

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Xiapex 0,9 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 0,9 mg kolagenázy *Clostridium histolyticum**.

*Zložená z dvoch kolagenázových enzýmov so spoločnou expresiou a získaná anaeróbnou fermentáciou fenotypicky zvoleného kmeňa baktérie *Clostridium histolyticum*.

Pomocné látky so známym účinkom

sodík injekčne podaný do kĺbu pri liečbe Dupuytrenovej kontraktúry:

metakarpofalangálne kĺby (metacarpophalangeal, MP): 0,9 mg

proximálne interfalangálne kĺby (proximal interphalangeal, PIP): 0,7 mg

sodík injekčne podaný do plaku pri liečbe Peyronieho choroby: 0,9 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je biely lyofilizovaný prášok.

Rozpúšťadlo je číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xiapex je indikovaný na:

- liečbu Dupuytrenovej kontraktúry dospelým pacientom s hmatateľným pruhom;
- liečbu dospelých mužov s Peyronieho chorobou s hmatateľným plakom a deformačným zakrivením o najmenej 30 stupňov na začiatku liečby (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dupuytrenova kontraktúra

Xiapex musí podávať lekár, ktorý bol náležite zaškolený na správne podanie lieku a ktorý má skúsenosti s diagnózou a liečbou Dupuytrenovej choroby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Xiapexu je 0,58 mg v jednej injekcii do hmatateľného Dupuytrenovho pruhu. Potrebný objem rozpúšťadla a objem rekonštituovaného Xiapexu, ktorý sa má podať do Dupuytrenovho pruhu, sa líši v závislosti od typu liečeného kĺbu (pokyny na rekonštitúciu, pozri časť 6.6, tabuľku 14).

- Pri pruhoch postihujúcich MP kĺby sa každá dávka podáva v injekcii s objemom 0,25 ml.
- Pri pruhoch postihujúcich PIP kĺby sa každá dávka podáva v injekcii s objemom 0,20 ml.

Počas liečebnej návštevy sa môžu podať injekcie najviac do dvoch pruhov alebo dvoch postihnutých kĺbov rovnakej ruky v súlade s postupom podávania injekcie. Počas liečebnej návštevy sa môžu podať injekcie do dvoch hmatateľných pruhov postihujúcich dva kĺby alebo do dvoch miest jedného

hmatateľného pruhu postihujúceho dva klby rovnakého prsta. Každá injekcia obsahuje dávku 0,58 mg. Ak ochorenie vyústilo do viacerých kontraktúr, ďalšie pruhy sa môžu liečiť pri ďalších liečebných návštevách s odstupom približne 4 týždňov.

V prípade potreby možno približne 24 – 72 hodín po podaní injekcie vykonať procedúru natáhovania prsta, aby sa uľahčilo rozrušenie pruhu. Ak sa nedosiahne uspokojivá odpoveď, podanie injekcie a procedúru natáhovania prsta je možné zopakovať približne po 4 týždňoch. Podanie injekcie a procedúru natáhovania prsta možno pri jednom pruhu vykonať až 3-krát približne v 4-týždňových intervaloch.

Skúsenosti z klinických štúdií s Xiapexom sú v súčasnosti obmedzené na podanie 3 injekcií do jedného pruhu a v celkovom počte 8 injekcií.

Peyronieho choroba

Xiapex musí podávať lekár, ktorý bol náležite zaškolený na správne podávanie lieku a ktorý má skúsenosti s diagnózou a liečbou mužských urologických ochorení. Do klinických štúdií neboli zahrnutí pacienti so zakrivením penisu o $> 90^\circ$. Liečbu v tejto skupine preto nemožno odporúčať.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Xiapexu je 0,58 mg v jednej injekcii podávanej do Peyronieho plaku. Objem rekonštituovaného Xiapexu, ktorý sa má podať do plaku, je 0,25 ml (pokyny na rekonštitúciu, pozri časť 6.6, tabuľku 14). Ak je prítomný viac než jeden plak, injekcia sa má podať iba do plaku spôsobujúceho deformačné zakrivenie.

Liečebná kúra pozostáva z maximálne 4 liečebných cyklov. Každý liečebný cyklus pozostáva z dvoch injekcií Xiapexu a jedného postupu modelovania penisu. Druhá injekcia Xiapexu sa podáva 1 až 3 dni po prvej injekcii. Postup modelovania penisu sa vykonáva 1 až 3 dni po druhej injekcii v každom liečebnom cykle. Interval medzi liečebnými cyklami je približne šesť týždňov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Vzhľadom na to, že chýba kvantitatívne merateľná systémová expozícia Xiapexu u pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou a s minimálnou a krátkodobou systémovou expozíciou Xiapexu u pacientov s Peyronieho chorobou, nie je potrebná úprava dávky. Medzi staršími a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

Porucha funkcie pečene

Vzhľadom na to, že chýba kvantitatívne merateľná systémová expozícia Xiapexu u pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou a s minimálnou a krátkodobou systémovou expozíciou Xiapexu u pacientov s Peyronieho chorobou, nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na to, že chýba kvantitatívne merateľná systémová expozícia Xiapexu u pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou a s minimálnou a krátkodobou systémovou expozíciou Xiapexu u pacientov s Peyronieho chorobou, nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie Xiapexu na liečbu Dupuytrenovej kontraktúry sa netýka pediatrickej populácie vo veku 0 – 18 rokov.

Peyronieho choroba sa vyskytuje výhradne u dospelých pacientov mužského pohlavia, a preto sa použitie Xiapexu na liečbu Peyronieho choroby netýka pediatrickej populácie vo veku 0 – 18 rokov.

Spôsob podávania

Intraléziové použitie.

Xiapex sa musí pred intraléziou injekciou rekonštituovať s dodaným rozpúšťadlom na príslušný objem (pozri časť 6.6).

Na natiahnutie objemu rekonštituovaného roztoku sa má použiť jednorazová injekčná striekačka s dielikmi po 0,01 ml a s trvalo pripevnenou 12- alebo 13-milimetrovou ihlou hrúbky 27 (nedodáva sa). V injekčnej liekovke zostane malé množstvo rekonštituovaného roztoku.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Dupuytrenova kontraktúra

Postup podania injekcie

Podávanie lokálneho anestetika pred injekčným podaním Xiapexu do Dupuytrenovho pruhu sa neodporúča, pretože môže prekážať správne zavedeniu injekcie.

Kĺb, ktorý sa má liečiť (metakarpofalangálny [*metacarpophalangeal*, MP] alebo proximálny interfalangálny [*proximal interphalangeal*, PIP]), treba potvrdiť a objem rozpúšťadla potrebný na rekonštitúciu sa určí podľa druhu kĺbu (pri PIP kĺbe sa vyžaduje menší objem injekcie). Postup injekčného podania je podrobne opísaný v písomnej informácii pre používateľa a edukačných materiáloch pre lekárov a musí sa dodržiavať.

Pacientov je potrebné poučiť, aby:

- približne 24 – 72 hodín po podaní injekcie navštívili svojho lekára kvôli vyšetreniu ruky, do ktorej bola podaná injekcia a za účelom vykonania procedúry natáhovania prsta na rozrušenie pruhu,
- až do ukončenia procedúry natáhovania prsta na ruke, do ktorej bola podaná injekcia, nezohýbali a nevystierali prsty, aby sa neznížila extravazácia Xiapexu z pruhu,
- sa nikdy sami nepokúšali rozrušiť pruh, do ktorého im bola podaná injekcia,
- ruku, do ktorej bola podaná injekcia, držali čo možno najvyššie až do nasledujúceho dňa po procedúre natáhovania prsta.

Procedúra natáhovania prsta

Na kontrolnej návšteve približne 24 – 72 hodín po podaní injekcie treba zistiť, či kontraktúra zmizla. Ak kontraktúra pruhu pretrváva, vykoná sa procedúra pasívneho natáhovania prsta v snahe rozrušiť pruh. Počas procedúry natáhovania prsta sa môže v prípade potreby použiť lokálna anestézia. Zatiaľ čo je zápästie pacienta v ohnutej polohe, natáhovaním prsta v trvaní približne 10 až 20 sekúnd sa má vyvíjať mierny napínací tlak na pruh, do ktorého bola podaná injekcia. Pri pruhoch postihujúcich PIP kĺb sa má procedúra natáhovania prsta vykonávať vtedy, keď je MP kĺb v ohnutej polohe. Ak prvá procedúra natáhovania prsta nevedie k rozrušeniu pruhu, druhý a tretí pokus sa môže vykonať v 5- až 10-minútových intervaloch. Na rozrušenie pruhu sa neodporúčajú viac ako 3 pokusy na každý postihnutý kĺb.

Ak sa pruh po 3 pokusoch natáhovania nerozruší, môže sa naplánovať kontrolná návšteva približne 4 týždne po podaní injekcie. Ak bude kontrahovaný pruh na nasledujúcej návšteve pretrvávajúci, možno podať ďalšiu injekciu a vykonať procedúru natáhovania prsta.

Po procedúre(-ach) natáhovania prsta a nasadení dlahy pacientovi (s liečeným kĺbom v maximálnej extenzii) treba pacientov upozorniť, aby:

- rukou, do ktorej bola podaná injekcia, nevykonávali namáhavú činnosť, pokiaľ to nemali povolené,
- počas spánku po dobu 4 mesiacov nosili dlahu,
- niekoľkokrát denne po dobu niekoľkých mesiacov vykonávali rad cvičení na ohýbanie a natáhovanie prsta.

Peyronieho choroba

Postup podania injekcie

Pred injekčným podaním Xiapexu možno v prípade potreby podať regionálnu anestéziu (blokádu penisu) alebo lokálnu anestéziu. V kľúčových klinických štúdiách dostalo blokádu penisu pred injekciou približne 30 % pacientov.

Miesto cieľovej liečenej oblasti v Peyronieho plaku sa určí v bode maximálnej konkávnosti (vo fokálnom bode) penisu pri erekcii a označí sa chirurgickým značkovačom. Xiapex sa má podať injekčne do cieľového plaku, keď je penis v ochabnutom stave. Postup injekčného podania je podrobne opísaný v písomnej informácii pre používateľa a edukačných materiáloch pre lekárov a musí sa dodržiavať.

Procedúra modelovania penisu

Modelovanie penisu pomáha zmierniť deformačné zakrivenie a vyrovnať telo penisu. Pri kontrolnej návšteve 1 až 3 dni po druhej injekcii v každom liečebnom cykle má zaškolený lekár vykonať procedúru modelovania penisu na ochabnutom penise s cieľom natiahnuť a predĺžiť liečený plak, ktorý Xiapex rozrušil. V prípade potreby sa pred modelovaním môže aplikovať lokálna anestézia. Lekár s nasadenými rukavicami uchopí plak alebo stvrdnutú časť ochabnutého penisu približne 1 cm proximálne a distálne od miesta podania injekcie. Treba zabrániť priamemu tlaku na miesto podania injekcie. Cieľový plak sa používa ako otočný bod, pričom oboma rukami sa pevne aplikuje rovnomerný tlak s cieľom predĺžiť a natiahnuť plak. Cieľom je postupne vytvoriť ohyb oproti zakriveniu penisu pacienta, s ťažovaním až do vzniku stredne silného odporu. Tlak na penis treba udržiavať po dobu 30 sekúnd a následne pred opakovaním tejto techniky modelovania penisu uvoľniť, s oddychovou dobou 30 sekúnd, pričom treba vykonať spolu 3 pokusy o modelovanie trvajúce vždy 30 sekúnd.

Okrem procedúry modelovania penisu v ambulancii majú byť pacienti poučení o tom, ako majú sami vykonávať modelovanie penisu správnou technikou doma každý deň počas 6-týždňového obdobia po návšteve lekára kvôli modelovaniu plaku penisu v každom liečebnom cykle, podľa podrobných pokynov uvedených v písomnej informácii pre používateľa.

Ak je deformačné zakrivenie po prvom, druhom alebo treťom liečebnom cykle menšie ako 15 stupňov alebo ak lekár rozhodne, že ďalšia liečba nie je klinicky indikovaná, nemajú sa už aplikovať žiadne následné liečebné cykly.

Bezpečnosť viac než jednej liečebnej kúry s Xiapexom na liečbu Peyronieho choroby nie je známa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Liečba Peyronieho plakov zasahujúcich močovú rúru v penise z dôvodu potenciálneho rizika pre túto štruktúru.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Alergické reakcie

Po injekcii Xiapexu sa môže vyskytnúť závažná alergická reakcia a pacienti sa majú po dobu 30 minút pred opustením kliniky pozorovať, aby sa sledovali akékoľvek prejavy alebo príznaky závažnej alergickej reakcie, ako napríklad rozšírené sčervenanie alebo vyrážky, opuch, zovreté hrdlo alebo ťažkosti s dýchaním. Pacientov treba poučiť, aby sa okamžite poradili s lekárom, ak sa u nich vyskytnú akékoľvek z týchto prejavov alebo príznakov. Majú byť k dispozícii núdzové lieky na liečbu potenciálnych alergických reakcií.

V klinickej štúdii po uvedení na trh bola pri liečbe Dupuytrenovej kontraktúry hlásená anafylaktická reakcia u pacienta s predchádzajúcou expozíciou Xiapexu, čo poukazuje na to, že po injekčnom

podaní Xiapexu sa môžu vyskytnúť závažné reakcie vrátane anafylaxie. U niektorých pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou sa vyvinuli IgE protilátky proti tomuto lieku vo väčšej miere a s vyššími titrami pri ďalších následných injekciách Xiapexu.

V dvojito zaslepenej časti troch placebom kontrolovaných klinických štúdií 3. fázy skúmajúcich Dupuytrenovu kontraktúru sa u 17 % pacientov liečených Xiapexom vyskytli mierne reakcie (t. j. pruritus) až po 3 injekciách. Miera výskytu pruritu súvisiaceho s Xiapexom sa zvyšovala po ďalších injekciách Xiapexu u pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou.

V dvojito zaslepenej časti dvoch placebom kontrolovaných klinických štúdií 3. fázy skúmajúcich Peyronieho chorobu mal väčší podiel pacientov liečených Xiapexom (4 %) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (1 %) lokalizovaný pruritus po najviac 4 liečebných cykloch (zahŕňajúcich najviac 8 injekcií Xiapexu). Miera výskytu pruritu súvisiaceho s Xiapexom bola podobná po každej injekcii bez ohľadu na počet podaných injekcií.

Ruptúra šľachy alebo iné závažné poškodenie prsta/ruky pri liečbe Dupuytrenovej kontraktúry, do ktorej bola podaná injekcia

Xiapex sa musí injekčne podať iba do Dupuytrenovho pruhu. Keďže Xiapex rozkladá kolagén, je potrebné dávať pozor, aby sa vyhlo podaniu injekcie do šliach, nervov, ciev alebo iných štruktúr ruky obsahujúcich kolagén. Injekčné podanie Xiapexu do štruktúr obsahujúcich kolagén môže mať za následok ich poranenie a možné trvalé poškodenie, ako je ruptúra šľachy alebo poškodenie väziva. Pri podávaní injekcie Xiapexu do pruhov spôsobujúcich kontrakciu PIP kĺbov sa má postupovať opatrne, pretože klinické štúdie preukázali zvýšené riziko ruptúry šliach a poškodenia väziva súvisiace s liečbou PIP kontraktúr Xiapexom. To je obzvlášť dôležité pri pruhoch situovaných v PIP kĺbe piateho prsta. Pri podávaní injekcie do pruhu postihujúceho PIP kĺb piateho prsta sa nesmie ihla zaviesť hlbšie ako 2 až 3 mm a viac ako 4 mm distálne od diaľkovej ryhy prsta. Pacientov je potrebné upozorniť, aby dodržiavali liečebné pokyny (pozri časť 4.2) a v prípade ťažkostí pri ohýbaní prsta po tom, ako opuch ustúpi (príznaky ruptúry šľachy), okamžite informovali lekára.

Väčšina pacientov s ruptúrou alebo poškodením šliach/väziva podstúpila úspešný korekčný chirurgický zákrok. Včasná diagnostika a včasné vyhodnotenie a liečba sú dôležité, pretože ruptúra šliach/poškodenie väziva môže potenciálne ovplyvniť celkové fungovanie ruky.

Pacienti s Dupuytrenovou kontraktúrou, ktorá je prirastená ku koži, môžu mať v dôsledku farmakologického účinku Xiapexu a procedúry natáhovania prsta na koži pokrývajúcej cieľový pruh vyššie riziko kožných lézií.

Po uvedení na trh boli po procedúrach natáhovania prsta hlásené prípady lacerácie kože vyžadujúce kožný štep. Prejavy alebo príznaky, ktoré môžu znamenať závažné zranenie liečeného prsta/liečenej ruky po injekcii alebo manipulácii, sa majú bezodkladne vyhodnotiť, pretože môžu vyžadovať chirurgický zákrok. V kontrolovanom skúšaní po uvedení na trh sa pozorovala vyššia miera výskytu lacerácie kože po dvoch súbežných injekciách do rovnakej ruky (pozri tiež časť 4.8).

Boli hlásené prípady nekrózy prstov, ktoré v niektorých prípadoch viedli k amputácii častí prstov. Predtým existujúce zhoršenie periférneho krvného obehu, napr. Raynaudov syndróm, a použitie epinefrínu v kombinácii s lokálnymi anestetikami u týchto pacientov k tomu môžu prispieť (pozri tiež časť 4.8).

Po procedúre manipulácie s prstami boli hlásené prípady zlomenín článkov prstov. U pacientov s krehkými kosťami, čo môže predisponovať na zlomeninu článku prsta (napríklad u pacientov s osteopéniou/osteoporózou), je potrebná pri vykonávaní procedúr natáhovania prsta opatrnosť. Ak po manipulácii dôjde k deformácii prsta, bolesti alebo zvýšenému opuchu, odporúča sa diagnostické snímkovanie (pozri tiež časť 4.8).

Ruptúra toporivého telesa (fraktúra penisu) alebo iné závažné zranenie penisu pri liečbe Peyronieho choroby

Injekčné podanie Xiapexu do štruktúr obsahujúcich kolagén, ako napríklad *corpora cavernosa* penisu, môže mať za následok ich poškodenie a možné zranenie, napríklad ruptúru toporivého telesa (fraktúru penisu). Preto sa Xiapex smie podávať injekčne iba do Peyronieho plaku a treba dávať pozor, aby sa zabránilo injekčnému podaniu do močovej rúry, nervov, krvných ciev, *corpora cavernosa* alebo iných štruktúr penisu obsahujúcich kolagén.

Ruptúra toporivého telesa bola hlásená ako závažná nežiaduca reakcia po injekčnom podaní Xiapexu u 5 z 1 044 pacientov (0,5 %) v kontrolovaných a nekontrolovaných klinických skúšaní Peyronieho choroby. U ďalších pacientov liečených Xiapexom (9 z 1 044; 0,9 %) bola hlásená kombinácia ekchymózy alebo hematómu penisu, náhla detumescencia penisu a/alebo „praskavý“ zvuk alebo pocit v penise a v týchto prípadoch sa nedá vylúčiť diagnóza ruptúry toporivého telesa.

Závažný hematóm penisu bol tiež hlásený ako nežiaduca reakcia u 39 z 1044 pacientov (3,7 %) v kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách Peyronieho choroby.

Lekári majú poučiť pacienta, aby pred opätovným začatím vykonávania sexuálnych aktivít počkal po druhej injekcii v rámci liečebného cyklu najmenej 4 týždne, pričom sa musí ubezpečiť, že ustúpila všetka bolesť a opuch a pri opätovnom začatí vykonávania sexuálnych aktivít musí byť opatrný.

Prejavy alebo príznaky, ktoré môžu znamenať závažné zranenie penisu, treba bezodkladne vyhodnotiť, aby sa posúdil výskyt ruptúry toporivého telesa alebo závažného hematómu penisu, čo môže vyžadovať chirurgický zákrok.

Použitie u pacientov s poruchami koagulácie krvi

Xiapex sa musí opatrne používať u pacientov s poruchami koagulácie krvi alebo u pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá. V troch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách 3. fázy skúmajúcich Dupuytrenovu kontraktúru hlásilo 73 % pacientov liečených Xiapexom ekchymózy alebo pomliaždeniny a 38 % pacientov nahlásilo krvácanie v mieste podania injekcie. V dvoch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách 3. fázy skúmajúcich Peyronieho chorobu vznikol u 65,5 % pacientov liečených Xiapexom hematóm penisu a u 14,5 % vznikla ekchymóza penisu. Účinnosť a bezpečnosť Xiapexu u pacientov, ktorí pred jeho podaním užívali antikoagulanciá iné ako kyselinu acetylsalicylovú v dávke do 150 mg denne, nie je známa. Použitie Xiapexu u pacientov, ktorí v priebehu 7 dní pred podaním injekcie Xiapexu užívali antikoagulanciá (s výnimkou kyseliny acetylsalicylovej v dávke do 150 mg denne), sa neodporúča.

Imunogenita

Tak ako pri každom lieku obsahujúcom živočíšnu bielkovinu sa u pacientov môžu vytvoriť protilátky na terapeutický proteín. Počas klinických štúdií sa vzorky krvi pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou a Peyronieho chorobou vyšetrovali vo viacerých časových intervaloch na prítomnosť protilátok proti bielkovinovým zložkám lieku (AUX-I a AUX-II).

V klinických skúšaní Dupuytrenovej kontraktúry tridsať dní po podaní prvej injekcie sa u 92 % pacientov zistili cirkulujúce protilátky proti AUX-I a u 86 % pacientov proti AUX-II. Po piatich rokoch po počiatočnom injekčnom podaní Xiapexu bolo 92,8 % pacientov séropozitívnych na anti-AUX-I a 93,4 % pacientov bolo séropozitívnych na anti-AUX-II.

60 dní po dvoch súbežných injekciách mali takmer všetci pacienti pozitívne titre na protilátky proti AUX-I (97,9 %) a protilátky proti AUX-II (97,5 %).

V klinických štúdiách Peyronieho choroby po 6 týždňoch po prvom liečebnom cykle s Xiapexom malo približne 75 % pacientov protilátky proti AUX-I a približne 55 % pacientov malo protilátky proti AUX-II. Šesť týždňov po ôsmej injekcii (štvrtý liečebný cyklus) Xiapexu sa u > 99 % pacientov liečených Xiapexom vyvinuli vysoké titre protilátok proti AUX-I aj AUX-II. Neutralizačné protilátky sa analyzovali v podskupine 70 vzoriek vybraných ako reprezentatívne vzorky odpovedí na viažuce sa protilátky s vysokými a nízkymi titrami po 12 týždňoch liečby. U každého pacienta, pre ktorého bola

vybratá vzorka v 12. týždni, sa analyzovali zodpovedajúce vzorky v 6., 18., 24. a 52. týždni, pokiaľ boli tiež pozitívne na viažuce sa protilátky. Neutralizačné protilátky proti AUX-I alebo AUX-II sa zistili u 60 % a 51,8 % testovaných pacientov, v uvedenom poradí. Päť rokov po prvej injekcii Xiapexu bola väčšina pacientov (> 90 %) séropozitívnych na protilátky anti-AUX-I a anti-AUX-II. Okrem toho sa séropozitivita na neutralizačné protilátky anti-AUX-I a anti-AUX-II udržala.

U pacientov liečených na tieto dve indikácie sa nezistil žiadny zjavný vzájomný vzťah medzi frekvenciou protilátok, titrami protilátok alebo stavom neutralizácie a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi reakciami.

Keďže enzýmy v Xiapexe vykazujú určitú sekvenčnú homológiu s humánnymi matricovými metaloproteinázami (matrix metalloproteinases, MMPs), protilátky proti lieku (anti-drug antibodies, ADA) by sa teoreticky mohli s humánnymi MMPs navzájom ovplyvňovať. Nepozorovali sa žiadne bezpečnostné riziká týkajúce sa inhibície endogénnych MMPs, predovšetkým žiadne nežiaduce účinky, ktoré by svedčili o vývoji alebo exacerbácii autoimúnnych ochorení alebo o vývoji muskuloskeletálneho syndrómu (musculoskeletal syndrome, MSS). Hoci súčasné údaje o bezpečnosti neposkytujú klinický dôkaz o vývoji muskuloskeletálneho syndrómu po podaní Xiapexu, nemožno vylúčiť možnosť jeho výskytu. Ak by sa mal tento syndróm vyvinúť, stalo by sa to postupne, pričom sú pre neho charakteristické jeden alebo viac nasledujúcich prejavov a príznakov: artralgia, myalgia, stuhnutosť kĺbov, stuhnutosť pliec, edém ruky, dlaňová fibróza a zhrubnutie šľach alebo tvorba uzlíkov na šľachách.

Chirurgický zákrok po liečbe

Dopad liečby Xiapexom na prípadný následný chirurgický zákrok nie je známy.

Špeciálne stavy/ochorenia penisu neskúmané v klinických skúšaníach

Liečba Xiapexom u pacientov s kalcifikovaným plakom, ktorý mohol negatívne ovplyvniť injekčnú techniku, s bolestivým zakrivením v prítomnosti alebo neprítomnosti hypospádií, trombózou dorzálnych tepny a/alebo žily penisu, infiltráciou benígnou alebo malígnou hmotou spôsobujúcou zakrivenie penisu, infiltráciou infekčnej látky, ako napríklad pri *lymphogranuloma venereum*, ventrálnym zakrivením z akejkoľvek príčiny a izolovanou deformáciou penisu v tvare presýpacích hodín sa neskúmala a u týchto pacientov sa takáto liečba nemá vykonávať.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

S Xiapexom sa neuskutočnili žiadne formálne interakčné liekové štúdie. Po jednorazovom injekčnom podaní Xiapexu nedochádza u pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou k žiadnej merateľnej systémovej expozícii Xiapexu a iba k minimálnej a krátkodobej systémovej expozícii Xiapexu u pacientov s Peyronieho chorobou.

Po liečbe Xiapexom sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v miere výskytu nežiaducich udalostí na základe závažnosti východiskovej erektilnej dysfunkcie alebo súbežného používania inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 (PDE5).

Hoci neexistuje žiadny klinický dôkaz o liekovej interakcii medzi tetracyklínom, antracyklínovými/antrachinolónovými antibiotikami, derivátmi antrachinónu a Xiapexom, preukázalo sa, že tieto deriváty pri farmakologicky relevantných koncentráciách *in vitro* inhibujú degradáciu kolagénu sprostredkovanú matrixovými metaloproteinázami. Preto sa použitie Xiapexu u pacientov, ktorí užívali tetracyklínové antibiotiká (napr. doxycyklín) v priebehu 14 dní pred injekčným podaním Xiapexu, neodporúča.

4.6 Fertilita, gravidita a dojčenie

Gravidita a fertilita

Pre Xiapex nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii počas gravidity. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu, graviditu alebo embryonálny/fetálny vývoj (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách zamerané na pôrod alebo postnatálny vývin sa neuskutočnili, keďže farmakokinetické štúdie u ľudí ukazujú, že hladiny Xiapexu vo veľkom krvnom obehú nie sú po podaní injekcie do Dupuytrenovho pruhu (pozri časť 5.1) kvantitatívne merateľné. U pacientov, u ktorých sa po opakovanom podaní vyvinú protilátky ADA, nemožno vylúčiť skríženú reaktivitu s MMPs prítomnými v gravidite a pri pôrode. Možné riziko u ľudí v súvislosti s pôrodom a postnatálnym vývinom nie je známe. Preto sa podanie Xiapexu počas gravidity neodporúča a liečba sa má odložiť až do jej ukončenia.

Peyronieho choroba sa vyskytuje výhradne u dospelých pacientov mužského pohlavia, a preto nie sú k dispozícii žiadne relevantné informácie o použití u žien. Nízke hladiny Xiapexu boli merateľné v plazme hodnotených pacientov mužského pohlavia po dobu až 30 minút po podaní Xiapexu do plaku v penise pacientov s Peyronieho chorobou (pozri časť 5.2).

Dojčenie

Nie je známe, či sa kolagenáza *Clostridium histolyticum* vylučuje do materského mlieka u ľudí. Pri podávaní Xiapexu dojčiacej žene sa má postupovať opatrne.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xiapex môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje v dôsledku opuchu a bolesti, ktoré môžu používanie liečenej ruky pri Dupuytrenovej chorobe oslabiť. Medzi ďalšie vplyvy na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje patria závrat, parestézia, hypestézia a bolesť hlavy, ktoré boli tiež hlásené po injekčnom podaní Xiapexu. Pacientov je potrebné poučiť, aby sa vyhýbali potenciálne nebezpečným činnostiam, ako sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov, pokiaľ to nebude bezpečné alebo v súlade s odporúčaniami lekára.

4.8 Nežiaduce účinky

Dupuytrenova kontraktúra

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických štúdií s Xiapexom (272 zo 409 pacientov dostávalo najviac tri jednotlivé injekcie Xiapexu a 775 pacientov dostávalo dve súbežné injekcie do rovnakej ruky) patrili reakcie v mieste podania injekcie, ako je periférny edém (lokalizovaný na miesto podania injekcie), pomliaždenina (vrátane ekchymózy), krvácanie a bolesť v mieste podania injekcie. Reakcie v mieste podania injekcie boli veľmi časté, pričom sa vyskytovali u veľkej väčšiny pacientov a z hľadiska závažnosti boli zväčša mierneho až stredne ťažkého charakteru a spravidla do 1 až 2 týždňov po podaní injekcie ustúpili. Medzi hlásené závažné nežiaduce reakcie súvisiace s podaním lieku patrili ruptúry šliach (6 prípadov), tendonitída (1 prípad), iné poškodenie väziva (2 prípady) a komplexný regionálny bolestivý syndróm (1 prípad). U jedného pacienta predtým liečeného Xiapexom bola hlásená anafylaktická reakcia (1 prípad).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke č. 1 sú uvedené nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a kategórií frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme: z dostupných údajov. V rámci každej skupiny pre danú frekvenciu sú nežiaduce reakcie uvádzané podľa klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie hlásené v rámci klinického programu sú tie, ktoré sa vyskytovali v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách 3. fázy, skúmajúcich liečbu Dupuytrenovej kontraktúry u dospelých pacientov s hmatateľným pruhom (AUX-CC-857, AUX-CC-859) a v klinických štúdiách (AUX-CC-864, AUX-CC-867) po uvedení na trh, skúmajúcich dve súbežné injekcie do rovnakej ruky.

Tabuľka č. 1: Zoznam nežiaducich reakcií.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy			celulitída v mieste podania injekcie lymfangitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému	lymfadenopatia	bolesť lymfatickej uzliny	trombocytopénia lymfadenitída	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita anafylaktická reakcia	
Psychické poruchy			dezorientácia agitovanosť insomnia podráždenosť nepokoj	
Poruchy nervového systému		parestézia hypestézia pocit pálenia závrat bolesť hlavy	komplexný regionálny bolestivý syndróm monoplégia vazovagálna synkopa tremor hyperestézia	
Poruchy oka			edém očného viečka	
Poruchy ciev			hematóm hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe hyperventilácia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nauzea	hnačka vracanie bolesť v hornej časti brucha	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus ekchymóza	krvavý pľuzgier ^a pľuzgier vyrážka erytém hyperhidróza	erytematózna alebo makulárna vyrážka ekzém opuch tváre poruchy kože ako exfoliácia, lézie, bolesť, napnutosť, zmena sfarbenia kože alebo chrasta	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť končatín	artralgia axilárna hmota opuch kĺbov myalgia	bolesť v hrudnej stene, slabínach, krku alebo ramene muskuloskeletálne ťažkosti alebo stuhnutosť, stuhnutosť alebo krepitácia v kĺboch ťažkosti s končatinou tendonitída svalové kŕče alebo slabosť	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			citlivosť prsníkov hypertrofia prsníkov	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém ^c hemorágia, bolesť alebo opuch v mieste podania injekcie citlivosť	axilárna bolesť zápal pocit tepla, erytém, zápal, pľuzgieriky alebo pruritus v mieste podania injekcie opuch	lokálne opuchy horúčka bolesť nepohodlie únava pocit horúčavy chrípke podobné ochorenie reakcia v mieste podania injekcie, malátnosť, podráždenie, znečistenie, deskvamácia, uzlík alebo zmena sfarbenia v mieste podania injekcie neznášanlivosť chladu v liečených prstoch	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			hmatateľná lymfatická uzlina zvýšená alanínaminotransferáza zvýšená aspartátaminotransferáza zvýšená telesná teplota	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	pomliaždenie	lacerácia kože ^{a,b}	ruptúra šľachy poškodenie väziva poškodenie končatiny otvorená rana dehiscencia rany	nekróza prsta ^d zlomenina prsta ^d

- a hlásené s vyššou mierou výskytu (veľmi časté) u pacientov, ktorí dostávali dve súbežné injekcie Xiapexu do rovnakej ruky v porovnaní s pacientmi liečenými najviac tromi jednotlivými injekciami v placebom kontrolovaných kľúčových štúdiách 3. fázy pri Dupuytrenovej kontraktúre.
- b „lacerácia kože“ zahŕňa „laceráciu v mieste podania injekcie“ a „laceráciu“.
- c „periférny edém“ zahŕňa „edém v mieste podania injekcie“ a „edém“
- d pozri tiež časť 4.4

Miera výskytu lacerácie kože (29,1 %) bola vyššia u pacientov liečených dvomi súbežnými injekciami Xiapexu v historicky kontrolovanej klinickej štúdii AUX-CC-867 v porovnaní s pacientmi liečenými najviac tromi jednotlivými injekciami v placebom kontrolovaných kľúčových štúdiách 3. fázy pri Dupuytrenovej kontraktúre (CORD I a CORD II) (8,8 %). Väčšina prípadov lacerácie kože sa vyskytovala v deň manipulácie. Vyššia miera výskytu lacerácie kože môže byť spôsobená energetickejšími postupmi natáhovania prsta u pacientov po podaní anestézie do ruky. V štúdii AUX-CC-867 dostávala väčšina (85 %) pacientov pred procedúrou natáhovania prsta lokálnu anestéziu. Medzi dvomi súbežne podávanými injekciami Xiapexu do rovnakej ruky a najviac tromi jednotlivými injekciami Xiapexu sa nepozorovali žiadne iné klinicky relevantné rozdiely v typoch hlásených nežiaducich udalostí (t. j. väčšina nežiaducich udalostí bola v liečenej končatine lokálna a mala miernu alebo strednú intenzitu).

Celkový bezpečnostný profil u pacientov, ktorí dostávali v štúdii AUX-CC-867 dve súbežné injekcie Xiapexu, bol podobný bez ohľadu na načasovanie procedúry natáhovania prsta po injekcii (t. j. 24 hodín, 48 hodín a ≥ 72 hodín po injekcii).

Peyronieho choroba

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil v dvoch dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách 3. fázy (832 pacientov mužského pohlavia, pričom 551 pacientov dostávalo Xiapex) bol podobný celkovému bezpečnostnému profilu v jednej otvorenej štúdii 3. fázy (189 pacientov mužského pohlavia) s pacientmi, ktorí predtým dostávali v kontrolovaných štúdiách placebo. V týchto dvoch dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách 3. fázy väčšina nežiaducich reakcií predstavovala lokálne udalosti týkajúce sa penisu a slabín a väčšina z týchto udalostí mala miernu alebo strednú závažnosť a väčšina (79 %) ustúpila do 14 dní od podania injekcie. Profil nežiaducich reakcií bol podobný po každej injekcii bez ohľadu na počet podaných injekcií. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami (≥ 25 %) počas kontrolovaných klinických štúdií Xiapexom boli hematóm penisu, opuch penisu a bolesť penisu. Prípady závažného hematómu penisu vrátane závažného hematómu v mieste podania injekcie boli hlásené s veľmi častou frekvenciou.

Ruptúra toporivého tela a iné závažné zranenia penisu boli hlásené v kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách Xiapexu pri Peyronieho chorobe menej často (pozri časť 4.4).

Praskavý zvuk alebo pocit praskania v penise, niekedy opisovaný ako „rupnutie“ alebo „puknutie“ a občas sprevádzaný detumescenciou, hematómom a/alebo bolesťou, bol hlásený v štúdiách číslo 1 a 2 spolu u 73/551 (13,2 %) pacientov liečených Xiapexom a u 1/281 (0,3 %) pacientov dostávajúcich placebo.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke č. 2 sú uvedené nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a kategórií frekvencie výskytu s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme: z dostupných údajov. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí s klesajúcou závažnosťou. Nežiaduce reakcie hlásené v rámci klinického programu sú tie, ktoré sa vyskytovali v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách 3. fázy.

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy			plesňová infekcia kože infekcia infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému			bolesť lymfatickej uzliny eozinofília lymfadenopatia
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť na liek anafylaktická reakcia*
Poruchy metabolizmu a výživy			zadržiavanie tekutín
Psychické poruchy			abnormálne sny depresia sexuálna inhibícia
Poruchy nervového systému			bolesť hlavy závrat dysgeúzia parestézia pocit pálenia hyperestézia hypestézia
Poruchy ucha a labyrintu			tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			tachykardia
Poruchy ciev			hematóm hypertenzia krvácanie lymfangiopatia povrchová tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu			abdominálna distenzia zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva		krvavý pľuzgier zmeny sfarbenia kože	erytém vred na penise erytematózna vyrážka nočné potenie porucha kože, uzlík, granulóm, pľuzgier, podráždenie alebo edém porucha pigmentácie hyperpigmentácia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť chrbta, ohanbia alebo slabín porucha väziva bolesť väziva muskuloskeletálne ťažkosti
Poruchy obličiek a močových ciest			dyzúria nutkanie na močenie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	hematóm ^a , opuch ^b , bolesť ^c alebo ekchymóza ^d penisu	pľuzgier na penise genitálny pruritus bolestivá erekcia erektálna dysfunkcia dyspareúnia erytém penisu	adhézia penisu porucha penisu progresia Peyronieho choroby sexuálna dysfunkcia erytém mieška neprijemné pocity v genitáliách genitálne krvácanie bolesť panvy zmenšená veľkosť penisu trombóza žíl penisu edém mieška bolesť mieška
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pľuzgieriky alebo pruritus v mieste podania injekcie lokalizovaný edém uzlík suprapubická bolesť	pocit horúčavy reakcia alebo zmena sfarbenia v mieste podania injekcie horúčka opuch asténia zimnica cysta stvrdnutie chrípke podobné ochorenie edém výtok sekrétu citlivosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšená hladina glukózy v krvi zvýšený systolický krvný tlak zvýšená telesná teplota
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		procedurálna bolesť	fraktúra penisu lacerácia kože otvorená rana hematóm mieška zranenie kĺbu zranenie penisu

a Zahŕňa: hematóm v mieste podania injekcie a hematóm penisu boli hlásené doslovne ako podliatina penisu alebo podliatina v mieste podania injekcie u 87 % pacientov.

b Zahŕňa: opuch miesta podania injekcie, edém penisu, opuch penisu, lokálny opuch, opuch mieška a edém miesta podania injekcie.

c Zahŕňa: bolesť v mieste podania injekcie, bolesť penisu a neprijemné pocity v mieste podania injekcie.

d Zahŕňa: pomliaždenie, ekchymóza, krvácanie penisu a krvácanie v mieste podania injekcie.

* hlásená v klinickej štúdii po uvedení na trh u pacienta s predchádzajúcou expozíciou Xiapexu pri liečbe Dupuytrenovej kontraktúry.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Očakáva sa, že podanie Xiapexu vo vyšších ako odporúčaných dávkach bude spojené so zvýšeným výskytom miestnych reakcií v mieste podania injekcie. V prípade predávkovania sa musí poskytnúť bežná podporná starostlivosť a symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné lieky na poruchy kostrovej a svalovej sústavy – Enzýmy,
ATC kód: M09AB02

Xiapex je lyofilizovaný liek na parenterálne podanie obsahujúci kolagenázu *Clostridium histolyticum*, ktorá sa skladá z dvoch kolagenáz v stanovenom hmotnostnom pomere. Tieto kolagenázy, uvádzané ako AUX-I a AUX-II, predstavujú dve hlavné triedy kolagenáz (triedu I a triedu II), ktoré produkuje *Clostridium histolyticum*. AUX-I a AUX-II sú jednoduché polypeptidové reťazce, ktoré sa skladajú približne z 1 000 aminokyselín známej sekvencie s molekulovou hmotnosťou podľa hmotnostnej spektroskopie 114 kDa (v prípade AUX-I) a 113 kDa (v prípade AUX-II). Tieto dva polypeptidy sú purifikované chromatografickými postupmi bežne používanými na oddelenie a izolovanie bioterapeutických bielkovín na získanie konzistentnej, dostatočne charakterizovanej a kontrolovanej zmesi dvoch kolagenázových enzýmov.

Keďže proces rozkladania kolagénu po podaní Xiapexu je lokálny a nevyžaduje alebo nevedie ku kvantitatívne merateľným systémovým hladinám AUX-I a AUX-II, primárnu farmakodynamickú účinnosť Xiapexu nie je možné u pacientov vyhodnotiť, a preto sa takéto štúdie neuskutočnili.

Mechanizmus účinku

Kolagenázy sú proteínázy, ktoré hydrolyzujú kolagén za fyziologických podmienok. Xiapex obsahuje zmes klostrídiových kolagenáz triedy I (AUX-I) a triedy II (AUX-II) v definovanom hmotnostnom pomere. Tieto dve triedy kolagenáz majú podobnú, avšak komplementárnu substrátovú špecifickosť. Obe kolagenázy účinne štiepia intersticiálny kolagén, ale na odlišných miestach molekuly; okrem toho uprednostňujú rozličné štruktúry (trojitú závitnicu oproti denaturovanej alebo štiepenej). Uvedené rozdiely vysvetľujú schopnosť týchto dvoch tried enzýmov „stráviť“ kolagén komplementárnym spôsobom. Kolagenázy triedy I (α , β , γ a η) sú produkty génu *colG*, iniciujú hydrolýzu kolagénu pri amino- a karboxy-koncových doménach trojitej závitnice a generujú veľké proteolytické fragmenty. Na rozdiel od toho, kolagenázy triedy II (δ , ϵ a ζ) sú produkty génu *colH*, ich východiskové miesta štiepenia sa nachádzajú vnútri molekuly kolagénu a generujú menšie fragmenty kolagénu. Obe triedy kolagenáz okamžite hydrolyzujú želatínu (denaturovaný kolagén) a malé kolagénové peptidy, pričom trieda II má vyššiu afinitu k malým fragmentom kolagénu. Trieda I štiepi nerozpustnú trojitú závitnicu kolagénu s vyššou afinitou ako kolagenáza triedy II. Dokopy pôsobia tieto kolagenázy proti kolagénu rozsiahlou hydrolytickou aktivitou.

Dupuytrenova kontraktúra

Injekčné podanie Xiapexu do Dupuytrenovho pruhu, ktorý sa skladá predovšetkým z kolagénu intersticiálneho typu I a III, má za následok enzymatické rozrušenie pruhu.

Peyronieho choroba

Prejavy a príznaky Peyronieho choroby spôsobuje kolagénový plak. Injekčné podanie Xiapexu do Peyronieho plaku, ktorý sa skladá predovšetkým z kolagénu, môže mať za následok enzymatické rozrušenie plaku. Po tomto rozrušení plaku sa zmenší deformačné zakrivenie penisu a problémy pacienta spôsobené Peyronieho chorobou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dupuytrenova kontraktúra

Účinnosť Xiapexu v dávke 0,58 mg sa hodnotila u dospelých pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou v dvoch pivotných randomizovaných dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách CORD I (AUX-CC-857) a CORD II (AUX-CC-859). Populáciu dvojito zaslepenej štúdie tvorilo 409 pacientov, z ktorých 272 dostávalo Xiapex v dávke 0,58 mg a 137 dostávalo placebo. Priemerný vek bol 63 rokov (rozsah 33 až 89 rokov) a 80 % pacientov bolo mužského pohlavia. Pacienti v klinických štúdiách mali pri zaradovaní do štúdie: (1) flečnú kontraktúru prsta s hmatateľným pruhom najmenej jedného prsta (iného ako palec), 20° až 100° v MP kĺbe alebo 20° až 80° v PIP kĺbe a (2) pozitívny „dlaňový test“ definovaný ako neschopnosť položiť súčasne postihnutý prst (prsty) a dlaň celou plochou na stôl. Do pruhu postihujúceho zvolený primárny kĺb boli podané až 3 injekcie Xiapexu v dávke 0,58 mg alebo placebo. V prípade potreby sa približne 24 hodín po podaní injekcie vykonala procedúra naťahovania prsta, aby sa uľahčilo rozrušenie pruhu. Každá injekcia bola podaná v približne 4-týždňovom intervale.

Primárnym koncovým ukazovateľom každej štúdie bolo vyhodnotiť podiel pacientov, ktorí približne 4 týždne po podaní poslednej injekcie do zvoleného primárneho kĺbu dosiahli zníženie kontraktúry tohto kĺbu (MP alebo PIP) na 5° alebo menej ako zvyčajne. Ďalšie koncové ukazovatele zahŕňali ≥ 50 % zníženie stupňa kontraktúry v porovnaní s východiskovým stavom, percentuálnu zmenu v stupni kontraktúry v porovnaní s východiskovým stavom, zmenu v rozsahu pohybu v porovnaní s východiskovým stavom, celkové hodnotenie spokojnosti s liečbou pacientom a celkové hodnotenie závažnosti lekárom.

Xiapex preukázal v porovnaní s placebom klinicky významný prínos v podiele pacientov, ktorí približne 4 týždne po podaní poslednej injekcie (MP a PIP, iba MP, iba PIP) dosiahli primárny koncový ukazovateľ zníženia kontraktúry všetkých liečených kĺbov na 5° alebo menej. Vo 2 štúdiách u pacientov, ktorí dosiahli kontraktúru zvoleného kĺbu na 5° alebo menej, predstavoval priemerný počet potrebných injekcií 1,5. Xiapex tiež preukázal v porovnaní s placebom klinicky významný prínos pri znižovaní stupňa kontraktúry a zvyšovaní tak rozsahu pohybu v porovnaní s východiskovým stavom pri všetkých liečených kĺboch (MP a PIP, iba MP, iba PIP), ako aj celkového hodnotenia spokojnosti s liečbou pacientom.

Tabuľka č. 3 uvádza demografické a základné charakteristiky jednotlivých populácií v štúdií a tabuľky č. 4 – 5 uvádzajú výsledky hlavných koncových ukazovateľov účinnosti, ktoré boli namerané v 2 dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách CORD I (AUX-CC-857) a CORD II (AUX-CC-859).

Tabuľka č. 3
Demografické a základné charakteristiky
Dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie 3. fázy (CORD I, CORD II)

PREMENNÁ	Xiapex (N = 249)	Placebo (N = 125)
Vek (roky) Priemer	62,7	64,2
Veková kategória (roky), 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)
Pohlavie, n (%)		
Muži	210 (84,3)	91 (72,8)
Ženy	39 (15,7)	34 (27,2)

Prítomnosť Dupuytrenovej choroby v rodinnej anamnéze, n (%)		
Áno	107 (43,0)	62 (49,6)
Nie	142 (57,0)	63 (50,4)
Hodnotenie závažnosti lekárom vo východiskovom stave		
Mierna	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Stredne závažná	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Závažná	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Chýba ¹	2 (0,8 %)	-

Poznámka: Zahŕňa všetkých pacientov, ktorí dostali najmenej 1 injekciu lieku v dvojito zaslepenej štúdii (Xiapex 0,58 mg alebo placebo).

¹ Nebolo použité na výpočet hodnotenia závažnosti lekárom pri východiskovej percentuálnej hodnote – bol použitý aktuálny menovateľ N = 247.

Tabuľka č. 4
Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli zlepšenie kontraktúry na 5° alebo menej (posledná injekcia)

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

^a metakarpofalangálny klb; ^b proximálny interfalangálny klb; ^c z analýzy účinnosti boli vylúčené 2 primárne klby (1 klb zo skupiny s placebom nebol vyhodnotený a 1 klb zo skupiny liečenej Xiapexom mal pred liečbou vo východiskovom stave kontraktúru 0 stupňov).

Tabuľka č. 5
Priemerný nárast v rozsahu pohybu v porovnaní s východiskovým stavom
(posledná injekcia)

LIEČENÉ PRIMÁRNE KLBY	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Všetky klby	N = 203^c	N = 103^c	N = 45	N = 21
Priemerná východisková hodnota (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Priemerná konečná hodnota (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Priemerný nárast (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
MP klby^a	N = 133	N = 69	N = 20	N = 11
Priemerná východisková hodnota (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Priemerná konečná hodnota (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Priemerný nárast (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
PIP klby^b	N = 70	N = 34	N = 25	N = 10
Priemerná východisková hodnota (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Priemerná konečná hodnota (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Priemerný nárast (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a metakarpofalangálny klb; ^b proximálny interfalangálny klb; ^c z analýzy účinnosti boli vylúčené 2 primárne klby (1 klb zo skupiny s placebom nebol vyhodnotený a 1 klb zo skupiny liečenej Xiapexom mal pred liečbou vo východiskovom stave kontraktúru 0 stupňov).

Všetky p-hodnoty < 0,001 pre všetky porovnania medzi Xiapexom a placebom s výnimkou PIP klbov v štúdiu CORD II, ktoré neboli vhodné pre štatistickú analýzu kvôli hierarchickému vyšetrovaciemu postupu.

Lekárom hodnotená zmena v závažnosti kontraktúry bola hlásená ako výrazne zlepšená alebo veľmi zlepšená u 86 % a 80 % pacientov v skupine so Xiapexom v porovnaní s 3 % a 5 % pacientov v skupine s placebom v štúdiách CORD I a CORD II, ($p < 0,001$). Na základe celkového hodnotenia spokojnosti s liečbou pacientom viac ako 85 % pacientov v štúdiách CORD I a CORD II hlásilo, že sú buď celkom spokojní alebo veľmi spokojní so svojou liečbou Xiapexom oproti približne 30 % pacientov liečených placebom ($p < 0,001$). Väčšia spokojnosť pacientov súvisela so zlepšeným rozsahom pohybu ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Liečba dvomi súbežnými injekciami

Podávanie dvoch súbežných injekcií Xiapexu do Dupuytrenových pruhov v rovnakej ruke sa vyhodnocovalo v klinickej štúdiu AUX-CC-867, čo bolo historicky kontrolované, otvorené, multicentrické klinické skúšanie u 715 dospelých pacientov (1 450 injekcií Xiapexu) s Dupuytrenovou kontraktúrou. Procedúry naťahovania prsta sa vykonávali približne 24 až 72 hodín po injekcii.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola kontraktúra s fixným ohnutím v podskupine párov liečených klbov. Pri kontraktúre s fixným ohnutím sa po podaní dvoch súbežných injekcií Xiapexu 0,58 mg (jedna injekcia do každého klbu) do rovnakej ruky celkovo pozorovala významná priemerná úroveň zlepšenia (74,4 %) od východiskového stavu do 31. dňa (pozri tabuľku 6).

Toto zlepšenie sa pozorovalo bez ohľadu na typ klbu alebo to, ktorý prst bol postihnutý (rozsah: 60,5 % až 83,9 %). Zlepšenie celkovej kontraktúry s fixným ohnutím sa tiež pozorovalo bez ohľadu na čas naťahovania prsta, či už 24, 48 alebo 72 hodín po injekcii, a to s priemernou úrovňou zlepšenia v 31. deň na úrovni 75,2 %, 74,8 %, resp. 72,4 %, v uvedenom poradí. Zlepšenie oproti východiskovému stavu sa pozorovalo aj v rozsahu pohybu v 31. dni, a to vo všetkých podskupinách párov liečených klbov (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6.

Celková kontraktúra s fixným ohnutím a rozsah pohybu po podávaní dvoch súbežných injekcií Xiapexu 0,58 mg do rovnakej ruky, populácia mITT, štúdia AUX-CC-867 (prvý cyklus liečby)

	Rovnaký prst, 1 MP, 1 PIP (n = 350)	Rôzne prsty, Oba MP (n = 244)	Rôzne prsty, Oba PIP (n = 72)	Rôzne prsty, 1 MP, 1 PIP (n = 58)	Celkom (n = 724)
Celková FFC (°)					
Východiskový stav, priemerná hodnota (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
31. deň, priemerná hodnota (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Zmena, priemerná hodnota (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
Zmena v %, priemerná hodnota (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Celkový ROM (°)					
Východiskový stav, priemerná hodnota (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
31. deň, priemerná hodnota (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Zmena, priemerná hodnota (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FFC = kontraktúra s fixným ohnutím

ROM = rozsah pohybu

Klinický úspech (zníženie kontraktúry na $\leq 5^\circ$ v priebehu 30 dní) po dvoch súbežných injekciách Xiapexu (jedna do každého kĺbu) do rovnakej ruky sa dosiahol pre väčšinu MP kĺbov (64,6 %) v porovnaní s 28,6 % PIP kĺbov po podaní jednej injekcie do každého postihnutého kĺbu. Čas ťaženia prsta po injekcii nemal žiadny vplyv na mieru klinického úspechu pre MP ani PIP kĺby. Klinicky významné zlepšenie fungovania ruky vyhodnotené na základe skóre URAM (Unité Rhumatologique des Affections de la Main) sa pozorovalo v 31. dni (-11,3) a v 61. dni (-12,3).

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť

Uskutočnila sa dlhodobá, neliečebná sledovacia štúdia od 2. roka do 5. roka (AUX-CC-860) na vyhodnotenie rekurencie kontraktúry a dlhodobej bezpečnosti u pacientov, ktorí dostali najviac 8 jednotlivých injekcií Xiapexu 0,58 mg v predchádzajúcej otvorenej štúdii fázy 3 alebo dvojito zaslepenej štúdii fázy 3 s otvorenou predlžujúcou časťou. U pacientov, ktorí sa sledovali po dobu 5 rokov po ich počiatočnom injekčnom podaní Xiapexu v niektorej predchádzajúcej klinickej štúdii, sa nezistili žiadne náznaky nových bezpečnostných rizík. Väčšina nežiaducich udalostí hlásených počas obdobia dlhodobého sledovania bola nezávažná, mala miernu alebo strednú intenzitu a nesúvisela s lokálnym podaním Xiapexu. Tieto údaje podporujú dlhodobý bezpečnostný profil Xiapexu potvrdzujúci to, že počas 5-ročného obdobia sledovania sa nezistili žiadne nové bezpečnostné riziká.

Rekurencia sa hodnotila v prípade úspešne vyliečených kĺbov (t. j. pacienti mali počas hodnotenia v 30. deň po poslednej injekcii Xiapexu v niektorej predchádzajúcej štúdii kontraktúru zníženú na 5° alebo menej) a bola definovaná ako zvýšenie kontraktúry kĺbu aspoň o 20° za prítomnosti hmatateľného pruhu, alebo kĺb podstúpil medicínsky alebo chirurgický zákrok, ktorého primárnym cieľom bola náprava novej alebo zhoršujúcej sa Dupuytrenovej kontraktúry v danom kĺbe. Údaje o dlhodobých mierach rekurencie po úspešnej liečbe XIAPEXOM sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7
Dlhodobé miery rekurencie pre kĺby úspešne vyliečené XIAPEXOM

Interval sledovania (dni)	N (%) kĺbov v každom intervale ^a	N (%) rekurentných kĺbov v každom intervale ^b	Kumulatívna nominálna rekurencia podľa typu kĺbu (%)		Miera kumulatívnej nominálnej rekurencie (%) ^c	Nominálna zmena miery rekurencie v porovnaní s predchádzajúcim rokom (%)
			MP	PIP		
0 – 365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	–
366 – 730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731 – 1095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1096 – 1460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1461 – 1825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Kĺb sa považoval za spadajúci do daného intervalu, ak trvanie hodnotenia spadalo do daného intervalu. Trvanie hodnotenia sa začalo v deň úspechu (návšteva po poslednej injekcii, keď sa po prvý raz zaznamenalo meranie v rozsahu od 0° do 5°). Trvanie hodnotenia sa skončilo pri poslednom dostupnom meraní alebo v deň medicínskeho zákroku v prípade kĺbov bez rekurencie resp. v deň rekurencie v prípade rekurentných kĺbov.

^b Rekurentným kĺbom bol kĺb vyhodnotený skúšajúcim ako majúci zhoršujúcu sa Dupuytrenovu kontraktúru z dôvodu hmatateľného pruhu. Dňom rekurencie bola návšteva, pri ktorej bola hlásená rekurencia, alebo deň zákroku, pokiaľ sa kĺb liečil na zhoršujúcu Dupuytrenovu kontraktúru. V prípade kĺbov hlásených ako rekurentné v niektorej predchádzajúcej štúdií bola dňom rekurencie prvá návšteva s nameraním kontraktúry fixného ohybu na úrovni 20° alebo viac po hlásení rekurencie.

^c Nominálnou mierou rekurencie bol celkový počet rekurencií vyskytujúcich sa pred posledným dňom intervalu vydelený celkovým počtom kĺbov ($\times 100$).

Opätovná liečba recidivujúcich kontraktúr

Vykonala sa štúdia AUX-CC-862 u pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou, u ktorých došlo k opätovnému výskytu kontraktúry v kĺbe účinne liečenom Xiapexom v predchádzajúcej klinickej štúdií. Medzi pacientmi, ktorí boli opätovne liečení Xiapexom, sa neidentifikovali žiadne nové bezpečnostné signály. Väčšina nežiaducich udalostí mala nezávažnú, miernu alebo strednú intenzitu a súvisela s lokálnym podaním Xiapexu alebo s procedúrou natiahovania prsta na uľahčenie rozrušenia pruhu. Klinická účinnosť v štúdií AUX-CC-862 bola podobná klinickej účinnosti hlásenej v štúdiách CORD I a CORD II. V štúdií AUX-CC-862 sa dosiahol klinický úspech u 64,5 % recidivujúcich MP kĺbov a 45,0 % recidivujúcich PIP kĺbov po opätovnej liečbe najviac tromi injekčnými podaniami Xiapexu.

V štúdií AUX-CC-862 opätovnej liečby, 150 vzoriek pozitívnych na anti-AUX-I protilátku a u 149 vzoriek pozitívnych na anti-AUX-II protilátku sa vyhodnocovala potenciálna skrížená reaktivita s ľudskými MMP-1, -2, -3, -8 a -13. Výsledky nepreukázali žiadnu skříženú reaktivitu so žiadnym z piatich testovaných MMP.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Xiapexom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe Dupuytrenovej kontraktúry (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Peyronieho choroba

Účinnosť Xiapexu sa vyhodnocovala v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách, a to v štúdií číslo 1 (AUX-CC-803) a v štúdií číslo 2 (AUX-CC-804) u dospelých mužov s Peyronieho chorobou. Populáciu dvojito zaslepenej štúdie tvorilo 832 pacientov mužského pohlavia, z ktorých 551 dostávalo Xiapex a 281 dostávalo placebo. Medián veku bol 58 rokov (rozsah 23 až 84 rokov). Pri zaradení do štúdie museli mať pacienti deformačné zakrivenie

penisu o najmenej 30 stupňov v stabilnej fáze Peyronieho choroby. Pacienti boli vylúčení, ak mali ventrálne deformačné zakrivenie, izolovanú deformitu v tvare presýpacích hodín alebo kalcifikovaný plak, ktorý by mohol mať negatívny vplyv na injekčnú techniku. U väčšiny (98 %) pacientov na začiatku liečby bola bolesť penisu buď neprítomná alebo bola mierna.

V týchto štúdiách pacienti absolvovali najviac 4 liečebné cykly s Xiapexom alebo s placebom (0., 6., 12., 18. týždeň) a sledovali sa v neliečebnom sledovacom období (24. – 52. týždeň). V každom liečebnom cykle sa podávali dve injekcie Xiapexu 0,58 mg alebo dve injekcie placeba s odstupom 1 až 3 dni. Procedúra modelovania penisu sa vykonávala u pacientov v mieste štúdie 1 až 3 dni po druhej injekcii v liečebnom cykle. Liečebný cyklus sa ďalej najviac trikrát opakoval v približne šesťtýždňových intervaloch, pričom sa celkovo aplikovalo maximálne 8 injekčných postupov a 4 modelovacie procedúry. Okrem toho boli pacienti poučení, aby vykonávali modelovanie penisu doma po dobu šiestich týždňov po každom liečebnom cykle.

Súbežnými primárnymi koncovými ukazovateľmi v štúdiách číslo 1 a 2 boli:

- percentuálna zmena deformačného zakrivenia penisu od východiskového stavu do 52. týždňa a
- zmena miery ťažkostí od východiskového stavu do 52. týždňa zisťovaná pomocou dotazníka Peyronieho choroby (PDQ).

Skóre miery ťažkostí sa skladá z nasledujúcich položiek hlásených pacientom: obava z bolesti pri erekcii, vzhľad pri erekcii a vplyv Peyronieho choroby na pohlavný styk a na frekvenciu pohlavného styku.

Liečba Xiapexom výrazne zlepšovala deformačné zakrivenie penisu u pacientov s Peyronieho chorobou v porovnaní s placebom (tabuľka 9). Zlepšenie deformačného zakrivenia bolo numericky podobné medzi pacientmi s východiskovou deformáciou od 30 do 60 stupňov a medzi pacientmi s deformačným zakrivením od 61 do 90 stupňov.

Xiapex výrazne znižoval mieru ťažkostí súvisiacich s Peyronieho chorobou hlásených pacientmi v porovnaní s placebom (tabuľka 10). Zníženie skóre miery ťažkostí bolo numericky podobné medzi skupinami pacientov rozvrstvenými podľa stupňa východiskového deformačného zakrivenia (30 až 60 stupňov a 61 až 90 stupňov).

Tabuľka č. 8 uvádza východiskové charakteristiky ochorenia v populácii štúdie a tabuľky č. 9 - 10 uvádzajú výsledky súbežných primárnych koncových ukazovateľov účinnosti, ktoré boli namerané v 2 dvojito zaslepených s placebom kontrolovaných štúdiách AUX-CC-803 a AUX-CC-804.

Tabuľka 8. Východiskové charakteristiky ochorenia u pacientov^a s Peyronieho chorobou (PCH)

	Štúdia č. 1		Štúdia č. 2	
	XIAPEX N = 277	Placebo N = 140	XIAPEX N = 274	Placebo N = 141
Priemerný vek (roky) (min. - max.)	57,9 (28 - 79)	58,2 (30 - 81)	57,3 (23 - 84)	57,6 (33 - 78)
Priemerné trvanie PCH (roky) (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)
Priemerné deformačné zakrivenie penisu (stupne) (min. - max.)	48,8 (30 - 90)	49,0 (30 - 89)	51,3 (30 - 90)	49,6 (30 - 85)
Dotazník Peyronieho choroby (PDQ) ^b – priemerné skóre miery ťažkostí spôsobovaných PCH hlásených pacientmi (rozsah: 0 - 16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Erektilná dysfunkcia v anamnéze, N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Pacienti boli z populácie ITT a dostali najmenej jednu dávku skúšaného lieku v štúdiu číslo 1 alebo 2.

^b Každé hodnotenie PDQ vyžadovalo, aby pacienti mali vaginálny pohlavný styk v priebehu 3 mesiacov pred jeho vykonaním.

^c Vyššie skóre predstavuje horšie príznaky.

Tabuľka 9. Priemerná percentuálna zmena deformačného zakrivenia penisu od východiskového stavu do 52. týždňa – štúdie číslo 1 a 2

	Štúdia č. 1		Štúdia č. 2	
	XIAPEX N = 199	Placebo N = 104	XIAPEX N = 202	Placebo N = 107
Východisková priemerná hodnota (stupne)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Priemerná percentuálna zmena ^a	-35,0 %	-17,8 %	-33,2 %	-21,8 %
Rozdiel v liečbe (95 % IS)	-17,2 % ^b (-26,7 %, -7,6 %)		-11,4 % ^b (-19,5 %, -3,3 %)	

^a Priemerná percentuálna zmena, rozdiel v liečbe, 95 % IS a hodnota p boli založené na modeli ANOVA s faktormi zohľadňujúcimi liečbu, rozvrstvenie východiskového zakrivenia penisu a ich interakciu a používali dosadenie posledných dostupných hodnôt (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) v populácii so zmeneným liečebným zámerom (*modified Intent-To-Treat*, mITT). Populácia mITT bola definovaná ako všetci randomizovaní pacienti, ktorí mali meraním potvrdené deformačné zakrivenie penisu aj vyhodnotenie dotazníka PDQ na začiatku liečby a v najmenej jednom následnom časovom bode.

^b Hodnota $p < 0,01$.

Tabuľka 10. Priemerná zmena skóre miery ťažkostí spôsobených Peyroniého chorobou od východiskového stavu do 52. týždňa – štúdie číslo 1 a 2

	Štúdia č. 1		Štúdia č. 2	
	XIAPEX N = 199	Placebo N = 104	XIAPEX N = 202	Placebo N = 107
Východisková priemerná hodnota	7,5	7,4	7,4	8,2
Priemerná zmena ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Rozdiel v liečbe (95 % IS)	-1,2 ^b (-2,4, -0,03)		-1,1 ^b (-2,1, -0,002)	

^a Priemerná zmena, rozdiel v liečbe, 95 % IS a hodnota p boli všetky založené na modeli ANOVA s faktormi zohľadňujúcimi liečbu, rozvrstvenie východiskového zakrivenia penisu a ich interakciu a používali dosadenie posledných dostupných hodnôt (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) v populácii so zmeneným liečebným zámerom (*modified Intent-To-Treat*, mITT). Populácia mITT bola definovaná ako všetci randomizovaní pacienti, ktorí mali meraním potvrdené deformačné zakrivenie penisu aj vyhodnotenie dotazníka PDQ na začiatku liečby a v najmenej jednom následnom časovom bode.

^b Hodnota $p < 0,05$.

Xiapex nesúvisel v klinických skúšaníach pri liečbe Peyroniého choroby so skrátením dĺžky penisu.

Otvorená štúdia 3. fázy, AUX-CC-806, hodnotila bezpečnosť a účinnosť Xiapexu. Kritériá pre zaradenie a nezaradenie do štúdie, ako aj plán liečby a súbežné primárne koncové ukazovatele účinnosti boli rovnaké ako v pivotných štúdiách AUX-CC-803 a AUX-CC-804. Pacienti však boli sledovaní až 36 týždňov. Celkovo bolo do štúdie zaradených a Xiapexom liečených 189 pacientov. Všetci pacienti sa zúčastnili na štúdii AUX-CC-803 alebo AUX-CC-804, v ktorej dostávali placebo, a štúdiu dokončili.

Medián veku pacientov zahrnutých do štúdie bol 60 rokov, v rozmedzí od 33 do 77 rokov. Medián dĺžky ochorenia bol 4,9 rokov (rozmedzie 2,0 až 27,9 rokov). Erektálna dysfunkcia bola hlásená u 52,9 % pacientov, pričom 27,5 % hlásilo predchádzajúce poranenie penisu.

V tabuľkách 11 – 12 sú uvedené výsledky súbežných primárnych koncových ukazovateľov účinnosti meraných v otvorenej štúdii 3. fázy AUX-CC-806.

Tabuľka 11. Priemerná percentuálna zmena deformačného zakrivenia v 36. týždni oproti východiskovému stavu (LOCF) (populácia mITT*) – štúdia AUX-CC-806

	Xiapex N = 126
Východisková hodnota priemerná hodnota (SD) min., max.	46,9 (12,00) 30; 85
36. týždeň (LOCF) priemerná hodnota (SD) min., max.	29,9 (15,56) 0; 80
% zmena oproti východiskovému stavu priemerná hodnota (SD) min., max. 95 % IS priemeru **	-36,3 (30,72) -100; 100 -41,6; -30,9

*Populácia mITT bola definovaná ako všetci randomizovaní pacienti, ktorí mali meraním potvrdené deformačné zakrivenie penisu aj vyhodnotenie dotazníka PDQ na začiatku liečby a v najmenej jednom následnom časovom bode.

**Na základe 95 % IS priemernej hodnoty s vylúčením nuly bola percentuálna zmena oproti východiskovému stavu považovaná za štatisticky významnú.

Tabuľka 12. Priemerná zmena skóre ťažkostí spôsobených Peyroniého chorobou od východiskového stavu do 36. týždňa (LOCF) (populácia mITT*) – štúdia AUX-CC-806

	Xiapex N = 126
Východisková hodnota priemerná hodnota (SD) min., max.	6,3 (3,60) 1; 15
36. týždeň (LOCF) priemerná hodnota (SD) min., max.	3,9 (3,65) 0; 16
Zmena oproti východiskovému stavu priemerná hodnota (SD) min., max. 95 % IS priemeru **	-2,4 (3,34) -12; 7 -3,0; -1,8

*Populácia mITT bola definovaná ako všetci randomizovaní pacienti, ktorí mali meraním potvrdené deformačné zakrivenie penisu aj vyhodnotenie dotazníka PDQ na začiatku liečby a v najmenej jednom následnom časovom bode.

**Na základe 95 % IS priemernej hodnoty s vylúčením nuly bola priemerná zmena oproti východiskovému stavu považovaná za štatisticky významnú.

V rámci výskumnej analýzy vyplnili na skriningovej návšteve a v 36. týždni sexuálne partnerky dva dotazníky: dotazník PDQ pre sexuálne partnerky (adaptácia oblastí ťažkostí spôsobených Peyroniého chorobou a psychologických príznakov dotazníka PDQ pre mužov, rozsah skóre 0 – 12) a index ženských sexuálnych funkcií (*Female Sexual Function Index*, FSFI, rozsah stupnice 2 – 36, pričom vyššie skóre predstavuje lepšie sexuálne funkcie). Na štúdiu sa zúčastnilo spolu 30 partneriek. Na začiatku liečby bolo priemerné (SD) skóre dotazníka PDQ pre ženy na úrovni 4,7 (3,61) a v 36. týždni 2,7 (3,06), t. j. zmena oproti východiskovému stavu na úrovni -2,0. Priemerné (SD) skóre dotazníka FSFI bolo na začiatku liečby 20,56 (10,08) a v 36. týždni 26,72 (7,73), čo je zmena oproti východiskovému stavu na úrovni 7,54.

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť

Uskutočnila sa neliečebná, dlhodobá sledovacia štúdia fázy 4 (AUX-CC-810) na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti do 5 rokov po počiatočnom injekčnom podaní Xiapexu v pivotných 12-mesačných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 alebo 9-mesačných,

otvorených štúdiách fázy 3. Do konca 5-ročného obdobia sledovania (tabuľka 13) preukázali pacienti zlepšenie v zakrivení penisu a v dotazníku ťažkostí PDQ v porovnaní s poslednými pozorovanými hodnotami predchádzajúcich štúdií fázy 3. Nedošlo k žiadnym zmenám v skóre medzinárodného indexu erektilnej funkcie (International Index of Erectile Function, IIEF). Počas 5-ročného obdobia sledovania sa neidentifikovali žiadne nové bezpečnostné signály.

Tabuľka 13: Variabilné hodnoty dlhodobej účinnosti – štúdia AUX-CC-810

	Východisková hodnota ^a	Referenčná hodnota ^b	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Zakrivenie* (stupne)	N = 247	N = 247	N = 51	N = 43	N = 225	N = 180
Priemerná hodnota±SD	51,8±15,04	31,0±16,10	25,8±12,99	25,2±13,31	29,1±17,21	27,0±16,13
Medián	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
Ťažkosti podľa PDQ**	N = 183	N = 183	N = 34	N = 29	N = 154	N = 123
Priemerná hodnota±SD	6,5±3,47	3,4±3,30	3,2±3,30	2,7±2,84	2,5±3,01	2,4±2,89
Medián	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
Erektilná funkcia podľa IIEF**	N = 181	N = 183	N = 37	N = 31	N = 167	N = 134
Priemerná hodnota±SD	23,2±6,47	24,9±6,12	22,9±7,70	22,9±8,13	23,3±7,54	23,6±7,48
Medián	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 Východisková hodnota bola definovaná ako posledné pozorovanie pred prvým injekčným podaním Xiapexu v predchádzajúcej štúdii fázy 3 (t.j. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 alebo AUX-CC-806)

^b Referenčná hodnota bola definovaná ako posledná dostupná hodnota pozorovaná po začiatku štúdie v predchádzajúcej štúdii fázy 3 (t.j. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 alebo AUX-CC-806)

* Poznámka: 29 pacientov bolo vylúčených z tejto analýzy. 9 pacientov dostalo komerčne dostupný Xiapex, 2 pacienti mali počas neliečebnej štúdie (AUX-CC-810) penilný implantát a 18 pacientov predtým podstúpilo chirurgický zákrok kvôli Peyronieho chorobe.

** Poznámka: 22 pacientov bolo vylúčených z tejto analýzy. 9 pacientov dostalo komerčne dostupný Xiapex, 1 pacient mal počas neliečebnej štúdie (AUX-CC-810) penilný implantát a 12 pacientov predtým podstúpilo chirurgický zákrok kvôli Peyronieho chorobe.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Xiapexom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe Peyronieho choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní buď jednorazovej dávky 0,58 mg Xiapexu 16 pacientom s Dupuytrenovou kontraktúrou, alebo dvoch súbežných injekcií 0,58 mg Xiapexu do rovnakej ruky u 12 pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou sa v rozmedzí 5 minút až 30 dní po podaní injekcie nezistili žiadne kvantitatívne merateľné hladiny Xiapexu v plazme.

Po každom z dvoch intraléziových podaní Xiapexu 0,58 mg do plaku v penise s odstupom 24 hodín u 19 pacientov s Peyronieho chorobou boli plazmatické hladiny AUX-I a AUX-II u pacientov s merateľnými hladinami (82 % pre AUX-I a 40 % pre AUX-II) minimálne a krátkodobé. Maximálne individuálne plazmatické koncentrácie AUX-I a AUX-II boli < 29 ng/ml a < 71 ng/ml, v uvedenom poradí. Všetky plazmatické hladiny boli pod merateľnými limitmi do 30 minút po podaní. Nezistil sa žiadny dôkaz akumulácie po dvoch sekvenčných injekciách Xiapexu podaných s odstupom 24 hodín. Žiaden pacient nemal 15 minút po modelovaní plaku na 3. deň (t. j. 24 hodín po 2. injekcii na 2. deň) merateľné plazmatické hladiny.

Distribúcia

Doteraz sa v klinických štúdiách uskutočnených s Xiapexom podaným vo forme lokálnej injekcie do Dupuytrenovho pruhu alebo do Peyronieho plaku nezaznamenal žiadny dôkaz o systémovej toxicite.

Biotransformácia

Keďže Xiapex nie je substrátom pre cytochróm P450 alebo iné enzymatické dráhy metabolizujúce lieky a keďže sa neočakávajú žiadne aktívne metabolity, neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na metabolizmus.

Eliminácia

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie zamerané na elimináciu. Po jednorazovom injekčnom podaní Xiapexu nedochádza u pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou ku žiadnej merateľnej systémovej expozícii Xiapexu a iba k minimálnej a krátkodobej systémovej expozícii u pacientov s Peyronieho chorobou.

Osobitná populácia

Nie je potrebná úprava dávky v žiadnej osobitnej skupine pacientov, napr. u starších pacientov, pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, ani podľa pohlavia alebo rasy.

Pediatrická populácia

Xiapex sa neskúmal u detí a dospievajúcich vo veku 0 – 18 rokov, a preto nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

V štúdiu vo fáze jednodávkového vnútropenisového podávania alebo vo fáze 61-dňového opakovaného vnútropenisového podávania (3-krát týždenne každé 3 týždne po dobu 3 cyklov) kolagenázy *Clostridium histolyticum* psom pri expozíciách na úrovni až do maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí na báze mg/m² sa nezistil žiadny dôkaz systémovej toxicity.

Reprodukčná toxicita

Keď sa Xiapex každý druhý deň podával intravenózne samčekom a samicám potkanov pred párením, počas párenia a zahniezdenia vajíčka, neboli pri intravenózných dávkach do 0,13 mg/dávka (približne 11-krát vyšších ako ľudská dávka po prepočítaní na mg/m²) zaznamenané žiadne vplyvy na pohlavný cyklus, prechod cez vajíčkovody, zahniezdenie vajíčka, vývin pred zahniezdením vajíčka a/alebo libido, ako ani na dozrievanie spermií v nadsemenníkoch. U potkanov sa nevyskytli žiadne nežiaduce reakcie, pokiaľ ide o včasný embryonálny vývin (čo znamená, že neexistuje dôkaz o teratogenite) potkanov. V tejto štúdiu sa pri žiadnej dávke nepozorovala systémová toxicita.

Mutagenita

Kolagenáza *Clostridium histolyticum* nebola pri teste *Salmonella typhimurium* (AMES test) mutagénna a nebola klastogénna ani v *in vivo* teste mikrojadier myší a ani v *in vitro* teste chromozómovej aberácie ľudských lymfocytov.

Karcinogenosť

S Xiapexom sa nevykonali žiadne štandardné dvojročné bioanalýzy na hlodavcoch. Karcinogénne riziko preto nie je známe.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

sacharóza

trometamol

kyselina chlorovodíková 2,4 % w/w (na úpravu pH)

Rozpúšťadlo

dihydrát chloridu vápenatého

chlorid sodný

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po rekonštitúcii sa odporúča okamžité použitie. Rekonštituovaný Xiapex sa môže pred podaním uchovávať pri izbovej teplote (20 °C - 25 °C) až jednu hodinu alebo v chladničke pri teplote 2 °C - 8 °C až 4 hodiny. Ak sa uchováva v chladničke, približne 15 minút pred použitím sa musí rekonštituovaný roztok z chladničky vybrať, aby opäť dosiahol izbovú teplotu (20 °C - 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok Xiapexu sa dodáva v injekčných liekovkách z číreho skla (3 ml, sklo typu I) s gumovou zátkou, hliníkovým uzáverom a plastovým odklápacím viečkom (z polypropylénu).

Rozpúšťadlo: 3 ml roztoku sa dodávajú v injekčnej liekovke z číreho skla (5 ml, sklo typu I) s gumovou zátkou, hliníkovým uzáverom a plastovým odklápacím viečkom (z polypropylénu).

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom a 1 injekčnú liekovku s rozpúšťadlom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na používanie a zaobchádzanie s liekom

Príprava – postup rekonštitúcie

Injekčná liekovka obsahujúca Xiapex a injekčná liekovka obsahujúca rozpúšťadlo na injekčný roztok na rekonštitúciu sa musia uchovávať v chladničke. Pred použitím sa musí injekčná liekovka obsahujúca Xiapex a injekčná liekovka obsahujúca rozpúšťadlo na roztok na rekonštitúciu vybrať z chladničky a nechať stáť pri izbovej teplote najmenej 15 minút, ale nie dlhšie ako 60 minút. Každá

injekčná liekovka Xiapexu a sterilného rozpúšťadla na rekonštitúciu sa má použiť iba na prípravu jednej injekcie. Ak sa majú liečiť počas liečebnej návštevy dva pruhy postihnutých kĺbov na rovnakej ruke, na každú rekonštitúciu a injekciu treba použiť samostatné injekčné liekovky a injekčné striekačky.

Za použitia aseptickkej techniky sa musí dodržiavať tento postup rekonštitúcie:

1. Dupuytrenova kontraktúra: kĺb, ktorý sa má liečiť (MP alebo PIP), treba potvrdiť, pretože objem rozpúšťadla potrebný na rekonštitúciu je určený druhom kĺbu (pri kĺbe PIP sa vyžaduje menší objem injekcie).
Peyronieho choroba: liečenú oblasť treba určiť a označiť chirurgickým značkovačom na penise pri erekcii.
2. Z oboch injekčných liekoviek treba odstrániť odklápacie plastové viečka. Sterilným alkoholom treba utrieť gumovú zátku a okolitý povrch injekčnej liekovky obsahujúcej Xiapex a injekčnej liekovky obsahujúcej rozpúšťadlo na rekonštitúciu (nesmú sa použiť žiadne iné antiseptiká).
3. Na rekonštitúciu sa musí použiť iba dodané rozpúšťadlo; obsahuje vápnik, ktorý je potrebný na pôsobenie Xiapexu. Použitím sterilnej injekčnej striekačky kalibrovannej po 0,01 ml treba natiahnuť príslušné množstvo dodaného rozpúšťadla tak, aby sa mohol podať nasledovný objem:

Tabuľka č. 14. Objemy potrebné na podanie

Liečená oblasť	Rozpúšťadlo potrebné na rekonštitúciu	Objem injekcie potrebný na podanie Xiapexu v dávke 0,58 mg†
Dupuytrenove MP kĺby	0,39 ml	0,25 ml
Dupuytrenove PIP kĺby	0,31 ml	0,20 ml
Peyronieho plak	0,39 ml	0,25 ml

†Všimnite si, že objem injekcie potrebný na podanie dávky 0,58 mg je menší ako celkový objem rozpúšťadla použitého pri rekonštitúcii.

4. Rozpúšťadlo treba pomaly vstrekať po stranách injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizovaný prášok Xiapexu. Injekčná liekovka obsahujúca roztok sa nemá prevracať ani pretriasť. Roztokom treba pomaly krúžiť, aby sa zabezpečilo, že sa všetok lyofilizovaný prášok rozpustil. Injekčnú striekačku a ihlu použitú na rekonštitúciu treba následne vytiahnuť a zlikvidovať.
5. Pred podaním treba roztok vizuálne skontrolovať na prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia. Zriedený roztok Xiapexu musí byť číry. Ak roztok obsahuje nejaké tuhé častice, je zakalený alebo sfarbený, nemá sa injekčne podávať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/671/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. februára 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. januára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švajčiarsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP sa predkladá:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci lekári, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať/používať Xiapex, budú primerane zaškolení na správne podanie lieku a majú skúsenosti s diagnózou a liečbou Dupuytrenovej kontraktúry a Peyronieho choroby.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii so súhlasom kompetentných autorít v členských štátoch zavedie ešte pred uvedením lieku na trh vzdelávací program pre lekárov zameraný na zabezpečenie správneho podávania injekcie za účelom minimalizácie výskytu nežiaducich udalostí súvisiacich s injekčným podaním a informovanie o očakávaných a možných rizikách spojených s liečbou.

Vzdelávací program pre lekárov má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Techniku podania injekcie a dávkovací interval.
- Správne veľkosti objemov potrebných na rekonštitúciu a injekciu s rozdielmi pri podávaní do metakarpofalangálnych (MP) a proximálnych interfalangálnych (PIP) kĺbov pre Dupuytrenovu kontraktúru a pre plak pri Peyronieho chorobe.
- Rozpoznanie a liečbu ťažkých imunitných reakcií vrátane anafylaxie.
- Informácie o riziku krvácania u pacientov s poruchami koagulácie vrátane pacientov na súbežnej antikoagulačnej liečbe.
- Informácie o možnom riziku skríženej reaktivity matricových metaloproteináz (MMP) vrátane rozvoja muskuloskeletálneho syndrómu a exacerbácie/iniciácie autoimúnnych ochorení.
- Upozornenie o nevyhnutnosti hlásenia nežiaducich udalostí vrátane chýb v medikácií.
- Potrebu informovať pacienta o prejavoch a príznakoch súvisiacich s liečbou a kedy vyhľadať pomoc u poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre používateľa.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka obsahujúca 1 injekčnú liekovku s práškom a 1 injekčnú liekovku s rozpúšťadlom

1. NÁZOV LIEKU

Xiapex 0,9 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
kolagenáza *Clostridium histolyticum*

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 0,9 mg kolagenázy *Clostridium histolyticum*.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Prášok: obsahuje sacharózu, trometamol, kyselinu chlorovodíkovú
Rozpúšťadlo: obsahuje dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, vodu na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
1 injekčná liekovka s práškom
1 injekčná liekovka s rozpúšťadlom

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na intraléziové použitie.

Pred použitím rekonštituuje s príslušným objemom.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Iba na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/671/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Xiapex štítok na injekčnej liekovke s práškom****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Xiapex 0,9 mg prášok na injekciu
kolagenáza *Clostridium histolyticum*
Intraléziové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**6. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej liekovke s rozpúšťadlom na použitie s Xiapexom

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Xiapex

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Xiapex 0,9 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok kolagenáza *Clostridium histolyticum*

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xiapex a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Xiapex
3. Ako sa používa Xiapex
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xiapex
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xiapex a na čo sa používa

Xiapex sa používa na liečbu dvoch rôznych ochorení: **Dupuytrenova kontraktúra u dospelých pacientov s hmatateľným pruhom a Peyronieho choroba u dospelých mužov.**

Dupuytrenova kontraktúra

Je to ochorenie, ktoré spôsobuje, že váš prst (prsty) sa ohýba(jú) smerom dovnútra. Toto ohnutie sa nazýva kontraktúra a je spôsobené abnormálnou (neobvyklou) tvorbou pruhu pod vašou kožou, ktorý obsahuje kolagén. Kontraktúra zapríčiňuje u mnohých ľudí významné ťažkosti pri vykonávaní každodenných činností, akými sú vedenie vozidla, potriasanie rúk, športovanie, otváranie nádob, písanie na klávesnici alebo držanie predmetov.

Peyronieho choroba

Je to stav, pri ktorom majú dospelí muži hmatateľný „plak“ a zakrivenie penisu. Táto choroba môže spôsobiť zmenu tvaru penisu pri erekcii z dôvodu nezvyčajného nahromadenia jazvového tkaniva, známeho ako plak, v elastických vláknach penisu. Tento plak môže ovplyvňovať schopnosť dosiahnuť rovnú erekciu, pretože plak sa nedokáže tak veľmi natiahnuť ako zvyšok penisu. Muži s Peyronieho chorobou môžu mať pri erekcii zakrivený alebo ohnutý penis.

Liečivo v Xiapexe je kolagenáza *Clostridium histolyticum* a táto kolagenáza sa vytvára pomocou mikroorganizmu *Clostridium histolyticum*. Xiapex vám injekčne podá do pruhu v prste/ruke alebo do plaku v penise lekár a liek pôsobí tak, že rozkladá kolagén v pruhu alebo plaku.

Pri Dupuytrenovej chorobe Xiapex rozruší kolagén tvoriaci pruh, čím úplne alebo čiastočne uvoľní kontraktúru a umožní, aby boli vaše prsty rovnejšie.

Pri Peyronieho chorobe Xiapex rozruší kolagén v plaku spôsobujúcom zakrivenie penisu pri erekcii, čím sa môže dosiahnuť rovnejšia erekcia, ktorá bola predtým zahnutá, a umožní vám to pociťovať menšie ťažkosti spôsobené týmto ochorením. Dosiahnuté zmenšenie zakrivenia sa bude medzi jednotlivými osobami líšiť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Xiapex

Xiapex vám nesmú podať

- ak ste alergický na kolagenázu *Clostridium histolyticum* alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);

- na liečbu Peyronieho choroby, ak vaša liečba plaku zahŕňa močovú rúru, cez ktorú prechádza pri močení moč.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Xiapex, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Alergické reakcie

U pacientov, ktorí dostanú Xiapex, sa môžu vyskytnúť závažné alergické reakcie, pretože obsahuje proteíny cudzie pre ľudské telo.

Ak máte po injekčnom podaní Xiapexu ktorékoľvek z týchto príznakov alergickej reakcie, kontaktujte ihneď svojho lekára:

- žihľavka
- opuch tváre
- problémy s dýchaním
- bolesť v hrudi

Po opakovanom použití Xiapexu sa nedá vylúčiť možnosť výskytu závažnej alergickej reakcie alebo vývinu muskuloskeletálneho (svalovo-kostrového) syndrómu. Príznakmi muskuloskeletálneho syndrómu môžu byť: bolesť kĺbov alebo svalov, stuhnutosť pliec, opuch ruky, zhrubnutie dlane, zhrubnutie šliach alebo tvorba uzlíkov na šľachách. Ak sa u vás vyskytnú niektoré z týchto príznakov, informujte o tom svojho lekára.

Predtým, ako dostanete tento liek, uistite sa, že váš lekár vie:

- ak ste mali v minulosti alergickú reakciu na injekčne podaný Xiapex.
- ak ste v minulosti mali problémy s normálnou zrážavosťou krvi, alebo ak užívate nejaké lieky pomáhajúce dosiahnuť normálnu zrážavosť krvi (známe ako antikoagulanciá).
- ak v súčasnosti užívate nejaké antikoagulanciá, nesmiete dostať Xiapex do 7 dní od podania poslednej dávky vášho antikoagulancia. Jedinou výnimkou je použitie kyseliny acetylsalicylovej (súčasť mnohých liekov užívaných na zabránenie zrážavosti krvi) v maximálnej dennej dávke 150 mg, ktorá sa môže užiť.

Ak sa liečite na Dupuytrenovu kontrakúru

Tento liek musí injekčne podať do kolagénového pruhu vo vašej ruke iba váš lekár. Váš lekár bude dávať pozor, aby sa vyhol injekčnému podaniu do šliach, nervov alebo ciev. Nesprávne podanie injekcie do šliach, nervov alebo ciev môže mať za následok krvácanie alebo poranenie týchto štruktúr a ich možné trvalé poškodenie. Ak je váš pruh, ktorý sa má liečiť, prirastený ku koži, existuje u vás väčšie riziko, že počas procedúry natáhovania prsta po injekčnom podaní Xiapexu sa vám roztrhne alebo sa natrhne koža.

Závažné zranenie, napr. nekróza alebo zlomenina prsta, môže spôsobiť stratu prsta alebo častí prsta. Pred vykonaním procedúry manipulácie s prstom povedzte svojmu lekárovi, ak máte nejaké ochorenie postihujúce vaše kosti, napr. osteopéniu alebo osteoporózu. Ak vás po liečbe znepokojujú zvyšujúce sa bolesti alebo príznaky v prstoch, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Ak ste v minulosti absolvovali alebo plánujete absolvovať liečbu Xiapexom v prípade ochorenia známeho ako Peyronieho choroba, povedzte to svojmu lekárovi. Tento stav ovplyvňuje dospelých mužov, ktorí majú hmatateľný „plak“ a zakrivenie penisu pri erekcii.

Ak sa liečite na Peyronieho chorobu

Tento liek smie injekčne podať do plaku vo vašom penise iba váš lekár.

Fraktúra penisu (ruptúra toporivého telesa) alebo iné závažné poranenie penisu

Podanie injekcie Xiapexu môže spôsobiť poškodenie rúrok vo vašom penise, nazývaných toporivé telesá. Po liečbe Xiapexom sa jedna z týchto rúrok môže počas erekcie zlomiť. To sa nazýva ruptúra toporivého telesa alebo fraktúra penisu.

Po liečbe Xiapexom sa môžu zlomiť aj krvné cievy vo vašom penise, čo spôsobí nahromadenie krvi pod kožou (nazýva sa to hematóm).

Príznaky fraktúry penisu (ruptúry toporivého telesa) alebo iného závažného zranenia penisu môžu zahŕňať:

- praskavý zvuk alebo pocit praskania v penise pri erekcii,
- náhla strata schopnosti udržať erekciu,
- bolesť v penise,
- fialová podliatina a opuch penisu,
- ťažkosti s močením alebo krv v moči.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky fraktúry penisu alebo závažného zranenia penisu uvedené vyššie, ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože stav môže vyžadovať chirurgický zákrok.

Nevykonávajte pohlavný styk ani žiadnu inú sexuálnu aktivitu po dobu najmenej 4 týždňov po druhej injekcii v liečebnom cykle s Xiapexom a po ustúpení akejkoľvek bolesti a opuchu, a pri opätovnom začatí vykonávania sexuálnych aktivít buďte opatrný.

Ak ste v minulosti absolvovali alebo plánujete absolvovať liečbu Xiapexom v prípade ochorenia známeho ako Dupuytrenova kontraktúra, povedzte to svojmu lekárovi. Pri tomto stave sa vytvorí v tkanive dlane ruky pruh, ktorý spôsobí, že jeden alebo viacero prstov sa ohne smerom k dlani tak, že sa nedajú narovnať.

Deti a dospievajúci

Použitie Xiapexu na liečbu Dupuytrenovej kontraktúry alebo Peyronieho choroby sa netýka detí a dospievajúcich vo veku 0 – 18 rokov.

Iné lieky a Xiapex

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. To zahŕňa lieky, ktoré pomáhajú upraviť normálne zrážanie vašej krvi (známe ako antikoagulanciá), antrachinónové deriváty alebo niektoré antibiotiká (tertracyklíny a antracyklíny/antrachinolóny) používané na liečbu infekcií. Nie sú známe žiadne interakcie medzi súbežným užívaním liekov na erektilnú dysfunkciu a liečbou Xiapexom.

Tehotenstvo a dojčenie

Dupuytrenova kontraktúra

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako vám lekár podá tento liek.

Nie sú skúsenosti s použitím Xiapexu u tehotných žien, preto sa použitie Xiapexu v tehotenstve neodporúča a liečba sa má odložiť až do ukončenia tehotenstva.

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím Xiapexu u dojčiacich žien, preto sa použitie Xiapexu počas dojčenia neodporúča.

Peyronieho choroba

Toto ochorenie sa nevyskytuje u žien.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás okamžite po injekčnom podaní Xiapexu vyskytne závrat, strata alebo zmena citlivosti a bolesť hlavy, musíte sa vyhnúť potenciálne nebezpečným činnostiam, ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov, až kým tieto účinky nepominú alebo pokiaľ to neodporučí váš lekár.

Opuch a bolesť môžu pri Dupuytrenovej chorobe zhoršiť používanie liečenej ruky.

Xiapex obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa používa Xiapex

Liečbu môžu aplikovať iba lekári, ktorí boli náležite zaškolení na správne používanie Xiapexu a majú skúsenosti s liečbou Dupuytrenovej alebo Peyronieho choroby.

Xiapex budete dostávať ako injekciu priamo do oblasti, ktorá spôsobuje ohnutie vášho prsta/penisu (intraléziová injekcia). Váš lekár vykoná všetky injekčné podania Xiapexu.

Odporúčaná dávka vášho predpísaného lieku je 0,58 mg.

Dupuytrenova kontraktúra

Celkový objem injekcie závisí od kĺbu, ktorý sa má liečiť. Váš lekár starostlivo vyberie oblasť, v ktorej je kolagénový pruh najlepšie prístupný a podá do neho injekciu.

Po podaní injekcie vám váš lekár obviaže ruku. Na jeden deň musíte pohyb liečného prsta obmedziť a nie je nezvyčajné, ak sa u niektorých pacientov prst vystrie sám. Pokiaľ vám váš lekár neodporučí, neohýbajte, ani nenatáľahujte prsty ruky, do ktorej bola podaná injekcia. Nikdy sa nesnažte sami rozrušiť pruh, do ktorého bola podaná injekcia. Ruku, do ktorej bola podaná injekcia, držte zdvihnutú čo možno najvyššie až do nasledujúceho dňa po procedúre natáľhovania prsta.

Váš lekár vás požiada, aby ste sa približne 24 – 72 hodín po podaní vašej injekcie dostavili k nemu, aby sa pokúsil natiahnuť váš prst a vyrovať ho. Po natáľhovaní vášho prsta vás lekár vybaví dlahou, ktorú budete nosiť počas spánku po dobu 4 mesiacov.

Ak na kontrolnej návšteve u vášho lekára ešte stále nebudete môcť váš prst vystrieť, možno budete potrebovať ďalšiu liečbu Xiapexom, ktorý sa môže podať približne 4 týždne po prvej liečbe. Podanie injekcie a postup natáľhovania prsta možno pri jednom pruhu vykonať až 3-krát približne v 4-týždňových intervaloch. Počas liečebnej návštevy sa môžu podať injekcie najviac do dvoch pruhov alebo dvoch postihnutých kĺbov rovnakej ruky. Ak ochorenie vyústilo do viacerých kontraktúr, ďalšie pruhy sa môžu liečiť pri ďalších liečebných návštevách s odstupom približne 4 týždňov, ktoré určí váš lekár.

Nezabudnite sa vášho lekára opýtať, kedy budete môcť po liečbe Xiapexom opäť vykonávať vaše zvyčajné každodenné činnosti. Odporúča sa, aby ste sa vyhli veľmi náročným pohybom prsta, pokiaľ nedostanete od vášho lekára ďalšie pokyny. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste niekoľkokrát denne počas niekoľkých mesiacov vykonávali rad cvikov na ohýbanie a natáľhovanie prsta. Skúsenosti z klinických štúdií s Xiapexom sú v súčasnosti obmedzené na 3 injekcie na jeden pruh a celkovo na 8 injekcií na jednu ruku.

Peyronieho choroba

Váš lekár vám podá Xiapex injekčne do plaku, ktorý spôsobuje zakrivenie vášho penisu.

- Xiapex sa podáva v rámci liečebného cyklu. V každom liečebnom cykle dostanete jednu injekciu Xiapexu a následne v iný deň druhú injekciu (1 až 3 dni neskôr).
- Po každej injekcii Xiapexu je možné obviazať penis obvazom. Váš lekár vám povie, kedy máte odstrániť obvaz.
- Jeden až tri dni po druhej injekcii Xiapexu v liečebnom cykle budete musieť znova navštíviť lekára kvôli manuálnemu postupu, ktorý pomôže natiahnuť a vyrovať váš penis. Váš lekár vám povie, kedy máte kvôli tomu znova prísť.
- Váš lekár vám ukáže, ako si môžete správnym spôsobom jemne natáľhovať a vyrovnávať penis. Ďalšie informácie, pozri časť „**Postup jemného natáľhovania penisu**“ a „**Postup jemného vyrovnávania penisu**“ na konci písomnej informácie pre používateľa.
- **Penis by ste si mali jemne natáľhovať iba vtedy, keď nemáte erekciu.** Po každom liečebnom

- cykle by ste si mali penis jemne natáľhovať 3-krát denne po dobu 6 týždňov.
- **Penis by ste si mali jemne vyrovnávať iba vtedy, ak máte erekciu bez akejkoľvek sexuálnej aktivity (spontánna erekcia).** Po každom liečebnom cykle by ste si mali penis jemne vyrovnávať 1-krát denne po dobu 6 týždňov.
- Váš lekár vám po každom liečebnom cykle povie, kedy môžete pokračovať v sexuálnej aktivite.
- Váš lekár vám tiež povie, kedy máte znova prísť, ak budú potrebné ďalšie liečebné cykly.

Skúsenosti z klinických štúdií s Xiapexom sú v súčasnosti obmedzené na štyri liečebné cykly, v ktorých možno podať do plaku spôsobujúceho zakrivenie spolu 8 injekcií.

Ak máte problémy s natáľhovaním alebo vyrovnávaním vášho penisu alebo ak máte bolesť alebo iné obavy, povedzte to okamžite svojmu lekárovi.

Ak dostanete viac Xiapexu, ako máte

Keďže tento liek vám podáva váš lekár, je veľmi nepravdepodobné, že vám bude podaná nesprávna dávka. V nepravdepodobnom prípade, že vám lekár podá vyššiu ako odporúčanú dávku, môžete zaznamenať zvýšenú závažnosť možných vedľajších účinkov uvedených v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergická reakcia

Závažná alergická reakcia bola hlásená menej často (1 prípad). Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek prejavy alebo príznaky závažnej alergickej reakcie, napr. rozšírené sčervenanie alebo vyrážky, opuch, zovreté hrdlo alebo ťažkosti s dýchaním, informujte, prosím, okamžite lekára. **Xiapex vám nesmú podať**, ak viete, že ste mali závažnú alergickú reakciu na kolagenázu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek.

Dupuytrenova kontraktúra

Väčšina vedľajších účinkov, ktoré sa vyskytli v klinických štúdiách, boli z hľadiska závažnosti mierneho až stredne ťažkého charakteru a lokalizované boli na liečenú ruku.

Pri používaní Xiapexu podávaného najviac do dvoch pruhov alebo kĺbov pri každej liečebnej návšteve sa pozorovali nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky: (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie, ako sú krvácanie, bolesť, opuch, citlivosť a podliatiny
- svrbenie v ruke
- pocit bolesti v ruke, zápästí alebo ramene
- opuchnuté alebo zväčšené žľazy v blízkosti lakťa alebo pod ramenom
- opuch ruky alebo ramena

Časté vedľajšie účinky: (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie, ako sú bolesť, teplo, opuch, prítomnosť pl'uzgierov, sčervenanie kože a/alebo kožná vyrážka
- rana na koži v mieste podania injekcie
- rana na koži, krvavý pl'uzgier
- bolestivé žľazy v blízkosti lakťov alebo pod ramenom
- opuch a bolesť kĺbov

- pocit pálenia, čiastočná strata citlivosti, pocit mravčenia alebo znecitlivenie
- závrat, bolesť hlavy, nutkanie na vracanie
- zvýšené potenie

Menej časté vedľajšie účinky: (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- roztrhnutie šľachy, poškodenie väziva
- nízky počet krvných doštičiek
- opuch očného viečka
- alergická reakcia
- chronická bolesť
- ťažkosti s končatinou, poranenie, paralýza končatiny
- chvenie/trasenie, zvýšená citlivosť na podnety
- mdloby
- vracanie, hnačka, bolesť v hornej časti brucha
- vyrážka, ekzém
- stuhnutosť, výzkanie kĺbov
- svalové kŕče, svalová slabosť, svalovo-kostrová stuhnutosť alebo ťažkosti
- pocit bolesti v slabínach, ramene, hrudnej stene alebo krku
- opuchy
- horúčka, celková bolesť, nepohodlie, vyčerpanosť, pocit horúčavy, nevoľnosť, ochorenie podobné chrípke
- neznášanlivosť chladu v liečených prstoch
- reakcie v mieste podania injekcie vrátane odlupovania kože, zmeny sfarbenia kože, infekcie, bolesti, napnutia kože, znecitlivenia, podráždenia alebo uzlíkov, chrasty, rany
- zvýšené pečňové enzýmy
- vzrušenie, porucha orientácie, podráždenosť, nepokoj, problémy so spaním
- dýchavičnosť, zvýšená pľúcna ventilácia
- zápal lymfatických uzlín (lymfadenitída), zápal lymfatických ciest (lymfangitída) vedúci k citlivej a teplej koži a začervneniu s vystúpenými okrajmi, zvyčajne sprevádzaný červenými pruhmi a zväčšenými lymfatickými uzlinami

Neznáma frekvencia vedľajších účinkov

- zlomený prst
- strata prsta alebo jeho časti

Peyronieho choroba

Fraktúra penisu (ruptúra toporivého telesa) alebo iné závažné poranenie penisu

Fraktúra penisu (ruptúra toporivého telesa) alebo iné závažné poranenie penisu sa vyskytovali menej často.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky fraktúry penisu alebo iného závažného zranenia penisu uvedené ďalej, ihneď zatelefonujte vášmu lekárovi: praskavý zvuk alebo pocit praskania v penise pri erekcii, náhla strata schopnosti udržať erekciu, bolesť v penise, fialová podliatina a opuch penisu, ťažkosti pri močení alebo krv v moči a nahromadenie krvi pod kožou v mieste podania injekcie.

Väčšina vedľajších účinkov, ktoré sa vyskytli v klinických štúdiách, boli z hľadiska závažnosti mierneho až stredne závažného charakteru a väčšina ustúpila do 2 týždňov od podania injekcie.

Pri používaní Xiapexu sa pozorovali nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- podliatina alebo opuch penisu a bolesť v penise
- nahromadenie malého množstva krvi pod kožou v mieste podania injekcie

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie, ako napríklad prítomnosť pľuzgiera, opuch, svrbenie alebo hrbol pod kožou
- bolesť v mieste podania injekcie a nad penisom
- pľuzgier alebo sčervenanie/zmena sfarbenia penisu
- svrbenie pohlavného orgánu
- bolestivá erekcia, bolestivý pohlavný styk a erektilná dysfunkcia.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- bolesť lymfatických uzlín a opuch lymfatických uzlín
- zvýšený počet bielych krviniek
- rýchly srdcový rytmus
- zvonenie v ušiach
- opuch brucha
- zápcha
- pocit horúčavy
- vyrážka v mieste podania injekcie
- horúčka
- slabosť
- zimnica
- ochorenie podobné chrípke
- výtok z pľuzgiera na penise
- citlivosť
- alergická reakcia
- plesňová infekcia kože
- infekcia
- infekcia horných dýchacích ciest
- porezaná koža
- otvorená rana
- nahromadenie krvi mimo krvnej cievy/mieška
- zranenie kĺbu
- praskavý zvuk/pocit naznačujúci traktúru penisu
- zvýšená hladina cukru v krvi
- zvýšený krvný tlak
- zadržiavanie vody
- bolesť chrbta
- bolesť a nepríjemné pocity v slabínach
- zhrubnutie v blízkosti väziva na koreni penisu
- citlivosť väziva na koreni penisu
- bolesť hlavy
- závrat
- nepríjemná chuť
- nezvyčajný pocit
- pocit pálenia
- zvýšená/znížená citlivosť na zmyslové podnety
- nezvyčajné sny
- depresia
- vyhýbanie sa pohlavnému styku
- bolestivé/zvýšené močenie
- zjazvené tkanivo v penise
- porucha penisu
- zhoršenie Peyronieho choroby
- sexuálna dysfunkcia
- sčervenanie, opuch a bolesť mieška

- nepríjemné pocity a podliatina na pohlavnom úde
- bolesť panvy
- zmenšená veľkosť penisu
- vytvorenie krvnej zrazeniny v žile penisu
- kašeľ
- malá oblasť zápalu
- nočné potenie
- vyrážky na koži penisu
- kožná vyrážka spôsobujúca sčervenanie
- porucha/podráždenie kože
- nahromadenie krvi mimo krvných ciev
- podliatina
- ochorenie lymfatických ciev
- povrchový zápal žíl

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xiapex

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Váš lekár nesmie používať tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Neuchováajte v mrazničke.

Po rekonštitúcii sa odporúča liek okamžite použiť. Rekonštituovaný Xiapex sa pred podaním môže uchovávať pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) až jednu hodinu alebo v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C až 4 hodiny. Ak sa uchováva v chladničke, musí sa z nej približne 15 minút pred použitím vybrať, aby rekonštituovaný roztok opäť dosiahol izbovú teplotu (20 °C – 25 °C).

Váš lekár nesmie Xiapex použiť, ak je zriedený roztok sfarbený alebo obsahuje nejaké tuhé častice. Roztok musí byť číry, bezfarebný a bez hrudiek alebo vločiek alebo tuhých častíc.

Váš lekár sa postará o uchovávanie, zaobchádzanie a likvidáciu Xiapexu. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xiapex obsahuje

- Liečivo je kolagenáza *Clostridium histolyticum*. Každá injekčná liekovka Xiapexu obsahuje 0,9 mg kolagenázy *Clostridium histolyticum*.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, trometamol a kyselina chlorovodíková 2,4 % w/w (na úpravu pH).
- Rozpúšťadlo obsahuje dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný a vodu na injekciu.

Ako vyzerá Xiapex a obsah balenia

Xiapex je prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok. Biely, lyofilizovaný prášok sa dodáva v 3 ml injekčnej liekovke z číreho skla typu I s gumovou zátkou, hliníkovou plombou a plastovým odklápacím viečkom.

Rozpúšťadlo, ktoré sa používa na rozpustenie prášku, je bezfarebná číra tekutina. 3 ml roztoku sa dodáva v 5 ml injekčnej liekovke z číreho skla typu I s gumovou zátkou, hliníkovou plombou a plastovým odklápacím viečkom.

Xiapex sa dodáva v balení, ktoré obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom Xiapexu a 1 injekčnú liekovku s rozpúšťadlom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Návod na použitie a zaobchádzanie s liekom

Dupuytrenova kontraktúra

1. Príprava – postup rekonštitúcie

Jednodávková injekčná liekovka obsahujúca Xiapex a jednodávková injekčná liekovka obsahujúca rozpúšťadlo na injekčný roztok na rekonštitúciu sa musia uchovávať v chladničke.

1. Pred použitím vyberte z chladničky injekčnú liekovku obsahujúcu lyofilizovaný prášok Xiapexu a injekčnú liekovku obsahujúcu rozpúšťadlo na rekonštitúciu a nechajte tieto dve injekčné liekovky odstáť pri izbovej teplote po dobu najmenej 15 minút, ale nie dlhšie ako 60 minút. Vizuálne skontrolujte injekčnú liekovku obsahujúcu Xiapex. Hrudka lyofilizovaného prášku má byť neporušená a mať bielu farbu.
2. Potvrďte kĺb, ktorý sa má liečiť (metakarpofalangálny [metacarpophalangeal, MP] alebo proximálny interfalangálny [proximal interphalangeal, PIP]), pretože objem rozpúšťadla potrebný na riedenie je určený druhom kĺbu (pri kĺbe PIP sa vyžaduje menší objem injekcie).
3. Z oboch injekčných liekoviek odstráňte odklápacie viečko a sterilným alkoholom (nesmú sa použiť žiadne iné antiseptiká) utrite gumovú zátku a okolitý povrch injekčnej liekovky obsahujúcej Xiapex a injekčnej liekovky obsahujúcej rozpúšťadlo na rekonštitúciu.
4. Na rekonštitúciu použite výhradne dodávané rozpúšťadlo. Rozpúšťadlo obsahuje vápnik, ktorý je potrebný na správne účinkovanie Xiapexu.
5. Pomocou 1 ml injekčnej striekačky s dierkami po 0,01 ml s 12- alebo 13-milimetrovou ihlou hrúbky 27 (nedodáva sa) natiahnite správny objem dodaného rozpúšťadla:
 - **0,39 ml rozpúšťadla pre pruhy postihujúce MP kĺb pri Dupuytrenovej kontraktúre,**
 - **0,31 ml rozpúšťadla pre pruhy postihujúce PIP kĺb pri Dupuytrenovej kontraktúre.**
6. Rozpúšťadlo pomaly vstrekujte po stranách injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizovaný prášok Xiapexu. Injekčnú liekovku neprevracajte a roztok nepretrepávajte. Pomaly krúžte roztokom, aby sa zabezpečilo rozpustenie všetkého lyofilizovaného prášku.
7. Rekonštituovaný roztok Xiapexu sa môže pred podaním uchovávať pri izbovej teplote (20 °C - 25 °C) najviac jednu hodinu alebo v chladničke pri teplote 2 °C - 8 °C najviac 4 hodiny. Ak sa rekonštituovaný roztok Xiapexu uchováva v chladničke, približne 15 minút pred použitím ho z nej vyberte, aby opäť dosiahol izbovú teplotu.
8. Zlikvidujte injekčnú striekačku a ihlu, použité na rekonštitúciu a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom.
9. Pri podávaní dvoch injekcií do rovnakej ruky počas liečebnej návštevy použite na druhú injekciu novú injekčnú striekačku a samostatnú injekčnú liekovku s rekonštituovaným roztokom (obsahujúcu 0,58 mg Xiapexu). Zopakujte kroky 1 až 8.

2. Určenie liečenej oblasti

1. Pred každým liečebným cyklom určite liečenú oblasť podľa nasledovného postupu: Potvrďte kĺb, ktorý sa má liečiť (metakarpofalangálny [metacarpophalangeal, MP] alebo proximálny interfalangeálny [proximal interphalangeal, PIP]), pretože objem rozpúšťadla potrebný na riedenie je určený druhom kĺbu (pri kĺbe PIP sa vyžaduje menší objem injekcie).

3. Postup pri podaní injekcie

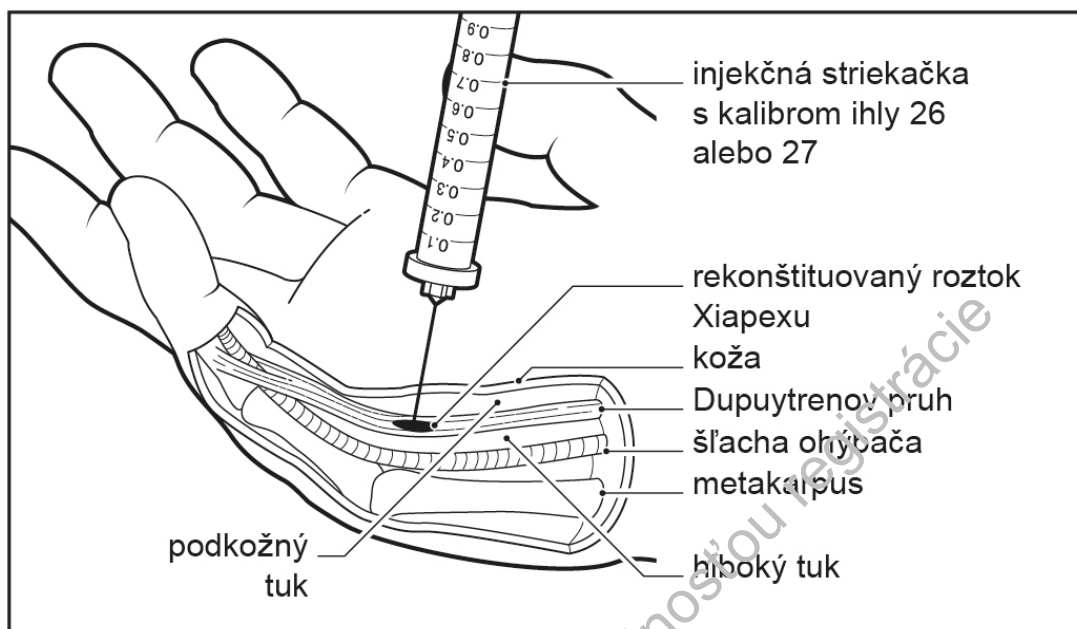
Podávanie lokálneho anestetika pred injekčným podaním Xiapexu sa neodporúča, pretože môže prekážať správne zavedeniu injekcie.

1. Rekonštituovaný roztok Xiapexu má byť číry. Pred podaním roztok vizuálne skontrolujte na prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia. Rekonštituovaný roztok nepodávajte, ak obsahuje tuhé častice, je zakalený alebo má zmenenú farbu.
2. Overte správnosť pruhu, do ktorého sa má injekcia podať. Zvoleným miestom podania injekcie musí byť oblasť, kde je sťahujúci pruh čo najviac oddelený od hlavných šliach ohýbačov a kde koža nie je celkom prirastená k pruhu.
3. Pri podávaní dvoch injekcií do rovnakej ruky počas liečebnej návštevy začnite postihnutým prstom najbližšie k laktovej strane ruky a pokračujte v radiálnom smere (napr. od malíčka k ukazováku). Pri každom prste začnite najproximálnejším postihnutým kĺbom prsta a pokračujte v distálnom smere (napríklad od MP k PIP). Pri každej injekcii postupujte podľa krokov 4 až 10.
4. Aplikujte antiseptikum v mieste podania injekcie a nechajte kožu uschnúť.
5. Použitím novej „hubless“ sterilnej injekčnej striekačky (špecifický typ striekačky určený na podanie malých objemov) s dielikmi po 0,01 ml s trvale pripevnenou 12 alebo 13 mm ihlou ihlou hrúbky 26 alebo 27 (nedodáva sa), natiahnite príslušný objem rekonštituovaného roztoku zodpovedajúci dávke Xiapexu 0,58 mg potrebný na podanie injekcie:
 - **0,25 ml rekonštituovaného Xiapexu pri pruhoch postihujúcich MP kĺb alebo**
 - **0,20 ml rekonštituovaného Xiapexu pri pruhoch postihujúcich PIP kĺb.**
6. Postupujte opatrne pri pruhoch, keďže sa nachádzajú v blízkosti PIP ohybovej oblasti. Ak sa injekcia podáva do pruhu postihujúceho PIP kĺb piateho prsta (malíčka), je potrebné dávať pozor, aby ste injekciu podali čo najbližšie k dlaňovej ryhe prsta a nezaviedli ju hlbšie ako 2 až 3 mm. V prípade PIP kĺbov nepichnite ihlu hlbšie ako 4 mm distálne od dlaňovej ryhy prsta.
7. Vašou nedominantnou rukou pevne chytíte ruku pacienta, ktorá sa bude liečiť a súčasne vyvíjajte na pruh napätie. Vašou dominantnou rukou zaveďte ihlu do pruhu a dávajte zároveň pozor, aby ste ihlu stále udržiavali vnútri pruhu. Vyhnite sa tomu, aby hrot injekčnej ihly prešiel úplne cez pruh, čím minimalizujete možnosť preniknutia injekcie s Xiapexom do iných tkanív ako do pruhu. Ak máte po zavedení ihly obavy, že sa ihla nachádza v šľache ohýbača, vyviňte v distálnom interfalangeálnom (DIP) kĺbe mierny pasívny pohyb. Ak máte podozrenie, že sa ihla dostala do šľachy, alebo ak pacient zaznamenal zmenu citlivosti, ihlu vytiahnite a premiestnite ju do pruhu. Ak sa ihla nachádza na správnom mieste, počas podávania injekcie zaznamenáte určitý odpor. Pozri nižšie uvedený obrázok č. 1, ktorý znázorňuje techniku podávania injekcie.
8. Po overení si, že je ihla do pruhu správne zavedená, podajte približne jednu tretinu dávky.
9. Ďalej pri neustálom udržiavaní ihly pod kožou vytiahnite hrot ihly z pruhu a premiestnite ho na distálnejšie miesto (približne o 2 – 3 mm nižšie) od prvej injekcie v pruhu a podajte ďalšiu tretinu dávky.

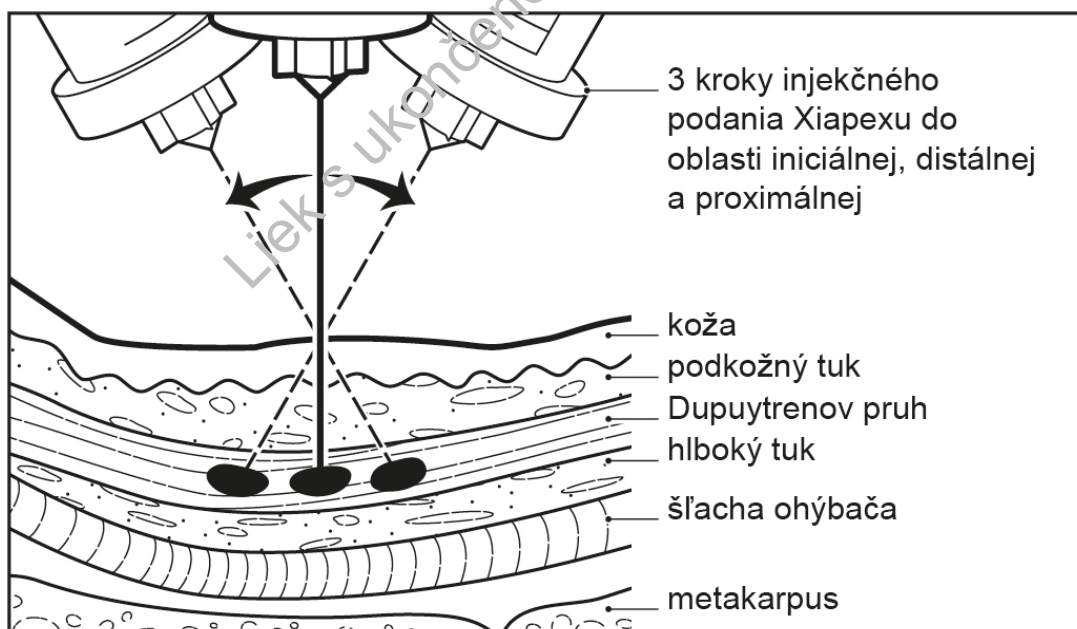
10. Opäť neustále udržiavajte ihlu pod kožou, hrot ihly vytiahnite z pruhu, premiestnite ho tretí raz proximálne od prvej injekcie (približne o 2 – 3 mm vyššie) a vstreknite poslednú časť dávky do pruhu (pozri obrázok č. 2).

Obrázky č. 1 a 2 nižšie slúžia iba na ilustráciu a nemusia predstavovať presné umiestnenie anatomických štruktúr u konkrétneho pacienta.

Obrázok č. 1: Znázornenie techniky injekčného podania.



Obrázok č. 2: Trojkrokový postup injekčného podávania Xiapexu do pruhu.



11. Liečenú ruku pacienta oviňte mäkkým, hrubým gázovým obvazom.
12. Nepoužitú časť rekonštituovaného roztoku a rozpúšťadla po podaní injekcie zlikvidujte. Neuchovávajte, nezlievajte, ani nepoužívajte žiadne injekčné liekovky obsahujúce nepoužitý rekonštituovaný roztok alebo rozpúšťadlo.

13. Pacienti majú byť poučení, aby:
- do ukončenia procedúry nat'ahovania prsta nezohýbali a nevystierali prsty na liečenej ruke, aby sa znížila extravazácia Xiapexu z pruhu.
 - sa nikdy nepokúšali sami rozrušiť pruh, do ktorého bola podaná injekcia.
 - ruku, do ktorej bola podaná injekcia, držali čo možno najvyššie až do nasledujúceho dňa po procedúre nat'ahovania prsta.
 - okamžite informovali svojho lekára, ak existuje dôkaz o výskyte príznakov infekcie (napr. horúčka, zimnica, stupňujúce sa sčervenanie alebo opuch) alebo ťažkostí pri ohýbaní prsta po ústupe opuchu (príznaky roztrhnutia šľachy).
 - sa približne 24 – 72 hodín po každej injekcii vrátili k svojmu lekárovi na vyšetrenie ruky, do ktorej bola podaná injekcia, a na možné vykonanie procedúry nat'ahovania prsta za účelom rozrušenia pruhu.

4. Procedúra nat'ahovania prsta

1. Na kontrolnej návšteve približne 24 – 72 hodín po podaní injekcie zistíte, či kontraktúra zmizla. Ak pruh kontraktúry pretrváva, vykoná sa procedúra pasívneho nat'ahovania prsta za účelom rozrušenia pruhu.
2. Ak sa liečili pruh dychov postihnutých kĺbov v jednom prste, najprv vykonajte procedúru nat'ahovania prsta pre pruh postihujúci MP kĺb a potom vykonajte túto procedúru pre pruh postihujúci PIP kĺb.
3. Počas procedúry nat'ahovania prsta sa môže v prípade potreby použiť lokálna anestézia.
4. Zatiaľ čo je zápästie pacienta v ohnutej polohe, nat'ahovaním prsta v trvaní približne 10 až 20 sekúnd vyvíjajte na pruh, do ktorého bola podaná injekcia, mierny napínací tlak. Pri pruhoch postihujúcich PIP kĺb procedúru nat'ahovania prsta vykonávajú vtedy, keď je MP kĺb v ohnutej polohe.
5. Ak prvá procedúra nat'ahovania prsta nevedie k rozrušeniu pruhu, druhý a tretí pokus sa môže vykonať v 5- až 10-minútových intervaloch. Na rozrušenie pruhu sa neodporúčajú viac ako 3 pokusy pre každý postihnutý kĺb.
6. Ak sa pruh po 3 pokusoch nat'ahovania každého pruhu nerozruší, môže sa naplánovať kontrolná návšteva približne o 4 týždne po podaní injekcie. Ak bude pruh na nasledujúcej návšteve pretrvávajúci, je možné podať ďalšiu injekciu a vykonať procedúru nat'ahovania prsta.
7. Po procedúre (procedúrach) nat'ahovania prsta a vybavení pacienta dlahou (s liečeným kĺbom v maximálnej extenzii) treba pacientov upozorniť, aby:
 - rukou, do ktorej bola podaná injekcia, nevykonávali namáhavú činnosť, pokiaľ to lekár nepovolí.
 - počas spánku po dobu 4 mesiacov nosili dlahu.
 - niekoľkokrát denne po dobu niekoľkých mesiacov vykonávali rad cvičení na ohýbanie a nat'ahovanie prsta.

Nasledujúce informácie sú určené iba pre pacientov s Peyronieho chorobou:

Postup jemného nat'ahovania penisu

Penis si jemne nat'ahujte 3-krát denne. Penis si nat'ahujte iba vtedy, keď nie je tvrdý (čiže keď je bez erekcie).

- Prstami jednej ruky uchopíte špičku penisu. Prstami druhej ruky uchopíte koreň penisu (pozri obrázok 3).
- Jemne potiahnite penis smerom od tela na jeho úplnú dĺžku a podržte ho natiahnutý po dobu 30 sekúnd.
- Uvoľnite špičku penisu a nechajte penis, aby sa vrátil na jeho normálnu dĺžku.

Obrázok 3: Znázornenie, ako si nat'ahovať penis

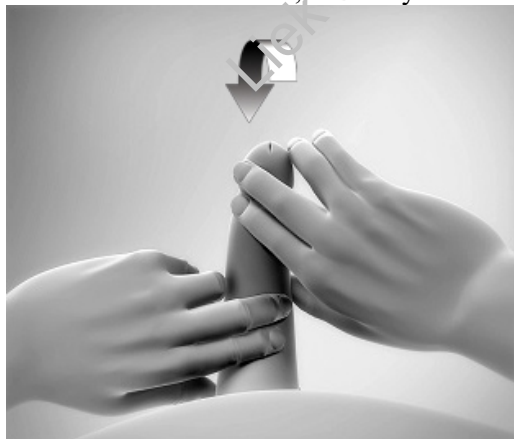


Postup jemného vyrovnávania penisu

Penis si jemne vyrovnávajte raz denne. Penis si vyrovnávajte iba vtedy, ak máte erekciu bez akejkoľvek sexuálnej aktivity (spontánna erekcia). Ohýbanie penisu by nemalo spôsobovať žiadnu bolesť ani nepríjemné pocity.

- Jednou rukou uchopíte penis. Druhou rukou jemne ohnete penis v opačnom smere zakrivenia (pozri obrázok 4). Podržte penis v tejto viac vyrovnanej polohe po dobu 30 sekúnd a potom ho uvoľnite.

Obrázok 4: Znázornenie, ako si vyrovnávať penis



Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Návod na použitie a zaobchádzanie s liekom

Peyronieho choroba

1. Príprava – postup rekonštitúcie

Jednodávková injekčná liekovka obsahujúca Xiapex a jednodávková injekčná liekovka obsahujúca rozpúšťadlo na injekčný roztok na rekonštitúciu sa musia uchovávať v chladničke.

- a) Pred použitím vyberte z chladničky injekčnú liekovku obsahujúcu lyofilizovaný prášok Xiapexu a injekčnú liekovku obsahujúcu rozpúšťadlo na rekonštitúciu a nechajte tieto dve injekčné liekovky odstáť pri izbovej teplote po dobu najmenej 15 minút, ale nie dlhšie ako 60 minút. Vizuálne skontrolujte injekčnú liekovku obsahujúcu Xiapex. Hrudka lyofilizovaného prášku má byť neporušená a mať bielu farbu.
- b) Z oboch injekčných liekoviek odstráňte odklápacie viečko a sterilným alkoholom (nesmú sa použiť žiadne iné antiseptiká) utrite gumovú zátku a okolitý povrch injekčnej liekovky obsahujúcej Xiapex a injekčnej liekovky obsahujúcej rozpúšťadlo na rekonštitúciu.
- c) Na rekonštitúciu použite výhradne dodávané rozpúšťadlo. Rozpúšťadlo obsahuje vápnik, ktorý je potrebný na správne účinkovanie Xiapexu.
- d) Pomocou 1 ml injekčnej striekačky s dielikmi po 0,01 ml s 12- alebo 13-milimetrovou ihlou hrúbky 27 (nedodáva sa) natiahnite správny objem **dodaného rozpúšťadla**:

- **0,39 ml rozpúšťadla pre plak penisu pri Peyronieho chorobe**

- e) Rozpúšťadlo pomaly vstrekuje po stranách injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizovaný prášok Xiapexu. Injekčnú liekovku neprevracajte a roztok nepretrepávajte. Pomaly krúžite roztokom, aby sa zabezpečilo rozpustenie všetkého lyofilizovaného prášku.
- f) Rekonštituovaný roztok Xiapexu sa môže pred podaním uchovávať pri izbovej teplote (20 °C - 25 °C) najviac jednu hodinu alebo v chladničke pri teplote 2 °C - 8 °C najviac 4 hodiny. Ak sa rekonštituovaný roztok Xiapexu uchováva v chladničke, približne 15 minút pred použitím ho z nej vyberte, aby opäť dosiahol izbovú teplotu.
- g) Zlikvidujte injekčnú striekačku a ihlu použité na rekonštitúciu a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom.

2. Určenie liečenej oblasti

- a) Pred každým liečebným cyklom určite liečenú oblasť podľa nasledovného postupu:
 - Vyvolajte erekciu penisu.
 - Lokalizujte plak v bode maximálneho zakrivenia (v mieste ložiska) v ohybe penisu.
 - Označte tento bod chirurgickým značkovačom. To označuje cieľovú oblasť v plaku na podanie Xiapexu.

3. Postup pri podaní injekcie

- a) Rekonštituovaný roztok Xiapexu má byť číry. Pred podaním roztok vizuálne skontrolujte na prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia. Rekonštituovaný roztok nepodávajte, ak obsahuje tuhé častice, je zakalený alebo má zmenenú farbu.
- b) Aplikujte antiseptikum v mieste podania injekcie a nechajte kožu uschnúť.

- c) V prípade potreby podajte vhodné lokálne anestetikum.
- d) Použitím novej „hubless“ injekčnej striekačky s dielikmi po 0,01 ml a s trvalo pripevnenou 12- alebo 13-milimetrovou ihlou hrúbky 27 (nedodáva sa) natiahnite objem 0,25 ml **rekonštituovaného roztoku (obsahujúceho 0,58 mg Xiapexu).**
- e) Penis má byť pred injekčným podaním Xiapexu v ochabnutom state. Umiestnite špičku ihly na bok cieľového plaku tak, aby bola zarovnaná s bodom maximálnej konkávnosti. Orientujte ihlu tak, aby vstupovala do plaku z boku, NIE nadol ani kolmo smerom ku corpora cavernosum.
- f) Vpichnite a zaveďte ihlu naprieč šírkou plaku smerom k jeho opačnej strane tak, aby ste ho neprepichli úplne celý. Správnu polohu ihly otestujte a potvrdte dôkladným sledovaním odporu voči minimálnemu stlačeniu piesta injekčnej striekačky.
- g) Keď je špička ihly umiestnená v plaku, začnite injekčné podávanie, pričom udržiavaním stabilného tlaku pomaly vstrekujte liek do plaku. Ihlu pomaly vyťahujte, aby sa aplikovala celá dávka pozdĺž dráhy ihly v plaku. Pre plaky so šírkou iba niekoľko milimetrov môže byť vzdialenosť vyťahovania injekčnej striekačky veľmi minimálna. Cieľom je vždy aplikovať celú dávku výhradne do plaku.
- h) Po úplnom vytiahnutí ihly mierne zatlačte na miesto podania injekcie. Podľa potreby aplikujte obväz.
- i) Nepoužitú časť rekonštituovaného roztoku a rozpúšťadla po podaní každej injekcie zlikvidujte. Neuchovávajte, nezlievajte ani nepoužívajte žiadne injekčné liekovky obsahujúce nepoužitý rekonštituovaný roztok alebo rozpúšťadlo.
- j) Druhá injekcia každého liečebného cyklu sa má podať s odstupom približne 2 až 3 mm od prvej injekcie.

4. Procedúra modelovania penisu

Modelovanie penisu pomáha zmierniť deformačné zakrivenie a vyrovnať telo penisu. Pri kontrolnej návšteve 1 až 3 dni po druhej injekcii v každom liečebnom cykle vykonajte procedúru modelovania penisu (podľa popisu nižšie) na ochabnutom penise s cieľom natiahnuť a predĺžiť plak, ktorý Xiapex rozrušil:

- V prípade potreby podajte vhodné lokálne anestetikum.
- S nasadenými rukavicami uchopte plak alebo stvrdnutú časť ochabnutého penisu približne 1 cm proximálne a distálne od miesta podania injekcie. Vyhýbajte sa priamemu tlaku na miesto podania injekcie.
- Cieľový plak použite ako otočný bod, pričom oboma rukami aplikujte pevný, rovnomerný tlak s cieľom predĺžiť a natiahnuť plak. Cieľom je postupne vytvoriť ohýb oproti zakriveniu penisu pacienta, s natáňovaním až do vzniku stredne silného odporu. Udržujte tlak po dobu 30 sekúnd a potom ho uvoľnite.
- Po 30-sekundovej prestávke zopakujte techniku modelovania penisu a vykonajte takto spolu 3 pokusy o modelovanie, každý trvajúci 30 sekúnd.

Pacientovi sa má potom dať pokyn, aby sám vykonával modelovanie penisu doma každý deň počas 6-týždňového obdobia po návšteve lekára kvôli modelovaniu plaku penisu v každom liečebnom cykle, podľa podrobných pokynov uvedených v písomnej informácii pre používateľa.

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA <ROZHODNUTIE> O REGISTRÁCII

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (<PSUR> <PSURs>) pre kolagenázu *clostridium histolyticum* dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Preskúmanie údajov predložených v PSUR pre Xiapex pokrývajúcich obdobie od 28. februára 2018 do 27. februára 2019 odhalilo hlásenia po uvedení na trh a z literatúry týkajúce sa prípadov nekrózy a/alebo amputácie prstov a zlomenín prstov u pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou liečených kolagenázou *clostridium histolyticum*. Vzhľadom na hodnovernosť mechanizmu kolagenázy *clostridium histolyticum* a následný postup manipulácie u pacientov s Dupuytrenovou kontraktúrou sa PRAC domnieva, že informácie o lieku Xiapex sa majú aktualizovať tak, aby obsahovali varovanie týkajúce sa nekrózy prstov, ktorá v niektorých prípadoch vedie k amputácii prstov, a varovanie týkajúce sa zlomenín prstov zahrnuté v časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku. Znížený periférny krvný obeh môže byť jedným z faktorov prispievajúcich k nekróze prstov. Pacienti so zvýšeným rizikom zlomenín, napr. pacienti s osteopéniou/osteoporózou, musia počas postupu manipulácie zachovávať osobitnú opatrnosť. Časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa aktualizuje tak, aby obsahovala nežiaduce reakcie „nekróza prsta“ a „zlomenina prsta“ s frekvenciou „neznáme“. Písomná informácia pre používateľa sa tiež príslušne aktualizuje.

Okrem toho sa PRAC na základe preskúmania hlásení prípadov po uvedení na trh týkajúcich sa zlomenín penisu u pacientov s Peyronieho chorobou domnieva, že informácie o lieku Xiapex sa majú aktualizovať tak, aby obsahovali nové znenie časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku a časti 2 písomnej informácie pre pacientov týkajúce sa zvýšenia minimálneho časového intervalu medzi injekciou a obnovením vykonávania sexuálnych aktivít na najmenej 4 týždne a zachovávaní opatrnosti pri obnovení vykonávania sexuálnych aktivít.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kolagenázu *clostridium histolyticum* je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich kolagenázu *clostridium histolyticum* je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii.