

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Xiapex 0,9 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška vsebuje 0,9 mg kolagenaze *clostridium histolyticum**

*Formulacija dveh encimov kolagenaz, ki se izražata skupaj in ju pridelajo z anaerobno fermentacijo fenotipsko izbranega seva bakterije *Clostridium histolyticum*.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

natrij, injiciran na sklep pri zdravljenju Dupuytrenove kontrakture:

metakarpofalangealni (MP) sklepi: 0,9 mg

proksimalni interfalangealni (PIP) sklepi: 0,7 mg

natrij, injiciran na plak pri zdravljenju Peyroniejeve bolezni: 0,9 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek je bel, liofiliziran prašek.

Vehikel je bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xiapex je indicirano za:

- zdravljenje Dupuytrenove kontrakture pri odraslih bolnikih z otipljivim vozličem.
- zdravljenje odraslih moških s Peyroniejevo boleznijo z otipljivim plakom in deformacijo ukrivljenosti na začetku zdravljenja vsaj 30 stopinj (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Dupuytrenova kontraktura

Zdravilo Xiapex mora dajati zdravnik, ki je ustrezno usposobljen za pravilno dajanje zdravila in ima izkušnje v diagnosticiranju in vodenju zdravljenja Dupuytrenove bolezni.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Xiapex je 0,58 mg na injekcijo v otipljiv Dupuytrenov vozlič. Volumen potrebnega vehikla in volumen rekonstituiranega zdravila, ki ga bomo dali v Dupuytrenov vozlič, je odvisen od vrste sklepa, ki ga zdravimo (za navodila glede rekonstitucije glejte poglavje 6.6, preglednico 14).

- Za vozličce, ki prizadenejo MP sklepe, za vsak odmerek uporabite volumen za injiciranje 0,25 ml.
- Za vozličce, ki prizadenejo PIP sklepe, za vsak odmerek uporabite volumen za injiciranje 0,20 ml.

Injiciranje v do dva vozliča ali dva prizadeta sklepa iste roke je možno v skladu s postopkom injiciranja med obiskom za zdravljenje. Med obiskom za zdravljenje se lahko injicirata dva otipljiva vozliča, ki prizadeneta dva sklepa, ali en otipljiv vozlič, ki prizadene dva sklepa v istem prstu na dveh mestih. Vsaka injekcija vsebuje odmerek 0,58 mg. Če je bolezen povzročila več kontraktur, je možno dodatne vozličke zdraviti ob drugih obiskih za zdravljenje s približno 4-tedenskim časovnim zamikom.

Približno 24 – 72 ur po injiciranju lahko začnete izvajati postopek iztegovanja prstov, kot bo potrebno, da boste pospešili prekinitev vozliča. Injekcija in postopek iztegovanja prstov se lahko ponovita po približno 4 tednih, če ne pride do zadovoljivega odziva. Postopek injiciranja in postopek iztegovanja prstov se sme ponoviti do trikrat na posamezni vozlič v približno 4-tedenskih intervalih. Trenutno pridobljene izkušnje iz kliničnih študij z zdravilom Xiapex se nanašajo na do 3 injekcije na posamezni vozlič in na 8 injekcij skupaj.

Peyroniejeva bolezen

Zdravilo Xiapex mora dajati zdravnik, ki je ustrezno usposobljen za pravilno dajanje zdravila in ima izkušnje v diagnosticiranju in zdravljenju uroloških bolezni pri moških. Bolniki z ukrivljenostjo penisa > 90 ° v klinične študije niso bili vključeni. Zdravljenja za to skupino zato ni mogoče priporočiti.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Xiapex je 0,58 mg na injekcijo v Peyroniejev plak. Volumen rekonstituiranega zdravila Xiapex, ki ga bomo dali v plak, je 0,25 ml (za navodila glede rekonstitucije glejte poglavje 6.6, preglednico 14). Če je prisoten več kot en plak, je treba injicirati samo v plak, ki povzroča ukrivljenost.

Postopek zdravljenja sestavljajo največ 4 cikli zdravljenja. Vsak cikel zdravljenja sestavljata dve injekciji zdravila Xiapex in en postopek modeliranja penisa. Druga injekcija zdravila Xiapex se injicira 1 do 3 dni po prvi injekciji. Postopek modeliranja penisa se opravi 1 do 3 dni po drugi injekciji vsakega cikla zdravljenja. Interval med cikli zdravljenja je približno šest tednov.

Posebne populacije

Starostniki

Ker nivo sistemske izpostavljenosti zdravilu Xiapex pri bolnikih z Dupuytrenovo kontrakturo ni merljiv in je sistemska izpostavljenost zdravilu Xiapex pri bolnikih s Peyroniejevo boleznijo minimalna in kratkotrajna, prilagajanje odmerka ni potrebno. Med starostniki in mlajšimi bolniki na splošno niso opazili razlik v varnosti ali učinkovitosti.

Okvara jeter

Ker nivo sistemske izpostavljenosti zdravilu Xiapex pri bolnikih z Dupuytrenovo kontrakturo ni merljiv in je sistemska izpostavljenost zdravilu Xiapex pri bolnikih s Peyroniejevo boleznijo minimalna in kratkotrajna, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Ker nivo sistemske izpostavljenosti zdravilu Xiapex pri bolnikih z Dupuytrenovo kontrakturo ni merljiv in je sistemska izpostavljenost zdravilu Xiapex pri bolnikih s Peyroniejevo boleznijo minimalna in kratkotrajna, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Zdravilo Xiapex ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji, stari od 0-18 let, za zdravljenje Dupuytrenove kontrakture.

Peyroniejeva bolezen se pojavlja samo pri odraslih moških bolnikih, zato zdravilo Xiapex ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji, stari od 0-18 let, za zdravljenje Peyroniejeve bolezni.

Način uporabe

Intralezijska uporaba.

Zdravilo Xiapex je treba pred intralezijsko injekcijo rekonstituirati do primerne volumna z vehiklom, ki je priložen (glejte poglavje 6.6).

Za izvlek volumna rekonstituirane raztopine je treba uporabiti brizgo za enkratno uporabo z oznakami po 0,01 ml s fiksno pritrjeno 12- ali 13-mm iglo velikosti G 27 (ni priložena). V viali bo ostala majhna količina rekonstituirane raztopine.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Dupuytrenova kontraktura

Postopek injiciranja

Dajanje lokalnih anestetikov pred injiciranjem zdravila Xiapex v Dupuytrenov vozlič se ne priporoča, saj lahko vpliva na pravilno namestitvev injekcije.

Sklep, ki ga boste zdravili (metakarpofalangealni [MP] ali proksimalni interfalar gealni [PIP]), je treba potrditi in volumen vehikla, ki je potreben za rekonstitucijo, se določi glede na vrsto sklepa (za PIP sklep je potreben manjši volumen za injiciranje). Postopek injiciranja je podrobno opisan v navodilu za uporabo in gradivu za usposabljanje zdravnika in ga je treba upoštevati.

Bolnikom je treba naročiti:

- naj pridejo na kontrolo k svojemu zdravniku približno 24 – 72 ur po injiciranju da jim bo pregledal roko in izvedel postopek iztegovanja prstov za prekinitvev vozliča,
- naj ne krčijo ali iztegujejo prstov zdravljene roke da ne bi zdravilo Xiapex uhajalo ven iz vozliča, dokler postopek iztegovanja prstov ne bo zaključen,
- naj nikoli sami ne poskušajo pretrgati injiciranega vozliča,
- naj držijo zdravljeno roko dvignjeno, kolikor je možno, do dneva po postopku iztegovanja prstov.

Postopek iztegovanja prstov

Na kontrolnem obisku približno 24 – 72 ur po injiciranju je treba preveriti, ali je kontraktura odpravljena. Če je kontraktorni vozlič še prisoten, bo napravljen postopek pasivnega iztegovanja prstov, da bi poskušali prekiniti vozlič. Po potrebi se lahko med postopkom iztegovanja prstov uporabi lokalna anestezija.

Ko je bolnikovo zapestje v skrčenem položaju, je treba izvajati zmeren raztezni pritisk na injicirani vozlič tako, da za približno 10 do 20 sekund iztegujete prst. Za vozliče, ki prizadenejo PIP sklep, izvajajte postopek iztegovanja prstov, ko je MP sklep v skrčenem položaju. Če po prvem postopku iztegovanja prstov ne pride do prekinitvev vozliča, se lahko v 5 do 10-minutnih intervalih postopek ponovi še drugič ali tretjič. Več kot 3 poskusi prekinitvev vozliča na prizadeti sklep niso priporočljivi.

Če vozlič po 3 poskusih iztegovanja ni prekinjen, se lahko približno 4 tedne po injiciranju bolnika naroči na kontrolni obisk. Če je kontraktorni vozlič na tem naknadnem obisku še prisoten, se lahko opravi dodatni postopek injiciranja in iztegovanja prstov.

Po postopku (postopkih) iztegovanja prstov in namestitvi opornice bolniku (z zdravljenim sklepom v maksimalni ekstenziji) je treba bolnikom naročiti:

- naj z roko, v katero so prejeli injekcijo, ne izvajajo napornih aktivnosti dokler se jim tega ne svetuje,
- naj nosijo opornico ponoči do 4 mesece dolgo,
- naj izvajajo serije vaj upogibanja in iztegovanja prstov večkrat dnevno več mesecev.

Peyroniejeva bolezen

Postopek injiciranja

Po želji se lahko pred injiciranjem zdravila Xiapex uporabi regionalna anestezija (blokada penisa) ali topikalna anestezija. V ključnih kliničnih študijah je blokado penisa pred injiciranjem prejelo približno 30 % bolnikov.

Mesto ciljnega predela zdravljenja v Peyroniejevem plaku se določi na točki največje vbokline (ali fokalne točke) v stanju penisa med erekcijo in se ga označi s kirurškim markerjem. Zdravilo Xiapex je treba injicirati v ciljni plak, ko je penis v mlahavem stanju. Postopek injiciranja je podrobno opisan v navodilu za uporabo in gradivu za usposabljanje zdravnika in ga je treba upoštevati.

Postopek modeliranja penisa

Modeliranje penisa pomaga ublažiti deformacijo ukrivljenosti in izravnati penis. Ob kontrolnem obisku 1 do 3 dni po drugi injekciji vsakega cikla zdravljenja mora usposobljen zdravnik opraviti postopek modeliranja penisa pri mlahavem penisu, da zdravljene plak, ki ga je zdravilo Xiapex prekinilo, razteza in podaljša. Pred modeliranjem se lahko po želji uporabi lokalni anestetik. Zdravnik naj nadene rokavice in plak ali trdi del mlahavega penisa prime približno 1 cm preksimalno in distalno na mesto injiciranja. Direktnemu pritisku na mesto injiciranja se je treba izogibati. Ciljni plak služi kot vzvodna točka, na katero se z obema rokama izvaja čvrst stalen pritisk in s tem podaljšuje in razteza plak. Cilj je, da se z raztezanjem do točke zmernega odpora postopno ustvari upognjenost, ki je nasprotna bolnikovi ukrivljenosti penisa.

Pritisk na penis je treba vzdrževati 30 sekund, nato se ga sprost in počaka 30 sekund, preden se tehnika modeliranja penisa ponovi, in sicer skupaj 3 poskusi s po 30 sekundami za vsak poskus.

Poleg ambulantnega postopka modeliranja penisa je treba bolnikom dati navodila za ustrezno tehniko za samoizvajanje aktivnosti modeliranja penisa doma, vsak dan za obdobje 6 tednov po obisku vsakega cikla zdravljenja, na katerem zdravnik opravi modeliranje plaka penisa, v skladu s podrobnimi navodili iz navodila za uporabo.

Če je deformacija ukrivljenosti po prvem, drugem ali tretjem ciklu zdravljenja manjša od 15 stopinj ali če zdravnik določi, da nadaljnje zdravljenje ni klinično indicirano, se naknadnih ciklov zdravljenja ne sme izvršiti.

Varnost več kot enega postopka zdravljenja z zdravilom Xiapex za Peyroniejevo bolezen ni znana.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravljenje Peyroniejevih plakov, ki zajemajo sečnico penisa, zaradi potencialnega tveganja za to strukturo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Alergijske reakcije

Po injiciranju zdravila Xiapex se lahko pojavijo hude alergijske reakcije in bolnike je treba opazovati 30 minut, preden zapustijo kliniko, za spremljanje morebitnih znakov ali simptomov resnih alergijskih reakcij, npr. rdečina ali izpuščaj po celem telesu, oteklina, tiščanje v žrelu ali težave pri dihanju. Bolnikom je treba naročiti, naj se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo kateri od teh znakov ali simptomov. Na voljo mora biti zdravilo za nujne primere za zdravljenje možnih alergijskih reakcij.

Iz klinične študije v obdobju trženja zdravila so poročali o anafilaktični reakciji pri bolniku, ki je bil predhodno izpostavljen zdravilu Xiapex zaradi zdravljenja Dupuytrenove kontrakturo, kar kaže na to, da se lahko po injiciranju zdravila Xiapex pojavijo hude reakcije, vključno z anafilaksijo. Pri nekaterih bolnikih z Dupuytrenovo kontrakturo so se razvila protitelesa IgE proti zdravilu v večjem deležu in z višjimi titri pri naknadnih injiciranjih zdravila Xiapex.

V dvojno slepem delu treh kliničnih študij 3. faze za Dupuytrenovo kontrakturo, ki so bile nadzorovane s placebom, je imelo 17 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xiapex, blage reakcije (npr. pruritus) po do 3 injekcijah. Incidenca pruritusa, povezanega z zdravilom Xiapex, se je pri bolnikih z Dupuytrenovo kontrakturo po več injekcijah zdravila Xiapex povečala.

V dvojno slepem delu dveh kliničnih preskušanj 3. faze za Peyroniejevo bolezen, ki sta bila nadzorovana s placebom, je imel po do 4 ciklih zdravljenja (vključno z do 8 injekcijami zdravila Xiapex) večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xiapex (4 %) lokalizirani pruritus, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (1 %). Incidenca pruritusa, povezanega z zdravilom Xiapex, je bila po vsaki injekciji podobna, ne glede na število danih injekcij.

Ruptura kite ali druge resne poškodbe na zdravljenem prstu/zdravljeni roki pri zdravljenju

Dupuytrenove kontraktуре

Zdravilo Xiapex je treba injicirati samo v Dupuytrenov vozlič. Ker zdravilo Xiapex razkraja kolagen, je treba paziti, da ga ne injiciramo v kite, živce, krvne žile ali druge strukture roke, ki vsebujejo kolagen. Injiciranje zdravila Xiapex v strukture, ki vsebujejo kolagen, utegne poškodovati te strukture in povzročiti trajno poškodbo, na primer rupturo kite ali poškodbo ligamenta. Previdnost je potrebna pri injiciranju zdravila Xiapex v kontrakcijske vozličice PIP sklepov, saj klinične študije kažejo povečano tveganje rupture kite in poškodbe ligamenta, povezane z zdravljenjem kontraktur PIP sklepov z zdravilom Xiapex. To je zlasti pomembno za vozličice PIP sklepa v petem prstu. Kadar injiciramo v vozlič PIP sklepa petega prsta, vbod z iglo ne sme biti globlji od 2 do 3 mm in mora biti oddaljen manj kot 4 mm distalno od palmarne gube. Bolnikom je treba naročiti, naj upoštevajo navodila za zdravljenje (glejte poglavje 4.2) in se takoj obrnejo na svojega zdravnika, če bodo imeli težave pri pregibanju prstov potem, ko bo oteklina splahnela (simptomi rupture kite).

Pri večini bolnikov so rupturo kite/ligamenta ali poškodbo uspešno kirurško zdravili. Zgodnja diagnoza in hitra ocenitev ter zdravljenje so pomembni, saj lahko ruptura kite/poškodba ligamenta vpliva na splošno funkcijo roke.

Bolniki z Dupuytrenovimi kontrakturami, ki se držijo kože, imajo večje tveganje za kožne spremembe na koži, ki leži nad tarčnim vozličem, kot posledica farmakoloških učinkov zdravila Xiapex in postopka iztegovanja prsta.

V obdobju trženja zdravila so po postopkih iztegovanja prstov poročali o primerih raztrganin kože, zaradi katerih je bilo treba kožo presaditi. Znake ali simptome, ki lahko kažejo na resno poškodbo zdravljenega prsta/roke po injiciranju ali obravnavi, je treba hitro oceniti, ker je morda potreben kirurški poseg. V nadzorovanem preskušanju po prihodu zdravila na trg se je pokazalo, da so po dveh sočasnih injekcijah v isto roko raztrganine kože pogostejše (glejte tudi poglavje 4.8).

Poročali so o primerih nekroze prstov, zaradi katere je bila v nekaterih primerih potrebna amputacija delov prstov. Pri teh bolnikih sta k temu lahko prispevala že obstoječa zmanjšana periferna cirkulacija, npr. Raynaudov sindrom, in uporaba adrenalina v kombinaciji z lokalnimi anestetiki (glejte tudi poglavje 4.8).

Poročali so o primerih falangealnih zlomov po postopku obravnave prstov. Pri bolnikih s krhkimi kostmi, ki bi lahko bili nagnjeni k falangealnim zlomom (npr. pri bolnikih z osteopenijo/osteoporozo), je pri izvajanju postopkov iztegovanja prstov potrebna previdnost. Če se po obravnavi razvije deformacija prsta, bolečina ali povečana oteklina, se priporoča diagnostično slikanje (glejte tudi poglavje 4.8).

Ruptura korpusa (zlom penisa) ali druge resne poškodbe penisa pri zdravljenju Peyroniejeve bolezni

Injiciranje zdravila Xiapex v strukture, ki vsebujejo kolagen, kot sta kavernozni telesi penisa, lahko povzročijo okvare teh struktur in morebitne poškodbe, kot je ruptura korpusa (zlom penisa). Zato je treba zdravilo Xiapex injicirati le v Peyroniejev plak in je potrebna previdnost, da se prepreči injiciranje v sečnico, živce, krvne žile, kavernozni telesi ali druge strukture penisa, ki vsebujejo kolagen.

O rupturi korpusa so poročali kot o resnem neželenem učinku po injiciranju zdravila Xiapex pri 5 od 1.044 bolnikov (0,5 %) v nadzorovanih in nenadzorovanih kliničnih preskušanjih pri Peyroniejevi bolezni. Pri drugih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xiapex (9 od 1.044; 0,9 %), so poročali o kombinaciji ekhimoze ali hematoma penisa, nenadni detumescenci penisa in/ali o "pokajočem" zvoku ali občutku v penisu, v teh primerih diagnoze rupture korpusa ni mogoče izključiti.

O hudem hematomu penisa kot neželenem učinku so poročali pri 39 od 1.044 bolnikov (3,7 %) v nadzorovanih in nenadzorovanih kliničnih študijah pri Peyroniejevi bolezni.

Zdravniki morajo bolniku svetovati, naj pred ponovno spolno aktivnostjo počaka vsaj 4 tedne po drugi injekciji v ciklu zdravljenja, ko se prepriča, da sta vsakršna bolečina in oteklina izginili, ter naj bo previden pri nadaljevanju spolne aktivnosti.

Znake ali simptome, ki lahko odražajo resno poškodbo penisa, je treba takoj oceniti, da se ugotovi, če je prišlo do rupture korpusa ali hudega hematoma penisa, ki lahko zahtevata kirurški poseg.

Uporaba pri bolnikih z motnjami koagulacije

Zdravilo Xiapex je treba pri bolnikih z motnjami koagulacije ali pri tistih, ki jemljejo antikoagulate, uporabljati previdno. V treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze za Dupuytrenovo kontrakturo je 73 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom Xiapex, poročalo o pojavu ekhimoze ali kontuzije in 38 % o pojavu krvavitve na mestu injiciranja. V dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze za Peyroniejevo bolezen se je pri 65,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xiapex, razvil hematoma penisa, pri 14,5 % pa se je razvila ekhimoza penisa. Učinkovitost in varnost zdravila Xiapex pri bolnikih, ki dobivajo antikoagulantna zdravila, razen do 150 mg acetilsalicilne kisline na dan, pred dajanjem zdravila Xiapex, nista znani. Uporaba zdravila Xiapex pri bolnikih, ki so dobivali antikoagulate (z izjemo do 150 mg acetilsalicilne kisline na dan) v obdobju 7 dni pred dajanjem zdravila Xiapex, ni priporočljiva.

Imunogenost

Kot pri drugih zdravilih, ki vsebujejo kakršnekoli beljakovine nehumanega izvora, lahko bolniki razvijejo protitelesa proti terapevtski beljakovini. Med kliničnimi študijami so večkrat testirali krvne vzorce bolnikov z Dupuytrenovo kontrakturo in Peyroniejevo boleznijo na prisotnost protiteles proti beljakovinskim komponentam zdravila (AUX-I in AUX-II).

V kliničnih preskušanjih Dupuytrenove kontrakture so po 30 dneh po prvem injiciranju pri 92 % bolnikov zaznali cirkulirajoča protitelesa proti AUX-I in pri 86 % bolnikov proti AUX-II. Po petih letih po začetni injekciji zdravila Xiapex je bilo 92,8 % oseb seropozitivnih za anti-AUX-I in 93,4 % oseb je bilo seropozitivnih za anti-AUX-II.

Skoraj vsi bolniki so imeli 60 dni po dveh sočasnih injiciranjih pozitivne titre za protitelesa proti AUX-I (97,9 %) in protitelesa proti AUX-II (97,5 %).

V kliničnih študijah Peyroniejeve bolezni je imelo 6 tednov po prvem ciklu zdravljenja z zdravilom Xiapex približno 75 % bolnikov protitelesa proti AUX-I in približno 55 % bolnikov je imelo protitelesa proti AUX-II. Šest tednov po osmi injekciji (četrti cikel zdravljenja) zdravila Xiapex je > 99 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xiapex, razvilo visoke titre protiteles proti AUX-I in AUX-II. Nevtralizirajoča protitelesa so bila testirana pri podskupini 70 vzorcev, izbranih kot reprezentativnih za visok in nizek titer odgovora vezavnih protiteles v 12. tednu zdravljenja. Za vsako osebo, za katero je bil izbran vzorec iz 12. tedna, so bili testirani tudi ustrezni vzorci iz 6., 18., 24. in 52. tedna, če so bili pozitivni za vezavna protitelesa. Nevtralizirajoča protitelesa proti AUX-I so odkrili pri 60 %, proti AUX-II pa pri 51,8 % testiranih bolnikov. Pet let po začetni injekciji zdravila Xiapex je bila večina oseb (> 90 %) seropozitivnih za protitelesa proti AUX-I in proti AUX-II. Poleg tega je bila ohranjena seropozitivnost za nevtralizirajoča protitelesa proti AUX-I in proti AUX-II.

Pri bolnikih, zdravljenih za ti dve indikaciji, ni bilo očitne povezave med pogostnostjo protiteles, titrov protiteles ali nevtralizirajočega statusa in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki.

Ker imajo encimi v zdravilu XIAPEX nekatera zaporedja homologna s človeškimi matričnimi metaloproteinazami (MMP), bi lahko protitelesa proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies) teoretično vplivala na človeške MMP. Varnostnih problemov v povezavi z inhibicijo endogenih MMP niso opazili, zlasti ne neželenih učinkov, ki bi nakazovali razvoj poslabšanja avtoimunskih bolezni ali razvoj mišično-skeletnih sindromov (MSS). Ker iz trenutnih varnostnih podatkov ni kliničnih dokazov o razvoju mišično-skeletnega sindroma po aplikaciji zdravila XIAPEX, možnosti za njegov razvoj ne moremo izključiti. Če bi se ta sindrom razvil, bi se pojavil progresivno in zanj bi bili značilni eden ali več naslednjih znakov in simptomov: artralgijska, mialgijska, otrdelost sklepov, otrdelost v ramenih, edem rok, palmarna fibroza in zadebelitev ali nastajanje vozličev v kitah.

Operacija po zdravljenju

Vpliv zdravljenja z zdravilom Xiapex na naknadno operacijo, če je potrebna, ni znan.

Posebna stanja/bolezni penisa, ki jih v kliničnih preskušanjih niso preučili

Zdravljenje z zdravilom Xiapex pri bolnikih s kalcificiranim plakom, ki bi lahko vplival na tehniko injiciranja, ukrivljenostjo penisa nazdol v prisotnosti ali odsotnosti hipospadiaze, trombozo dorzalne arterije in/ali vene penisa, infiltracijo benigne ali maligne tvorbe, ki povzroča ukrivljenost penisa, infiltracijo kužne snovi, kot pri *lymphogranuloma venereum*, ventralno ukrivljenostjo zaradi katerega koli razloga in izolirano deformacijo penisa v obliki peščene ure niso preučili, zato se je treba zdravljenju teh bolnikov izogniti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerki, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila Xiapex z drugimi zdravili niso izvedli. Ni merljive sistemske izpostavljenosti po enkratnem injiciranju zdravila Xiapex pri bolnikih z Dupuytrenovo kontrakturo, pri bolnikih s Peyroniejevo boleznijo pa je izpostavljenost zdravilu Xiapex le minimalna in kratkotrajna.

Klinično pomembnih razlik v incidenci neželenih učinkov po zdravljenju z zdravilom Xiapex na podlagi resnosti erektilne disfunkcije ob izhodišču ali sočasne uporabe zaviralca fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) ni bilo.

Medtem ko ni kliničnih dokazov o medsebojnem delovanju tetraciklinov, antraciklinskih/antrakinolinskih antibiotikov in derivatov antrakinona z zdravilom Xiapex, je bilo ugotovljeno, da ti derivati zavirajo razgradnjo kolagena z matrično metaloproteinazo pri farmakološko relevantnih koncentracijah *in vitro*. Uporaba zdravila Xiapex zatorej pri bolnikih, ki so 14 dni pred injekcijo zdravila Xiapex dobivali tetraciklinske antibiotike (npr. doksiciklin), ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost in plodnost

Za zdravilo Xiapex ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost, nosečnost ali razvoj zarodka/plodu (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih o vplivu na porod ali postnatalni razvoj niso bile izvedene, ker človeške farmakokinetične študije kažejo, da nivo zdravila Xiapex v sistemske cirkulaciji po injekciji v Dupuytrenov vozlič ni merljiv (glejte poglavje 5.1). Po večkratnih aplikacijah bolniki razvijejo protitelesa ADA, katerih križne reaktivnosti proti endogenim MMP, ki so vključeni v nosečnost in porod, ne moremo izključiti. Možno tveganje za ljudi glede vpliva na porod in postnatalni razvoj ni znano. Zato zdravila Xiapex ne uporabljajte v času nosečnosti in zdravljenje odložite do zaključka nosečnosti.

Peyroniejeva bolezen se pojavlja samo pri odraslih moških bolnikih, zato za uporabo pri ženskah ni relevantnih podatkov. V plazmi moških bolnikov, ki so bili primerni za ocenitev, so bile v 30 minutah

po injiciranju zdravila Xiapex v plak penisa pri bolnikih s Peyroniejevo boleznijo merljive nizke ravni zdravila Xiapex (glejte poglavje 5.2).

Dojenje

Ni znano, ali se kolagenaza *clostridium histolyticum* izloča v materino mleko. Pri dajanju zdravila Xiapex doječim ženskam je potrebna previdnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Xiapex utegne imeti pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi otekanja in bolečine, ki lahko ovirata uporabo zdravljenih rok pri Dupuytrenovi bolezni. Drugi manjši vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja strojev vključujejo omotico, parestezijo, hipestezijo in glavobol, ki so jih prav tako opisovali po injekciji zdravila Xiapex. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo morebitnim nevarnim opravilom, kot je vožnja ali uporaba strojev, dokler to ni varno oziroma dokler jim tega ne svetuje zdravnik.

4.8 Neželeni učinki

Dupuytrenova kontraktura

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki med kliničnimi študijami zdravila Xiapex (do tri enkratne injekcije zdravila Xiapex je prejelo 272 od 409 bolnikov in 775 bolnikov je prejelo dve sočasni injekciji v isto roko) so bili: reakcije na mestu aplikacije, kot na primer periferni edem (na mestu injiciranja), kontuzija (vključno z ekhimozo), krvavitev na mestu injiciranja in bolečina na mestu injiciranja. Reakcije na mestu aplikacije so bile zelo pogoste, pojavile so se pri veliki večini bolnikov, bile so večinoma blage do zmerne in so navadno izzvenele v enem do dveh tednih po injiciranju. V povezavi z zdravilom so poročali o resnih neželenih učinkih, kot so ruptura kite (6 primerov), tendinitis (1 primer), druge poškodbe ligamentov (2 primera) in sindrom sestavljene regionalne bolečine (1 primer). O anafilaktični reakciji so poročali pri bolniku, predhodno zdravljenemu z zdravilom Xiapex (1 primer).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 1 predstavlja neželene učinke, navedene po organskih sistemih in pogostnosti, po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in neznan: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnem programu, so tisti, ki so se pojavili v fazi 3 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij za zdravljenje Dupuytrenove kontrakture pri odraslih bolnikih z otipljivim vozličem (AUX-CC-857, AUX-CC-859) in v kliničnih študijah AUX-CC-864, AUX-CC-867) iz obdobja trženja za dve sočasni injekciji v isto roko.

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov v preglednici

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	Občasni	neznan
infekcije in parazitske bolezni			celulitis na mestu injiciranja limfangiitis	
bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfadenopatija	bolečina v bezgavki	trombocitopenija limfadenitis	
bolezni imunskega sistema			preobčutljivost anafilaktična reakcija	

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	Občasni	neznana
psihiatrične motnje			dezorientacija vznemirjenost nespečnost razdražljivost nemir	
bolezni živčevja		parestezija hipestezija pekoč občutek omotica glavobol	sindrom sestavljene regionalne bolečine monoplegija vazovagalna sinkopa tremor hiperestezija	
očesne bolezni			edem vek	
žilne bolezni			hematom hipotenzija	
bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja hiperventilacija	
bolezni prebavil		navzea	driska bruhanje bolečina v zgornjem delu trebuha	
bolezni kože in podkožja	pruritus ekhimoza	krvav mehur ^a mehur izpuščaj eritem hiperhidroza	eritematozni ali makularni izpuščaj ekcem oteklina obraza kožne bolezni, kot so luščenje kože, lezije, bolečina, napetost, obarvanje ali krasta	
bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v uda	artralgija tvorba pod pazduho oteklina sklepa mialgija	bolečina v prsnem košu, dimljah, vratu ali rami nelagodje ali togost mišično-skeletnega sistema, togost ali krepitacije sklepa nelagodje uda tendonitis mišični spazmi ali šibkost mišic	
motnje reprodukcije in dojk			občutljivost dojk hipertrofija dojk	

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	Občasni	neznana
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem ^c krvavitev na mestu injiciranja bolečina ali oteklina na mestu injiciranja občutljivost	bolečina v pazduhi vnetje toplota, eritem, vnetje na mestu injiciranja mehurčki ali pruritus oteklina	lokalna oteklina pireksija bolečina nelagodje utrujenost občutek vročice bolezen, podobna gripi reakcija na mestu injiciranja, splošno slabo počutje, draženje, anestezija, luščenje, vozlič ali obarvanje neprenašanje mraza na zdravljenih prstih	
preiskave			otipljiva bezgavka povečane vrednosti alanin aminotransferaze povečane vrednosti aspartat aminotransferaze zvišana telesna temperatura	
poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	kontuzija	raztrganina kože ^{a,b}	ruptura kite poškodba ligamenta poškodba uda odprta rana dehiscenca rane	nekroza prsta ^d zlom prsta ^d

- a poročano z višjo incidenco (zelo pogosti) pri bolnikih, ki so prejeli dve sočasni injekciji zdravila Xiapex, v isto roko v primerjavi z osebami, zdravljenimi z do tremi enkratnimi injekcijami v ključnih študijah 3. faze za Dupuytrenovo kontrakturo, nadzorovanih s placebom.
- b "raztrganina kože" vključuje "raztrganino na mestu injiciranja" in "raztrganino"
- c "periferni edem" vključuje "edem na mestu injiciranja" in "edem"
- d glejte tudi poglavje 4.4

Incidenca raztrganja kože (29,1 %) je bila v klinični študiji AUX-CC-867, nadzorovani z obstoječimi podatki, večja za osebe, zdravljene z dvema sočasnjima injekcijama zdravila Xiapex, v primerjavi z osebami, zdravljenimi z do tremi enkratnimi injekcijami v ključnih študijah 3. faze za Dupuytrenovo kontrakturo, nadzorovanih s placebom (CORD I in CORD II) (8,8 %). Večina raztrganin kože se je pojavila na dan obravnave. Večjo incidenco raztrganja kože je mogoče pripisati bolj močnim postopkom iztegovanja prsta pri bolnikih, ki so prejeli anestezijo v roko. V študiji AUX-CC-867 je večina (85 %) oseb prejela lokalno anestezijo pred postopkom iztegovanja prsta.

Drugih klinično pomembnih razlik med dvema sočasnjima injekcijama zdravila Xiapex v isto roko in do tremi enkratnimi injekcijami zdravila Xiapex med vrstami poročanih neželenih učinkov ni bilo (tj. večina neželenih učinkov je bilo lokalnih v zdravljeni okončini in blage do zmerne intenzivnosti).

Splošni varnostni profil je bil podoben, ne glede na čas postopka iztegovanja prstov po injiciranju (tj. 24 ur, 48 ur in ≥ 72 ur po injiciranju), med bolniki, ki so prejeli dve sočasni injekciji zdravila Xiapex v študiji AUX-CC-867.

Peyroniejeva bolezen

Povzetek varnostnega profila

Splošni varnostni profil je bil podoben v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze (832 bolnikov moškega spola, 551 bolnikov je prejelo zdravilo Xiapex) in v odprti študiji 3. faze (189 bolnikov moškega spola) pri bolnikih, ki so predhodno v nadzorovanih študijah prejeli placebo. V dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze je bilo največ neželenih učinkov lokalnih posledic na penisu in v dimljah. Večina teh posledic je bila blagih ali zmernih in največ (79 %) jih je izzvenelo v 14 dneh po injiciranju. Profil neželenih učinkov je bil podoben po vsakem injiciranju, ne glede na število danih injekcij. Najpogosteje poročani neželeni učinki zdravila (≥ 25 %) med nadzorovanimi kliničnimi študijami z zdravilom Xiapex, so bili hematomi penisa, oteklina penisa in bolečina v penisu. Zelo pogosto so poročali o hudem hematomu penisa, vključno s hudim hematonom na mestu injiciranja.

V nadzorovanih in nenadzorovanih kliničnih študijah z zdravilom Xiapex za Peyroniejevo bolezen so občasno poročali o rupturi korpusa in drugih resnih poškodbah penisa (glejte poglavje 4.4)

Pri 73/551 (13,2 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xiapex, in pri 1/281 (0,3 %) bolnikov, zdravljenih s placebom, se je v študiji 1 in 2 skupaj pojavil pokajoč zvok ali pokajoč občutek v penisu, včasih opisan kot "tleskanje" ali "pokanje", ki so ga včasih spremljali detumescentca, hematomi in/ali bolečina.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V preglednici 2 so predstavljeni neželeni učinki, naštetih po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnega programa, so tisti, ki so se zgodili v dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze.

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov v preglednici

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni
infekcijske in parazitske bolezni			glivična okužba kože okužba okužba zgornjih dihal
bolezni krvi in limfatičnega sistema			bolečina v bezgavki eozinofilija limfadenopatija
bolezni imunskega sistema			preobčutljivost na zdravilo anafilaktična reakcija*
presnovne in prehranske motnje			zastajanje tekočine
psihiatrične motnje			nenormalne sanje depresija zavrtja spolnost
bolezni živčevja			glavobol omotica disgevizija parestezija pekoč občutek hiperestezija hipoestezija

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni
ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus
srčne bolezni			tahikardija
žilne bolezni			hematom hipertenzija krvavitev limfangiopatija površinski tromboflebitis
bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			kašelj
bolezni prebavil			abdominalna distenzija zaprtost
bolezni kože in podkožja		krvav mehur obarvanje kože	eritem razjeda na penisu eritematozni izpuščaj nočno potenje kožna bolezen, vozlič, granulom, žulj, draženje ali edem motnja pigmentacije hiperpigmentacija kože
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečina v hrbtu, pubična bolečina ali bolečina v dimljah bolezen ligamenta bolečina ligamenta mišično-skeletno nelagodje
bolezni sečil			disurija nujna potreba po uriniranju
motnje reprodukcije in dojk	hematom penisa ^a , oteklina ^b , bolečina ^c ali ekhimoza ^d	mehur na penisu genitalni pruritus boleča erekcija erektalna disfunkcija disparevnija eritem penisa	adhezija penisa bolezen penisa napredovanje Peyroniejeve bolezni spolna disfunkcija eritem skrotuma genitalno nelagodje genitalna krvavitev bolečina v medenici zmanjšanje velikosti penisa tromboza vene penisa edem skrotuma bolečina skrotuma

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		mehurčki ali pruritus na mestu injiciranja lokalizirani edem vozlič suprapubična bolečina	občutek vročine reakcija ali obarvanje na mestu injiciranja pireksija oteklina astenija mrzlica cista otrdina gripi podobna bolezen edem izločanje izcedka občutljivost
preiskave			povečana glukoza v krvi zvišanje sistoličnega krvnega tlaka povišana telesna temperatura
poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		bolečina ob postopku	zlota penisa raztrganina kože odprta rana hematoma skrotuma poškodba sklepa poškodba penisa

- a Vključuje: o hematomu na mestu injiciranja in hematomu penisa so poročali z dobesednim izrazom modrica penisa ali modrica na mestu injiciranja pri 87 % bolnikov.
- b Vključuje: oteklino na mestu injiciranja, edem penisa, oteklino penisa, lokalno oteklino, oteklino skrotuma in edem na mestu injiciranja.
- c Vključuje: bolečino na mestu injiciranja, bolečino penisa in nelagodje na mestu injiciranja.
- d Vključuje: kontuzijo, ekhimoze, krvavitev penisa in krvavitev na mestu injiciranja.
- * poročano v klinični študiji iz obdobja trženja zdravila pri bolniku, ki je bil zdravilu Xiapex predhodno izpostavljen zaradi zdravljenja Dupuytrenove kontrakture.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pričakuje se, da je aplikacija zdravila Xiapex v odmerkih, ki so večji od priporočenih, povezana z povečanim številom lokalnih reakcij na mestu injiciranja. V primerih prevelikega odmerjanja je potrebno zagotoviti rutinsko podporno in simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje motenj mišično-skeletnega sistema – encimi; oznaka ATC: M09AB02

Zdravilo Xiapex je liofiliziran izdelek za parenteralno aplikacijo, ki vsebuje kolagenazo *clostridium histolyticum*, ki jo sestavljata dve kolagenazi v določenem masnem razmerju. Ti dve kolagenazi, ki jih

imenujemo AUX-I in AUX-II, sta predstavnici dveh glavnih razredov kolagenaz (razred I in razred II), ki jih izdeluje *Clostridium histolyticum*. Kot je ugotovljeno z masno spektrometrijo sta AUX-I in AUX-II enojni polipeptidni verigi, ki ju sestavlja približno 1.000 aminokislin znanega zaporedja, z molekulskimi masami 114 kDa in 113 kDa. Oba polipeptida sta očiščena s kromatografskimi koraki, ki so običajni za separacijo in izolacijo bioterapevtskih beljakovin, da nastane konsistentna, jasno opredeljena in nadzorovana mešanica dveh encimov kolagenaz.

Proces razgradnje kolagena, ki sledi aplikaciji zdravila Xiapex, je lokaliziran in ne zahteva ali vodi v merljive sistemske nivoje AUX-I in AUX-II, zato primarne farmakodinamične aktivnosti zdravila Xiapex pri preskušancih ne moremo ocenjevati in torej tovrstne študije niso bile izvedene.

Mehanizem delovanja

Kolagenaze so proteinaze, ki hidrolizirajo kolagen v fizioloških pogojih. Zdravilo Xiapex sestavlja mešanica razreda I (AUX-I) in razreda II (AUX-II) klostridijskih kolagenaz v določenem masnem razmerju. Oba razreda kolagenaz imata podobne, vendar komplementarne substratne posebnosti. Obe kolagenazi učinkovito cepita intersticijski kolagen, vendar na različnih mestih molekule; poleg tega pa imata afiniteto do različnih oblik (trojna spirala proti denaturirana ali cepljena). Te razlike utemeljujejo sposobnost obeh encimskih razredov, da razgradijo kolagen na komplementaren način. Kolagenaze razreda I (α , β , γ , in η) so produkti gena *colG* in začnejo hidrolizo kolagena blizu amino in karboksi koncev trojne spirale ter proizvajajo velike proteolitične fragmente. Nasprotno pa so kolagenaze razreda II (δ , ϵ , in ζ) produkti gena *colH*, njihova cepilna mesta se nahajajo znotraj kolagenske molekule in proizvajajo manjše kolagenske fragmente. Oba razreda kolagenaz z lahkoto hidrolizirata želatino (denaturiran kolagen) in majhne kolagenske peptide, medtem ko imajo kolagenaze razreda II večjo afiniteto za majhne kolagenske fragmente. Razred I cepi netopno trojno spiralo kolagena z večjo afiniteto kot kolagenaze razreda II. Skupaj te kolagenaze delujejo tako, da zagotovijo široko hidrolitično aktivnost proti kolagenu.

Dupuytrenova kontraktura

Injiciranje zdravila Xiapex v Dupuytrenov vozlič, ki je večinoma sestavljen iz intersticijskega kolagena tipa I in III, povzroči encimsko prekinitev vozliča.

Peyroniejeva bolezen

Znaki in simptomi Peyroniejeve bolezni so posledica kolagenskega plaka. Injiciranje zdravila Xiapex v Peyroniejev plak, ki je večinoma sestavljen iz kolagena, lahko povzroči encimsko prekinitev plaka. Po prekinitvi plaka se deformacija ukrivljenosti penisa in težave, ki jih bolniku povzroča Peyroniejeva bolezen, zmanjšajo.

Klinična učinkovitost in varnost

Dupuytrenova kontraktura

Učinkovitost zdravila Xiapex 0,58 mg je bila ovrednotena v dveh ključnih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah, CORD I (AUX-CC-857) in CORD II (AUX-CC-859), pri odraslih bolnikih z Dupuytrenovo kontrakturo. Populacijo dvojno slepe študije je sestavljalo 409 bolnikov, od katerih jih je 272 prejelo zdravilo Xiapex 0,58 mg in 137 jih je prejelo placebo. Povprečna starost je bila 63 let (razpon 33 do 89 let) in 80 % bolnikov je bilo moških. Ob vključitvi v študijo so imeli bolniki v kliničnih študijah: (1) fleksijsko kontrakturo prsta z otipljivim vozličem na vsaj enem prstu (razen na palcu) 20° do 100° v MP sklepu ali 20° do 80° v PIP sklepu in (2) pozitiven "test mize", ki je definiran kot nezmožnost hkratne postavitve prizadetega prsta (prstov) in dlani ravno na površino mize. V vozlič, ki je prizadel določen primarni sklep, so injicirali do 3 injekcije po 0,58 mg zdravila Xiapex ali placebo. Če je bilo to potrebno, je bil napravljen postopek iztegovanja prsta, približno 24 ur po injiciranju, da je bila olajšana prekinitev vozliča. Med posameznimi injekcijami je bil interval približno 4 tedne.

Primarni opazovani dogodek v vsaki študiji je bila ocena deleža bolnikov, ki so dosegli zmanjšanje kontrakture izbranega primarnega sklepa (MP ali PIP) na 5° ali manj od normale, približno 4 tedne po zadnjem injiciranju v ta sklep. Drugi opazovani dogodki so vključevali ≥ 50 % zmanjšanje stopnje kontrakture glede na izhodišče, odstotek spremembe stopnje kontrakture glede na izhodišče,

spremembo razpona gibanja glede na izhodišče, globalno oceno zadovoljnosti z zdravljenjem preskušanca in zdravnikovo globalno oceno resnosti.

Zdravilo Xiapex je pokazalo klinično pomembne koristi v primerjavi s placebom v deležu bolnikov, ki so dosegli primarni opazovan dogodek zmanjšanja kontrakture vseh zdravljenih sklepov na 5° ali manj, približno 4 tedne po zadnjem injiciranju (MP in PIP, samo MP, samo PIP). Pri bolnikih, ki so dosegli kontrakturo izbranih sklepov 5° ali manj, je bilo povprečno število injekcij, ki so bile potrebne za doseganje tega stanja, 1,5 v obeh študijah. Zdravilo Xiapex je pokazalo tudi klinično pomembne koristi v primerjavi s placebom pri zmanjšanju stopnje kontrakture in zvečanju razpona gibanja glede na izhodišče za vse zdravljene sklepe (MP in PIP, samo MP, samo PIP), kot tudi pri globalni oceni zadovoljnosti z zdravljenjem preskušanca.

V preglednici 3 so navedene demografske in osnovne značilnosti študijske populacije, preglednici 4-5 pa prikazujeta rezultate glavnih opazovanih dogodkov učinkovitosti, merjenih v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah CORD I (AUX-CC-857) in CORD II (AUX-CC-859).

Preglednica 3.
Demografske in osnovne značilnosti
Faza 3 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij (CORD I, CORD II)

SPREMENLJIVKA	Xiapex (n = 249)	placebo (n = 125)
starost (leta) povprečje	62,7	64,2
starostna kategorija (leta), 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)
spol, n (%)		
moški	210 (84,3)	91 (72,8)
ženski	39 (15,7)	34 (27,2)
družinska anamneza Dupuytrenove bolezni, n (%)		
da	107 (43,0)	62 (49,6)
ne	142 (57,0)	63 (50,4)
zdravnikova ocena stopnje resnosti ob izhodišču		
blaga	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
zmerna	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
huda	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
ni podatka	2 (0,8 %)	-

Opomba: vključuje vse bolnike, ki so prejeli vsaj eno injekcijo dvojno slepega zdravila v kliničnem preskušanju (Xiapex 0,58 mg ali placebo).

¹ Ni bilo uporabljeno za izračun zdravnikove ocene stopnje resnosti ob izhodišču – uporabljen je bil dejanski imenovalec n = 247.

Preglednica 4.
Delež bolnikov, ki so dosegli zmanjšanje kontrakture na 5° ali manj
(zadnje injiciranje)

ZDRAVLJENI PRIMARNI SKLEPI	CORD I		CORD II	
	Xiapex	placebo	Xiapex	placebo
vsi sklepi	n = 203^c	n = 103^c	n = 45	n = 21
p-vrednost	64,0 % < 0,001	6,8 % -	44,4 % < 0,001	4,8 % -
MP sklepi^a	n = 133	n = 69	n = 20	n = 11
p-vrednost	76,7 % < 0,001	7,2 % -	65,0 % 0,003	9,1 % -
PIP sklepi^b	n = 70	n = 34	n = 25	n = 10
p-vrednost	40,0 % < 0,001	5,9 % -	28,0 % 0,069	0,0 % -

^a metakarpofalangealni sklep; ^b proksimalni interfalangealni sklep; ^c 2 primarna sklepa sta bila izključena iz analize učinkovitosti (1 sklep iz placebo skupine ni bil ocenjen in 1 sklep iz skupine, zdravljene z zdravilom Xiapex, je imel izhodiščno kontrakturo pred zdravljenjem 0 stopinj).

Preglednica 5.
Povprečno zvečanje razpona gibanja glede na izhodišče
(zadnje injiciranje)

ZDRAVLJENI PRIMARNI SKLEPI	CORD I		CORD II	
	Xiapex	placebo	Xiapex	placebo
vsi sklepi	n = 203^c	n = 103^c	n = 45	n = 21
povprečno izhodišče (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
povprečna končna vrednost (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
povprečno zvečanje (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
MP sklepi^a	n = 133	n = 69	n = 20	n = 11
povprečno izhodišče (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
povprečna končna vrednost (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
povprečno zvečanje (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
PIP sklepi^b	n = 70	n = 34	n = 25	n = 10
povprečno izhodišče (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
povprečna končna vrednost (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
povprečno zvečanje (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a metakarpofalangealni sklep; ^b proksimalni interfalangealni sklep; ^c 2 primarna sklepa sta bila izključena iz analize učinkovitosti (1 sklep iz placebo skupine ni bil ocenjen in 1 sklep iz skupine, zdravljene z zdravilom Xiapex, je imel izhodiščno kontrakturo pred zdravljenjem 0 stopinj).

Vse p-vrednosti < 0,001 za vse primerjave med zdravilom Xiapex in placebom, razen za sklepe PIP v študiji CORD II, ki zaradi hierarhičnega testnega postopka ni bil primeren za statistično testiranje.

Zdravnikova ocena spremembe resnosti kontrakture je bila poročana kot zelo izboljšano stanje ali precej izboljšano stanje v 86 % in 80 % preskušancev v skupini z zdravilom Xiapex v primerjavi s 3 % in 5 % preskušancev v skupini placebo za študiji CORD I in CORD II ($p < 0,001$). Na osnovi globalne ocene zadovoljnosti z zdravljenjem je več kot 85 % preskušancev v študijah CORD I in CORD II poročalo, da so bodisi precej zadovoljni bodisi zelo zadovoljni s svojim zdravljenjem z zdravilom Xiapex v primerjavi s približno 30 %, zdravljenih s placebom ($p < 0,001$). Večje zadovoljstvo bolnikov je koreliralo z izboljšanim razponom gibanja ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Zdravljenje z dvema sočasna injekcijama

Dajanje dveh sočasni injekcij zdravila Xiapex v Dupuytrenove vozličke v isto roko so ocenili v klinični študiji AUX-CC-867, z obstoječimi podatki nadzorovanem, odprtem multicentričnem preskušanju s 715 odraslimi osebami (1.450 injekcij zdravila Xiapex) z Dupuytrenovo kontrakturo. Postopke iztegovanja prstov so opravili približno 24 do 72 ur po injiciranju.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila popravljena fleksijska kontraktura v podskupini zdravljenega para sklepov. Značilno povprečno izboljšanje (74,4 %) od izhodišča do 31. dne so na splošno opazili v popravljene fleksijski kontrakturi po dajanju dveh sočasni injekcij zdravila Xiapex 0,58 mg (ena injekcija na sklep) v isto roko, glejte preglednico 6.

Izboljšanje so opazili ne glede na vrsto sklepa ali vpletenost prsta (razpon: 60,5 % do 83,9 %).

Izboljšanje skupne popravljene fleksijske kontrakture so opazili tudi ne glede na čas iztegovanja prsta, 24, 48 oz. 72 ur po injekciji, s povprečnim izboljšanjem 31. dne za 75,2 %, 74,8 % oz. 72,4 %.

Izboljšanje od izhodišča so opazili tudi v razponu gibanja na 31. dan za vse podskupine zdravljenih parov sklepov, glejte preglednico 6.

Preglednica 6.

Skupna popravljena fleksijska kontraktura in razpon gibanja po dajanju dveh sočasni injekcij zdravila Xiapex 0,58 mg v isto roko, populacija mITT, študija AUX-CC-867 (prvi cikel zdravljenja)

	Isti prst, 1 MP, 1 PIP (n = 350)	Različna prsta, oba MP (n = 244)	Različna prsta, oba PIP (n = 72)	Različna prsta, 1 MP, 1 PIP (n = 58)	Skupaj (n = 724)
Skupaj PFK (°)					
izhodišče, povprečje (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
31. dan, povprečje (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
sprememba, povprečje (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
sprememba v %, povprečje (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Skupaj RG (°)					
izhodišče, povprečje (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
31. dan, povprečje (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
sprememba, povprečje (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

PFK = popravljena fleksijska kontraktura

RG = razpon gibanja

Klinični uspeh (zmanjšanje kontrakture do $\leq 5^\circ$ v 30 dneh) po dveh sočasni injekcijah zdravila Xiapex (ena na sklep) v isto roko so dosegli za večino MP sklepov (64,6 %), v primerjavi z 28,6 % PIP sklepov po enkratni injekciji na prizadeti sklep. Čas iztegovanja prsta po injiciranju ni vplival na stopnjo kliničnega uspeha za MP ali PIP sklepe. Klinično pomembno izboljšanje funkcije roke, določeno po lestvici URAM (Unite' Rhumatologique des Affections de la Main), so opazili na 31. dan (-11,3) in 61. dan (-12,3).

Dolgoročna učinkovitost in varnost

Izvedli so dolgoročno študijo 2-letnega do 5-letnega spremljanja brez zdravljenja (AUX-CC-860) za ocenitev ponovitev kontrakture in dolgoročne varnosti oseb, ki so prejeli do 8 enkratni injekcij zdravila Xiapex 0,58 mg v predhodni odprti študiji 3. faze ali dvojno slepi študiji z odprtim podaljšanjem. Novih signalov o varnosti pri osebah, ki so jih spremljali 5 let po začetni injekciji zdravila Xiapex v predhodni klinični študiji, niso ugotovili. Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali v dolgoročnem obdobju spremljanja, ni bilo resnih in so bili po intenzivnosti blagi ali zmerni ter nepovezani z lokalnim apliciranjem zdravila Xiapex. Ti podatki podpirajo dolgoročni varnostni profil zdravila Xiapex in potrjujejo, da v 5-letnem obdobju spremljanja niso ugotovili novih tveganj, povezanih z varnostjo.

Ponovitev je bila ocenjevana v uspešno zdravljenih sklepih (tj. osebe so imele zmanjšanje kontrakture na 5° ali manj na 30. dan ocenitve po zadnji injekciji zdravila Xiapex v predhodni študiji) in je bila definirana kot zvečanje kontrakture sklepa na vsaj 20° v prisotnosti otipljivega vozliča, ali pa je bil na sklepu opravljen zdravniški ali operativni poseg, primarno za korekturo nove ali poslabšane Dupuytrenove kontrakture v tem sklepu. Podatki o dolgoročnem deležu ponovitve po uspešnem zdravljenju z zdravilom XIAPEX so na voljo v preglednici 7.

Preglednica 7.
Dolgoročni delež ponovitve za sklepe, uspešno zdravljene z zdravilom XIAPEX

Interval spremljanja (dni)	N (%) sklepov za vsak interval ^a	N (%) sklepov s ponovitvijo za vsak interval ^b	Skupna nominalna ponovitev glede na vrsto sklepa (%)		Delež skupne nominalne ponovitve (%) ^c	Nominalna sprememba deleža ponovitve v primerjavi s prejšnjim letom (%)
			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
731–1.095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1.096–1.460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1.461–1.825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1.825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Sklep je bil v intervalu zajet, če je trajanje ocene sodilo v ta interval. Trajanje ocenjevanja se je začelo z dnem uspeha (obisk po zadnji injekciji, ko je bilo prvič izmerjenih 0° do 5°). Trajanje ocenjevanja se je končalo z zadnjo razpoložljivo meritvijo ali na dan zdravniškega posega za sklepe, pri katerih ni bilo ponovitve, in dan ponovitve za sklepe, pri katerih je do ponovitve prišlo.

^b Sklep, pri katerem je prišlo do ponovitve, je bil sklep, ki ga je raziskovalec ocenil s poslabšanjem Dupuytrenove kontrakture zaradi otipljivega vozliča. Dan ponovitve je bil obisk, na katerem je bila ponovitev poročana ali dan posega, če je bil sklep zdravljen zaradi poslabšanja Dupuytrenove kontrakture. Za sklepe, pri katerih je bila ponovitev poročana v prejšnji študiji, je bil dan ponovitve prvi obisk s popravljeno izmerjeno fleksijsko kontrakturo 20° ali več po poročani ponovitvi.

^c Nominalni delež ponovitve je bil celotno število ponovitev, ki se je pojavile pred zadnjim dnem intervala, deljeno s številom sklepov (×100).

Ponovno zdravljenje ponovljenih kontraktur

Študijo AUX-CC-862 so izvedli pri bolnikih z Dupuytrenovo kontrakturo, ki se jim je kontraktura ponovila v sklepu, ki je bil v predhodni klinični študiji učinkovito zdravljen z zdravilom Xiapex. Pri osebah, ki so bile ponovno zdravljenе z zdravilom Xiapex, niso ugotovili novih signalov glede varnosti. Večina neželenih učinkov ni bilo resnih, in so bili po intenzivnosti blagi ali zmerni in povezani z lokalnim apliciranjem zdravila Xiapex ali s postopkom iztegovanja prstov za lažjo prekinitev vozliča. Klinična učinkovitost v študiji AUX-CC-862 je bila podobna tisti, o kateri so poročali v študijah CORD I in CORD II. V študiji AUX-CC-862 je bil pri 64,5 % ponovljenih MP sklepov in 45,0 % ponovljenih PIP sklepov dosežen klinični uspeh po ponovnem zdravljenju z do tremi injekcijami zdravila Xiapex.

V študiji ponovnega zdravljenja AUX-CC-862 so ocenili 150 vzorcev, pozitivnih za protitelesa proti AUX-I, in 149 vzorcev, pozitivnih za protitelesa proti AUX-II, glede morebitne navzkrižne reaktivnosti s človeškimi MMP-1, -2, -3, -8 in -13. Rezultati niso pokazali navzkrižne reaktivnosti z nobenim od petih testiranih MMP.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xiapex za zdravljenje Dupuytrenove kontrakture za vse podskupine pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Peyroniejeva bolezen

Učinkovitost zdravila Xiapex je bila ocenjena v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah, v študiji 1 (AUX-CC-803) in študiji 2 (AUX-CC-804), pri odraslih moških s Peyroniejevo boleznijo. Populacijo dvojno slepe študije je sestavljalo 832 moških bolnikov, od katerih je 551 bolnikov prejelo zdravilo Xiapex in 281 jih je prejelo placebo. Mediana starost je bila 58 let (razpon od 23 do 84 let). Ob vstopu v študijo so morali imeti bolniki deformacijo ukrivljenosti penisa vsaj 30 stopinj v stabilni fazi Peyroniejeve bolezni. Izključeni so bili bolniki, ki so imeli ventralno deformacijo ukrivljenosti, izolirano deformacijo v obliki peščene ure ali kalcificiran plak, kar bi lahko vplivalo na tehniko injiciranja. Ob izhodišču pri večini bolnikov (98 %) bolečine v penisu ni bilo ali pa je bila blaga.

V teh študijah so bolniki prejeli do 4 cikle zdravljenja z zdravilom Xiapex ali placebo (0., 6., 12., 18. teden), nato pa so jih spremljali v obdobju spremljanja brez zdravljenja (24. – 52. teden). V vsakem ciklu zdravljenja so bolniki dobili dve injekciji zdravila Xiapex 0,58 mg ali dve injekciji placeba z razmikom 1 do 3 dni. Postopek modeliranja penisa je bil opravljen pri bolnikih na mestu poteka študije 1 do 3 dni po drugem injiciranju v ciklu. Cikel zdravljenja je bil ponovljen v približno šesttedenskih intervalih do še trikrat, s skupaj največ 8 postopki injiciranja in skupaj 4 postopki modeliranja. Poleg tega so bolnikom naročili, naj šest tednov po vsakem ciklu zdravljenja doma izvajajo modeliranje penisa.

Sočasni primarni opazovani dogodki v študiji 1 in 2 so bili:

- sprememba deformacije ukrivljenosti penisa v odstotkih od izhodišča do 52. tedna **in**
- sprememba od izhodišča do 52. tedna v rezultatu Področja težav (*Bother domain*) Vprašalnika o Peyroniejevi bolezni (PDQ, *Peyronie's Disease Questionnaire*)

Rezultat Področja težav je sestavljen iz naslednjih postavk, o katerih poročajo bolniki: skrb zaradi bolečine ob erekciji, izgled erekcije in vpliv Peyroniejeve bolezni na spolni odnos in pogostnost spolnega odnosa.

Zdravljenje z zdravilom Xiapex je značilno izboljšalo deformacijo ukrivljenosti penisa pri bolnikih s Peyroniejevo boleznijo v primerjavi s placebom (preglednica 9). Izboljšanje deformacije ukrivljenosti je bilo v številkah podobno med bolniki z izhodiščno deformacijo od 30 do 60 stopinj in tistimi z deformacijo ukrivljenosti od 61 do 90 stopinj.

Zdravilo Xiapex je v primerjavi s placebom značilno zmanjšalo težave, povezane s Peyroniejevo boleznijo, o katerih so poročali bolniki (preglednica 10). Zmanjšanje rezultata Področja težav je bilo v številkah podobno med skupinama bolnikov, stratificiranimi po stopnji deformacije ukrivljenosti ob izhodišču (30 do 60 stopinj in 61 do 90 stopinj).

V preglednici 8 so značilnosti bolezni ob izhodišču za študijsko populacijo, v preglednicah 9 – 10 pa so rezultati sočasnih primarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti, izmerjeni v 2 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah AUX-CC-803 in AUX-CC-804.

Preglednica 8. Značilnosti boleznih ob izhodišču pri bolnikih^a s Peyroniejevo boleznijo (PB)

	Študija 1		Študija 2	
	Zdravilo XIAPEX n = 277	Placebo n = 140	Zdravilo XIAPEX n = 274	Placebo n = 141
Povprečna starost (leta) (min-maks)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Povprečno trajanje PB (leta) (min-maks)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Povprečna deformacija ukrivljenosti penisa (stopinje) (min-maks)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Vprašalnik za Peyroniejevo bolezen (PDQ) ^b , – povprečni rezultat Področja težav, kot jih poročajo bolniki (razpon: 0–16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Anamneza erektilne disfunkcije N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Osebe so bile iz populacije ITT in so prejele vsaj en odmerek študijskega zdravila v študiji 1 ali 2

^b Pri vsaki oceni PDQ se je od osebe zahtevalo, da ima v 3 mesecih pred izpolnitvijo vaginalni spolni odnos

^c Višji rezultati predstavljajo slabše simptome

Preglednica 9. Povprečna sprememba deformacije ukrivljenosti penisa v odstotkih od izhodišča do 52. tedna – študiji 1 in 2

	Študija 1		Študija 2	
	Zdravilo XIAPEX n = 199	Placebo n = 104	Zdravilo XIAPEX n = 202	Placebo n = 107
Izhodiščno povprečje (stopinje)	48,8 °	49,0 °	51,3 °	49,6 °
Povprečna sprememba v odstotkih ^a	-35,0 %	-17,8 %	-33,2 %	-21,8 %
Razlika zdravljenja (95-odstotni IZ)	-17,2 % ^b (-26,7 %; -7,6 %)		-11,4 % ^b (-19,5 %; -3,3 %)	

^a Povprečna sprememba v odstotkih, razlika v zdravljenju, 95-odstotni IZ in vrednost p so temeljili na modelu ANOVA z dejavniki za zdravljenje, stratumom izhodiščne ukrivljenosti penisa in njihovo interakcijo ter z uporabo zadnjega opazovanja, prenesenega naprej (LOCF, *last observation carried forward*) v prilagojeni populaciji z namenom zdravljenja (mITT, *modified intent-to-treat*). Populacija mITT je bila opredeljena kot vse randomizirane osebe, ki so imele izmerjeno deformacijo ukrivljenosti penisa in oceno PDQ ob izhodišču in na eni ali več naknadnih časovnih točkah.

^b vrednost p < 0,01

Preglednica 10. Povprečna sprememba rezultata Področja težav Peyroniejeve bolezni od izhodišča do 52. tedna – študiji 1 in 2

	Študija 1		Študija 2	
	Zdravilo XIAPEX n = 199	Placebo n = 104	Zdravilo XIAPEX n = 202	Placebo n = 107
Povprečno izhodišče	7,5	7,4	7,4	8,2
Povprečna sprememba ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Razlika zdravljenja (95-odstotni IZ)	-1,2 ^b (-2,4; -0,03)		-1,1 ^b (-2,1; -0,002)	

^a Povprečna sprememba, razlika v zdravljenju, 95-odstotni IZ in vrednost p so temeljili na modelu ANOVA z dejavniki za zdravljenje, stratumom izhodiščne ukrivljenosti penisa in njihovo interakcijo ter z uporabo zadnjega opazovanja, prenesenega naprej (LOCF, *last observation carried forward*) v prilagojeni populaciji z namenom zdravljenja (mITT, *modified intent-to-treat*). Populacija mITT je bila opredeljena kot vse randomizirane osebe, ki so imele izmerjeno deformacijo ukrivljenosti penisa in oceno PDQ ob izhodišču in na eni ali več naslednjih časovnih točkah.

^b vrednost $p < 0,05$

Zdravilo Xiapex v kliničnih preskušanjih za zdravljenje Peyroniejeve bolezni ni bilo povezano s skrajšanjem dolžine penisa.

V odprti študiji 3. faze, AUX-CC-806, so ocenili varnost in učinkovitost zdravila Xiapex. Vključitvena in izključitvena merila za študijo, pa tudi režim zdravljenja ter sočasni primarni opazovani dogodki, so bili enaki kot v ključnih študijah AUX-CC-803 in AUX-CC-804. Vendar je sledenje bolnikov trajalo do 36 tednov. Vključenih je bilo skupaj 189 bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom Xiapex. Vsi bolniki so prej sodelovali v študiji AUX-CC-803 ali AUX-CC-804, v kateri so prejeli placebo, in jo zaključili.

Mediana starost vključenih bolnikov je bila 60 let, z razponom med 33 in 77 leti. Mediana trajanja bolezni je bila 4,9 leta (razpon od 2,0 do 27,9 leta). O erektilni disfunkciji so poročali pri 52,9 % bolnikov, 27,5 % pa jih je poročalo o prehodni poškodbi penisa.

V preglednicah 11–12 so rezultati sočasnih primarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti, izmerjenih v odprti študiji 3. faze, AUX-CC-806.

Preglednica 11. Povprečna odstotna sprememba od izhodišča v deformaciji ukrivljenosti v 36. tednu (LOCF) (populacija mITT*) – študija AUX-CC-806

	Xiapex N = 126
Izhodiščna vrednost povprečje (SD) min., maks.	46,9 (12,00) 30; 85
Vrednost v 36. tednu (LOCF) povprečje (SD) min., maks.	29,9 (15,56) 0; 80
% sprememba od izhodišča povprečje (SD) min., maks. 95-% IZ povprečja **	-36,3 (30,72) -100, 100 -41,6; -30,9

* Populacija mITT je bila opredeljena kot vse randomizirane osebe, ki so imele izmerjeno deformacijo ukrivljenosti penisa in oceno PDQ ob izhodišču in na eni ali več naknadnih časovnih točkah.

** Na podlagi 95-% IZ povprečja izključujoč nič je bila odstotna sprememba od izhodišča obravnavana kot statistično pomembna.

Preglednica 12. Povprečna sprememba od izhodišča v Seštevku težav zaradi Peyroniejeve bolezni v 36. tednu (LOCF) (populacija mITT*) – študija AUX-CC-806

	Xiapex N = 126
Izhodiščna vrednost povprečje (SD) min., maks.	6,3 (3,60) 1; 15
Vrednost v 36. tednu (LOCF) povprečje (SD) min., maks.	3,9 (3,65) 0; 16
Sprememba od izhodišča povprečje (SD) min., maks. 95-% IZ povprečja **	-2,4 (3,34) -12; 7 -3,0; -1,8

* Populacija mITT je bila opredeljena kot vse randomizirane osebe, ki so imele izmerjeno deformacijo ukrivljenosti penisa in oceno PDQ ob izhodišču in na eni ali več naknadnih časovnih točkah.

** Na podlagi 95-% IZ povprečja izključujoč nič je bila povprečna sprememba od izhodišča obravnavana kot statistično pomembna.

Za eksploratorno analizo so ženske spolne partnerice izpolnile dva vprašalnika ob presejalnem obisku in obisku v 36. tednu: PDQ za ženske spolne partnerice (prilagojen vprašalnik domene težav in psiholoških simptomov zaradi Peyroniejeve bolezni (PDQ) za moške, z lestvico od 0–12) in indeksa ženske spolne funkcije (FSFI, *Female Sexual Function Index*, lestvica od 2–36, pri čemer je višji rezultat boljše spolna funkcija). V študiji je sodelovalo skupno 30 partnerk. Ob izhodišču je bil povprečni (SD) seštevku PDQ za ženske 4,7 (3,61), v 36. tednu pa 2,7 (3,06), tj. sprememba od izhodišča za -2,0. Povprečni (SD) seštevku FSFI je bil 20,56 (10,08) ob izhodišču in 26,72 (7,73) v 36. tednu, tj. sprememba od izhodišča 7,54.

Dolgoročna učinkovitost in varnost

Izvedli dolgoročno študijo spremljanja brez zdravljenja, 4. faze, (AUX-CC-810), s katero so ocenili učinkovitost in varnost do 5 let po prvi injekciji zdravila Xiapex v ključnih 12-mesečnih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze ali v 9-mesečnih odprtih študijah 3. faze. V 5-letnem

obdobju spremljanja (preglednica 13) se je pri osebah pokazalo izboljšanje glede ukrivljenosti penisa in težav zaradi PDQ v primerjavi z zadnjo opazovano vrednostjo iz prejšnjih študij 3. faze. Sprememb v ocenah mednarodnega indeksa erektilne funkcije (IIEF, *international index of erectile function*) ni bilo. V 5-letnem obdobju spremljanja niso ugotovili novih signalov, povezanih z varnostjo.

Preglednica 13: Spremenljivke dolgoročne učinkovitosti – študija AUX-CC-810

	Izhodišče ^a	Referenčna vrednost ^b	2. leto	3. leto	4. leto	5. leto
Ukrivljenost* (stopinje)	N = 247	N = 247	N = 51	N = 43	N = 225	N = 180
Povprečna vrednost ± SD	51,8 ± 15,04	31,0 ± 16,10	25,8 ± 12,9 9	25,2 ± 13,31	29,1 ± 17,21	27,0 ± 16,13
Mediana vrednost	50,0	30,0	26,0	27,0	30,0	29,5
Min, maks	30, 90	0, 81	0, 55	0, 60	0, 85	0, 70
Težave zaradi PDQ**	N = 183	N = 183	N = 34	N = 29	N = 154	N = 123
Povprečna vrednost ± 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
Mediana vrednost	6,0	2,0	2,5	1,0	1,0	1,0
Min, maks	0, 15	0, 14	0, 14	0, 9	0, 12	0, 13
Erektilna funkcija IIEF**	N = 181	N = 183	N = 37	N = 51	N = 167	N = 134
Povprečna vrednost ± 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
Mediana vrednost	26,0	27,0	26,0	26,0	27,0	27,0
Min, maks	2, 30	3, 30	3, 30	1, 30	3, 30	1, 30

^a Izhodišče je bilo opredeljeno kot zadnje opazovanje pred prvo injekcijo zdravila Xiapex v prejšnji študiji 3. faze (tj. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 ali AUX-CC-806).

^b Referenčna vrednost je bila opredeljena kot zadnja znana opazovana vrednost po izhodišču iz prejšnje študije 3. faze (tj. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 ali AUX-CC-806).

* Opomba: 29 oseb je bilo izključenih iz analize. V času študije brez zdravljenja (AUX-CC-810) je 9 oseb prejelo komercialno zdravilo Xiapex, 2 osebi sta imeli penilni vsadek, 18 oseb pa je imelo predhodni kirurški poseg za zdravljenje Peyroniejeve bolezni.

**Opomba: 22 oseb je bilo izključenih iz analize. V času študije brez zdravljenja (AUX-CC-810) je 9 oseb prejelo komercialno zdravilo Xiapex, 1 oseba je imela penilni vsadek, 12 oseb pa je imelo predhodni kirurški poseg za zdravljenje Peyroniejeve bolezni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xiapex za zdravljenje Peyroniejeve bolezni za vse podskupine pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po aplikaciji bodisi enkratnega odmerka 0,58 mg zdravila Xiapex 16 bolnikom z Dupuytrenovo kontrakturo ali dveh sočasnih injekcij po 0,58 mg zdravila Xiapex v isto roko 12 bolnikom z Dupuytrenovo kontrakturo v času od 5 minut do 30 dni po injiciranju ni bilo zaznati merljivih nivojev zdravila Xiapex v plazmi.

Po dveh intralezijskih aplikacijah 0,58 mg zdravila Xiapex v plak penisa pri 19 bolnikih s Peyroniejevo boleznijo s 24-urnim presledkom, so bile ravni AUX-I in AUX-II v plazmi pri bolnikih z merljivimi ravnmi (82 % za AUX-I in 40 % za AUX-II) minimalne in kratkotrajne. Največji posamični koncentraciji AUX-I oz. AUX-II v plazmi sta bili < 29 ng/ml oz. < 71 ng/ml. Vse ravni v plazmi so bile pod mejo merljivosti v 30 minutah po odmerjanju. Znakov kopičenja po dveh zaporednih injekcijah zdravila Xiapex s 24-urnim presledkom ni bilo. Noben od bolnikov 15 minut po modeliranju plaka 3. dan (tj. 24 ur po 2. injekciji 2. dan) ni imel merljivih ravni v plazmi.

Porazdelitev

Do danes v kliničnih študijah, ki so jih naredili z aplikacijo zdravila Xiapex z lokalno injekcijo v Dupuytrenov vozlič ali v Peyroniejev plak, ni bilo dokazov sistemske toksičnosti.

Biotransformacija

Ker zdravilo Xiapex ni substrat za citokrom P450 ali druge encimske poti, ki presnavljajo zdravila, in ker ne pričakujemo aktivnih presnovkov, študije presnove niso bile izvedene.

Izločanje

Formalne študije izločanja niso bile izvedene. Ni merljive sistemske izpostavljenosti po enkratnem injiciranju zdravila Xiapex pri bolnikih z Dupuytrenovo kontrakturo, pri bolnikih s Peyroniejevo boleznijo pa je izpostavljenost zdravilu Xiapex le minimalna in kratkotrajna.

Posebne populacije

V nobeni od posebnih skupin bolnikov (npr. starostniki, bolniki z okvaro ledvic ali jeter, spol, rasa) ni potrebna prilagoditev odmerka.

Pediatrična populacija

Zdravilo Xiapex ni bilo preskušano pri otrocih in mladostnikih, starih 0-18 let, in zato farmakokinetični podatki niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V študiji intrapenilnega dajanja kolagenaze *clostridium histolyticum* psom v fazi enega odmerka ali v fazi 61-dnevnega ponavljajočega odmerjanja (3 cikli po 3-krat na teden vsake 3 tedne) pri izpostavljenostih, nižjih ali enakih največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh na podlagi mg/m², ni bilo znakov sistemske toksičnosti.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Ko so zdravilo Xiapex dali intravenozno vsak drugi dan samcem in samicam podgan pred kohabitacijo ter med parjenjem in vgnezditevjo, niso opazili nobenih učinkov na estrus, transport po jajcevodih, vgnezditev in pred-vgnezditveni razvoj in/ali libido ali epididimsko zorenje semena pri intravenskih odmerkih do 0,13 mg/odmerek (približno 11-krat človeški odmerek na osnovi izračuna mg/m²). Neželenih učinkov na zgodnji embrionalni razvoj pri podganah (kar kaže na to, da ni dokaza teratogenosti) ni bilo. V tej študiji pri nobenem nivoju odmerka niso opazili sistemske toksičnosti.

Mutagenost

Kolagenaza *clostridium histolyticum* ni bila mutagena v *Salmonella typhimurium* (Amesov test) in ni bila klastogena v *in vivo* mikrojedrnih preskušanjih pri miših ter v *in vitro* preskušanjih kromosomskih aberacij v človeških limfocitih.

Kancerogenost

Standardnih dvoletnih bioloških preskušanj na glodalcih z zdravilom Xiapex niso izvedli. Zato kancerogeni potencial ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

prašek

saharoza

trometamol

klorovodikova kislina 2,4 % w/w (za uravnavanje pH)

vehikel

kalcijev klorid dihidrat

natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli za rekonstitucijo, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

Po rekonstituciji je priporočljiva takojšnja uporaba. Rekonstituirano zdravilo Xiapex lahko shranjujete pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C) največ eno uro ali v hladilniku pri 2 °C-8 °C največ 4 ure pred aplikacijo. Če rekonstituirano raztopino shranjujete v hladilniku, jo je treba približno 15 minut pred uporabo pustiti, da se segreje na sobno temperaturo (20 °C-25 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek Xiapex v viali iz prosojnega stekla (3 ml, steklo tip I) z gumijastim zamaškom, aluminijastim obročkom in dvižno zaporko (polipropilen)

Vehikel: 3 ml raztopine v viali iz prosojnega stekla (5 ml, steklo tip I) z gumijastim zamaškom, aluminijastim obročkom in dvižno zaporko (polipropilen)

Pakiranje s po 1 vialo praška in 1 vialo vehikla

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo in rokovanje z zdravilom

Priprava – postopek rekonstitucije

Viala, ki vsebuje zdravilo Xiapex, in viala, ki vsebuje vehikel za raztopino za injiciranje za rekonstitucijo morata biti shranjeni v hladilniku. Pred uporabo je treba vialo, ki vsebuje zdravilo Xiapex, in vialo, ki vsebuje vehikel za raztopino za rekonstitucijo, vzeti iz hladilnika in pustiti na sobni temperaturi vsaj 15 minut in ne dlje kot 60 minut. Vsako vialo zdravila Xiapex in sterilni vehikel za rekonstitucijo se lahko uporabi le za eno injekcijo. Če je treba med obiskom za zdravljenje zdraviti

dva vozliča prizadetega sklepa istega roke, je treba za vsako rekonstitucijo in injekcijo uporabiti ločeni viali in injekcijski brizgi.

Z uporabo aseptične tehnike se je treba držati naslednjih navodil za postopek rekonstitucije:

1. Dupuytrenova kontraktura: sklep, ki ga boste zdravili (MP ali PIP), je treba potrditi, saj je volumen vehikla, ki je potreben za rekonstitucijo, določen glede na vrsto sklepa (za PIP sklep je potreben manjši volumen za injiciranje).
Peyroniejeva bolezen: predel zdravljenja morate določiti na nabreklem penisu in ga označiti s kirurškim markerjem.
2. Z obeh vial je treba odstraniti plastično dvižno zaporko. Gumijasti zamašek in površino okoli vial, ki vsebuje zdravilo Xiapex, in na viali, ki vsebuje vehikel za rekonstitucijo, je treba očistiti s sterilnim alkoholom (drugih razkužil se ne sme uporabiti).
3. Uporabljati je treba samo priložen vehikel za rekonstitucijo; vsebuje kalcij, ki je potreben za delovanje zdravila Xiapex. S sterilno brizgo, ki ima oznake po 0,01 ml, je treba izvleči ustrezno količino priloženega vehikla, da boste dobili naslednje volumne:

Preglednica 14. Volumni, potrebni za aplikacijo

Zdravljeni predel	Vehikel, potreben za rekonstitucijo	Volumen injekcije za aplikacijo odmerka zdravila Xiapex 0,58 mg†
Dupuytrenovi MP sklepi	0,39 ml	0,25 ml
Dupuytrenovi PP sklepi	0,31 ml	0,20 ml
Peyroniejev plak	0,39 ml	0,25 ml

†Volumen injekcije za prenos odmerka 0,58 mg je manjši kot skupni volumen vehikla, uporabljenega za rekonstitucijo.

4. Vehikel morate počasi injicirati ob steno vial, ki vsebuje liofiliziran prašek zdravila Xiapex. Viale, ki vsebuje raztopino, ne smete obračati ali tresti. Raztopino morate sukati počasi s krožnimi gibi, da se bo ves liofiliziran prašek raztopil v raztopini. Brizgo in iglo, ki ste ju uporabili za rekonstitucijo, potem odstranite in zavržete.
5. Raztopino morate pred aplikacijo pregledati s prostim očesom, da se prepričate, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Rekonstituirana raztopina zdravila Xiapex mora biti bistra. Če raztopina vsebuje delce, je motna oziroma obarvana, je ne smete uporabiti.

Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/671/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. februar 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 18. januar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BILOŠKE
UČINKOVINE IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI),
ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švica

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da so vsi zdravniki, ki bodo predvidoma predpisovali/uporabljali zdravilo Xiapex ustrezno usposobljeni za pravilno dajanje zdravila ter izkušeni v diagnostiki in obravnavi Dupuytrenove kontrakture in Peyroniejeve bolezni.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred prihodom zdravila na trg, po dogovoru s pristojnimi organi v državah članicah, zagotoviti izobraževalni program za zdravnike, ki je namenjen zagotavljanju izbire primerne mesta za injiciranje zdravila za zmanjševanje pojavnosti neželenih dogodkov, ki so povezani z injiciranjem, ter informiranju o pričakovanih in možnih tveganjih povezanih z zdravljenjem.

Izobraževalni program za zdravnike mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- tehnika injiciranja in interval med posameznimi odmerki,
 - ustrezne količine rekonstitucijske tekočine in tekočine za injiciranje, ki so različne za metakarpofalangealne (MP) in proksimalne interfalagealne (PIP) sklepe, za Dupuytrenovo kontrakturo in plak Peyroniejeve bolezni,
 - prepoznavna in zdravljenje hudih imunsko pogojenih reakcij, vključno z anafilaksijo,
 - informacije o tveganju za krvavitev pri bolnikih z motnjami koagulacije, vključno s tistimi, ki sočasno prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje,
 - informacije o možnem tveganju navzkrižnih reakcij matričnih metaloproteinaz (MMP), vključno z razvojem mišično-skeletnega sindroma in poslabšanjem/pojavom avtoimunih obolenj,
 - opomnik, da je potrebno poročanje o neželenih učinkih, vključno z napakami pri uporabi zdravila,
 - potreba po informiranju bolnikov o znakih in simptomih, ki so povezani z zdravljenjem, ter o tem, kdaj morajo poiskati pomoč zdravstvenih delavcev,
 - povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla, ki vsebuje 1 vialo praška in 1 vialo vehikla

1. IME ZDRAVILA

Xiapex 0,9 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
kolagenaza *clostridium histolyticum*

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 0,9 mg kolagenaze *clostridium histolyticum*.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: vsebuje saharozo, trometamol, klorovodikovo kislino.
Vehikel: vsebuje kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
1 viala praška
1 viala vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za intralezijsko uporabo

Pred uporabo rekonstituirajte z ustreznim volumnom.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/671/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

nalepka na viali praška Xiapex

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xiapex 0,9 mg prašek za injekcijo
kolagenaza *clostridium histolyticum*
intralezijska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

nalepka na viali vehikla za uporabo z zdravilom Xiapex

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo Xiapex

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Xiapex 0,9 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje kolagenaza *clostridium histolyticum*

Pred začetkom dajanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xiapex in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Xiapex
3. Kako se uporablja zdravilo Xiapex
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xiapex
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xiapex in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Xiapex se uporablja za zdravljenje dveh različnih bolezni: **Dupuytrenove kontrakture pri odraslih bolnikih s tipljivim vozličem** in **Peyroniejeve bolezni pri odraslih moških**.

Dupuytrenova kontraktura

To je bolezen, ki povzroči upogib vašega prsta (vaših prstov) navznoter v dlan. To upogibanje imenujemo kontraktura in ga povzroča nenormalna tvorba vozliča, ki vsebuje kolagen, pod vašo kožo. Za mnoge ljudi kontraktura predstavlja pomembno oviro pri izvajanju vsakodnevnih opravil, na primer vožnja, rokovanje, ukvarjanje s športom, odpiranje kozarcev, tipkanje ali držanje predmetov.

Peyroniejeva bolezen

To je bolezen, pri kateri imajo odrasli moški 'plak', ki se ga lahko otipa, in ukrivljenost penisa. Bolezen lahko povzroči spremembo oblike penisa med erekcijo zaradi nenormalnega kopičenja brazgotinastega tkiva, znanega kot plak, v raztegljivih vlaknih penisa. Plak lahko vpliva na sposobnost ravne erekcije, saj se ne raztegne toliko kot preostanek penisa. Moški s Peyroniejevo boleznijo imajo lahko erekcijo, ki je ukrivljena ali upognjena.

Učinkovina v zdravilu Xiapex je encim kolagenaza *clostridium histolyticum* in ta kolagenaza se proizvaja s pomočjo mikroorganizma *Clostridium histolyticum*. Zdravilo Xiapex vam zdravnik injicira v vozlič v prstu/roki ali v plak v penisu in deluje tako, da razgrajuje kolagen v vozliču ali plaku. Pri Dupuytrenovi bolezni zdravilo Xiapex razgradi kolagen, ki tvori vozlič, in s tem kontrakturo povsem ali delno sprosti ter omogoči prstu(om), da so bolj ravni.

Pri Peyroniejevi bolezni zdravilo Xiapex razgradi kolagen v plaku, ki povzroča ukrivljenost penisa med erekcijo, in lahko pomaga predhodno upognjeni erekciji, da postane bolj ravna, ter lažšanju težav, ki jih bolezen povzroča. Dosežena zmanjšanja ukrivljenost se med posamezniki razlikuje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Xiapex

Zdravila Xiapex ne smete dobiti:

- če ste alergični na kolagenazo *clostridium histolyticum* ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- za Peyroniejevo bolezen, če je v zdravljenju plaka vpletena cevka (imenovana sečnica), skozi katero prehaja urin.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred apliciranjem zdravila Xiapex se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

Bolniki, ki prejmejo zdravilo Xiapex, lahko doživijo hude alergijske reakcije, saj zdravilo vsebuje človeškemu telesu tuje beljakovine.

Takoj pokličite zdravnika, če imate po injiciranju zdravila Xiapex katerega koli od teh simptomov alergijske reakcije:

- koprivnica
- oteklina obraza
- težave z dihanjem
- bolečina v prsnem košu

Možnosti za resno alergijsko reakcijo ali za razvoj mišično-skeletnega sindroma po ponovni uporabi zdravila Xiapex ni mogoče izključiti. Simptomi mišično-skeletnega sindroma so lahko: bolečina v sklepu ali mišicah, togost v rami, otekanje roke, razraščanje veziva v dlani in zadebelitev ali vozlički v kitah. Če opazite take simptome, morate obvestiti svojega zdravnika.

Preden boste dobili to zdravilo, se prepričajte, da je vaš zdravnik seznanjen:

- če ste imeli alergijsko reakcijo na prejšnjo injekcijo zdravila Xiapex.
- če imate težave pri normalnem strjevanju krvi ali če jemljete kakršna koli zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi (antikoagulantna zdravila).
- če trenutno jemljete kakršnakoli zdravila proti strjevanju krvi, zdravila Xiapex ne smete dobiti 7 dni po zadnjem odmerku vašega antikoagulantnega zdravila. Edina izjema je dnevni odmerek do 150 mg acetilsalicilne kisline (učinkovina, ki je prisotna v številnih zdravilih, ki se jih uporablja za preprečevanje strjevanja krvi), ki je lahko jemljete.

Če se zdravite zaradi Dupuytrenove kontrakture

To zdravilo vam lahko zdravnik injicira samo v kolagenski vozlič v roki. Zdravnik bo pri tem pazil, da ne bo injiciral v kite, živce ali krvne žile. Nepravilno injiciranje v kite, živce ali krvne žile lahko povzroči krvavitev ali poškodbo in možno trajno okvaro teh struktur. Če je vozlič, ki vam ga bodo zdravili, pričvrščen na kožo, obstaja večje tveganje, da bo prišlo do prebodenja ali raztrganja kože med postopkom iztegovanja prstov, ki sledi injiciranju zdravila Xiapex.

Huda poškodba, npr. nekroza ali zlom prsta, lahko povzroči izgubo prsta ali delov prsta. Pred izvedbo postopka obravnave prsta povejte zdravniku, če imate bolezen, ki vpliva na kosti, npr. osteopenijo ali osteoporozo. Če ste zaskrbljeni zaradi vedno močnejše bolečine ali simptomov v prstih po zdravljenju, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Zdravniku povejte, če ste že prejeli ali razmišljate o prejemanju zdravila Xiapex za zdravljenje boleznih, imenovane Peyroniejeva bolezen. Ta bolezen prizadene odrasle moške, kaže se v obliki 'plaka', ki se ga lahko otipa, in z ukrivljenostjo penisa med erekcijo.

Če se zdravite zaradi Peyroniejeve bolezni

To zdravilo vam lahko v plak penisa injicira samo zdravnik.

Zlom penisa (ruptura korpusa) ali druga resna poškodba penisa

Injiciranje zdravila Xiapex lahko poškoduje cevke v penisu, imenovane korpusi. Po zdravljenju z zdravilom Xiapex se lahko katera od teh cevk med erekcijo zlomi. Temu se reče ruptura korpusa ali zlom penisa.

Po zdravljenju z zdravilom Xiapex lahko počijo tudi krvne žile v penisu, kar povzroči kopičenje krvi pod kožo (to se imenuje hematoma).

Simptomi zloma penisa (rupture korpusa) ali drugih resnih poškodb penisa lahko vključujejo:

- pokajoč zvok ali občutek v penisu med erekcijo
- nenadno izgubo zmožnosti ohranjanja erekcije
- bolečino v penisu
- vijolično modrico in oteklino penisa
- težave z uriniranjem ali kri v urinu

Takoj pokličite zdravnika, če se pojavijo kateri koli simptomi zloma penisa ali resne poškodbe penisa, naštetega zgoraj, saj bi bil zaradi tega morda lahko potreben kirurški poseg.

Spolnega odnosa ali drugih spolnih aktivnosti ne smete imeti vsaj 4 tedne po drugi injekciji v ciklu zdravljenja z zdravilom Xiapex in po izginotju vsakršne bolečine in otekline ter bodite previdni, ko postanete ponovno spolno aktivni.

Zdravniku povejte, če ste že prejeli ali razmišljate o prejemanju zdravila Xiapex za zdravljenje bolezni, imenovane Dupuytrenova kontraktura. V tem stanju v tkivu dlani roke nastane vozlič, ki povzroči ukrivljanje enega ali več prstov proti dlani, tako da se jih ne da iztegniti.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Xiapex ni primerno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih 0-18 let, za zdravljenje Dupuytrenove kontrakture ali Peyroniejeve bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Xiapex

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi (poznamo jih tudi pod imenom antikoagulantna zdravila), derivate antrakina, nekatere antibiotike (tetracikline in antracikline/antrakinolone) za zdravljenje okužb. Ni znanih interakcij pri sočasni uporabi zdravil za erektilno disfunkcijo in zdravilom Xiapex.

Nosečnost in dojenje

Dupuytrenova kontraktura

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Izkušnje z uporabo zdravila Xiapex pri nosečnicah ni, zato uporaba zdravila Xiapex v času nosečnosti ni priporočljiva in je treba zdravljenje odložiti na čas po nosečnosti.

Izkušnje z uporabo zdravila Xiapex pri doječih ženskah ni, zato se uporaba zdravila Xiapex med dojenjem ne priporoča.

Peyroniejeva bolezen

Pri ženskah se to stanje ne pojavlja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se takoj po takoj po injiciranju zdravila Xiapex pojavijo omotica, odrevenelost ali spremenjeno občutenje in glavobol, se morate izogibati morebitnim nevarnim opravilom, kot je na primer vožnja ali uporaba strojev, dokler ti učinki ne minejo ali dokler vam tega ne svetuje zdravnik.

Otekanje in bolečina lahko ovirata uporabo zdravljenega roke pri Dupuytrenovi bolezni.

Zdravilo Xiapex vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako se uporablja zdravilo Xiapex

Zdravijo vas lahko le zdravniki, ustrezno usposobljeni za pravilno uporabo zdravila Xiapex in z izkušnjami pri obravnavanju Dupuytrenove ali Peyroniejeve bolezni.

Zdravilo Xiapex boste prejeli kot injekcijo neposredno v predel, ki povzroča ukrivljanje prstov/penisa (intralezijska injekcija). Vsa injiciranja zdravila Xiapex bo opravil vaš zdravnik.

Priporočen odmerek predpisanega zdravila je 0,58 mg.

Dupuytrenova kontraktura

Celotni volumen injekcije je odvisen od sklepa, ki ga zdravimo. Zdravnik bo skrbno izbral predel, kjer je kolagenski vozlič najlažje dostopen, in bo vanj injiciral zdravilo.

Po injiciranju vam bo zdravnik roko obvezal. Za en dan boste morali omejiti gibanje zdravljenega prsta, neredko se pri nekaterih bolnikih prst iztegne sam od sebe. Dokler vam tega ne dovoli zdravnik, prstov zdravljenih roke ne smete upogibati ali iztegovati. Nikoli ne poskušajte pretrgati injiciranega vozliča sami. Zdravljeno roko držite dvignjeno, kolikor je možno, do dneva po postopku iztegovanja prstov.

Zdravnik vam bo naročil, da se vrnete približno 24 – 72 ur po injiciranju, da bo poskušal iztegniti vaš prst, da bi ga izravnal. Po iztegovanju prstov vam bo zdravnik namestil opornico, da jo boste nosili ponoči do 4 mesece dolgo.

Če svojega prsta med kontrolnim pregledom ne boste mogli iztegniti, boste morda potrebovali dodatna zdravljenja z zdravilom Xiapex, ki se ga lahko daje v razmaku 4 tedne po prvem zdravljenju. Injekcije in postopek iztegovanja prstov se sme ponoviti do trikrat na posamezen vozlič v približno 4-tedenskih intervalih. Med obiskom za zdravljenje se lahko injicira zdravilo v do dva vozliča ali dva prizadeta sklepa iste roke. Če se bolezen kaže s številnimi kontrakturami, se lahko dodatni vozlički zdravijo ob drugih obiskih za zdravljenje s približno 4-tedenskim časovim zamikom, kot bo določil zdravnik.

Ne pozabite vprašati svojega zdravnika, kdaj se lahko vrnete k opravljanju normalnih aktivnosti po zdravljenju z zdravilom Xiapex. Priporočljivo je, da se izogibate napornim aktivnostim s svojim prstom, dokler vam zdravnik ne da nadaljnjih navodil. Zdravnik vam utegne svetovati, da izvajate serije vaj upogibanja in iztegovanja prstov večkrat (morda več mesecev).

Izkušnje iz kliničnih študij z zdravilom Xiapex so trenutno omejene na do 3 injiciranja na vozlič in do skupno 8 injiciranj v roki.

Peyroniejeva bolezen

Zdravnik vam bo zdravilo Xiapex injiciral v plak, ki povzroča ukrivljanje penisa.

- Zdravilo Xiapex se daje kot del cikla zdravljenja. V vsakem ciklu zdravljenja boste prejeli eno injekcijo zdravila Xiapex, ki ji bo sledila druga injekcija na drug dan (1 do 3 dni kasneje).
- Po vsaki injekciji zdravila Xiapex bodo morda vaš penis povili s povojem. Zdravnik vam bo povedal, kdaj si obvezo odstranite.
- En do tri dni po drugi injekciji zdravila Xiapex v ciklu zdravljenja se boste morali vrniti k zdravniku za ročni postopek, ki bo pomagal pri raztezanju in ravnanju penisa. Zdravnik vam bo povedal, kdaj se boste vrnili za ta postopek.
- Zdravnik vam bo pokazal, kako nežno raztezate in ravnate penis na pravilni način. Za več informacij glejte »Navodila za nežno raztezanje penisa« in »Navodila za nežno ravnanje penisa« na koncu navodila za uporabo.
- **Penis si lahko nežno raztezate le, ko nimate erekcije.** Penis si 6 tednov po vsakem ciklu zdravljenja nežno raztezajte 3-krat na dan.
- **Penis si nežno ravnajte le, ko imate erekcijo, do katere pride brez spolne aktivnosti (spontana erekcija).** Penis si 6 tednov po vsakem ciklu zdravljenja nežno ravnajte 1-krat na dan.
- Zdravnik vam bo povedal, kdaj lahko ponovno postanete spolno aktivni po vsakem ciklu zdravljenja.
- Zdravnik vam bo povedal tudi, kdaj se boste vrnili za več ciklov zdravljenja, če bodo potrebni.

Izkušnje iz kliničnih študij z zdravilom Xiapex so trenutno omejene na štiri cikle zdravljenja, v katerih se lahko v plak, ki povzroča ukrivljenost, aplicira skupno do 8 injekcij.

Zdravniku takoj povejte, če imate težave z raztezanjem ali ravnanjem penisa ali bolečino oziroma druge skrbi.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Xiapex, kot bi smeli

Ker vam bo to zdravilo dal vaš zdravnik, je malo verjetno, da boste dobili nepravilen odmerek. Če vam bo zdravnik kljub majhni verjetnosti dal večji odmerek od priporočenega, se utegnejo pojaviti resnejši neželeni učinki, ki so navedeni v poglavju 4 »Možni neželeni učinki« tega navodila za uporabo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijska reakcija

Občasno so poročali o hudi alergijski reakciji (1 primer). Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, če se pri vas pojavijo kakršnikoli znaki ali simptomi resnih alergijskih reakcij, npr. rdečina ali izpuščaj po celem telesu, oteklina, tiščanje v žrelu ali težave pri dihanju. **Zdravila Xiapex ne smete dobiti**, če veste, da ste imeli resno alergijsko reakcijo na kolagenazo ali katerokoli drugo sestavino zdravila.

Dupuytrenova kontraktura

Večina neželenih učinkov, ki so se pojavili v kliničnih študijah, je bilo blagih do zmernih in omejenih na zdravljeno roko.

Pri zdravilu Xiapex, danem v do dva vozliča ali sklepa na obisk za zdravljenje, so opazali naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja, na primer krvavitev, bolečina, oteklina, občutljivost in modrica;
- srbenje roke;
- občutek bolečine v roki, zapetju ali celi zgornji okončini;
- otečene ali povečane bezgavke blizu komolca ali pod pazduho;
- oteklina roke ali cele zgornje okončine.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja, na primer bolečina, toplota, oteklina, mehur, rdečina kože in/ali kožni izpuščaj;
- kožna rana na mestu injiciranja;
- kožna rana, krvav mehur;
- boleče bezgavke blizu komolca ali pod pazduho;
- oteklina in bolečina sklepov;
- pekoč občutek, delna izguba občutkov, mravljinčenje ali odrevenelost;
- omotica, glavobol, navzea;
- povečano znojenje.

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov):

- pretrganje kite, poškodba ligamenta (vezivno tkivo med kostmi);
- majhno število krvnih ploščic v krvi;
- oteklost veke;
- alergijska reakcija;
- kronična bolečina;
- nelagodje, poškodba ali ohromelost okončine;

- tremor/tresavica, povečana občutljivost na dražljaje;
- omedlevica;
- bruhanje, driska, bolečina v zgornjem delu trebuha;
- izpuščaj, ekcem;
- okorelost, škripanje sklepov;
- mišični krči, šibkost mišic, mišično-skeletna okorelost ali nelagodje;
- občutek bolečine v dimljah, rami, prsnem košu ali vratu;
- otekanje;
- vročina, splošna bolečina, nelagodje, utrujenost, občutek vročine, splošno slabo počutje, bolezen, podobna gripi;
- neprenašanje mraza na zdravljenih prstih;
- reakcije na mestu injiciranja, vključno z luščenjem kože, obarvanje kože, okužba, bolečina, napetost kože, odrevenelost, draženje ali vozlički, krasta, rana;
- povečane vrednosti jetrnih encimov;
- vznemirjenost, motnje orientacije, razdražljivost, nemir, težave pri spanju;
- kratka sapa, pospešeno dihanje;
- vnetje bezgavk (limfadenitis), vnetje limfnih kanalov (limfangitis), ki vodi do pordele kože z dvignjenimi robovi, občutljivosti in občutka toplote, kar običajno spremljajo rdeče lise, ter povečanih bezgavk.

Neznana pogostnost neželenih učinkov

- zlomljen prst;
- izguba prsta ali delov prsta.

Peyroniejeva bolezen

Zlom penisa (ruptura korpusa) ali druga resna poškodba penisa

Do zloma penisa (rupture korpusa) ali drugih resnih poškodb penisa je prišlo občasno.

Takoj pokličite zdravnika, če se pojavijo simptomi zloma penisa ali druge resne poškodbe

penisa, ki so naslednje: pokajoč zvok ali občutek v penisu med erekcijo, nenadna izguba zmožnosti ohranjanja erekcije, bolečina v penisu, vijolična modrica in oteklina penisa, težave z uriniranjem ali kri v urinu, kopičenje krvi pod kožo na mestu injiciranja.

Večina neželenih učinkov, ki so se pojavili v kliničnih študijah, je bila po resnosti blaga ali zmerna in je večinoma izzvenela v 2 tednih od injiciranja.

Pri zdravlju Xiapex so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- modrica ali oteklina penisa in bolečina v penisu
- majhna količina krvi pod kožo na mestu injiciranja

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja, kot so mehur, oteklina, srbečica ali trd dvignjen predel pod kožo
- bolečina na mestu injiciranja in nad penisom
- mehur ali rdečina/obarvanje penisa
- srbenje spolovila
- boleča erekcija, boleč spolni odnos in erektilna disfunkcija

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- bolečina v bezgavki in otekle bezgavke
- povečano število belih krvnih celic
- hiter srčni utrip
- zvonjenje v ušesih
- oteklina trebuha

- zaprtost
- občutek vročine
- izpuščaj na mestu injiciranja
- vročina
- oslabelost
- mrzlica
- gripi podobna bolezen
- izcedek iz mehurja na penisu
- občutljivost
- alergijska reakcija
- glivična okužba kože
- okužba
- okužba zgornjih dihal
- raztrganina na koži
- odprta rana
- kopičenje krvi zunaj krvne žile na skrotumu
- poškodba sklepa
- pokajoč zvok/občutek, ki kaže na zlom penisa
- povečanje krvnega sladkorja
- zvišanje krvnega tlaka
- zastajanje vode
- bolečina v hrbtu
- bolečina in nelagodje v dimljah
- odebelitev v bližini ligamentov na korenu penisa
- občutljivost ligamenta na korenu penisa
- glavobol
- omotičnost
- neprijeten okus
- nenormalen občutek
- pekoč občutek
- povečana/zmanjšana občutljivost na dražljaje za čutila
- nenormalne sanje
- depresija
- izogibanje spolnosti
- boleče/pogostejše uriniranje
- brazgotinasto tkivo v penisu
- bolezen penisa
- poslabšanje Peyroniejeve bolezni
- spolna disfunkcija
- rdečina, oteklina in bolečina skrotuma
- nelagodje in modrice v predelu spolovila
- bolečina v medenici
- zmanjšana velikost penisa
- nastajanje krvnih strdkov znotraj vene penisa
- kašelj
- majhno območje vnetja
- nočno potenje
- razjede na koži penisa
- kožni izpuščaj z rdečino
- kožna bolezen/draženje kože
- kopičenje krvi zunaj krvnih žil
- modrice
- bolezen limfnih žil
- površinsko vnetje žil

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xiapex

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Vaš zdravnik tega zdravila ne sme uporabiti po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku pri 2 °C-8 °C. Ne zamrzujte.

Po rekonstituciji (pripravi za uporabo) je priporočljiva takojšnja uporaba. Rekonstituirano zdravilo Xiapex lahko shranjujete pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C) največ eno uro ali v hladilniku pri 2 °C-8 °C največ 4 ure pred aplikacijo. Če jo shranjujete v hladilniku, je treba rekonstituirano raztopino približno 15 minut pred uporabo pustiti, da se segreje na sobno temperaturo (20 °C-25 °C).

Vaš zdravnik ne sme uporabiti zdravila Xiapex, če je rekonstituirana raztopina obarvana ali vsebuje delce. Raztopina mora biti bistra, brezbarvna, brez grudic ali kosmičev ali delcev.

Zdravnik bo poskrbel za shranjevanje, pripravo in odstranjevanje zdravila Xiapex. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xiapex

- Učinkovina je kolagenaza *clostridium histolyticum*. Ena viala zdravila Xiapex vsebuje 0,9 mg kolagenaze *clostridium histolyticum*.
- Pomožne snovi so saharoza, trometamol in klorovodikova kislina 2,4 % w/w (za uravnavanje pH).
- Vehikel vsebuje kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid in vodo za injekcije.

Izgled zdravila Xiapex in vsebina pakiranja

Zdravilo Xiapex je prašek in vehikel za raztopino za injiciranje. Bel liofoliziran prašek je na voljo v 3 ml viali iz prosojnega stekla tipa I z gumijastim zamaškom, aluminijastim obročkom in plastično dvižno zaporko.

Vehikel, ki se uporablja za raztapljanje praška, je prosojna brezbarvna tekočina. 3 ml raztopine je na voljo v 5 ml viali iz prosojnega stekla tipa I z gumijastim zamaškom, aluminijastim obročkom in plastično polipropilensko dvižno zaporko.

Zdravilo Xiapex je na voljo v pakiranju, ki vsebuje po 1 vialo praška zdravila Xiapex in 1 vialo z vehiklom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Švedska

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo in rokovanje z zdravilom

Dupuytrenova kontraktura

1. Priprava – postopek rekonstitucije

Viala za enkratno uporabo, ki vsebuje zdravilo Xiapex, in viala za enkratno uporabo, ki vsebuje vehikel za raztopino za injiciranje za rekonstitucijo, morata biti shranjeni v hladilniku.

1. Pred uporabo vialo, ki vsebuje liofiliziran prašek zdravila Xiapex, in vialo, ki vsebuje vehikel za rekonstitucijo, vzemite iz hladilnika in obe viali pustite na sobni temperaturi vsaj 15 minut in ne dlje kot 60 minut. Vialo, ki vsebuje zdravilo Xiapex, preglejte s prostim očesom. Pogača liofiliziranega praška mora biti cela in bele barve.
2. Preverite, kateri sklep boste zdravili (metakarpofalagealni [MP] ali proksimalni interfalagealni [PIP]), saj je volumen vehikla, ki je potreben za rekonstitucijo, določen glede na vrsto sklepa (za PIP sklep je potreben manjši volumen za injiciranje).
3. Ko z vsake viala odstranite dvizno zaporko, z uporabo aseptične tehnike s sterilnim alkoholom (drugih razkužil se ne sme uporabiti) obrišite gumijasti zamašek in površino okoli viala, ki vsebuje zdravilo Xiapex, ter vialo, ki vsebuje vehikel za rekonstitucijo.
4. Uporabite samo priložen vehikel za rekonstitucijo. Vehikel vsebuje kalcij, ki je potreben za delovanje zdravila Xiapex.
5. Uporabite 1 ml brizgo, ki ima oznake po 0,01 ml, in 12–13 mm iglo velikosti G 27 (ni priložena) ter izvlecite pravilni volumen priloženega vehikla:
 - **0,39 ml vehikla za vozliče, ki prizadenejo MP sklep pri Dupuytrenovi kontrakturi**
 - **0,31 ml vehikla za vozliče, ki prizadenejo PIP sklep pri Dupuytrenovi kontrakturi**
6. Vehikel počasi injicirajte ob steno viala, ki vsebuje liofiliziran prašek zdravila Xiapex. Viale ne obračajte in ne stresajte raztopine. Počasi s krožnimi gibi sukajte raztopino, da se bo ves liofiliziran prašek raztopil.
7. Rekonstituirano raztopino zdravila Xiapex lahko hranite pri sobni temperaturi (20 ° do 25 °C) največ eno uro ali v hladilniku pri temperaturi 2 ° do 8 °C največ 4 ure pred aplikacijo. Če rekonstituirano raztopino zdravila Xiapex hranite v hladilniku, jo je treba približno 15 minut pred uporabo pustiti, da se segreje na sobno temperaturo.
8. Brizgo in iglo, ki ste ju uporabili za rekonstitucijo, in vialo z vehiklom zavržite.
9. Pri dajanju dveh injekcij v isto roko med obiskom za zdravljenje je treba uporabiti novo injekcijsko brizgo in ločeno vialo z rekonstituirano raztopino (ki vsebuje 0,58 mg zdravila Xiapex) za drugo injekcijo. Ponovite korake od 1 do 8.

2. Določanje predela zdravljenja

1. Pred začetkom cikla zdravljenja določite predel zdravljenja kot sledi:
Preverite, kateri sklep boste zdravili (metakarpofalagealni [MP] ali proksimalni interfalagealni [PIP]), saj je volumen vehikla, ki je potreben za rekonstitucijo, določen glede na vrsto sklepa (za PIP sklep je potreben manjši volumen za injiciranje).

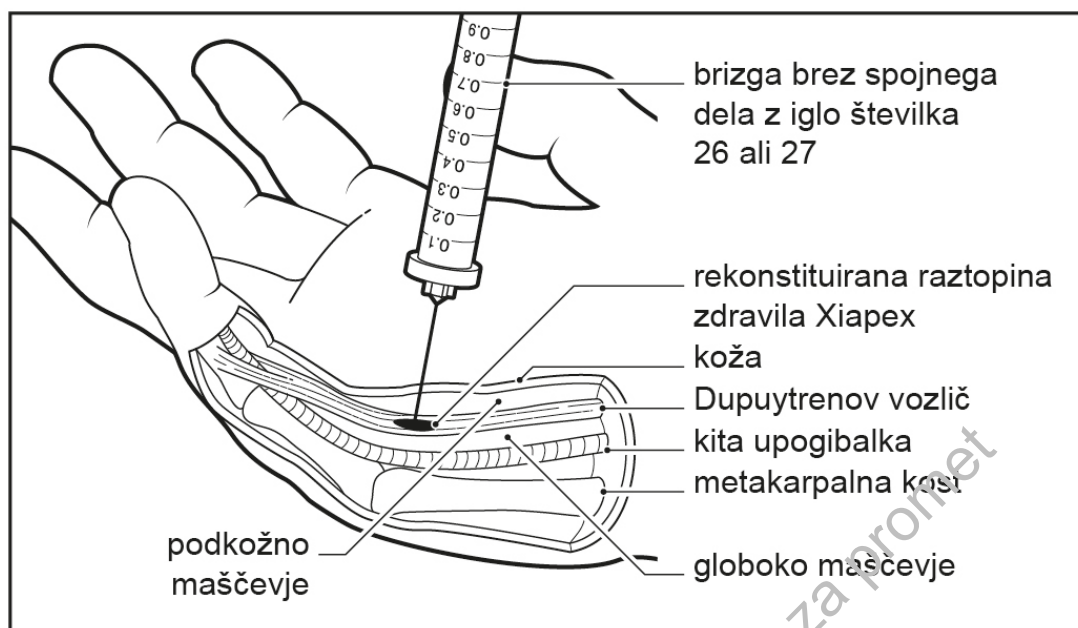
3. Postopek injiciranja

Aplikacija lokalnega anestetika pred injiciranjem zdravila Xiapex ni priporočljiva, ker lahko vpliva na primeren položaj injiciranja.

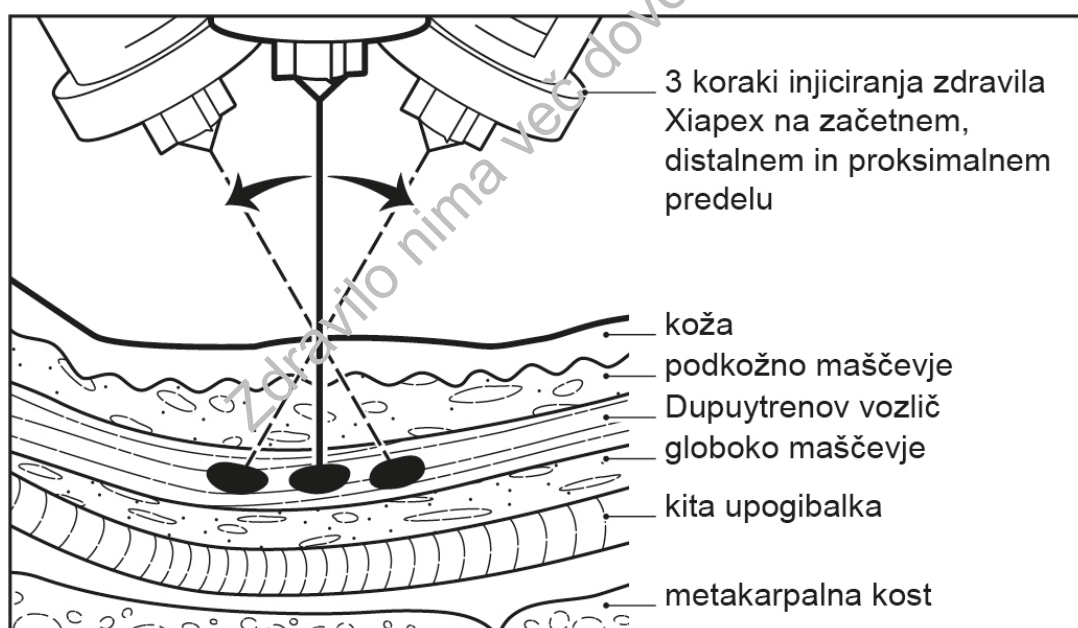
1. Rekonstituirana raztopina zdravila Xiapex mora biti bistra. Pred uporabo raztopino preglejte s prostim očesom, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Če raztopina vsebuje delce, je motna ali obarvana, ne injicirajte rekonstituirane raztopine.
2. Prepričajte se, če je to pravi vozlič, ki ga je treba zdraviti. Mesto injiciranja mora biti izbrano tako, da je v predelu, kjer je kontrakcijski vozlič najbolj oddaljen od spodaj ležečih kit upogibalk in kjer koža ni pričvrščena neposredno na vozlič.
3. Pri dajanju dveh injekcij v isto roko med obiskom za zdravljenje začnite s prizadetim prstom na najbolj ulnarni strani roke ter nadaljujte proti radialni strani (npr. mezinec proti kazalcu). Z vsakim prstom začnite s prizadetim sklepom na najbolj proksimalni strani prsta in nadaljujte proti distalni strani (npr. MP proti PIP). Za vsako injekcijo sledite korakom 4 – 10.
4. Na mesto injiciranja nanesite antiseptik in počakajte, da se koža osuši.
5. Z uporabo nove sterilne brizge brez spojnega dela, z oznakami po 0,01 ml in trajno pričvrščene 12 ali 13-milimetrske igle velikosti G 26 ali 27 (ni priložena) izvlecite ustrezen **volumen rekonstituirane raztopine** za odmerek zdravila Xiapex 0,58 mg, ki je potreben za injiciranje, da dobite:
 - **0,25 ml rekonstituiranega zdravila Xiapex za vozlič, ki prizadenejo MP sklep, ali**
 - **0,20 ml rekonstituiranega zdravila Xiapex za vozlič, ki prizadenejo PIP sklep.**
6. Pri vozličih, ki se nahajajo blizu predela PIP fleksijske gube, bodite previdni. Če injicirate v vozlič, ki prizadene PIP sklep petega prsta (mezince), morate biti previdni, da boste injicirali čim bližje palmarni digitalni gubi in vbod z iglo ne sme biti globlji od 2 do 3 mm. Za PIP sklepe mora biti vbod oddaljen manj kot 4 mm distalno od palmarne digitalne gube.
7. S svojo nedominantno roko primate bolnikovo roko, ki jo boste zdravili, hkrati pa napnite vozlič. S svojo dominantno roko namestite iglo v vozlič in pazite, da bo ostala v vozliču. Poskušajte se izogniti temu, da bi s konico igle prebodli vozlič, da zmanjšate možnost injiciranja zdravila Xiapex v druga tkiva. Po namestitvi igle izvedite majhen pasiven gib distalnega interfalagealnega sklepa (DIP), da se prepričate, da igla ni v kiti upogibalki. Če sumite na vbod kite z iglo ali če bolnik navaja parestezije, izvlecite iglo in jo ponovno namestite v vozlič. Če je igla na pravilnem mestu, boste med injiciranjem čutili malo upora. Glejte sliko 1 spodaj za prikaz tehnike injiciranja.
8. Potem, ko ste preverili, da je igla pravilno nameščena v vozliču, injicirajte približno eno tretjino odmerka.
9. Nato izvlecite konico igle iz vozliča in jo namestite nekoliko bolj distalno v vozlič (približno 2 do 3 mm) od prvotnega mesta injiciranja in injicirajte še eno tretjino odmerka. Pri tem pazite, da je igla ves čas pod kožo.
10. Ponovno pazite, da je igla ves čas pod kožo, in ponovno izvlecite konico igle iz vozliča ter jo namestite proksimalno od prvotnega mesta injiciranja (približno 2 do 3 mm) in injicirajte še zadnjo tretjino odmerka v vozlič (glejte sliko 2).

Sliki 1 in 2 spodaj služita samo prikazu in ni nujno, da predstavljata natančno mesto anatomskih struktur pri posameznem bolniku.

Slika 1: prikaz tehnike injiciranja



Slika 2: trije koraki injiciranja zdravila Xiapex v vozlič



11. Povijte bolnikovo zdravljeno roko z mehko, obsežno obvezo iz gaze.
12. Po injiciranju zavržite neporabljeno rekonstituirano raztopino in vehikel. Ne shranjujte, zbirajte ali uporabljajte vial, ki vsebujejo neporabljeno rekonstituirano raztopino ali vehikel.
13. Bolnikom je treba naročiti:
 - naj ne krčijo ali iztegujejo prstov zdravljene roke, da ne bi zdravilo Xiapex uhajalo ven iz vozliča, dokler postopek iztegovanja prstov ne bo zaključen;
 - naj nikoli sami ne poskušajo pretrgati injiciranega vozliča;

- naj držijo zdravljeno roko dvignjeno, kolikor je možno, do dneva po postopku iztegovanja prstov;
- naj se takoj obrnejo na svojega zdravnika, če se pojavijo znaki okužbe (npr. vročina, mrzlica, povečanje rdečine ali edem) ali če imajo težave pri pregibanju prsta potem, ko otekline splahni (simptomi ruptur kite);
- naj se vrnejo k svojemu zdravniku približno 24 – 72 ur po vsakem injiciranju, da jim bo pregledal zdravljeno roko in morda izvedel postopek iztegovanja prstov za prekinitev vozliča.

4. Postopek iztegovanja prstov

1. Na kontrolnem pregledu približno 24 – 72 ur po injiciranju preverite, ali je kontraktura odpravljena. Če je kontraktorni vozlič še prisoten, bo napravljen postopek pasivnega iztegovanja prstov, da bi poskušali prekiniti vozlič.
2. Če zdravite vozliča dveh prizadetih sklepov enega prsta, izvedite postopek iztegovanja prstov na vozliču, ki je prizadel MP sklep, preden postopek izvedete na vozliču, ki je prizadel PIP sklep.
3. Med postopkom iztegovanja prstov se lahko po potrebi uporabi lokalna anestezija.
4. Ko je bolnikovo zapestje v skrčenem položaju, izvajajte zmeren raztezni pritisk na injiciran vozlič tako, da za približno 10 do 20 sekund iztegujete prst. Za vozliče, ki prizadenejo PIP sklep, izvajajte postopek iztegovanja prstov, ko je MP sklep v skrčenem položaju.
5. Če po postopku iztegovanja prstov ne pride do prekinitve vozliča, se lahko v 5 do 10 minutnih intervalih postopek ponovi še enkrat ali dvakrat. Več kot trije poskusi prekinitve vozliča na prizadeti sklep niso priporočljivi.
6. Če se vozlič ne prekine po treh poskusih iztegovanja na vozlič, je predviden kontrolni pregled približno 4 tedne po injiciranju. Če je vozlič ob tem pregledu še prisoten, se lahko napravita dodatno injiciranje in postopek iztegovanja prstov.
7. Po postopku (postopkih) iztegovanja prstov in namestitvi opornice (tako, da je zdravljen sklep v maksimalni ekstenziji) je treba bolnikom naročiti:
 - naj ne izvajajo naporov s svojo roko, dokler jim tega ne svetujete;
 - naj nosijo opornico ponoči do 4 mesece dolgo;
 - naj izvajajo serije vaj upogibanja in iztegovanja prstov večkrat dnevno več mesecev.

Naslednje informacije so namenjene le bolnikom s Peyroniejevo boleznijo:

Navodila za nežno raztezanje penisa

Penis nežno raztezajte 3-krat na dan. Penis si raztezajte le, če ni trd (v erekciji).

- S prsti ene roke držite konico penisa. S prsti druge roke držite koren penisa (glejte sliko 3).
- Penis nežno povlecite stran od telesa do celotne dolžine in ga držite iztegnjenega 30 sekund.
- Izpustite konico penisa in počakajte, da se penis vrne na normalno dolžino.

Slika 3: Prikaz raztezanja penisa



Navodila za nežno ravnanje penisa

Penis nežno ravnajte enkrat na dan. Penis si nežno ravnajte le, ko imate erekcijo, do katere pride brez spolne aktivnosti (spontana erekcija). Upogibanje penisa ne sme povzročati bolečin ali nelagodja.

- Penis držite z eno roko. Z drugo roko nežno upognite penis v smeri nasproti ukrivljenosti (glejte sliko 4). Penis 30 sekund držite v tem bolj izravnanim položaju, nato ga izpustite.

Slika 4: Prikaz poravnave penisa



Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo in rokovanje z zdravilom

Peyroniejeva bolezen

1. Priprava – postopek rekonstitucije

Viala za enkratno uporabo, ki vsebuje zdravilo Xiapex, in viala za enkratno uporabo, ki vsebuje vehikel za raztopino za injiciranje za rekonstitucijo, morata biti shranjeni v hladilniku.

- a) Pred uporabo vialo, ki vsebuje liofiliziran prašek zdravila Xiapex, in vialo, ki vsebuje vehikel za rekonstitucijo, vzemite iz hladilnika in obe viali pustite na sobni temperaturi vsaj 15 minut in ne dlje kot 60 minut. Vialo, ki vsebuje zdravilo Xiapex, preglejte s prostim očesom. Pogača liofiliziranega praška mora biti cela in bele barve.
- b) Ko z vsake viala odstranite dvižno zaporko, z uporabo aseptične tehnike s sterilnim alkoholom (drugih razkužil se ne sme uporabiti) obrišite gumijasti zanašek in površino okoli viala, ki vsebuje zdravilo Xiapex, ter vialo, ki vsebuje vehikel za rekonstitucijo.
- c) Uporabite samo priložen vehikel za rekonstitucijo. Vehikel vsebuje kalcij, ki je potreben za delovanje zdravila Xiapex.
- d) Uporabite 1 ml brizgo, ki ima oznake po 0,01 ml in 12–13 mm iglo velikosti G27 (ni priložena) ter izvlecite pravilni volumen **priloženega vehikla**:
 - **0,39 ml vehikla za plak penisa pri Peyroniejevi bolezni**
- e) Vehikel počasi injicirajte ob steno viala, ki vsebuje liofiliziran prašek zdravila Xiapex. Viala ne obračajte in ne stresajte raztopine. Počasi s krožnimi gibi sukajte raztopino, da se bo ves liofiliziran prašek raztopil.
- f) Rekonstituirano raztopino zdravila Xiapex lahko hranite pri sobni temperaturi (20 ° do 25 °C) največ eno uro ali v hladilniku pri temperaturi 2 ° do 8 °C največ 4 ure pred aplikacijo. Če rekonstituirano raztopino zdravila Xiapex hranite v hladilniku, jo je treba približno 15 minut pred uporabo pustiti, da se segreje na sobno temperaturo.
- g) Brizgo in iglo, ki ste ju uporabili za rekonstitucijo, in vialo z vehiklom zavržite.

2. Določanje predela zdravljenja

- a) Pred začetkom cikla zdravljenja določite predel zdravljenja kot sledi:
 - Izzovite erekcijo penisa
 - Določite plak na točki največje vbokline (fokalni točki) v prelomu penisa
 - Točko označite s kirurškim markerjem. To je ciljno območje v plaku za vnos zdravila Xiapex

3. Postopek injiciranja

- a) Rekonstituirana raztopina zdravila Xiapex mora biti bistra. Pred uporabo raztopino preglejte s prostim očesom, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Če raztopina vsebuje delce, je motna ali obarvana, ne injicirajte rekonstituirane raztopine.
- b) Na mesto injiciranja nanesite antiseptik in počakajte, da se koža osuši.
- c) Po želji uporabite ustrezni lokalni anestetik.

- d) Z uporabo nove sterilne brizge brez spojnega dela, z oznakami po 0,01 ml in trajno pričvrščene 12 ali 13-milimetrske igle velikosti G 27 (ni priložena) izvlecite volumen 0,25 ml **rekonstituirane raztopine (ki vsebuje 0,58 mg zdravila Xiapex).**
- e) Pred injiciranjem zdravila Xiapex mora biti penis v mlahavem stanju. Konico igle namestite ob strani ciljnega plaka, poravnano s točko največje vbokline. Iglo usmerite tako, da v plak vstopi s strani, NE navzdol ali pravokotno na kavernozi telesi.
- f) Iglo vstavite in potiskajte prečno skozi širino plaka, proti nasprotni strani plaka, a je ne potisnite do konca skozi plak. Pravilni položaj igle preverite in potrdite tako, da skrbno spremljate odpor na najmanjši pritisk na bat brizge.
- g) S konico igle v plaku začnite z injiciranjem in ohranjajte stalni pritisk za počasno injiciranje zdravila v plak. Iglo počasi izvlecite tako, da celoten odmerek vnašate vzdolž poti igle znotraj plaka. Za plake, ki so široki le nekaj milimetrov, je lahko razdalja do izvleka brizge zelo majhna. Cilj je vedno vnos celotnega odmerka znotraj plaka.
- h) Po popolnem izvleku igle nežno pritisnite na mesto injiciranja. Po potrebi ga obežite.
- i) Po vsakem injiciranju zavržite neporabljeni delež rekonstituirane raztopine in vehikla. Ne shranjujte, zbirajte ali uporabljajte vial, ki vsebujejo neporabljeno rekonstituirano raztopino ali vehikel.
- j) Drugo injekcijo vsakega cikla zdravljenja je treba aplicirati približno 2 do 3 mm proč od prve injekcije.

4. Postopek modeliranja penisa

Modeliranje penisa pomaga ublažiti deformacijo ukrivljenosti in izravnati penis. Ob kontrolnem obisku 1 do 3 dni po drugi injekciji vsakega cikla zdravljenja opravite postopek modeliranja penisa (kot je opisano spodaj) pri mlahavem penisu, da zdravljeni plak, ki ga je zdravilo Xiapex prekinilo, raztezate in podaljšate:

- Pred modeliranjem se lahko po želji uporabi lokalni anestetik.
- Oblecite rokavice in plak ali trdi del mlahavega penisa primite približno 1 cm proksimalno in distalno na mesto injiciranja. Direktnemu pritisku na mesto injiciranja se je treba izogibati.
- Ciljni plak služi kot vzvodna točka, na katero z obema rokama izvajate čvrst stalen pritisk in s tem podaljšujete in raztezate plak. Cilj je, da se z raztezanjem do točke zmernega odpora postopno ustvari upognjenost, ki je nasprotna bolnikovi ukrivljenosti penisa. Pritisk na penis je treba vzdrževati 30 sekund.
- Nato ga sprostite in počakajte 30 sekund, preden tehniko modeliranja penisa ponovite, in sicer skupaj izvedite 3 poskuse s po 30 sekundami za vsak poskus.

Bolniku je treba dati navodila za samoizvajanje aktivnosti modeliranja penisa doma, vsak dan za obdobje 6 tednov po obisku vsakega cikla zdravljenja, na katerem zdravnik opravi modeliranje plaka penisa, v skladu s podrobnimi navodili v navodilu za uporabo.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENI) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za kolagenazo *clostridium histolyticum* je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Pri pregledu podatkov, predstavljenih v oceni PSUR za zdravilo Xiapex, ki pokriva obdobje od 28. februarja 2018 do 27. februarja 2019, so zaznali poročila o primerih iz obdobja trženja in literature o nekrozi prstov in/ali amputaciji in zlomih prstov pri bolnikih z Dupuytrenovo kontraktururo, zdravljenih s kolagenazo *clostridium histolyticum*. Ob upoštevanju možnosti vzročne povezanosti med mehanizmom delovanja kolagenaze *clostridium histolyticum* in sledečih postopkov obravnave pri bolnikih z Dupuytrenovo kontraktururo odbor PRAC meni, da je treba informacije o zdravilu Xiapex posodobiti tako, da se vključijo opozorila v zvezi z nekrozo prstov, zaradi katere je bila v nekaterih primerih potrebna amputacija prsta, in opozorila glede zloma prsta, v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Zmanjšana periferna cirkulacija je lahko dejavnik, ki prispeva k nekrozi prsta. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za zlom, npr. pri bolnikih z osteopenijo/osteoporozo, je potrebna posebna previdnost med postopkom obravnave. Poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila se posodobi tako, da se vključijo neželeni učinki "nekroza prsta" in "zlom prsta" s pogostnostjo "neznana". Navodilo za uporabo se ustrezno posodobi.

Poleg tega je treba na podlagi pregleda poročil o primerih iz obdobja trženja o zlomih penisa pri bolnikih s Peyroniejevo boleznijo odbor PRAC meni, da je treba informacije o zdravilu Xiapex posodobiti tako, da se vključi novo besedilo v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavje 2 navodila za uporabo, da se poveča najkrajše časovno obdobje med injiciranjem in ponovno spolno aktivnostjo na najmanj 4 tedne, in da je potrebna pri ponovni spolni aktivnosti previdnost. Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kolagenazo *clostridium histolyticum* odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) kolagenazo *clostridium histolyticum*, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.