați o procedură de modelare peniană (descrișă mai jos) asupra penisului în stare flască, pentru a întinde și alungi placa ruptă prin administrarea Xiapex.

- Administrați un anestezic local adecvat, dacă se dorește acest lucru.
- Purtând mănuși, apucați placa sau porțiunea îndurată a penisului în stare flască la aproximativ 1 cm proximal și distal față de locul de injectare. Evitați aplicarea unei presiuni directe asupra locului de injectare.
- Utilizând placa vizată ca un punct de sprijin, folosiți ambele mâini pentru a aplica ferm o presiune constantă în vederea alungirii și întinderii plăcii. Scopul este acela de a produce o îndoire opusă curbării peniene a pacientului, întinzând până la punctul unei rezistențe moderate. Mențineți presiunea timp de 30 secunde, apoi eliberați.
- După o perioadă de repaus de 30 secunde, repetați tehnica de modelare peniană pentru un total de 3 încercări de modelare, fiecare cu o durată de 30 secunde.

Pacientul trebuie instruit să efectueze activități de modelare peniană la domiciliu, în fiecare zi, în perioada de 6 săptămâni după vizita la medic pentru modelarea plăcii peniene din fiecare ciclu de tratament, conform instrucțiunilor detaliate furnizate în prospect.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicamentul nu mai este autorizat

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru colagenază *clostridium histolyticum*, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Revizuirea datelor prezentate în RPAS pentru Xiapex, care acoperă perioada dintre 28 februarie 2018 și 27 februarie 2019, a identificat cazuri raportate ulterior punerii medicamentului pe piață și din literatura de specialitate de necroză și/sau amputare a degetelor de la mână și de fracturi la nivelul degetelor de la mână la pacienții cu contractură Dupuytren tratați cu colagenază *clostridium histolyticum*. Ținând cont de caracterul plauzibil al mecanismului colagenazei *clostridium histolyticum* și de procedura ulterioară de manipulare la pacienții cu contractură Dupuytren, PRAC consideră că informațiile referitoare la produs pentru Xiapex trebuie actualizate pentru a include un avertisment cu privire la necroza degetelor de la mână care, în unele cazuri, duce la amputarea degetelor de la mână, iar la pct. 4.4 din RCP trebuie inclus un avertisment cu privire la fractura degetelor de la mână. Circulația periferică redusă poate reprezenta un factor care contribuie la apariția necrozei la nivelul degetelor de la mână. La pacienții cu risc crescut de fractură, de exemplu pacienți cu osteopenie/osteoporoză, sunt necesare măsuri speciale de precauție în timpul procedurii de manipulare. Pct. 4.8 din RCP este actualizat pentru a include reacțiile adverse „necroză la nivelul degetelor” și „fractură la nivelul degetelor” cu frecvența „necunoscută”. Prospectul este actualizat în consecință.

În plus, pe baza revizuirii cazurilor de fractură a penisului la pacienții cu boala Peyronie, raportate după punerea medicamentului de piață, PRAC consideră că informațiile referitoare la produs pentru Xiapex trebuie actualizate pentru a include o nouă formulare pentru pct. 4.4 din RCP și pct. 2 din Prospect, în sensul creșterii intervalului minim de timp dintre administrarea injecției și reluarea activității sexuale la cel puțin 4 săptămâni și al manifestării prudenței în momentul reluării activității sexuale.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru colagenază *clostridium histolyticum*, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin colagenază *clostridium histolyticum* este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață.