

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xiapex 0,9 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka proszku zawiera 0,9 mg kolagenazy *clostridium histolyticum**.

*Postać leku zawierająca dwie kolagenazy podlegające wspólnej ekspresji, pozyskiwane z beztlenowej fermentacji wyselekcjonowanych pod względem fenotypu szczepów bakterii *Clostridium histolyticum*.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ilość sodu wstrzykiwanego jednorazowo do stawu w leczeniu przykurczu Dupuytrena:

stawy śródręczno-paliczkowe: 0,9 mg,

stawy międzypaliczkowe bliższe: 0,7 mg.

Ilość sodu wstrzykiwanego na płytkę w leczeniu choroby Peyroniego: 0,9 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest białym liofilizowanym proszkiem.

Rozpuszczalnik jest klarownym, bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Xiapex jest wskazany:

- w leczeniu przykurczu Dupuytrena u pacjentów dorosłych z wyczuwalnym dotykowo pasmem włóknistym rozciągnięcia dłoniowego,
- w leczeniu dorosłych mężczyzn z chorobą Peyroniego z wyczuwalną dotykowo płytką i skrzywieniem prącia o co najmniej 30 stopni na początku leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przykurcz Dupuytrena

Xiapex musi być podawany przez lekarza przeszkolonego w prawidłowym podawaniu produktu leczniczego i mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu choroby Dupuytrena.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Xiapex to 0,58 mg na każde wstrzyknięcie w wyczuwalne dotykowo pasmo włókniste rozciągnięcia dłoniowego. Konieczna objętość rozpuszczalnika i objętość roztworu po rekonstytucji (sporządzeniu) produktu leczniczego Xiapex podawana do pasma włóknistego różni się zależnie od rodzaju leczonego stawu (instrukcja dotycząca rekonstytucji, patrz punkt 6.6, Tabela 13).

- W przypadku pasm włóknistych obejmujących stawy śródręczno-paliczkowe, każdą dawkę wstrzykuje się w objętości 0,25 ml.

- W przypadku pasm włóknistych obejmujących stawy międzypaliczkowe bliższe, każdą dawkę wstrzykuje się w objętości 0,20 ml.

Podczas jednej wizyty można wykonać wstrzyknięcie do maksymalnie dwóch pasm włóknistych lub dwóch zmienionych stawów tej samej ręki zgodnie z opisem zabiegu wstrzyknięcia. Podczas jednej wizyty można wykonać wstrzyknięcie do dwóch wyczuwalnych dotykowo pasm włóknistych obejmujących dwa stawy lub wstrzyknięcie w dwóch miejscach do jednego wyczuwalnego dotykowo pasma włóknistego obejmującego dwa stawy tego samego palca. Każde wstrzyknięcie zawiera dawkę 0,58 mg. Jeśli choroba doprowadziła do kilku przykurczy, dalsze przykurcze można leczyć podczas innych wizyt w odstępie około 4 tygodni.

Po upływie około 24-72 godzin po wstrzyknięciu produktu, można w razie potrzeby, wykonać zabieg wyprostowania palców, aby ułatwić rozerwanie pasma włóknistego. W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie, wstrzyknięcie i wyprostowania palca można powtórzyć po upływie około 4 tygodni. Zabiegi wstrzyknięcia produktu i wyprostowania palca można stosować do 3 razy na każde pasmo włókniste w odstępach około 4-tygodniowych. Za każdym razem można leczyć tylko jedno pasmo włókniste.

Doświadczenia z badań klinicznych produktu leczniczego Xiapex są obecnie ograniczone maksymalnie do 3 wstrzyknięć na pasmo włókniste i maksymalnie do 8 wstrzyknięć łącznie.

Choroba Peyroniego

Produkt leczniczy Xiapex musi być podawany przez lekarza odpowiednio przeszkolonego w zakresie prawidłowego podawania produktu leczniczego z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu męskich chorób urologicznych. Pacjenci ze skrzywieniem prącia $> 90^\circ$ nie byli włączeni do badań klinicznych. Z tego powodu nie można zalecić leczenia mężczyźni z tej grupy.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Xiapex to 0,58 mg na każde wstrzyknięcie w płytkę Peyroniego. Objętość roztworu po rekonstytucji (sporządzeniu) produktu leczniczego Xiapex podawana do płytki to 0,25 ml (instrukcja dotycząca rekonstytucji, patrz punkt 6.6, Tabela 13). Jeśli występuje więcej niż jedna płytka, wstrzyknięcie należy podać tylko do płytki powodującej skrzywienie.

Kuracja składa się z maksymalnie 4 cykli leczenia. Każdy cykl leczenia składa się z dwóch wstrzyknięć produktu leczniczego Xiapex i jednego zabiegu modelowania prącia. Drugie wstrzyknięcie produktu leczniczego Xiapex powinno być wykonane w 1-3 dniu po pierwszym wstrzyknięciu. Zabieg modelowania prącia należy wykonać 1-3 dni po drugim wstrzyknięciu każdego cyklu leczenia. Odstęp między cyklami leczenia wynosi około sześć tygodni.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt Xiapex jest niemierzalna u pacjentów z przykurczem Dupuytrena, a u pacjentów z chorobą Peyroniego jest minimalna i krótkotrwała. Nie obserwowano jakichkolwiek różnic bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności produktu u pacjentów w podeszłym wieku lub młodszych.

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt Xiapex jest niemierzalna u pacjentów z przykurczem Dupuytrena, a u pacjentów z chorobą Peyroniego jest minimalna i krótkotrwała.

Osoby z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na to, że ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt Xiapex jest niemierzalna u pacjentów z przykurczem Dupuytren'a i że ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt Xiapex jest minimalna i krótkotrwała u pacjentów z chorobą Peyroniego, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Xiapex u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat nie jest właściwe w leczeniu przykurczu Dupuytren'a.

Choroba Peyroniego występuje wyłącznie u dorosłych mężczyzn i dlatego stosowanie produktu leczniczego Xiapex u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat nie jest właściwe w leczeniu choroby Peyroniego.

Sposób podawania

Podanie doogniskowe.

Produkt leczniczy Xiapex musi być sporządzony z użyciem rozpuszczalnika dołączonego do opakowania; przed wstrzyknięciem doogniskowym, produkt należy rozpuścić w tym rozpuszczalniku do odpowiedniej objętości (patrz punkt 6.6).

Do pobrania objętości przygotowanego roztworu należy użyć jednorazowej strzykawki z podziałką 0,01 ml i z przymocowaną na stałe igłą 27 gauge 12 lub 13 mm (niedostarczona). W fiolce pozostanie mała ilość przygotowanego roztworu.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Przykurcz Dupuytren'a

Zabieg wstrzyknięcia

Nie zaleca się podawania miejscowego środka znieczulającego przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Xiapex do pasma włóknistego rozciągniętego dłoniowego, ponieważ może on wpływać na właściwy wybór miejsca wstrzyknięcia.

Sprawdzić, jaki staw będzie leczony (śródręczno-paliczkowy czy międzypaliczkowy bliższy), ponieważ objętość rozpuszczalnika konieczna do sporządzenia iniekcji produktu leczniczego zależy od rodzaju stawu (w przypadku stawu międzypaliczkowego bliższego jest wstrzykiwana mniejsza objętość). Zabieg wstrzyknięcia jest opisany szczegółowo w ulotce dla pacjenta i w materiałach szkoleniowych dla lekarzy. Zalecenia te winny być bezwzględnie przestrzegane.

Pacjentom należy zalecić, aby:

- około 24–72 godzin po wykonaniu wstrzyknięcia zgłosili się do lekarza prowadzącego w celu zbadania ręki, w którą wykonano wstrzyknięcie oraz wyprostowania palca w celu rozerwania pasma włóknistego,
- do czasu zakończenia zabiegu prostowania palca nie zginali ani nie prostowali palców ręki, w którą wykonywano wstrzyknięcie, aby zmniejszyć wynaczynienia produktu leczniczego Xiapex poza pasmo włókniste;
- nie próbowali w jakimkolwiek momencie rozrywać nastrzykiwanego pasma włóknistego w próbach samodzielnych manipulacji;
- trzymali rękę, w którą wykonywano wstrzyknięcie, jak najdłużej w górze przez cały dzień po zabiegu wyprostowania palca.

Zabieg wyprostowania palca

Podczas wizyty kontrolnej około 24–72 godzin po wykonaniu wstrzyknięcia należy ustalić, czy przykurcz ustąpił. Jeśli przykurcz powodowany przez pasmo włókniste utrzymuje się, należy wykonać zabieg biernego wyprostowania palca, stanowiący próbę rozerwania pasma włóknistego. W trakcie zabiegu wyprostowania palca można w razie potrzeby zastosować miejscowe leki znieczulające. Podczas utrzymywania nadgarstka przez pacjenta w zgiętej pozycji, należy wywrzeć umiarkowany ucisk rozciągający nastrzyknięte pasmo włókniste poprzez rozprostowanie palca przez około 10–20 sekund. W przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz w stawie międzypaliczkowym bliższym, należy wykonać zabieg wyprostowania palca, gdy staw śródręczno-paliczkowy pozostaje w zgiętej pozycji. Jeśli pierwszy zabieg wyprostowania palca nie doprowadzi do rozerwania pasma włóknistego, można podjąć drugą i trzecią próbę w odstępach 5–10 minut. Nie zaleca się wykonania więcej niż 3 prób rozerwania pasma włóknistego na zmieniony staw.

Jeśli nie uda się rozerwać pasma włóknistego po 3 próbach wyprostowania palca, można zaplanować kolejną wizytę po upływie około 4 tygodni po wstrzyknięciu. Jeśli podczas tej kolejnej wizyty przykurczone pasmo włókniste będzie się nadal utrzymywało, można wykonać dodatkowe wstrzyknięcie leku i dodatkowy zabieg wyprostowania palca.

Po zabiegu (zabiegach) wyprostowania palca oraz po przekazaniu pacjentowi szyny (maksymalnie prostującej leczony staw) należy poinstruować pacjentów, aby:

- nie wykonywali intensywnych prac leczoną ręką do chwili otrzymania informacji, że mogą już je wykonywać;
- nosili szynę na noc przez okres do 4 miesięcy;
- wykonywali serię ćwiczeń polegających na zginaniu i prostowaniu palca kilka razy na dobę przez kilka miesięcy.

Choroba Peyroniego

Zabieg wstrzyknięcia

Jeśli jest to pożądane, przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Xiapex można wykonać znieczulenie przewodowe (blokada prącia) lub zastosować znieczulenie miejscowe. W głównych badaniach klinicznych około 30% pacjentów otrzymało blokadę prącia przed wstrzyknięciem.

Umieszczenie docelowego obszaru leczenia w płytce Peyroniego identyfikuje się w punkcie maksymalnej wklęsłości (lub ognisku) w stanie wzwodu prącia i zaznacza markerem chirurgicznym. Produkt leczniczy Xiapex należy wstrzykiwać do docelowej płytki przy prąciu w stanie zwiotczalym. Zabieg wstrzyknięcia jest opisany szczegółowo w ulotce dla pacjenta i w materiałach szkoleniowych dla lekarzy. Zalecenia te winny być bezwzględnie przestrzegane.

Zabieg modelowania prącia

Modelowanie prącia pomaga w usunięciu skrzywienia i wyprostowaniu trzonu prącia. Podczas wizyty kontrolnej 1-3 dni po drugim wstrzyknięciu każdego cyklu leczenia przeszkolony lekarz powinien przeprowadzić zabieg modelowania prącia na zwiotczalym prąciu w celu rozciągnięcia i wydłużenia leczonej płytki przerwanej przez produkt leczniczy Xiapex. Jeśli jest to pożądane, przed modelowaniem można zastosować znieczulenie miejscowe. Lekarz powinien założyć rękawiczki, a następnie chwycić płytkę lub zgrubiałą część zwiotczanego prącia około 1 cm proksymalnie i dystalnie do miejsca wstrzyknięcia. Należy unikać bezpośredniego nacisku na miejsce wstrzyknięcia. Płytkę docelową należy użyć jako punkt podparcia dla obu rąk w celu mocnego zastosowania stałego nacisku do wydłużenia i rozciągnięcia płytki. Celem jest stopniowe wytworzenie wygięcia przeciwnego do skrzywienia prącia pacjenta, a rozciągać należy do punktu umiarkowanego oporu.

Napięcie należy utrzymywać przez 30 sekund, następnie puścić, pozwalając na 30 sekund odpoczynku przed powtórzeniem rękoczynu, wykonując łącznie 3 próby modelowania po 30 sekund każda.

W każdym cyklu leczenia, oprócz modelowania prącia przeprowadzonego w gabinecie przez lekarza, pacjentom należy udzielić wskazówek dotyczących właściwego sposobu samodzielnego modelowania prącia, wykonywanego w domu codziennie przez 6 tygodni po wizycie, w czasie której lekarz

wykonał zabieg modelowania prącia. Wskazówki te winny być zgodne ze szczegółowymi instrukcjami podanymi w ulotce dla pacjenta.

Nie należy podawać kolejnych cykli leczenia, jeśli skrzywienie jest mniejsze niż 15 stopni po pierwszym, drugim lub trzecim cyklu leczenia lub jeśli lekarz stwierdzi, że dalsze leczenie nie jest wskazane.

Bezpieczeństwo zastosowania więcej niż jednej kuracji produktem leczniczym Xiapex w chorobie Peyroniego nie jest znane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Leczenie płytek Peyroniego obejmujących cewkę moczową prącia z powodu potencjalnego zagrożenia tej struktury.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje alergiczne

Po wstrzyknięciu produktu leczniczego Xiapex może wystąpić ciężka reakcja alergiczna. Pacjentów należy obserwować przez 30 minut przed opuszczeniem kliniki w celu monitorowania, czy nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkiej reakcji alergicznej, np. rozlanego zaczerwienienia lub wysypki, obrzęku, uczucia ścisknięcia w gardle lub trudności z oddychaniem. Pacjentom należy zalecić natychmiastowe skontaktowanie się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Powinny być dostępne leki ratunkowe stosowane w leczeniu potencjalnych reakcji alergicznych.

Występowanie reakcji anafilaktycznej było zgłaszane w badaniu klinicznym po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjenta wystawionego uprzednio na ekspozycję na produkt Xiapex w leczeniu przykurczu Dupuytren'a, co wskazuje, że ciężkie reakcje, w tym anafilaksja, mogą wystąpić po wstrzyknięciach produktu Xiapex. U niektórych pacjentów z przykurczem Dupuytren'a rozwinęły się przeciwciała IgE skierowane przeciwko lekowi w większych proporcjach i większych mianach podczas kolejnych wstrzyknięć produktu Xiapex.

W prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby części trzech badań klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo, dotyczących przykurczu Dupuytren'a, u 17% pacjentów leczonych produktem Xiapex wystąpiły łagodne reakcje (tj. świąd) po maksymalnie 3 wstrzyknięciach. Częstość występowania świądu związanego z produktem Xiapex zwiększała się po większej ilości wstrzyknięć produktu Xiapex u pacjentów z przykurczem Dupuytren'a.

W prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby części dwóch badań klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo, dotyczących choroby Peyroniego, u większego odsetka pacjentów leczonych produktem Xiapex (4%) występował świąd umiejscowiony w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo (1%) po maksymalnie 4 cyklach leczenia (obejmujących do 8 wstrzyknięć produktu Xiapex). Częstość występowania świądu związanego z produktem Xiapex była podobna po każdym wstrzyknięciu, niezależnie od liczby podanych wstrzyknięć.

Zerwanie ścięgna lub inny ciężki uraz nastrzykiwanego palca /ręki w leczeniu przykurczu Dupuytren'a
Xiapex należy wstrzykiwać wyłącznie w rozciągnięto dłoniowe. Ponieważ produkt powoduje lizę kolagenu, należy uważać, aby nie wstrzyknąć go w ścięgna, nerwy, naczynia krwionośne lub inne struktury ręki zawierające kolagen. Wstrzyknięcie produktu leczniczego Xiapex w struktury zawierające kolagen może spowodować ich uszkodzenie, a nawet trwałe uraz w postaci zerwania ścięgna lub uszkodzenia więzadła. Należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania produktu leczniczego Xiapex do pasm włóknistych powodujących przykurcz stawów międzypaliczkowych

blizszych, ponieważ badania kliniczne wskazują na zwiększone ryzyko zerwania ścięgna i urazu więzadła związane z leczeniem przykurczu stawów międzypaliczkowych blizszych produktem leczniczym Xiapex. Jest to szczególnie ważne w przypadku pasm włóknistych znajdujących się przy stawie międzypaliczkowym blizszym piątego palca. Podczas wykonywania wstrzyknięcia do pasma włóknistego powodującego przykurcz w stawie międzypaliczkowym blizszym piątego palca, igłę należy wkuwać na głębokość nie większą niż 2–3 mm i nie dalej niż 4 mm dystalnie w stosunku do bruzdy dłoniowo-palcowej. Pacjentów należy poinstruować, aby przestrzegali zaleceń dotyczących leczenia (patrz punkt 4.2) i bezzwłocznie skontaktowali się z lekarzem w przypadku problemów ze zginaniem palca po ustąpieniu obrzęku (objawy zerwania ścięgna).

U większości pacjentów z zerwaniem lub urazem ścięgna/więzadła przeprowadzono następnie udany zabieg chirurgiczny. Wczesne rozpoznanie oraz szybka ocena i leczenie są ważne, ponieważ zerwanie ścięgna/uraz więzadła mogą wpływać na ogólną czynność ręki.

W wyniku działania farmakologicznego produktu leczniczego Xiapex i zabiegu wyprostowania palca, pacjenci z przykurczem Dupuytrena przylegającym do skóry mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zmian skórnych w okolicy nad nastrzykiwanym pasmem włóknistym.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki występowania rany skóry wymagającej przeszczepu skóry po zabiegach wyprostowania palców. Należy szybko ocenić objawy przedmiotowe i podmiotowe, mogące wskazywać na ciężki uraz leczonego palca/ręki po wstrzyknięciu lub manipulacji, ponieważ może być konieczny zabieg chirurgiczny. W kontrolowanym badaniu przeprowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazano większą częstość występowania rany skóry po dwóch jednoczesnych wstrzyknięciach wykonanych w tę samą rękę (patrz również punkt 4.8).

Pęknięcie ciała jamistego (złamanie prącia) lub inne ciężkie obrażenie prącia podczas leczenia choroby Peyroniego.

Wstrzyknięcie produktu leczniczego Xiapex do struktur zawierających kolagen, takich jak ciała jamiste prącia, może prowadzić do uszkodzenia tych struktur i ewentualnego obrażenia, takiego jak pęknięcie ciała jamistego (złamanie prącia). Z tego powodu produkt leczniczy Xiapex należy wstrzykiwać tylko w płytkę Peyroniego i należy zachować ostrożność w celu uniknięcia wstrzyknięcia do cewki moczowej, nerwów, naczyń krwionośnych, ciał jamistych lub innych zawierających kolagen struktur prącia.

Pęknięcia ciała jamistego było zgłaszane jako ciężkie działanie niepożądane po wstrzyknięciu produktu leczniczego Xiapex u 5 na 1044 pacjentów (0,5%) w przeprowadzanych z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej badaniach klinicznych dotyczących choroby Peyroniego. U innych pacjentów leczonych produktem Xiapex (9 z 1044; 0,9%) zgłaszano występowanie w skojarzeniu takich objawów jak siniaki lub krwiak, nagłe ustąpienie wzdęcia prącia i (lub) odgłos lub uczucie „trzasku” prącia; w takich przypadkach nie można wykluczyć diagnozy pęknięcia ciała jamistego.

Ciężki krwiak prącia zgłaszano również jako działanie niepożądane u 39 na 1044 pacjentów (3,7%) w przeprowadzanych z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej badaniach klinicznych dotyczących choroby Peyroniego.

Objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które mogą odzwierciedlać ciężkie obrażenie prącia, należy natychmiast poddać ocenie w kierunku pęknięcia ciała jamistego lub ciężkiego krwiaka prącia, ponieważ mogą wymagać zabiegu chirurgicznego.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi

Xiapex musi być stosowany ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub stosujących leki przeciwzakrzepowe. W trzech przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy dotyczących przykurczu Dupuytrena u 73% pacjentów leczonych produktem Xiapex zaobserwowano wybroczyny lub siniaki, a u 38% – krwotok w miejscu podania. W dwóch przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby badaniach III fazy z

grupą kontrolą otrzymującą placebo, dotyczących choroby Peyroniego, u 65,5% pacjentów leczonych produktem Xiapex wystąpił krwiak prącia, a u 14,5% wystąpił siniak prącia. Nie potwierdzono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xiapex u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe inne niż kwas acetylosalicylowy w dawce do 150 mg na dobę przed wstrzyknięciem produktu Xiapex. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xiapex u pacjentów, którzy otrzymywali leki przeciwzakrzepowe (z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego w dawce do 150 mg) w ciągu 7 dni przed wstrzyknięciem.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających białka pochodzenia innego niż ludzkie, pacjenci mogą wytworzyć przeciwciała przeciwko białku leczniczemu. W trakcie badań klinicznych próbki krwi pobrane od pacjentów z przykurczem Dupuytrena i chorobą Peyroniego badano kilkakrotnie w różnym czasie pod kątem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko składnikom białkowym produktu leczniczego (AUX-I i AUX-II).

W badaniach klinicznych dotyczących przykurczu Dupuytrena po 30 dniach od pierwszego wstrzyknięcia u 92% pacjentów wykrywano przeciwciała skierowane przeciwko AUX-I, a u 86% pacjentów – przeciwciała skierowane przeciwko AUX-II. Pięć lat po pierwszym wstrzyknięciu produktu Xiapex u 92,8% pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał anty-AUX-I, a u 93,4% pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał anty-AUX-II.

60 dni po dwóch jednoczesnych wstrzyknięciach prawie wszyscy pacjenci wykazywali dodatnie miana przeciwciał przeciwko AUX-I (97.9%) i przeciwciał przeciwko AUX-II (97.5%).

W badaniach klinicznych dotyczących choroby Peyroniego 6 tygodni po pierwszym cyklu leczenia produktem Xiapex u około 75% pacjentów występowały przeciwciała przeciwko AUX-I i u około 55% pacjentów występowały przeciwciała przeciwko AUX-II. Sześć tygodni po ósmym wstrzyknięciu (czwarty cykl leczenia) produktu Xiapex u > 99% pacjentów leczonych produktem Xiapex występowały wysokie miana przeciwciał przeciwko AUX-I i AUX-II. Przeciwciała neutralizujące oznaczono dla podzbioru 70 próbek wybranych jako reprezentatywne dla powstawania przeciwciał wiążących o wysokim i niskim mianie w tygodniu 12 leczenia. U każdego pacjenta, od którego pobrano próbkę w tygodniu 12, zbadano również w próbkach z tygodnia 6, 18, 24 i 52 czy nie występowały przeciwciała wiążące. Przeciwciała neutralizujące przeciwko AUX-I lub AUX-II wykryto odpowiednio u 60% i 51,8%, badanych pacjentów.

U pacjentów leczonych z powodu tych dwóch wskazań nie obserwowano żadnego widocznego związku między częstością występowania przeciwciał, mianem przeciwciał lub statusem neutralizującym a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

Ponieważ enzymy w produkcie Xiapex wykazują pewne homologie sekwencyjne z ludzkimi metaloproteinazami macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, ang. *Matrix Metalloproteinases*), przeciwciała przeciwlękowe (ADA, ang. *Anti-drug Antibodies*) mogą teoretycznie oddziaływać na ludzkie metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej. Nie zaobserwowano żadnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa związanych z zahamowaniem działania endogennych ludzkich metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, w szczególności nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych wskazujących na rozwój lub zaostrzenie chorób autoimmunologicznych lub zespołu mięśniowo-szkieletowego (MSS, ang. *Musculoskeletal Syndrome*). Chociaż aktualne dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na rozwój zespołu mięśniowo-szkieletowego po podaniu produktu leczniczego Xiapex, nie można wykluczyć możliwości jego powstania. Gdyby zespół ten miał się rozwinąć, byłoby to postępującym procesem, który charakteryzuje się co najmniej jednym z następujących objawów podmiotowych i przedmiotowych: bóle stawowe, bóle mięśniowe, sztywność stawu, sztywność barków, obrzęk ręki, włóknienie dłoni i powstanie zgrubień lub guzków w obrębie ścięgien.

Operacja po leczeniu

Wpływ stosowania produktu leczniczego Xiapex na późniejszą operację chirurgiczną nie jest znany.

Specjalne stany/choroby prącia niebadane w badaniach klinicznych

Nie badano leczenia produktem Xiapex u pacjentów ze zwapniałą płytką, która mogłaby wpływać na technikę wykonywania wstrzyknięć, struną ze spodziewaniem lub bez spodziewania, zakrzepicą tętnicy i (lub) żyły grzbietowej prącia, naciekiem guza łagodnego lub złośliwego prowadzącym do skrzywienia prącia, naciekiem przez czynnik zakaźny, taki jak w przypadku ziarnicy wenerycznej pachwin, skrzywieniem brzuszyn z jakiegokolwiek przyczyny i izolowanym zniekształceniem w kształcie klepsydry; należy unikać leczenia u tych pacjentów.

Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania produktu Xiapex w chorobie Peyroniego nie jest w pełni scharakteryzowane.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono standardowych badań interakcji produktu leczniczego Xiapex z innymi produktami leczniczymi. Po pojedynczym wstrzyknięciu produktu leczniczego Xiapex ekspozycja ogólnoustrojowa jest niemierzalna u pacjentów z przykurczem Dupuytren'a, a ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt leczniczy Xiapex u pacjentów z chorobą Peyroniego jest tylko minimalna i krótkotrwała.

Nie było klinicznie istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych po leczeniu produktem Xiapex na podstawie nasilenia początkowych zaburzeń erekcji lub jednoczesnego stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5).

Pomimo braku danych klinicznych wskazujących na występowanie interakcji między pochodnymi tetracyklin, antybiotykami antracyklinowymi i (lub) antrachinonowymi, oraz innymi pochodnymi antrachinonu, a produktem leczniczym Xiapex, w warunkach *in vitro* wykazano, że pochodne te w istotnych farmakologicznych stężeniach hamują rozkład kolagenu zależny od metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowych. W związku z powyższym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xiapex u pacjentów, którzy otrzymywali antybiotyki tetracyklinowe (np. Doksyklicynę) w okresie 14 dni przed podaniem produktu leczniczego Xiapex.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Xiapex w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność, przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) płodowy (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu produktu na przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy, ponieważ badania farmakokinetyczne z udziałem ludzi dowiodły, że po podaniu produktu leczniczego Xiapex do pasma włóknistego nie uzyskuje się mierzalnych stężeń produktu we krwi (patrz punkt 5.1). Po wielokrotnych podaniach leku u pacjentów tworzą się przeciwciała przeciw lekowi, które mogą wchodzić w reakcję krzyżową z endogennymi metaloproteinazami macierzy zewnątrzkomórkowej odgrywającymi określoną rolę w przebiegu ciąży i porodu. Potencjalne ryzyko związane z porodem i rozwojem pourodzeniowym nie jest znane. W związku z powyższym stosowanie produktu leczniczego Xiapex nie jest zalecane w okresie ciąży – leczenie nim należy wstrzymać do czasu zakończenia ciąży.

Choroba Peyroniego występuje wyłącznie u dorosłych mężczyzn i dlatego brak jest istotnych informacji dotyczących stosowania u kobiet. Małe stężenia produktu Xiapex były mierzalne w osoczu podlegającym ocenie mężczyzn z chorobą Peyroniego przez okres do 30 minut po podaniu produktu Xiapex do płytki prącia pacjentów (patrz punkt 5.2).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kolagenaza *clostridium histolyticum* przenika do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Xiapex kobietom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xiapex może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na obrzęk i ból, które mogą utrudniać posługiwanie się leczoną ręką w przykurczu Dupuytren'a. Inne mniej istotne działania produktu Xiapex, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu to zawroty głowy, parestezje, niedoczulica i bóle głowy, które również obserwowano po podaniu produktu leczniczego Xiapex. Pacjenci muszą być poinformowani o tym, że należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu, gdy będzie to bezpieczne, lub zgodnie z zaleceniami lekarza.

4.8 Działania niepożądane

Przykurcz Dupuytren'a

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie badań klinicznych produktu leczniczego Xiapex (272 na 409 pacjentów otrzymało maksymalnie trzy pojedyncze wstrzyknięcia produktu leczniczego Xiapex, a 775 pacjentów otrzymało dwa jednoczesne wstrzyknięcia do tej samej ręki) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęki obwodowe (miejscowe, ograniczone do miejsca wstrzyknięcia), siniaki (w tym podbiegnięcia krwawe), krwotok i ból w miejscu podania. Odczyny w miejscu podania były bardzo częste, występowały u znacznej większości pacjentów, były łagodne do umiarkowanych i na ogół ustępowały w ciągu 1-2 tygodni po podaniu. Opisano ciężkie działania niepożądane związane z produktem leczniczym, takie jak: zerwanie ścięgna (6 przypadków), zapalenie ścięgna (1 przypadek), inny uraz ścięgna (2 przypadki) i zespół wieloobjawowego bólu miejscowego (1 przypadek). U pacjenta wcześniej leczonego produktem leczniczym Xiapex zgłoszono reakcję anafilaktyczną (1 przypadek).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane grupując je według układów narządowych i częstości występowania na występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w trakcie badań klinicznych są działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oraz kontrolowanych placebo, dotyczących leczenia przykurczu Dupuytren'a u pacjentów dorosłych z wyczuwalnym dotykowo pasmem włóknistym rozcięgna dłoniowego (AUX-CC-857, AUX-CC-859) oraz w badaniach klinicznych (AUX-CC-864, AUX-CC-867) przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, dotyczących dwóch jednoczesnych wstrzyknięć do tej samej ręki.

Tabela 1: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie tkanki łącznej w miejscu podania, Zapalenie naczyń chłonnych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia węzłów chłonnych	Ból węzłów chłonnych	Małopłytkowość, Zapalenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne			Dezorientacja, Pobudzenie ruchowe, Bezsennaś, Drażliwość, Niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego		Parestezje, Niedoczulica, Uczucie pieczenia, Zawroty głowy, Bóle głowy	Zespół wieloobjawowego bólu miejscowego, Monoplegia, Omdlenie wazowagalne, Drżenie, Przeczulica
Zaburzenia oka			Obrzęk powiek
Zaburzenia naczyniowe			Krwiak, Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność, Hiperwentylacja
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności	Biegunka, Wymioty, Ból w górnej części brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, Wybroczyny	Pęcherze z krwią ^a , Pęcherze, Wysypka, Rumień, Nadmierna potliwość	Wysypka rumieniowa lub plamista, Egzema, Obrzęk twarzy, Zaburzenia skóry, takie jak złuszczenie, uszkodzenia, ból, naciągnięcie, przebarwienia lub tworzenie się strupów

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyny	Bóle stawowe, Guz w dole pachowym, Obrzęk stawu, Bóle mięśniowe	Ból ściany klatki piersiowej, w pachwinie, szyi lub barku Dyskomfort lub sztywność w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, sztywność lub trzeszczenie stawu, Dyskomfort w obrębie kończyn, Zapalenie ścięgna, Kurcze lub osłabienie mięśniowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Tkliwość gruczołów piersiowych, Przerost piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe ^c , Krwotok, ból lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, Bolesność uciskowa	Ból w dole pachowym, Stan zapalny, Uczucie nadmiernego ciepła, rumień, stan zapalny, pęcherze lub świąd w miejscu wstrzyknięcia, Obrzęk	Miejscowy obrzęk, Gorączka, Ból, Uczucie dyskomfortu, Zmęczenie, Uczucie gorąca, Objawy grypopodobne, Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, podrażnienie, utrata czucia, złuszczenie skóry, guzek lub przebarwienia w miejscu wstrzyknięcia, Nietolerancja zimna w leczonych palcach
Badania diagnostyczne			Wyczuwalne palpacyjnie węzły chłonne, Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, Zwiększenie temperatury ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Wybroczyny	Rana skóry ^{a,b}	Zerwanie ścięgna, Uraz więzadła, Uraz kończyny, Otwarta rana, Rozejście się rany

a. Zgłaszane z większą częstością występowania (bardzo często) u pacjentów, którzy otrzymali dwa jednoczesne wstrzyknięcia produktu leczniczego Xiapex do tej samej ręki w porównaniu z

pacjentami leczonymi maksymalnie trzema pojedynczymi wstrzyknięciami w głównych badaniach III fazy, kontrolowanych placebo, dotyczących przykurczu Dupuytrena.

b. „Rana skóry” obejmuje „ranę w miejscu wstrzyknięcia” i „ranę”

c. „Obrzęki obwodowe” obejmują „obrzęk w miejscu wstrzyknięcia” i „obrzęk”

Częstość występowania rany skóry (29,1%) była większa u pacjentów leczonych dwoma jednoczesnymi wstrzyknięciami produktu leczniczego Xiapex w badaniu klinicznym AUX-CC-867 kontrolowanym na podstawie historii choroby w porównaniu z pacjentami leczonymi maksymalnie trzema pojedynczymi wstrzyknięciami w głównych badaniach III fazy, kontrolowanych placebo, dotyczących przykurczu Dupuytrena (CORD I i CORD II) (8,8%). Większość ran skóry wystąpiła w dniu manipulacji. Większa częstość występowania rany skóry może być spowodowana bardziej energicznymi zabiegami wyprostowania palców u pacjentów po otrzymaniu znieczulenia do ręki. W badaniu AUX-CC-867, większość pacjentów (85%) otrzymała znieczulenie miejscowe przed zabiegiem wyprostowania palców.

Nie było innych istotnych klinicznie różnic między zabiegami dwóch jednoczesnych wstrzyknięć produktu leczniczego Xiapex do tej samej ręki a zabiegami maksymalnie trzech pojedynczych wstrzyknięć produktu leczniczego Xiapex w odniesieniu do rodzajów zgłoszonych działań niepożądanych (tzn. w większości były to miejscowe działania niepożądane w leczonej kończynie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu).

Ogólny profil bezpieczeństwa wśród pacjentów, którzy otrzymali dwa jednoczesne wstrzyknięcia produktu leczniczego Xiapex w badaniu AUX-CC-867, był podobny niezależnie od czasu zabiegu wyprostowania palców po wstrzyknięciu (tzn. 24 godziny, 48 godzin i ≥ 72 godziny po wstrzyknięciu).

Choroba Peyroniego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny w dwóch prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy (832 mężczyzn, 551 pacjentów otrzymywało produkt Xiapex) i w otwartym badaniu III fazy (189 mężczyzn) obejmującym pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali placebo w badaniach kontrolowanych. W obydwóch prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy większość działań niepożądanych występowała miejscowo w obszarze prącia i pachwiny, w większości te działania miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i większość (79%) ustąpiła w ciągu 14 dni od wstrzyknięcia. Profil działań niepożądanych był podobny po każdym wstrzyknięciu, niezależnie od liczby podanych wstrzyknięć. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 25\%$) podczas kontrolowanych badań klinicznych produktu Xiapex były krwiak prącia, obrzęk prącia i ból prącia. Ciężki krwiak prącia, łącznie z ciężkim krwiakiem w miejscu wstrzyknięcia, zgłaszano z częstością występowania bardzo często.

W przeprowadzanych z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej badaniach klinicznych produktu Xiapex dotyczących choroby Peyroniego niezbyt często zgłaszano pęknięcie ciała jamistego i inne ciężkie obrażenia prącia (patrz punkt 4.4).

Odgłos „trzasku” lub uczucie „trzasku” w prąciu, czasami opisywane jako „pęknięcie” lub „trzaśnięcie” i czasami występujące z towarzyszącym ustąpieniem wzwodu, krwiakiem i (lub) bólem, zgłaszano u 73/551 (13,2%) pacjentów leczonych produktem Xiapex i u 1/281 (0,3%) pacjentów leczonych placebo w badaniach 1 i 2.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane zgłaszane z programu badań klinicznych to działania występujące w

przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby badaniach fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Tabela 2: Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenie grzybicze skóry Zakażenie Zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Ból węzłów chłonnych Eozynofilia Zaburzenia węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zatrzymywanie płynów
Zaburzenia psychiczne			Niezwykłe sny Depresja Zahamowania seksualne
Zaburzenia układu nerwowego			Ból głowy Zawroty głowy Zaburzenia smaku Parestezje Uczucie pieczenia Przeczulica Niedoczulica
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne
Zaburzenia serca			Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe			Krwiak Nadciśnienie tętnicze Krwawienie Limfangiopatia Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit			Rozdęcie brzucha Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pęcherzyk z krwią Zmiana zabarwienia skóry	Rumień Owrzodzenie prącia Wysypka rumieniowa Poty nocne Zaburzenia skóry, guzek, ziarniniak, pęcherz, podrażnienie lub obrzęk

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
			Zaburzenia pigmentacji Hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból pleców, łona lub pachwiny Zaburzenia więzadeł Ból więzadła Dyskomfort w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Ból podczas oddawania moczu Nagłe parcie na mocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwiak ^a , obrzęk ^b , ból ^c lub siniak ^d prącia	Pęcherzyk na prąciu Świąd narządów płciowych Bolesna erekcja Impotencja Dyspareunia Rumień prącia	Zrost prącia Zaburzenia prącia Progresja choroby Peyroniego Dysfunkcje seksualne Rumień moszny Dyskomfort narządów płciowych Krwawienie z narządów płciowych Ból w obrębie miednicy Zmniejszenie rozmiaru prącia Zakrzepica żył prącia Obrzęk moszny Ból moszny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Pęcherzyki lub świąd w miejscu wstrzyknięcia Miejscowy obrzęk Guzek Ból nadłonowy	Uczucie gorąca Reakcja lub zmiana zabarwienia w miejscu wstrzyknięcia Gorączka Obrzęk Astenia Dreszcze Torbiel Stwardnienie Objawy grypopodobne Obrzęk Wydzielina Bolesność uciskowa
Badania diagnostyczne			Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi Zwiększenie temperatury ciała

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Ból pozabiegowy	Złamanie przęcia Rana skóry Otwarta rana Krwiak moszny Uraz stawów Uraz przęcia

- a Obejmuje: krwiak w miejscu wstrzyknięcia i krwiak przęcia zgłaszano pod dosłownym pojęciem siniak przęcia lub siniak w miejscu wstrzyknięcia u 87% pacjentów.
- b Obejmuje: obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk przęcia, obrzmienie przęcia, obrzmienie miejscowe, obrzmienie moszny i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.
- c Obejmuje: ból w miejscu wstrzyknięcia, ból przęcia i dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia.
- d Obejmuje: stłuczenie, siniak, krwotok przęcia i krwotok w miejscu wstrzyknięcia.
- * zgłaszane w badaniu po wprowadzeniu do obrotu u pacjenta z uprzednią ekspozycją na produkt Xiapex w leczeniu przykurczu Dupuytren'a

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podawanie produktu leczniczego Xiapex w dawkach większych niż zalecana może wiązać się ze zwiększeniem reakcji miejscowej w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku przedawkowania należy zastosować rutynowe leczenie wspomagające i objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego – enzymy, kod ATC: M09AB02

Xiapex jest liofilizowanym produktem do podawania pozajelitowego, zawierającym kolagenazę *Clostridium histolyticum*, która składa się z dwóch kolagenaz w określonym stosunku masowym. Kolagenazy te, oznaczane symbolami AUX-I i AUX-II, reprezentują dwie główne klasy kolagenaz (klasę I i klasę II) wytwarzanych przez *Clostridium histolyticum*. AUX-I i AUX-II mają budowę pojedynczych łańcuchów polipeptydowych, z których każdy składa się z około 1000 aminokwasów o znanej sekwencji, o masie cząsteczkowej odpowiednio 114 kDa i 113 kDa, ustalonej metodą spektrometrii masowej. Dwa polipeptydy są oczyszczane w kolejnych etapach chromatograficznych typowych dla rozdziału i izolowania białek bioterapeutycznych, dzięki czemu uzyskuje się niezmienną, dobrze scharakteryzowaną i kontrolowaną mieszaninę dwóch kolagenaz.

Ponieważ proces lizy kolagenu po podaniu produktu leczniczego Xiapex jest ograniczony do miejsca podania produktu i nie wymaga oznaczenia stężenia ogólnoustrojowego AUX-I i AUX-II, nie było możliwe ocenienie podstawowego działania farmakodynamicznego produktu leczniczego Xiapex w badaniach z udziałem pacjentów, w związku z czym badań takich nie przeprowadzono.

Mechanizm działania

Kolagenazy są proteinazami, które hydrolizują kolagen w warunkach fizjologicznych. Xiapex składa się z mieszaniny kolagenaz klasy I (AUX-I) i klasy II (AUX-II) bakterii *Clostridium*, w określonym stosunku masowym. Obie klasy kolagenaz wykazują podobną, aczkolwiek komplementarną swoistość substratową. Obie kolagenazy skutecznie rozszczepiają kolagen śródkankowy, jednak w różnych miejscach cząsteczki; dodatkowo wykazują preferencje w stosunku do odmiennych struktur (potrójna helisa - wobec białek zdenaturowanych lub rozszczepionych). Różnice te odpowiadają za zdolność dwóch klas enzymów do trawienia kolagenu w sposób uzupełniający się wzajemnie. Kolagenazy klasy I (α , β , γ i η) są produktami ekspresji genu *colG*, inicjują hydrolizę kolagenu w pobliżu N- i C-końcowych domen o strukturze potrójnej helisy i generują duże fragmenty proteolityczne. Natomiast kolagenazy klasy II (δ , ϵ , i ζ ,) są produktami ekspresji genu *colH*; ich początkowe miejsca cięcia są zlokalizowane we wnętrzu cząsteczki kolagenu i enzymy te generują mniejsze fragmenty tego białka. Kolagenazy obu klas łatwo hydrolizują żelatynę (zdenaturowany kolagen) i niewielkie peptydy kolagenu, przy czym kolagenazy klasy II wykazują większe powinowactwo do niewielkich fragmentów kolagenu. Kolagenazy klasy I rozszczepiają nierozpuszczalny kolagen o budowie potrójnej helisy z większym powinowactwem niż kolagenazy klasy II. Łącznie kolagenazy te zapewniają szerokie spektrum aktywności hydrolitycznej wobec kolagenu.

Przykurcz Dupuytren'a

Wstrzyknięcie produktu Xiapex do pasma włóknistego, składającego się głównie z kolagenu śródmiąższowego typu I i III, prowadzi do enzymatycznego rozerwania pasma włóknistego.

Choroba Peyroniego

Objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby Peyroniego są spowodowane płytką kolagenową. Wstrzyknięcie produktu Xiapex do płytki Peyroniego, składającej się głównie z kolagenu, może prowadzić do rozerwania enzymatycznego płytki. Po rozerwaniu płytki zmniejszone jest skrzywienie prącia i zaniepokojenie pacjenta spowodowane chorobą Peyroniego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przykurcz Dupuytren'a

Skuteczność produktu leczniczego Xiapex 0,58 mg oceniano w dwóch głównych randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oraz kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, CORD I (AUX-CC-857) i CORD II (AUX-CC-859), obejmujących dorosłych pacjentów z przykurczem Dupuytren'a. Populacja badania przeprowadzanego metodą podwójnie ślepej próby obejmowała 409 pacjentów, spośród których 272 otrzymywało produkt Xiapex w dawce 0,58 mg, a 137 otrzymywało placebo. Średni wiek wynosił 63 lata (zakres 33-89 lat) i 80% pacjentów było płci męskiej. W chwili włączenia do badań klinicznych u pacjentów stwierdzano: (1) przykurcz zgięciowy palca z wyczuwalnym pasmem włóknistym, co najmniej jednego palca (innego niż kciuk) wynoszący od 20° do 100° w stawie śródręczno-paliczkowym lub od 20° do 80° w stawie międzypaliczkowym bliższym i (2) dodatni wynik „próby blatu stołu”, określany jako niezdolność do równoczesnego położenia zmienionego palca lub zmienionych palców oraz dłoni na blacie stołowym. W pasmo włókniste powodujące przykurcz w wybranym stawie podstawowym wykonywano do 3 wstrzyknięć po 0,58 mg produktu leczniczego Xiapex lub placebo. W razie potrzeby, aby ułatwić rozerwanie pasma włóknistego, był wykonywany zabieg wyprostowania palca po około 24 godzinach po wstrzyknięciu produktu. Wstrzyknięcia produktu następowały w odstępach około 4-tygodniowych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym każdego badania było dokonanie oceny odsetka pacjentów ze zmniejszeniem przykurczu w wybranym stawie podstawowym (śródręczno-paliczkowym lub międzypaliczkowym bliższym) do 5° lub mniejszym, po upływie około 4 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia produktu do tego stawu. Inne punkty końcowe obejmowały $\geq 50\%$ redukcję stopnia przykurczu w porównaniu ze stanem wyjściowym, procentową zmianę stopnia przykurczu w stosunku do stanu wyjściowego, zmianę zakresu ruchów w stosunku do stanu wyjściowego, ogólną ocenę zadowolenia z leczenia przez pacjenta i ogólną ocenę ciężkości choroby przez lekarza.

Xiapex spowodował uzyskanie istotnych klinicznie korzyści w porównaniu z placebo u części pacjentów, u których osiągnięto podstawowy punkt końcowy w postaci zmniejszenia przykurczu we wszystkich leczonych stawach do 5° lub mniej po około 4 tygodniach od ostatniego podania produktu (w stawach śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych, wyłącznie w stawach śródrečno-paliczkowych, wyłącznie w stawach międzypaliczkowych bliższych). W przypadku pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie przykurczu wybranego stawu do 5° lub mniej średnia liczba wstrzyknięć wymaganych do uzyskania tego wyniku wynosiła 1,5 w obu badaniach. Xiapex powodował również uzyskanie istotnych klinicznie korzyści w porównaniu z placebo pod względem zmniejszenia stopnia przykurczu i zwiększenia zakresu ruchu w stosunku do stanu wyjściowego we wszystkich leczonych stawach (w stawach śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych, wyłącznie w stawach śródrečno-paliczkowych, wyłącznie w stawach międzypaliczkowych bliższych), jak i pod względem ogólnej oceny zadowolenia z leczenia przez pacjentów.

W tabeli 3 przedstawiono charakterystykę demograficzną i wyjściową populacji badanej, a w tabelach 4-5 przedstawiono wyniki głównych punktów końcowych oceny skuteczności mierzonych w 2 badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo - CORD I (AUX-CC-857) i CORD II (AUX-CC-859).

Tabela 3.
Charakterystyka demograficzna i wyjściowa pacjentów uczestniczących w prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach III fazy (CORD I, CORD II)

ZMIENNA	Xiapex (N=249)	Placebo (N=125)
Wiek (lata) Średnia	62,7	64,2
Kategoria wiekowa (lata), 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)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	210 (84,3)	91 (72,8)
Kobiety	39 (15,7)	34 (27,2)
Choroba Dupuytrena w wywiadzie rodzinnym, n (%)		
Tak	107 (43,0)	62 (49,6)
Nie	142 (57,0)	63 (50,4)
Ocena ciężkości choroby na początku badania przez lekarza		
Łagodna	38 (15,4%)	21 (16,8%)
Umiarkowana	148 (59,9%)	71 (56,8%)
Ciężka	61 (24,7%)	33 (26,4%)
Brak danych ¹	2 (0,8%)	-

Uwaga: uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 wstrzyknięcie badanego produktu leczniczego podawanego metodą podwójnie ślepej próby (produktu leczniczego Xiapex w dawce 0,58 mg lub placebo).

¹ Nie wykorzystano do obliczenia wskaźnika procentowego wyjściowej oceny ciężkości choroby przez lekarza – wykorzystano rzeczywisty mianownik N=247.

Tabela 4.
Procent pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie przykurczu do 5° lub mniej (ostatnie wstrzyknięcie)

LECZONE STAWY PODSTAWOWE	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Wszystkie stawy poziom istotności (<i>p</i>)	N=203 ^c	N=103 ^c	N=45	N=21
	64,0%	6,8%	44,4%	4,8%
	<0,001	-	<0,001	-
Stawy ŚP ^a poziom istotności (<i>p</i>)	N=133	N=69	N=20	N=11
	76,7%	7,2%	65,0%	9,1%
	<0,001	-	0,003	-
Stawy MPB ^b poziom istotności (<i>p</i>)	N=70	N=34	N=25	N=10
	40,0%	5,9%	28,0%	0,0%
	<0,001	-	0,069	-

^a Stawy śródrečno-paliczkowe; ^b Stawy międzypaliczkowe bliższe;

^c 2 podstawowe stawy wykluczono z analizy skuteczności (nie oceniano 1 stawu w grupie placebo i w 1 stawie w grupie produktu leczniczego Xiapex przykurcz wyjściowy wynosił 0 stopni przed leczeniem).

Tabela 5.
Średnie zwiększenie zakresu ruchów w stosunku do stanu wyjściowego (ostatnie wstrzyknięcie)

LECZONE STAWY PODSTAWOWE	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Wszystkie stawy	N=203 ^c	N=103 ^c	N=45	N=21
Wartość średnia wyjściowa (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Wartość średnia końcowa (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Wartość średnia zwiększenia (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
Stawy ŚP ^a	N=133	N=69	N=20	N=11
Wartość średnia wyjściowa (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Wartość średnia końcowa (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Wartość średnia zwiększenia (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
Stawy MPB ^b	N=70	N=34	N=25	N=10
Wartość średnia wyjściowa (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Wartość średnia końcowa (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Wartość średnia zwiększenia (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Stawy śródrečno-paliczkowe; ^b Stawy międzypaliczkowe bliższe; ^c 2 podstawowe stawy wykluczono z analizy skuteczności (nie oceniano 1 stawu w grupie placebo i w 1 stawie w grupie produktu leczniczego Xiapex przykurcz wyjściowy wynosił 0 stopni przed leczeniem). Poziom istotności dla wszystkich wartości $p < 0,001$ w odniesieniu do wszystkich porównań pomiędzy produktem Xiapex a placebo, z wyjątkiem stawów międzypaliczkowych bliższych w badaniu CORD II, które nie kwalifikowały się do testów statystycznych ze względu na hierarchiczną procedurę testowania.

U 86% i 80% pacjentów w grupie produktu leczniczego Xiapex w porównaniu z 3% i 5% pacjentów w grupie placebo odpowiednio w badaniach CORD I i CORD II ($p < 0,001$) lekarze zaobserwowali bardzo dużą lub dużą poprawę zmiany ciężkości przykurczu. Według kwestionariusza ogólnej oceny zadowolenia pacjentów z leczenia ponad 85% pacjentów w badaniach CORD I i CORD II podało, że byli albo dość zadowoleni, albo bardzo zadowoleni z leczenia produktem Xiapex, wobec około 30% w grupie placebo ($p < 0,001$). Większe zadowolenie pacjentów korelowało z poprawą zakresu ruchów ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Leczenie dwoma jednoczesnymi wstrzyknięciami

Dokonano oceny podawania dwóch jednoczesnych wstrzyknięć produktu leczniczego Xiapex do pasm włóknistych rozciągnięta dłoniowego tej samej ręki w badaniu klinicznym AUX-CC-867, kontrolowanym na podstawie historii choroby, otwartym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem 715 dorosłych pacjentów (1450 wstrzyknięć produktu leczniczego Xiapex) z przykurczem Dupuytren'a. Zabiegi wyprostowania palców przeprowadzono około 24 do 72 godzin po wstrzyknięciu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był stały przykurcz zgięciowy w podgrupie pary leczonych stawów. Ogólnie odnotowano istotną średnią poprawę (74,4%) w porównaniu ze stanem wyjściowym do dnia 31 w przypadku stałego przykurczu zgięciowego po podaniu dwóch jednoczesnych wstrzyknięć produktu leczniczego Xiapex 0,58 mg (jedno wstrzyknięcie na staw) do tej samej ręki, patrz tabela 6.

Odnotowano poprawę niezależnie od rodzaju stawu i zmienionego palca (zakres: 60,5% do 83,9%). Zaobserwowano również poprawę całkowitej wartości stałego przykurczu zgięciowego niezależnie od czasu zabiegu wyprostowania palców, 24, 48 lub 72 godziny po wstrzyknięciu, ze średnią poprawą w dniu 31 wynoszącą odpowiednio 75,2%, 74,8% i 72,4%. Poprawę w porównaniu ze stanem wyjściowym odnotowano również w zakresie ruchów w dniu 31 w odniesieniu do wszystkich leczonych podgrup par stawów, patrz tabela 6.

Tabela 6.

Całkowita wartość stałego przykurczu zgięciowego i zakresu ruchów po podaniu dwóch jednoczesnych wstrzyknięć produktu leczniczego Xiapex 0,58 mg do tej samej ręki, zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intent-to-treat*, mITT), badanie AUX-CC-867 (pierwszy cykl leczenia)

	Ten sam palec, 1 ŚP, 1 MPB (n=350)	Różne palce, obydwie ŚP (n=244)	Różne palce, obydwie MPB (n=72)	Różne palce, 1 ŚP, 1 MPB (n=58)	Łącznie (n=724)
Całkowita wartość FFC (°)					
Wartość średnia wyjściowa (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Wartość średnia w dniu 31 (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Średnia zmiana (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% średniej zmiany (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
Całkowita wartość ROM (°)					
Wartość średnia wyjściowa (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Wartość średnia w dniu 31 (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Średnia zmiana (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FFC = stały przykurcz zgięciowy (ang. *fixed flexion contracture*)

ROM = zakres ruchów (ang. *range of motion*)

Powodzenie kliniczne (zmniejszenie przykurczu do $\leq 5^\circ$ w ciągu 30 dni) po podaniu dwóch jednoczesnych wstrzyknięć produktu leczniczego Xiapex (jedno na staw) do tej samej ręki osiągnięto dla większości stawów ŚP (64,6%) w porównaniu z 28,6% stawów MPB po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia na zmieniony staw. Czas zabiegu wyprostowania palców po wstrzyknięciu nie miał wpływu na częstość powodzenia klinicznego ani w przypadku stawów ŚP, ani w przypadku stawów

MPB. Istotną klinicznie poprawę czynności ręki według punktacji URAM (Unité Rhumatologique des Affections de la Main) odnotowano w dniu 31 (-11,3) i dniu 61 (-12,3).

Długotrwała skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono długoterminowe, nieterapeutyczne badanie uzupełniające, obejmujące rok 2 do roku 5 (AUX-CC-860) w celu oceny nawrotu przykurczu i długotrwałego bezpieczeństwa stosowania u pacjentów, którzy otrzymali do 8 pojedynczych wstrzyknięć produktu Xiapex 0,58 mg w poprzednim badaniu fazy III, otwartym lub prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z otwartym przedłużeniem badania. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów, których obserwowano przez 5 lat po pierwszym wstrzyknięciu produktu Xiapex w poprzednim badaniu klinicznym. W większości działania niepożądane zgłaszane podczas długotrwałego okresu obserwacji nie były ciężkie, miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie były związane z miejscowym podawaniem produktu Xiapex. Dane te wspierają długotrwały profil bezpieczeństwa produktu Xiapex, potwierdzając, że nie zidentyfikowano nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa podczas 5-letniego okresu obserwacji.

Nawrót przykurczu oceniano w leczonych z powodzeniem stawach (tzn. gdy u pacjentów występowało zmniejszenie przykurczu do 5° lub mniej podczas oceny w dniu 30 po ostatnim wstrzyknięciu produktu Xiapex w poprzednim badaniu) i zdefiniowano jako zwiększenie przykurczu w stawie o co najmniej 20°, z obecnością wyczuwalnego palpacyjnie pasma włóknistego, lub gdy staw był poddany zabiegowi medycznemu lub chirurgicznemu, głównie w celu skorygowania nowego lub pogarszającego się przykurczu Dupuytrena w tym stawie. Dane dotyczące długoterminowych częstości nawrotów po zakończonym powodzeniem leczeniu produktem XIAPEX są przedstawione w tabeli 7.

Tabela 7.

Długoterminowe częstości nawrotów dla stawów leczonych z powodzeniem produktem XIAPEX

Okres obserwacji (dni)	N (%) stawów w każdym okresie ^a	N (%) stawów z nawrotem w każdym okresie ^b	Łączna nominalna częstość nawrotów według rodzaju stawu (%)		Łączna nominalna częstość nawrotów (%) ^c	Zmiana nominalna częstości nawrotów w porównaniu z poprzednim rokiem (%)
			ŚP	MPB		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1096-1460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1461-1825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
>1825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Staw był uwzględniany w danym okresie, jeśli czas trwania oceny przypadał na ten okres.

Czas trwania oceny rozpoczynał się w dniu powodzenia (wizyta po ostatnim wstrzyknięciu, podczas której po raz pierwszy zarejestrowano pomiar 0° do 5°). Czas trwania oceny kończył się wraz z ostatnim dostępnym pomiarem lub w dniu zabiegu medycznego stawów, w których nie wystąpił nawrót, lub w dniu nawrotu dla stawów, w których wystąpił nawrót.

^b Staw, w którym wystąpił nawrót, był stawem ocenionym przez badacza jako staw wykazujący pogorszenie przykurczu Dupuytrena z powodu wyczuwalnego palpacyjnie pasma włóknistego. Dniem nawrotu była wizyta, podczas której zgłoszono nawrót, lub dzień zabiegu, jeśli staw był leczony z powodu pogorszenia przykurczu Dupuytrena. Dla stawów zgłaszanych w poprzednim badaniu jako stawy, w których wystąpił nawrót, dniem nawrotu była pierwsza wizyta z pomiarem utrwalonego przykurczu zgięciowego wynoszącym 20° lub więcej, po zgłoszeniu nawrotu.

^c Nominalna częstość nawrotów była łączną liczbą nawrotów występujących przed ostatnim dniem danego okresu podzieloną przez łączną liczbę stawów ($\times 100$).

Ponowne leczenie nawracających przykurczy

Badanie AUX-CC-862 było przeprowadzone z udziałem pacjentów z przykurczem Dupuytrena, u których wystąpił nawrót przykurczu w stawie, który był z powodzeniem leczony produktem leczniczym Xiapex w poprzednim badaniu klinicznym. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów ponownie leczonych produktem leczniczym Xiapex. W większości działania niepożądane nie były ciężkie, miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i były związane z miejscowym podawaniem produktu leczniczego Xiapex lub zabiegiem wyprostowania palca w celu ułatwienia rozerwania pasma włóknistego. Skuteczność kliniczna w badaniu AUX-CC-862 była podobna do tej w badaniach CORD I i CORD II. W badaniu AUX-CC-862 64,5% stawów śródrečno-paliczkowych, w których wystąpił nawrót, i 45,0% stawów międzypaliczkowych bliższych, w których wystąpił nawrót, osiągnęło powodzenie kliniczne po ponownym leczeniu przy użyciu do trzech wstrzyknięć produktu leczniczego Xiapex.

W badaniu AUX-CC-862 ponownemu leczeniu zbadano, 150 próbek z pozytywnym oznaczeniem przeciwciał przeciwko AUX-I i 149 próbek z pozytywnym oznaczeniem przeciwciał przeciwko AUX-II w kierunku reaktywności krzyżowej z ludzkimi MMP-1, -2, -3, -8 i -13. Wyniki nie wykazały reaktywności krzyżowej z żadnym z badanych ludzkich MMP.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xiapex we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przykurczu Dupuytrena (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Choroba Peyroniego

Skuteczność produktu leczniczego Xiapex oceniano w dwóch randomizowanych, przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, badaniu 1 (AUX-CC-803) i badaniu 2 (AUX-CC-804), u dorosłych mężczyzn z chorobą Peyroniego. Populacja badania przeprowadzanego metodą podwójnie ślepej próby obejmowała 832 mężczyzn, spośród których 551 pacjentów otrzymywało produkt Xiapex, a 281 otrzymywało placebo. Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres 23-84 lata). W momencie włączenia do badania pacjenci musieli mieć skrzywienie prącia o co najmniej 30 stopni w stabilnej fazie choroby Peyroniego. Pacjenci byli wykluczeni z badania, jeśli występowało u nich skrzywienie brzuszne, izolowane zniekształcenie w kształcie klepsydry lub zwapniała płytka, która mogłaby wpływać na technikę wykonywania wstrzyknięć. W punkcie początkowym ból prącia raczej nie występował lub był łagodny u większości (98%) pacjentów.

W tych badaniach pacjentom podawano do 4 cykli leczenia produktem Xiapex lub placebo (tygodnie 0, 6, 12, 18) i obserwowano ich przez okres obserwacyjny bez leczenia (tygodnie 24-52). W każdym cyklu leczenia podawano dwa wstrzyknięcia produktu Xiapex w dawce 0,58 mg lub dwa wstrzyknięcia placebo w odstępie 1-3 dni. Zabieg modelowania prącia wykonywano u pacjentów w ośrodku badawczym 1-3 dni po drugim wstrzyknięciu w cyklu. Cykl leczenia powtarzano w odstępach około 6-tygodniowych dodatkowo maksymalnie trzy razy, wykonywano maksymalnie łącznie 8 zabiegów wstrzykiwania i łącznie 4 zabiegi modelowania. Ponadto pacjentom zalecono wykonywanie modelowania prącia w domu przez sześć tygodni po każdym cyklu leczenia. W badaniach 1 i 2 równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były:

- zmiana procentowa skrzywienia prącia od punktu początkowego do tygodnia 52 **oraz**
- zmiana od punktu początkowego do tygodnia 52 w domenie „Zaniepokojenie” kwestionariusz choroby Peyroniego (ang. *Peyronie's Disease Questionnaire*, PDQ)

Punktacja domeny „Zaniepokojenie” składa się z następujących elementów zgłaszanych przez pacjenta: zaniepokojenie bólem podczas erekcji, wyglądem erekcji i wpływem choroby Peyroniego na stosunek płciowy i częstość stosunków płciowych.

Leczenie produktem Xiapex znacznie poprawiło skrzywienie u pacjentów z chorobą Peyroniego w porównaniu z placebo (Tabela 9). Poprawa w zakresie skrzywienia była liczbowo podobna u pacjentów z początkowym zniekształceniem od 30 do 60 stopni i u pacjentów ze skrzywieniem od 61 do 90 stopni.

Produkt Xiapex znacznie poprawił zgłaszane przez pacjenta zaniepokojenie związane z chorobą Peyroniego w porównaniu z placebo (Tabela 10). Zmniejszenie punktacji domeny „Zaniepokojenie” było liczbowo podobne u pacjentów stratyfikowanych według stopnia początkowego skrzywienia (30-60 stopni i 61-90 stopni).

W Tabeli 8 przedstawiono początkową charakterystykę choroby dla populacji badania, a w Tabelach 9-10 przedstawiono wyniki równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności zmierzone w 2 przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo AUX-CC-803 i AUX-CC-804.

Tabela 8. Początkowa charakterystyka choroby u pacjentów^a z chorobą Peyroniego (ang. *Peyronie's Disease*, PD)

	Badanie 1		Badanie 2	
	XIAPEX N=277	Placebo N=140	XIAPEX N=274	Placebo N=141
Średni wiek (lata) (min-max)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Średni czas trwania PD (lata) (min-max)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Średnie skrzywienie prącia (stopnie) (min-max)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Kwestionariusz choroby Peyroniego (PDQ) ^b , średnia zgłaszana przez pacjenta punktacja domeny „Zaniepokojenie PD” (zakres: 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Historia zaburzeń erekcji N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Pacjenci byli z populacji ITT (ang. *intent-to-treat*) i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w Badaniu 1 lub 2.

^b Każda ocena PDQ wymagała, aby pacjenci odbyli pochwowy stosunek płciowy w ciągu 3 miesięcy przed ukończeniem.

^c Wyższa punktacja oznacza gorsze objawy.

Tabela 9. Średnia zmiana procentowa skrzywienia prącia od punktu początkowego do tygodnia 52 - Badania 1 i 2

	Badanie 1		Badanie 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Średnia początkowa (stopnie)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Średnia zmiana procentowa ^a	-35,0%	-17,8%	-33,2%	-21,8%
Różnica w leczeniu (95% CI)	-17,2% ^b (-26,7%; -7,6%)		-11,4% ^b (-19,5%; -3,3%)	

^a Średnia zmiana procentowa, różnica w leczeniu, 95% CI i wartość p były oparte na modelu ANOVA z czynnikami dla leczenia, warstwy początkowego skrzywienia prącia i ich interakcją oraz przy użyciu przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*, LOCF) w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intent-to-treat*, mITT). Populacja mITT była zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, u których wykonano pomiar skrzywienia prącia i ocenę PDQ w punkcie początkowym i w jednym lub kilku późniejszych punktach czasowych.

^b wartość p <0,01

Tabela 10. Średnia zmiana punktacji domeny „Zaniepokojenie chorobą Peyroniego” od punktu początkowego do tygodnia 52 - Badania 1 i 2

	Badanie 1		Badanie 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Średnia początkowa	7,5	7,4	7,4	8,2
Średnia zmiana ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Różnica w leczeniu (95% CI)	-1,2 ^b (-2,4; -0,03)		-1,1 ^b (-2,1; -0,002)	

^a Średnia zmiana, różnica w leczeniu, 95% CI i wartość p były oparte na modelu ANOVA z czynnikami dla leczenia, warstwy początkowego skrzywienia prącia i ich interakcją oraz przy użyciu przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*, LOCF) w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intent-to-treat*, mITT). Populacja mITT była zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, u których wykonano pomiar skrzywienia prącia i ocenę PDQ w punkcie początkowym i w jednym lub kilku późniejszych punktach czasowych.

^b wartość p <0,05

Produkt leczniczy Xiapex nie powodował skrócenia długości prącia w badaniach klinicznych w leczeniu choroby Peyroniego.

W otwartym badaniu III fazy AUX-CC-806 oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xiapex. Kryteria włączenia do badania i wykluczenia z badania, harmonogram leczenia i równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności były takie same jak w głównych badaniach AUX-CC-803 i AUX-CC-804. Pacjenci byli obserwowani przez okres do 36 tygodni. Do badania włączono łącznie 189 pacjentów leczonych produktem leczniczym Xiapex. Wszyscy pacjenci wcześniej uczestniczyli i ukończyli badanie AUX-CC-803 lub AUX-CC-804 w ramach którego otrzymywali placebo.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 60 lat, zakres od 33 do 77 lat. Mediana okresu trwania choroby wynosiła 4,9 roku (zakres od 2,0 do 27,9 roku). Zaburzenia erekcji odnotowano u 52,9% pacjentów; 27,5% pacjentów zgłosiło uprzedni uraz prącia.

W Tabelach 11-12 przedstawiono wyniki równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności zmierzonych w otwartym badaniu III fazy AUX-CC-806.

Tabela 11. Średnia zmiana procentowa skrzywienia prącia od punktu początkowego do tygodnia 36 (LOCF) (Populacja mITT*) – badanie AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Wartość początkowa Wartość średnia (SD) Min, Max	46,9 (12,00) 30; 85
Wartość w tygodniu 36 (LOCF) Wartość średnia (SD) Min, Max	29,9 (15,56) 0; 80
% zmiany od punktu początkowego Wartość średnia (SD) Min, Max 95% CI dla średniej**	-36,3 (30,72) -100; 100 -41,6; -30,9

*Populacja mITT była zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, u których wykonano pomiar skrzywienia prącia i ocenę PDQ w punkcie początkowym i w jednym lub kilku późniejszych punktach czasowych.

**Na podstawie 95% CI dla średniej bez uwzględnienia zero, procentową zmianę od punktu początkowego uznano za istotną statystycznie.

Tabela 12. Średnia zmiana punktacji domeny „Zaniepokojenie chorobą Peyroniego” od punktu początkowego do tygodnia 36 (LOCF) (Populacja mITT*) – badanie AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Wartość początkowa Wartość średnia (SD) Min, Max	6,3 (3,60) 1; 15
Wartość w tygodniu 36 (LOCF) Wartość średnia (SD) Min, Max	3,9 (3,65) 0; 16
Zmiana od punktu początkowego Wartość średnia (SD) Min, Max 95% CI dla średniej**	-2,4 (3,34) -12; 7 -3,0; -1,8

*Populacja mITT była zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, u których wykonano pomiar skrzywienia prącia i ocenę PDQ w punkcie początkowym i w jednym lub kilku późniejszych punktach czasowych.

**Na podstawie 95% CI dla średniej bez uwzględnienia zero, średnią zmianę od punktu początkowego uznano za istotną statystycznie.

W ramach analizy eksploracyjnej, partnerki pacjentów utrzymujące z nimi stosunki płciowe wypełniły dwa kwestionariusze podczas wizyty przesiewowej i wizyty w tygodniu 36: PDQ dla partnerek pacjentów utrzymujących z nimi stosunki płciowe (adaptacja PDQ dla mężczyzn z chorobą Peyroniego w domenach zaniepokojenie i objawy psychiczne, wynik od 0 do 12) oraz ocena funkcjonowania seksualnego kobiet [ang. *Female Sexual Function Index*, FSFI (FSFI, w skali od 2 do 36, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie seksualne)]. W badaniu uczestniczyło w sumie 30 partnerek. W punkcie początkowym średni (SD) wynik PDQ dla kobiet wynosił 4,7 (3,61), natomiast 2,7 (3,06) w tygodniu 36, tj. zmiana od punktu początkowego wyniosła -2,0. Średni (SD)

wynik FSFI wynosił 20,56 (10,08) w punkcie początkowym i 26,72 (7,73) w tygodniu 36; zmiana od punktu początkowego wyniosła 7,54.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xiapex we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Peyroniego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki 0,58 mg produktu leczniczego Xiapex 16 pacjentom z przykurczem Dupuytren'a lub dwóch jednoczesnych wstrzyknięć 0,58 mg produktu leczniczego Xiapex do tej samej ręki 12 pacjentom z przykurczem Dupuytren'a nie wykryto w osoczu oznaczalnych stężeń produktu leczniczego Xiapex w okresie od 5 minut do 30 dni po wstrzyknięciu.

Po każdym z dwóch wstrzyknięć doogniskowych, oddzielonych 24 godzinami, produktu Xiapex w dawce 0,58 mg do płytki prącia 19 pacjentom z chorobą Peyroniego stężenie AUX-I i AUX-II w osoczu u pacjentów z mierzalnym stężeniem (odpowiednio 82% i 40% dla AUX-I i AUX-II) było minimalne i krótkotrwałe. Maksymalne indywidualne stężenie AUX-I i AUX-II w osoczu wynosiło odpowiednio < 29 ng/ml i < 71 ng/ml. Wszystkie stężenia w osoczu były poniżej limitu mierzalności w ciągu 30 minut po podaniu dawki. Nie występowały dowody na akumulację po dwóch kolejnych wstrzyknięciach produktu Xiapex, podawanych w odstępie 24 godzin. U żadnego pacjenta nie występowało mierzalne stężenie w osoczu 15 minut po modelowaniu płytki w dniu 3 (tzn. 24 godziny po wstrzyknięciu 2 w dniu 2).

Dystrybucja

Dotychczas nie stwierdzono objawów toksyczności ogólnoustrojowej w badaniach klinicznych, w których podawano produkt leczniczy Xiapex miejscowo we wstrzyknięciach do pasma włóknistego lub płytki Peyroniego.

Metabolizm

Nie przeprowadzono badań metabolizmu, ponieważ Xiapex nie jest substratem cytochromu P450 ani innych szlaków enzymatycznych metabolizujących produkty lecznicze, i nie należy spodziewać się powstania czynnych metabolitów leku.

Eliminacja

Nie przeprowadzono formalnych badań wydalania produktu leczniczego Xiapex. Po pojedynczym wstrzyknięciu produktu leczniczego Xiapex ekspozycja ogólnoustrojowa jest niemierzalna u pacjentów z przykurczem Dupuytren'a, a ekspozycja ogólnoustrojowa u pacjentów z chorobą Peyroniego jest tylko minimalna i krótkotrwałe.

Specjalne populacje

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania w jakichkolwiek szczególnych grupach pacjentów, np. u osób w podeszłym wieku, osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, w zależności od płci lub rasy.

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xiapex u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, w związku z czym nie są dostępne żadne dane farmakokinetyczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniu fazy dawki pojedynczej lub 61-dniowej fazy dawki wielokrotnej (3 razy na tydzień co 3 tygodnie przez 3 cykle) podawania doprąciowego kolagenazy *clostridium histolyticum* psom przy

ekspozycji mniejszej lub równej ekspozycji po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, na podstawie mg/m² pc. nie uzyskano dowodów na toksyczność ogólnoustrojową.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Gdy Xiapex podawano dożylnie co drugi dzień samcom i samicom szczurzym przed kohabitacją i w trakcie parzenia się i implantacji, nie zaobserwowano jego wpływu na cykl rujowy, transport jajowodowy, implantację i rozwój przedimplantacyjny i (lub) na libido lub dojrzewanie plemników w najądrzach po podawaniu dawek dożylnych do 0,13 mg/dawkę (około 11 razy większą od dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu mg/m²). Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu produktu na wczesny rozwój zarodkowy (co wskazuje na brak teratogenności) u szczurów. W badaniu tym nie obserwowano żadnych ogólnoustrojowych objawów toksycznych bez względu na wielkość dawki.

Mutagenność

Kolagenaza *clostridium histolyticum* nie wykazywała działania mutagennego na *Salmonella typhimurium* (test Ames) i nie wykazywała działania klastogennego w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy i teście aberracji chromosomalnych *in vitro* przy użyciu ludzkich limfocytów.

Rakotwórczość

Nie wykonano standardowych dwuletnich badań biologicznych produktu leczniczego Xiapex na gryzoniach. Dlatego ryzyko rakotwórczości jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Trometamol

Kwas solny 2,4% w/w (do ustalenia pH)

Rozpuszczalnik

Wapnia chlorek dwuwodny

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Zaleca się natychmiastowe użycie produktu leczniczego po jego sporządzeniu (rekonstytucji). Przed podaniem gotowy roztwór produktu leczniczego Xiapex można przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C-25°C) przez 1 godzinę lub w lodówce - w temperaturze 2°C - 8°C przez 4 godziny. Jeśli gotowy roztwór jest przechowywany w lodówce, musi być wystawiony w celu ogrzania do temperatury pokojowej (20°C-25°C) na około 15 minut przed użyciem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek Xiapex jest pakowany w przezroczystą szklaną fiolkę (3 ml, szkło typu I) zamykaną korkiem gumowym, aluminiowym uszczelnieniem i odchylanym wieczkiem polipropylenowym.

Rozpuszczalnik: 3 ml roztworu w przezroczystej szklanej fiolce (5 ml, szkło typu I) zamykanej korkiem gumowym, aluminiowym uszczelnieniem i odchylanym wieczkiem polipropylenowym.

Jedno opakowanie zawiera 1 fiolkę proszku i 1 fiolkę rozpuszczalnika.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja użycia i sporządzania produktu leczniczego do stosowania

Procedura sporządzenia - rekonstytucji produktu leczniczego

Fiolka zawierająca Xiapex i fiolka zawierająca rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, muszą być przechowywane w lodówce. Przed użyciem fiolka zawierająca Xiapex i fiolka zawierająca rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, muszą być wyjęte z lodówki i pozostawione w temperaturze pokojowej na co najmniej 15 minut, lecz nie dłużej niż na 60 minut. Każdą fiolkę z produktem leczniczym Xiapex i z jałowym rozpuszczalnikiem do rekonstytucji należy stosować wyłącznie do pojedynczego wstrzyknięcia. Jeśli podczas wizyty przewiduje się leczyć dwa pasma włókniste dwóch zmienionych stawów tej samej ręki, należy używać oddzielnych fiolek i strzykawek do każdej rekonstytucji i każdego wstrzyknięcia.

Należy zastosować następującą procedurę rozpuszczania produktu, z zachowaniem warunków aseptycznych:

1. Przykurcz Dupuytrena: Sprawdzić, jaki staw będzie leczony (śródręczno-paliczkowy czy międzypaliczkowy bliższy), ponieważ objętość rozpuszczalnika konieczna do sporządzenia produktu leczniczego, zależy od rodzaju stawu (w przypadku stawu międzypaliczkowego bliższego jest wstrzykiwana mniejsza objętość).
Choroba Peyroniego: Obszar leczenia należy zidentyfikować i zaznaczyć markerem chirurgicznym na prąciu we wzwodzie.
2. Usunąć odchylane, zabezpieczające wieczka plastikowe z obu fiolek i przetrzeć korek gumowy oraz otaczającą powierzchnię fiolki zawierającej Xiapex oraz fiolki zawierającej rozpuszczalnik jałowym alkoholem (nie należy stosować żadnych innych środków antyseptycznych).
3. Stosować wyłącznie rozpuszczalnik dołączony do opakowania; zawiera on wapń, który jest konieczny do zadziałania produktu leczniczego Xiapex. Pobrać jałową strzykawką z podziałką co 0,01 ml właściwą ilość rozpuszczalnika dołączonego do opakowania, tak aby podać:

Tabela 13. Objętość potrzebna do podania

Leczony obszar	Rozpuszczalnik wymagany do rekonstytucji	Objętość do wstrzyknięcia produktu Xiapex w dawce 0,58 mg†
Stawy śródręczno-paliczkowe z przykurczem Dupuytrena	0,39 ml	0,25 ml
Stawy międzypaliczkowe bliższe z przykurczem Dupuytrena	0,31 ml	0,20 ml
Płytki Peyroniego	0,39 ml	0,25 ml

†Należy zauważyć, że objętość roztworu wstrzykiwanego w celu podania dawki 0,58 mg jest mniejsza niż całkowita objętość rozpuszczalnika używana do sporządzenia roztworu.

4. Wstrzyknąć powoli rozpuszczalnik na ścianki fiolki zawierającej liofilizowany proszek produktu leczniczego Xiapex. Nie odwracać fiolki ani nie wstrząsać roztworem. Powoli zakręcić roztworem, tak aby zapewnić rozpuszczenie całego liofilizowanego proszku. Wyjąć i wyrzucić strzykawkę i igłę, które wykorzystano do sporządzenia roztworu.
5. Obejrzeć roztwór przed podaniem pod kątem obecności zanieczyszczeń stałych i przebarwień. Gotowy roztwór produktu leczniczego Xiapex musi być przezroczysty. Jeśli roztwór zawiera cząstki, jest mętny lub zmienił kolor, nie należy go wstrzykiwać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/671/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 lutego 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 stycznia 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Auxilium Pharmaceuticals, LLC
102 Witmer Road, Horsham, PA 19044.
Stany Zjednoczone

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Sztokholm
Szwecja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że produkt leczniczy Xiapex będzie przepisywany/podawany przez lekarza przeszkolonego w prawidłowym podawaniu tego produktu leczniczego i doświadczonego w diagnostyce i leczeniu przykurczu Dupuytrena i choroby Peyroniego.

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu podmiot odpowiedzialny w uzgodnieniu z odpowiednimi władzami państw członkowskich, powinien wdrożyć program edukacyjny dla lekarzy w celu zapewnienia właściwego podawania leku, zmniejszenia ilości działań niepożądanych związanych z podaniem oraz aby poinformować o spodziewanym i potencjalnym ryzyku związanym z leczeniem.

Program edukacyjny dla lekarzy powinien zawierać następujące, kluczowe elementy:

- Techniki wstrzykiwania oraz częstość wstrzykiwania.
- Odpowiednią, różną objętość roztworów po rekonstytucji (sporządzeniu), w przypadku wstrzykiwania do stawów śródrečno-paliczkowych oraz międzypaliczkowych bliższych w przykurczu Dupuytrena i do płytki w chorobie Peyroniego.
- Rozpoznanie oraz leczenie ciężkich reakcji ze strony układu immunologicznego, w tym reakcji anafilaktycznej.
- Informację dotyczącą ryzyka wystąpienia krwawienia u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi oraz u pacjentów będących w trakcie terapii przeciwzakrzepowej.
- Informację dotyczącą potencjalnego ryzyka wystąpienia reakcji krzyżowej z metaloproteinazami macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, ang. *Matrix Metallproteinases*), rozwoju zespołu mięśniowo-szkieletowego oraz zaostrzenie i (lub) wywołanie zaburzeń immunologicznych.
- Przypomnienie o konieczności raportowania działań niepożądanych, włączając błędy medyczne.
- Konieczność informowania pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z leczeniem oraz o konieczności skontaktowania się lekarzem.
- Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz Ulotkę dla pacjenta.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonik zawierający 1 fiolkę proszku i 1 fiolkę rozpuszczalnika

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xiapex 0,9 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
kolagenaza *clostridium histolyticum*

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka proszku zawiera 0,9 mg kolagenazy *clostridium histolyticum*

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: zawiera sacharozę, trometamol, kwas solny

Rozpuszczalnik: zawiera wapnia chlorek dwuwodny, sodu chlorek, wodę do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka proszku

1 fiolka rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie podanie doogniskowe.

Przed użyciem rozpuścić z użyciem właściwej objętości rozpuszczalnika.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Produkt leczniczy do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/671/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiolki z proszkiem Xiapex

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Xiapex 0,9 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
kolagenaza *clostridium histolyticum*
Podanie doogniskowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiolki z rozpuszczalnikiem stosowanym z preparatem Xiapex

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu leczniczego Xiapex

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xiapex 0,9 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kolagenaza *clostridium histolyticum*

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Xiapex i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xiapex
3. Jak stosować lek Xiapex
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xiapex
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xiapex i w jakim celu się go stosuje

Lek Xiapex stosuje się w leczeniu dwóch różnych chorób: **przykurczu Dupuytrena u dorosłych pacjentów z wyczuwalnym pasmem włóknistym** i **choroby Peyroniego u dorosłych mężczyzn**.

• Przykurcz Dupuytrena

Jest to choroba powodująca zgięcie palca lub palców ku środkowi ręki. Zgięcie to nazywa się przykurczem i jest spowodowane przez nieprawidłowe powstawanie pod skórą pasma włóknistego zawierającego kolagen. U wielu osób przykurcz powoduje istotne trudności w wykonywaniu codziennych zajęć, takich jak prowadzenie samochodu, podawanie ręki innym osobom, uprawianie sportów, otwieranie słoików, pisanie na komputerze lub trzymanie przedmiotów.

• Choroba Peyroniego

Jest to choroba, w której u dorosłych mężczyzn występuje „płytką”, którą można wyczuć, oraz skrzywienie prącia. Choroba może powodować zmianę kształtu penisa we wzwodzie z powodu nieprawidłowego nawarstwiania się tkanki bliznowatej, nazywanej płytką, w obszarze rozciągliwych włókien prącia. Płytką może zaburzać zdolność uzyskania prostego wzwodu, ponieważ płytka nie rozciągnie się tak bardzo jak pozostała część prącia. U mężczyzn z chorobą Peyroniego prącie podczas erekcji może być zakrzywione lub zagięte.

Substancją czynną leku Xiapex jest kolagenaza *clostridium histolyticum*. Kolagenaza ta jest wytwarzana z zastosowaniem drobnoustrojów o nazwie *Clostridium histolyticum*. Xiapex jest wstrzykiwany przez lekarza do pasma włóknistego w palcu/ręku lub płytkę na prąciu i rozkłada kolagen w paśmie włóknistym lub płytce.

W chorobie Dupuytrena, lek Xiapex rozkłada kolagen tworzący pasmo włókniste i w ten sposób rozluźnia częściowo lub zupełnie przykurcz, umożliwiając, aby palec lub palce były bardziej proste. W chorobie Peyroniego, lek Xiapex rozkłada kolagen w płytce powodującej skrzywienie prącia we wzwodzie, co może spowodować, że wcześniej skrzywiony wzwód stanie się bardziej prosty i pacjent będzie mniej zakłopotany z powodu choroby. Stopień osiągniętego zmniejszenia skrzywienia będzie różny u różnych osób.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xiapex

Kiedy nie stosować leku Xiapex:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na kolagenazę clostridium histolyticum lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- W chorobie Peyroniego, jeśli leczenie płytki obejmuje przewód (zwany cewką moczową), przez który wypływa mocz.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Xiapex należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcje alergiczne

U pacjentów otrzymujących lek Xiapex mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne, ponieważ lek zawiera białka obce dla organizmu ludzkiego.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z poniższych objawów reakcji alergicznej po wstrzyknięciu leku Xiapex:

- pokrzywka
- obrzęk twarzy
- trudności z oddychaniem
- ból w klatce piersiowej

Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej oraz rozwoju zespołu mięśniowo-szkieletowego podczas wielokrotnego stosowania leku Xiapex. Objawem zespołu mięśniowo-szkieletowego może być ból mięśni, sztywność barku, obrzęk ręki, zwłóknienie dłoni, pogrubienie lub guzki ścięgien. W przypadku wystąpienia tych objawów należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Przed zastosowaniem leku należy powiedzieć lekarzowi:

- jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna po wcześniejszym wstrzyknięciu leku Xiapex.
- jeśli pacjent miał w przeszłości problemy z prawidłowym krzepnięciem krwi lub jeśli przyjmuje jakiekolwiek leki pomagające w zapewnieniu prawidłowego krzepnięcia krwi (zwane lekami przeciwzakrzepowymi)
- jeśli pacjent stosuje aktualnie jakiekolwiek leki przeciwzakrzepowe, nie może otrzymać leku Xiapex w ciągu 7 dni po zastosowaniu ostatniej dawki leku przeciwzakrzepowego. Wyjątkiem jest kwas acetylosalicylowy (substancja występująca w wielu lekach stosowanych w celu zahamowania krzepnięcia krwi), który można przyjmować w dawce do 150 mg na dobę.

Jeśli pacjent jest leczony z powodu przykurczu Dupuytren'a

Lek ten musi być wstrzykiwany wyłącznie w kolagenowe pasmo włókniste ręki przez lekarza. Lekarz będzie uważał, aby nie wstrzyknąć leku w ścięgna, nerwy lub naczynia krwionośne. Nieprawidłowe wstrzyknięcie w ścięgna, nerwy lub naczynia krwionośne może doprowadzić do krwawienia lub uszkodzenia, a nawet trwałego urazu tych struktur. Jeśli leczone pasmo włókniste jest przytwierdzone do skóry, istnieje zwiększone ryzyko rozejścia się lub pęknięcia skóry w tym miejscu podczas zabiegu wyprostowania palca po wstrzyknięciu leku Xiapex.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent wcześniej otrzymywał lub planuje otrzymywać lek Xiapex do leczenia choroby o nazwie choroba Peyroniego. Choroba ta dotyczy dorosłych mężczyzn, u których występuje „płytką”, którą można wyczuć, oraz skrzywienia prącia we wzwodzie.

Jeśli pacjent jest leczony z powodu choroby Peyroniego

Lek ten może być wstrzykiwany wyłącznie w płytkę prącia przez lekarza.

Złamanie prącia (pęknięcie ciała jamistego) lub inne ciężkie obrażenie prącia

Otrzymanie wstrzyknięcia leku Xiapex może spowodować uszkodzenie kanalików w prąciu nazywanych ciałami jamistymi. Po leczeniu lekiem Xiapex jeden z tych kanalików może pęknąć podczas wzwodu. Jest to nazywane pęknięciem ciała jamistego lub złamaniem prącia.

Po leczeniu lekiem Xiapex może również dojść do pęknięcia naczyń krwionośnych w prąciu, co spowoduje gromadzenie się krwi pod skórą (co jest nazywane krwiakiem).

Objawy złamania prącia (pęknięcia ciała jamistego) lub innego ciężkiego obrażenia prącia mogą obejmować następujące objawy:

- odgłos lub odczucie „trzasku” prącia we wzwodzie
- nagła utrata zdolności utrzymania wzwodu
- ból prącia
- fioletowe siniaki i obrzęk prącia
- trudności z oddawaniem moczu lub krew w moczu

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z wyżej wymienionych objawów złamania prącia lub ciężkiego obrażenia prącia, ponieważ może to wymagać zabiegu chirurgicznego.

Nie należy odbywać stosunków płciowych ani innych czynności seksualnych przez co najmniej 2 tygodnie po drugim wstrzyknięciu w cyklu leczenia lekiem Xiapex i po ustąpieniu bólu i obrzęku.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent wcześniej otrzymywał lub planuje otrzymywać lek Xiapex w leczeniu choroby o nazwie przykurcz Dupuytren'a. W tej chorobie w tkance dłoni tworzy się pasmo włókniste i powoduje zgięcie palca lub palców ku środkowi ręki, tak niemożliwe jest ich wyprostowanie.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Xiapex u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat nie jest właściwe w leczeniu przykurczu Dupuytren'a lub choroby Peyroniego.

Lek Xiapex a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Obejmuje to leki wpływające na krzepnięcie krwi (zwane lekami przeciwzakrzepowymi), pochodne antrachinonu, niektóre antybiotyki (tetracykliny i antracykliny/antrachinony) stosowane w leczeniu zakażeń. Nie są znane interakcje związane z jednoczesnym stosowaniem leków na zaburzenia erekcji i leczeniem lekiem Xiapex.

Ciąża i karmienie piersią

Przykurcz Dupuytren'a

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed otrzymaniem tego leku.

Ze względu na brak doświadczeń ze stosowaniem leku Xiapex u kobiet w ciąży, nie zaleca się stosowania tego leku w okresie ciąży, leczenie należy odłożyć na okres po zakończeniu ciąży.

Ze względu na brak doświadczenia w stosowaniu leku Xiapex u kobiet karmiących piersią, nie zaleca się stosowania leku Xiapex w czasie karmienia piersią.

Choroba Peyroniego

Choroba ta nie występuje u kobiet.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy, drętwienie lub zmiany czucia, a także ból głowy bezpośrednio po wstrzyknięciu leku Xiapex, pacjent musi unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn, do czasu, gdy ustąpią takie objawy lub zgodnie z zaleceniami lekarza.

Obrzęk i ból mogą one utrudniać posługiwanie się leczoną ręką w chorobie Dupuytren'a.

Lek Xiapex zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Xiapex

Tylko lekarze odpowiednio przeszkoleni w prawidłowym podawaniu leku Xiapex i doświadczeni w leczeniu choroby Dupuytren'a lub Peyroniego mogą przeprowadzać leczenie pacjenta.

Lek Xiapex będzie podany pacjentowi w postaci wstrzyknięcia bezpośrednio w obszar powodujący zagięcie palców/prącia (wstrzyknięcie doogniskowe). Wszystkie wstrzyknięcia leku Xiapex zostaną wykonywane przez lekarza.

Zalecana dawka leku wynosi 0,58 mg.

• Przykurcz Dupuytren'a

Całkowita objętość wstrzykiwanego roztworu zależy od leczonego stawu. Lekarz starannie wybierze okolicę, w której kolagenowe pasmo włókniste rozciąga dłoniowego jest najlepiej dostępne i wykona zastrzyk do tego pasma.

Po wstrzyknięciu leku lekarz umieści na ręce opatrunek. Pacjent musi ograniczyć ruszanie leczonym palcem przez jeden dzień, przy czym niekiedy palec sam się prostuje u niektórych pacjentów. Nie należy zginać ani prostować palców ręki, w którą wykonywano zastrzyk, zanim lekarz nie zaleci wykonywania tych ruchów. Nie należy podejmować prób samodzielnego rozerwania nastrzykniętego pasma włóknistego w jakimkolwiek momencie. Rękę, w którą wykonywano zastrzyk należy trzymać, jak najdłużej w gorze przez cały dzień po zabiegu wyprostowania palca.

Lekarz zaleci pacjentowi, aby w celu wykonania zabiegu wyprostowania palca zgłosił się na kolejną wizytę około 24–72 godzin po wstrzyknięciu leku. Po wyprostowaniu palca lekarz przekaze pacjentowi szynę do noszenia na palcu w nocy maksymalnie do 4 miesięcy.

Jeśli podczas wizyty kontrolnej u lekarza nadal nie będzie możliwości wyprostowania palca, może być konieczne dodatkowe wstrzyknięcie produktu Xiapex, który może być podany około 4 tygodnie po pierwszym. Zabiegi wstrzyknięcia i wyprostowania palca można stosować do 3 razy na każde pasmo włókniste w odstępach około 4-tygodniowych. Podczas jednej wizyty można wykonać wstrzyknięcie maksymalnie do dwóch pasm włóknistych lub dwóch zmienionych stawów tej samej ręki. Jeśli choroba doprowadziła do kilku przykurczy, pozostałe przykurcze można leczyć podczas innych wizyt w odstępie około 4 tygodni, według ustaleń lekarza.

Należy zapytać lekarza, kiedy po zastosowaniu leku Xiapex pacjent będzie mógł rozpocząć wykonywanie zwykłych zajęć. Zaleca się unikanie intensywniejszych ruchów palcem do czasu uzyskania od lekarza informacji, że jest to dozwolone. Lekarz może zalecić pacjentowi wykonywanie serii zgięć i wyprostów palca kilka razy na dobę przez kilka miesięcy.

Doświadczenie z badań klinicznych leku Xiapex jest obecnie ograniczone do maksymalnie 3 wstrzyknięć na pasmo włókniste i maksymalnie do łącznie 8 wstrzyknięć w dłoń.

• Choroba Peyroniego

Lekarz wstrzyknie lek Xiapex w płytkę powodującą skrzywienie prącia.

- Lek Xiapex jest podawany jako część cyklu leczenia. W każdym cyklu leczenia pacjent otrzyma jedno wstrzyknięcie leku Xiapex, po którym wykonane będzie drugie wstrzyknięcie w innym dniu (1 do 3 dni później).
- Po każdym wstrzyknięciu leku Xiapex prącie może być zabandażowane. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy zdjąć opatrunek.

- Jeden do trzech dni po drugim wstrzyknięciu leku Xiapex w cyklu leczenia konieczne będzie ponowne przyjście pacjenta do lekarza na zabieg manualny, który pomoże rozciągnąć i wyprostować prącie. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy będzie to miało miejsce.
- Lekarz pokaże pacjentowi, w jaki sposób delikatnie rozciągać i prostować prącie. Aby uzyskać więcej informacji, patrz „Instrukcja delikatnego rozciągania prącia” oraz „Instrukcja delikatnego prostowania prącia” na końcu ulotki dla pacjenta.
- **Prącie należy rozciągać delikatnie tylko wtedy, gdy nie ma wzwodu.** Należy delikatnie rozciągać prącie 3 razy dziennie przez 6 tygodni po każdym cyklu leczenia.
- **Prącie należy prostować delikatnie, jeśli występuje wzwód bez aktywności seksualnej (wzwód spontaniczny).** Należy delikatnie rozciągać prącie 1 raz na dobę przez 6 tygodni po każdym cyklu leczenia.
- Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy można ponownie rozpocząć aktywność seksualną po każdym cyklu leczenia.
- Lekarz poinformuje również pacjenta, kiedy powinien wrócić do lekarza, jeśli potrzebnych jest więcej cykli leczenia.

Doświadczenie z badań klinicznych leku Xiapex jest obecnie ograniczone do czterech cykli leczenia, w których może być podane łącznie 8 wstrzyknięć w płytkę powodującą skrzywienie.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent ma kłopoty z rozciąganiem lub prostowaniem prącia lub jeśli występuje ból lub są inne wątpliwości.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xiapex

Ponieważ ten lek jest podawany pacjentowi przez lekarza, istnieje bardzo niewielkie prawdopodobieństwo otrzymania nieprawidłowej dawki przez pacjenta. W mało prawdopodobnym wypadku, gdyby lekarz podał większą dawkę niż zalecana, może wystąpić zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcja alergiczna

Ciężką reakcję alergiczną zgłaszano niezbyt często (1 przypadek). Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów ciężkiej reakcji alergicznej, np. rozlanego zaczerwienienia lub wysypki, obrzęku, uczucia ścisnięcia w gardle lub trudności z oddychaniem.

Pacjent nie może otrzymać leku Xiapex, jeśli wystąpiła u niego w przeszłości ciężka reakcja alergiczna na kolagenazę lub na którykolwiek z pozostałych składników leku.

• Przykurcz Dupuytren’a

Większość działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie badań klinicznych, miała charakter łagodny lub umiarkowany i były one ograniczone do leczonej ręki.

Po podaniu leku Xiapex podczas jednej wizyty, maksymalnie do dwóch pasm włóknistych lub dwóch stawów, obserwowano poniższe działania niepożądane.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak krwawienie, ból, obrzęk, bolesność uciskowa i siniak,
- swędzenie ręki,

- uczucie bólu w obrębie ręki, nadgarstka lub kończyny górnej,
- obrzęk lub powiększenie węzłów chłonnych w pobliżu łokcia lub pod pachą,
- obrzęk ręki lub kończyny górnej.

Częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból, uczucie ciepła, obrzęk, obecność pęcherza, zaczerwienienie skóry i (lub) wysypka skórna,
- rana skóry w miejscu wstrzyknięcia,
- rana skóry, pęcherz z krwią,
- bolesne węzły chłonne w pobliżu łokcia lub pod pachą,
- obrzęk stawu i ból,
- uczucie pieczenia, częściowa utrata czucia, uczucie mrowienia lub drętwienia,
- zawroty głowy, bóle głowy, nudności,
- zwiększona potliwość.

Niezbyst częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- rozerwanie ścięgna, uraz więzadła,
- zmniejszenie liczby płytek krwi,
- obrzęk powieki,
- reakcja alergiczna,
- przewlekły ból,
- uczucie dyskomfortu, uraz, porażenie kończyny,
- drżenia, zwiększona wrażliwość na bodźce,
- omdlenie,
- wymioty, biegunka, ból w górnej części brzucha,
- wysypka, wyprysk,
- sztywność, trzeszczenia w stawach,
- skurcz mięśni, osłabienie mięśni, sztywność lub uczucie dyskomfortu w obrębie struktur mięśniowo-szkieletowych,
- uczucie bólu w pachwinie, barku, ścianie klatki piersiowej lub szyi,
- obrzęk,
- gorączka, uogólniony ból, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, uczucie gorąca, złe samopoczucie, objawy grypopodobne,
- nietolerancja zimna w leczonych palcach,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące złuszczenie skóry, przebarwienia skóry, zakażenie, ból, naciągnięcie skóry, drętwienie, podrażnienie lub guzki, powstanie strupa, rany,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,
- pobudzenie ruchowe, dezorientacja, drażliwość, niepokój ruchowy, trudności ze snem,
- uczucie braku tchu, hiperwentylacja,
- zapalenie węzłów chłonnych, zapalenie naczyń chłonnych prowadzące do wystąpienia bolesnego i ucieplonego zaczerwienienia skóry, z uniesioną granicą zaczerwienienia, zazwyczaj z towarzyszącą czerwoną pręgą, powiększonymi węzłami chłonnymi.

- **Choroba Peyroniego**

Złamanie prącia (pęknięcie ciała jamistego) lub inne ciężkie obrażenie prącia

Niezbyst często występowało złamanie prącia (pęknięcie ciała jamistego) lub inne ciężkie obrażenie prącia.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z poniższych objawów złamania prącia lub ciężkiego obrażenia prącia: odgłos lub odczucie „trzasku” prącia we wzwodzie, nagła utrata zdolności utrzymania wzwodu, ból prącia, fioletowe siniaki i obrzęk prącia, trudności z oddawaniem moczu lub krew w moczu, nagromadzenie krwi pod skórą w miejscu wstrzyknięcia.

Większość działań niepożądanych, które wystąpiły w badaniach klinicznych, miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i przeważnie ustępowały w ciągu 2 tygodni po wstrzyknięciu.

Zgłaszano następujące działania niepożądane leku Xiapex:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- siniak lub obrzęk prącia i ból prącia
- małe nagromadzenie krwi pod skórą w miejscu wstrzyknięcia

Częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak występowanie pęcherza, obrzęk, świąd lub twarda, podniesiona powierzchnia pod skórą
- ból w miejscu wstrzyknięcia i nad prąciem
- pęcherz lub zaczerwienienie/zmiana zabarwienia prącia
- świąd narządów płciowych
- bolesny wzwód, bolesny stosunek płciowy i zaburzenia erekcji

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- ból węzła chłonnego i powiększone węzły chłonne
- zwiększenie liczby białych krwinek
- szybkie bicie serca
- dzwonienie w uszach
- obrzęk brzucha
- zaparcia
- uczucie gorąca
- wysypka w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka
- osłabienie
- dreszcze
- objawy grypopodobne
- wydzielina z pęcherza na prąciu
- uczucie napięcia
- reakcja alergiczna
- zakażenie grzybicze skóry
- zakażenie
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- rozcięcie skóry
- otwarta rana
- nagromadzenie krwi poza naczyniem krwionośnym na mosznie
- uraz stawów
- odgłos/odczucie „trzasku”, co wskazuje na złamanie prącia
- zwiększenie stężenia cukru we krwi
- zwiększenie ciśnienia krwi
- zatrzymanie wody
- ból pleców
- ból i dyskomfort pachwiny
- zgrubienie przy więzadle u podstawy prącia
- uczucie napięcia przy więzadle u podstawy prącia
- ból głowy
- zawroty głowy
- nieprzyjemny smak
- zaburzenia czucia
- uczucie pieczenia

- zwiększenie/zmniejszenie wrażliwości na bodźce zmysłów
- niezwykle sny
- depresja
- unikanie stosunku płciowego
- bolesne/częstsze oddawanie moczu
- tkanka bliznowata prącia
- zaburzenia prącia
- pogorszenie choroby Peyroniego
- dysfunkcje seksualne
- zaczerwienienie, obrzęk i ból moszny
- dyskomfort i siniaki narządów płciowych
- ból miednicy
- zmniejszenie rozmiaru prącia
- tworzenie się skrzepu krwi w żyłę prącia
- kaszel
- niewielki obszar stanu zapalnego
- poty nocne
- owrzodzenie na skórze prącia
- wysypka skórna powodująca zaczerwienienie
- zaburzenie/podrażnienie skóry
- nagromadzenie krwi poza naczyniami krwionośnymi
- siniaki
- choroba naczyń chłonnych
- zapalenie żył powierzchownych

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xiapex

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Lekarz nie może zastosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na etykiecie fiolki po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C – 8°C. Nie zamrażać.

Zaleca się natychmiastowe użycie leku po jego sporządzeniu (rozpuszczeniu). Przed użyciem gotowy roztwór leku Xiapex można przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C) przez 1 godzinę lub w lodówce, w temperaturze 2°C-8°C, przez 4 godziny. Jeśli gotowy roztwór jest przechowywany w lodówce, musi być wystawiony w celu ogrzania do temperatury pokojowej (20°C – 25°C) na około 15 minut przed użyciem.

Lekarz nie może zastosować leku Xiapex, jeśli gotowy do podania roztwór jest przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki. Roztwór musi być klarowny, bezbarwny, bez widocznych grudek, płatków lub cząstek.

Lekarz musi zachować ostrożność podczas przechowywania, przygotowywania i usuwania pozostałości leku Xiapex. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xiapex

- Substancją czynną leku jest kolagenaza *clostridium histolyticum*. Każda fiolka leku Xiapex zawiera 0,9 mg kolagenazy *clostridium histolyticum*.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, trometamol i kwas solny 2,4% w/w (do dostosowania pH).
- Rozpuszczalnik zawiera wapnia chlorek dwuwodny, sodu chlorek i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Xiapex i co zawiera opakowanie

Xiapex jest proszkiem i roztworem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Biały liofilizowany proszek jest dostarczany w przezroczystej fiolce ze szkła typu I o pojemności 3 ml z korkiem gumowym, aluminiowym uszczelnieniem i odchylanym wieczkiem polipropylenowym.

Rozpuszczalnik używany do rozpuszczenia proszku jest przezroczystym, bezbarwnym płynem. 3 ml roztworu są dostarczane w przezroczystej fiolce ze szkła typu I o pojemności 5 ml, z korkiem gumowym, aluminiowym uszczelnieniem i odchylanym wieczkiem polipropylenowym.

Xiapex jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę z lekiem Xiapex w proszku i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla pacjentów z chorobą Peyroniego:

Instrukcja delikatnego rozciągania prącia

Delikatnie rozciągać prącie 3 razy na dobę. Rozciągać tylko wtedy, gdy prącie nie jest twarde (czyli nie jest we wzwodzie).

- Palcami jednej ręki trzymać końcówkę prącia. Palcami drugiej ręki trzymać podstawę prącia (patrz ilustracja poniżej).
- Delikatnie odciągnąć prącie od ciała do pełnej długości i przytrzymać w rozciągnięciu przez 30 sekund.
- Puścić końcówkę prącia i pozwolić, aby prącie powróciło do normalnej długości.



Instrukcja delikatnego prostowania prącia

Delikatnie prostować prącie 1 raz na dobę. Prącie należy prostować tylko wtedy, jeśli występuje wzwód bez aktywności seksualnej (wzwód spontaniczny). Wyginanie prącia nie powinno powodować bólu ani dyskomfortu.

- Jedną ręką przytrzymać prącie. Drugą ręką delikatnie wygiąć prącie w przeciwnym kierunku niż skrzywienie (patrz ilustracja poniżej). Przytrzymać prącie w tej bardziej wyprostowanej pozycji przez 30 sekund, następnie puścić.



Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia i sporządzania leku do stosowania

Przykurcz Dupuytrena

1. Procedura sporządzenia - rekonstytucji leku

Fiolka zawierająca 1 dawkę leku Xiapex i fiolka zawierająca 1 dawkę rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, muszą być przechowywane w lodówce.

1. Przed użyciem fiolka zawierająca liofilizowany proszek leku Xiapex i fiolka zawierająca rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań muszą być wyjęte z lodówki i pozostawione w temperaturze pokojowej na co najmniej 15 minut, jednakże nie dłużej niż na 60 minut. Wzrokowo ocenić fiolkę zawierającą lek Xiapex. Bryła liofilizowanego proszku powinna być nienaruszona i mieć biały kolor.
2. Sprawdzić, jaki staw będzie leczony (śródręczno-paliczkowy czy międzypaliczkowy bliższy), ponieważ objętość rozpuszczalnika konieczna do sporządzenia leku zależy od rodzaju stawu (w przypadku stawu międzypaliczkowego bliższego jest wstrzykiwana mniejsza objętość).
3. Usunąć odchylane, zabezpieczające wieczka z fiolek i przetrzeć wacikiem nasączonym jałowym alkoholem korek gumowy oraz otaczającą powierzchnię fiolki zawierającej Xiapex i fiolki zawierającej rozpuszczalnik (nie należy stosować żadnych innych środków antyseptycznych).
4. Stosować wyłącznie rozpuszczalnik dołączony do opakowania leku. Rozpuszczalnik zawiera wapń, który jest konieczny do zadziałania leku Xiapex.
5. Pobrać jałową strzykawką o pojemności 1 ml z podziałką co 0,01 ml i strzykawką 27 gauge 12-13 mm (niedostarczoną) właściwą ilość **roztworu rozpuszczalnika dołączonego do opakowania**:
 - **0,39 ml rozpuszczalnika w przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz stawu śródręczno-paliczkowego**
 - **0,31 ml rozpuszczalnika w przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz stawu międzypaliczkowego bliższego**
6. Wstrzyknąć powoli rozpuszczalnika na ścianki fiolki zawierającej liofilizowany proszek leku Xiapex. Nie odwracać fiolki ani nie wstrząsać roztworem. Powoli zakręcić roztworem, tak aby zapewnić rozpuszczenie całego liofilizowanego proszku.
7. Gotowy do podania roztwór leku Xiapex można przechowywać przed podaniem w temperaturze pokojowej (20°C-25°C) przez 1 godzinę lub w lodówce, w temperaturze 2°C-8°C, przez 4 godziny. Jeśli gotowy roztwór jest przechowywany w lodówce, należy wystawić go do uzyskania temperatury pokojowej (20°C-25°C) na około 15 minut przed użyciem.
8. Wyrzucić strzykawkę i igłę, które wykorzystano do sporządzenia roztworu, oraz fiolkę po rozpuszczalniku.
9. W przypadku wykonywania dwóch wstrzyknięć do tej samej ręki podczas jednej wizyty, do drugiego wstrzyknięcia należy użyć nowej strzykawki i oddzielnej fiolki sporządzonego roztworu (zawierającego 0,58 mg leku Xiapex). Powtórzyć krok 1 do 8.

2. Identyfikacja obszaru leczenia

1. Przed każdym cyklem leczenia należy zidentyfikować obszar leczenia w następujący sposób: Sprawdzić, jaki staw będzie leczony (śródręczno-paliczkowy czy międzypaliczkowy bliższy), ponieważ objętość rozpuszczalnika konieczna do sporządzenia leku zależy od rodzaju stawu (w przypadku stawu międzypaliczkowego bliższego jest wstrzykiwana mniejsza objętość).

3. Zabieg wstrzyknięcia leku

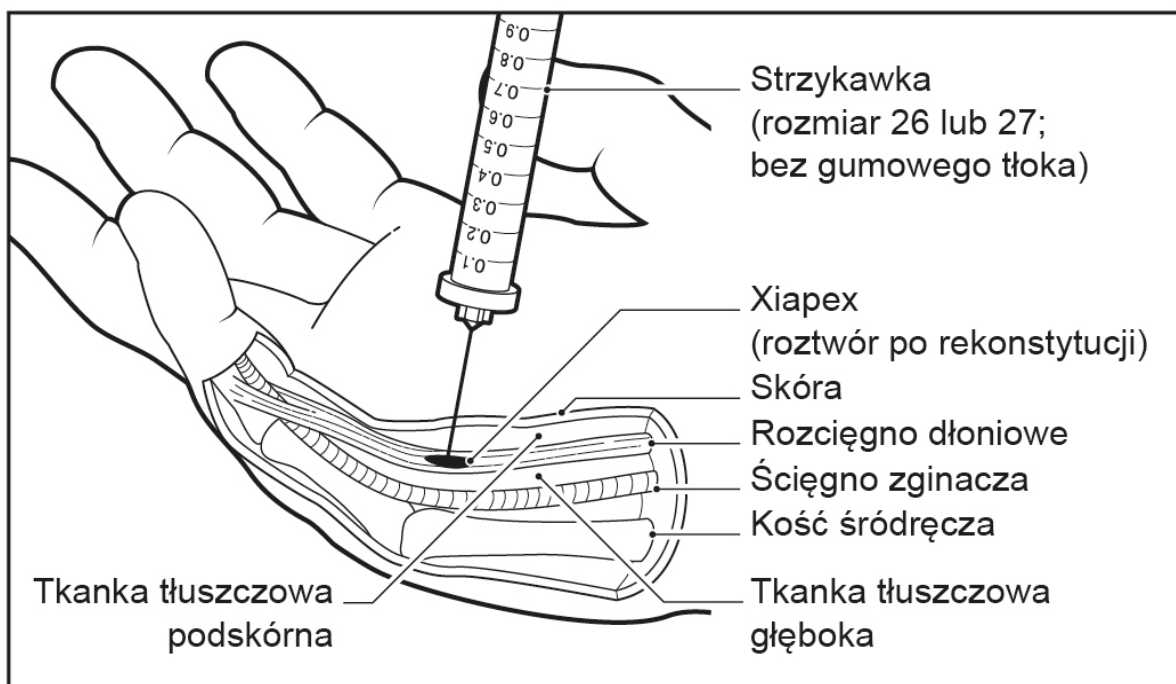
Nie zaleca się podawania miejscowego środka znieczulającego przed wstrzyknięciem leku Xiapex, ponieważ może on wpływać na właściwy wybór miejsca wstrzyknięcia leku.

1. Gotowy roztwór leku Xiapex powinien być przezroczysty. Przed podaniem obejrzyć roztwór pod kątem obecności cząstek stałych lub zmiany koloru. Jeśli roztwór zawiera cząstki stałe, jest mętny lub zmienił kolor, nie należy go wstrzykiwać.
2. Ponownie sprawdzić, w które pasmo włókniste będzie wstrzykiwany lek. Miejsce wybrane do wykonania wstrzyknięć musi być okolicą, w której powodujące przykurcz pasmo włókniste jest maksymalnie oddzielone od leżących pod nim ścięgien zginaczy, a skóra nie przylega ściśle do pasma włóknistego.
3. W przypadku wykonywania dwóch wstrzyknięć do tej samej ręki podczas jednej wizyty, należy zacząć od zmienionego palca z najbardziej łokciowej strony ręki i kontynuować w kierunku promieniowym (np. palec mały do palca wskazującego). W obrębie każdego palca zacząć od zmienionego stawu w najbliższym położeniu i kontynuować w kierunku dalszym (np. staw śródręczno-paliczkowy do międzypaliczkowego bliższego). W celu wykonania każdego wstrzyknięcia wykonać kroki od 4 do 10.
4. Zastosować środek antyseptyczny w miejscu wstrzyknięcia i poczekać, aż skóra wyschnie.
5. Za pomocą nowej jałowej strzykawki bez nasadki z podziałką co 0,01 ml z osadzoną na stałe igłą rozmiaru 26 lub 27, o długości 12 lub 13 mm (niedołączonej do opakowania) pobrać właściwą **objętość gotowego roztworu leku**, tak aby podać dawkę 0,58 mg leku Xiapex wymaganą do podania we wstrzyknięciu:
 - **0,25 ml rozpuszczonego leku Xiapex w przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz w stawie śródręczno-paliczkowym lub**
 - **0,20 ml rozpuszczonego leku Xiapex w przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz w stawie międzypaliczkowym bliższym.**
6. Zachować ostrożność w przypadku pasm włóknistych w pobliżu okolicy bruzdy zgięciowej stawu międzypaliczkowego bliższego. W przypadku wstrzyknięcia do pasma włóknistego powodującego przykurcz w stawie międzypaliczkowym bliższym piątego (małego) palca, należy wykonać go jak najbliżej bruzdy dłoniowo-palcowej i nie należy wprowadzać igły na głębokość większą niż 2 do 3 mm. W przypadku stawów międzypaliczkowych bliższych nie należy wykonywać wstrzyknięcia dalej niż 4 mm dystalnie od bruzdy dłoniowo-palcowej.
7. Ręką niedominującą należy przytrzymywać poddawaną leczeniu rękę pacjenta, naciągając równocześnie pasmo włókniste. Ręką dominującą wprowadzić igłę w pasmo włókniste, starając się, aby igła pozostała w jego obrębie. Koniec igły nie powinien całkowicie wyjść przez pasmo włókniste na drugą stronę, aby zminimalizować możliwość wstrzyknięcia leku Xiapex w inne tkanki niż pasmo włókniste. Jeśli po wprowadzeniu igły będzie istniało podejrzenie, że znajduje się ona w ścięgnię zginacza, należy lekko poruszyć biernie stawem międzypaliczkowym dalszym. W przypadku podejrzenia wkłucia igły w ścięgno lub odczuwania parestezji przez pacjenta należy wycofać igłę i ponownie wprowadzić ją w pasmo włókniste. Jeśli igła znajdzie się we właściwym miejscu, będzie wyczuwalny pewien opór w trakcie zabiegu wykonywania wstrzyknięcia. Technیکę wstrzyknięć zilustrowano na rycinie 1 poniżej.

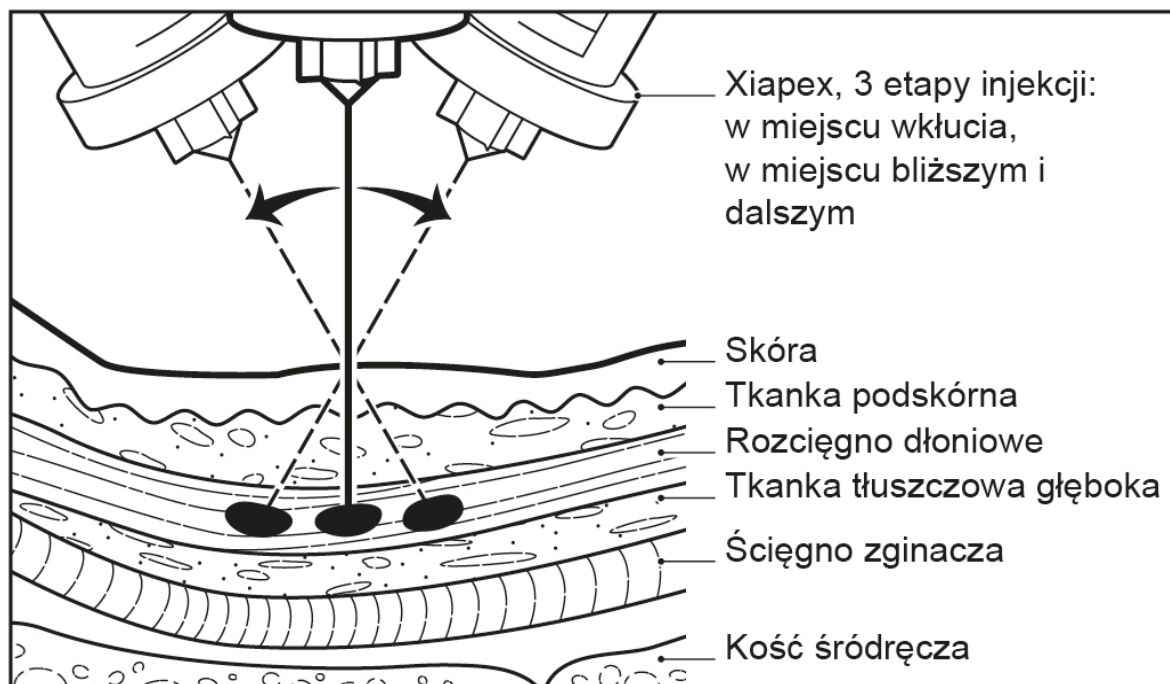
8. Po potwierdzeniu właściwego wklucia igły w pasmo włókniste wstrzyknąć około jednej trzeciej dawki.
9. Następnie, trzymając przez cały czas igłę pod skórą, wycofać koniec igły z pasma włóknistego i wkluć go w nieco bardziej dystalne miejsce (w odległości około 2-3 mm) od początkowego miejsca wstrzyknięcia w obrębie pasma włóknistego i wstrzyknąć kolejną jedną trzecią dawki.
10. Ponownie, trzymając przez cały czas igłę pod skórą, wycofać koniec igły z pasma włóknistego i wkluć go po raz trzeci, bliżej w stosunku do początkowego wstrzyknięcia (w odległości około 2-3 mm) i wstrzyknąć ostatnią część dawki w pasmo włókniste (patrz rycina 2).

Ryciny 1 i 2 mają wyłącznie znaczenie poglądowe i nie odwzorowują precyzyjnie lokalizacji struktur anatomicznych u rzeczywistych pacjentów.

Rycina 1: Zobrazowanie techniki wstrzykiwania leku.



Rycina 2: Trzyetapowe wstrzyknięcie leku Xiapex w pasmo włókniste.



11. Owinąć leczoną rękę pacjenta miękkim, grubym opatrunkiem gazowym.
12. Należy usunąć niewykorzystaną część przygotowanego roztworu i rozpuszczalnika po wykonaniu wstrzyknięcia. Nie przechowywać, nie łączyć zawartości i nie używać jakichkolwiek fiolek zawierających niewykorzystany, gotowy roztwór lub rozpuszczalnik.
13. Pacjentom należy zalecić, aby:
 - nie zginali i nie prostowali palców ręki, w którą wykonywano wstrzyknięcie, aby zmniejszyć wynaczynienia leku Xiapex poza pasmo włókniste do zakończenia zabiegu prostowania palca
 - nie próbowali w jakimkolwiek momencie rozrywać nastrzykiwanego pasma włóknistego w próbach samodzielnych manipulacji
 - trzymali rękę, w którą wykonywano wstrzyknięcie, jak najdłużej w górze przez cały dzień po zabiegu prostowania palca
 - bezzwłocznie skontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów zakażenia (np. gorączki, dreszczy, zwiększonego zaczerwienienia lub obrzęku) bądź też trudności ze zginaniem palca po ustąpieniu obrzęku (objawy zerwania ścięgna)
 - zgłosili się na wizytę do lekarza około 24–72 godzin po każdym wykonaniu wstrzyknięcia w celu zbadania ręki, w którą wykonywano wstrzyknięcie i ewentualnego wykonania zabiegu wyprostowania palca, aby doprowadzić do rozerwania pasma włóknistego.

4. Zabieg wyprostowania palca

1. Podczas wizyty kontrolnej około 24–72 godzin po wykonaniu wstrzyknięcia ustalić, czy przykurcz ustąpił. Jeśli przykurcz powodowany przez pasmo włókniste utrzymuje się, należy wykonać zabieg biernego wyprostowania palca, stanowiący próbę rozerwania pasma włóknistego.
2. Jeśli leczeniu podlegały pasma włókniste przy dwóch zmienionych stawach jednego palca, należy wykonać zabieg wyprostowania palców na paśmie włóknistym przy stawie śródręczno-

paliczkowym, a następnie wykonać zabieg na paśmie włóknistym przy stawie międzypaliczkowym bliższym.

3. W trakcie zabiegu wyprostowania palca można w razie potrzeby zastosować miejscowe leki znieczulające.
4. Podczas utrzymywania nadgarstka przez pacjenta w zgiętej pozycji wywrzeć umiarkowany ucisk rozciągający nastrzyknięte pasmo włókniste poprzez rozprostowanie palca przez około 10–20 sekund. W przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz w stawie międzypaliczkowym bliższym wykonać zabieg wyprostowania palca, gdy staw śródrečno-paliczkowy pozostaje w zgiętej pozycji.
5. Jeśli pierwszy zabieg wyprostowania palca nie doprowadzi do rozerwania pasma włóknistego, można podjąć drugą i trzecią próbę takiego zabiegu, w odstępach 5–10 minut. Nie zaleca się wykonania więcej niż 3 prób rozerwania pasma włóknistego na zmieniony staw.
6. Jeśli nie uda się rozerwać pasma włóknistego po 3 próbach wyprostowania palca na pasmo włókniste, można zaplanować kolejną wizytę po upływie około 4 tygodni po wstrzyknięciu. Jeśli podczas tej kolejnej wizyty będzie się utrzymywało przykurczone pasmo włókniste, można wykonać dodatkowe wstrzyknięcie leku i dodatkowy zabieg wyprostowania palca.
7. Po zabiegu wyprostowania palca lub palców oraz po przekazaniu pacjentowi szyny (maksymalnie prostującej leczony staw) należy go poinstruować, aby:
 - nie wykonywał intensywnych prac leczoną ręką do chwili otrzymania informacji, że może już je wykonywać,
 - nosił szynę na noc przez maksymalnie 4 miesiące,
 - wykonywał serię ćwiczeń polegających na zginaniu i prostowaniu palca kilka razy na dobę przez kilka miesięcy.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia i sporządzania leku do stosowania

Choroba Peyroniego

1. Procedura sporządzenia - rekonstrukcji leku

Fiolka zawierająca 1 dawkę leku Xiapex i fiolka zawierająca 1 dawkę rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, muszą być przechowywane w lodówce.

- a) Przed użyciem fiolka zawierająca liofilizowany proszek leku Xiapex i fiolka zawierająca rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań muszą być wyjęte z lodówki i pozostawione w temperaturze pokojowej na co najmniej 15 minut, jednakże nie dłużej niż na 60 minut. Wzrokowo ocenić fiolkę zawierającą lek Xiapex. Bryła liofilizowanego proszku powinna być nienaruszona i mieć biały kolor.
- b) Usunąć odchylane, zabezpieczające wieczka z fiolek i przetrzeć wacikiem nasączonym jałowym alkoholem korek gumowy oraz otaczającą powierzchnię fiolek zawierających Xiapex i fiolek zawierających rozpuszczalnik (nie należy stosować żadnych innych środków antyseptycznych).
- c) Stosować wyłącznie rozpuszczalnik dołączony do opakowania leku. rozpuszczalnik zawiera wapń, który jest konieczny do zadziałania leku Xiapex.
- d) Pobrać jałową strzykawką o pojemności 1 ml z podziałką co 0,01 ml i strzykawką 27 gauge 12-13 mm (niedostarczoną) właściwą ilość **roztworu Xiapex** do **roztworu rozpuszczalnika dołączonego do opakowania**:
 - **0,39 ml rozpuszczalnika w przypadku płytki prącia w chorobie Peyroniego**
- e) Wstrzyknąć powoli rozpuszczalnik na ścianki fiolek zawierających liofilizowany proszek leku Xiapex. Nie odwracać fiolek ani nie wstrząsać roztworem. Powoli zakręcić roztworem, tak aby zapewnić rozpuszczenie całego liofilizowanego proszku.
- f) Gotowy do podania roztwór leku Xiapex można przechowywać przed podaniem w temperaturze pokojowej (20°C-25°C) przez 1 godzinę lub w lodówce, w temperaturze 2°C-8°C, przez 4 godziny. Jeśli gotowy roztwór jest przechowywany w lodówce, należy wystawić go do uzyskania temperatury pokojowej (20°C-25°C) na około 15 minut przed użyciem.
- g) Wyrzucić strzykawkę i igłę, które wykorzystano do sporządzenia roztworu, oraz fiolkę po rozpuszczalniku.

2. Identyfikacja obszaru leczenia

- a) Przed każdym cyklem leczenia należy zidentyfikować obszar leczenia w następujący sposób:
 - Wywołać wzwód prącia
 - Zlokalizować płytkę w punkcie maksymalnej wklęsłości (lub ognisku) w zgięciu prącia
 - Zaznaczyć punkt markerem chirurgicznym. Oznacza to obszar docelowy w płytce do wstrzyknięcia Xiapex

3. Zabieg wstrzyknięcia leku

- a) Gotowy roztwór leku Xiapex powinien być przezroczysty. Przed podaniem obejrzyć roztwór pod kątem obecności cząstek stałych lub zmiany koloru. Jeśli roztwór zawiera cząstki stałe, jest mętny lub zmienił kolor, nie należy go wstrzykiwać.
- b) Zastosować środek antyseptyczny w miejscu wstrzyknięcia i poczekać, aż skóra wyschnie.
- c) W razie potrzeby podać odpowiedni środek do znieczulenia miejscowego.
- d) Za pomocą nowej strzykawki z podziałką 0,01 ml i z przymocowaną na stałe igłą 27 gauge 12 lub 13 mm (niedostarczona) pobrać objętość 0,25 ml **przygotowanego roztworu (zawierającego 0,58 mg produktu leczniczego Xiapex).**
- e) Prącie powinno być w stanie zwiotczałym przed wstrzyknięciem leku Xiapex. Umieścić końcówkę igły od strony płytki docelowej w linii z punktem maksymalnej wklęsłości. Skierować igłę w taki sposób, aby weszła w płytkę z boku, a NIE w dół lub prostopadle do ciała jamistych.
- f) Wprowadzić igłę poprzecznie przez szerokość płytki w kierunku przeciwległej strony płytki, nie przechodząc całkowicie przez nią. Prawidłowe położenie igły można sprawdzić i potwierdzić poprzez ostrożne wycucie oporu na minimalne opuszczenie tłoka strzykawki.
- g) Z końcówką igły umieszczoną w płytce rozpocząć wstrzyknięcie, utrzymując stały nacisk w celu powolnego wstrzyknięcia leku do płytki. Powoli wycofywać igłę w taki sposób, aby pozostawiać całą dawkę wzdłuż toru igły w płytce. W przypadku płytek o szerokości tylko kilku milimetrów odległość do wycofania strzykawki może być bardzo mała. Celem jest zawsze umieszczenie całej dawki w płytce.
- h) Po całkowitym wycofaniu igły zastosować delikatny ucisk miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby założyć opatrunek.
- i) Należy usunąć niewykorzystaną część przygotowanego roztworu i rozpuszczalnika po wykonaniu wstrzyknięcia. Nie przechowywać, nie łączyć zawartości i nie używać jakichkolwiek fiolek zawierających niewykorzystany, gotowy roztwór lub rozpuszczalnik.
- j) Drugie wstrzyknięcie każdego cyklu leczenia należy wykonać około 2-3 mm od pierwszego wstrzyknięcia.

4. Zabieg modelowania prącia

Modelowanie prącia pomaga w usunięciu skrzywienia i wyprostowaniu trzonu prącia. Podczas wizyty kontrolnej 1-3 dni po drugim wstrzyknięciu każdego cyklu leczenia należy przeprowadzić zabieg modelowania prącia (w sposób opisany poniżej) na zwiotczonym prąciu w celu rozciągnięcia i wydłużenia płytki przerwanej przez produkt leczniczy Xiapex.

- Jeśli jest to pożądane, zastosować odpowiednie znieczulenie miejscowe.
- Założyć rękawiczki, a następnie chwycić płytkę lub zgrubiałą część zwiotczonego prącia około 1 cm proksymalnie i dystalnie do miejsca wstrzyknięcia. Unikać bezpośredniego nacisku na miejsce wstrzyknięcia.
- Płytkę docelową użyć jako punkt podparcia dla obu rąk w celu mocnego zastosowania stałego nacisku do wydłużenia i rozciągnięcia płytki. Celem jest stopniowe wytworzenie wygięcia przeciwległego do skrzywienia prącia pacjenta, a rozciągać należy do punktu umiarkowanego oporu. Napięcie utrzymywać przez 30 sekund, następnie puścić.
- Po 30 sekundach odpoczynku powtórzyć technikę modelowania prącia, wykonując łącznie 3 próby modelowania po 30 sekund każda.

Pacjentowi należy następnie zalecić samodzielne modelowania prącia, do wykonywania w domu codziennie przez 6 tygodni po wizycie z modelowaniem płytki prącia przez lekarza w każdym cyklu leczenia, zgodnie ze szczegółowymi instrukcjami podanymi w ulotce dla pacjenta.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczącego substancji kolagenaza clostridium histolyticum (leczenie przykurczu Dupuytren'a i leczenie choroby Peyroniego), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W tym raporcie PSUR podmiot odpowiedzialny przedłożył zbiorczy przegląd zgłoszonych przypadków nietolerancji zimna obejmujących okres PSUR. Zgłoszono łącznie 5 przypadków nietolerancji temperatury, 5 przypadków marznięcia odsiebnych części ciała, 3 przypadki zaburzeń naczyń obwodowych i 5 przypadków objawu Raynauda. Spośród tych przypadków, w 2 przypadkach odstawienie leczenia rozwiązało problem, w 8 przypadkach odstawienie leczenia nie rozwiązało problemu, a w 8 przypadkach efekt nie jest znany. Na podstawie dostępnych informacji można stwierdzić, że problem dotyczy leczonych palców i że w odpowiedzi na zimną pogodę stają się białe i (lub) zimne. W niektórych przypadkach zjawisko to wystąpiło kilka miesięcy po wstrzyknięciu. Mimo to, w przypadku niektórych pacjentów wystąpienie marznięcia odsiebnych części ciała można uznać za ciężkie działanie niepożądane, wpływające na zdolność do pracy. Objawy mogą obejmować ból, zmianę czucia lub zmiany koloru i mogą powodować, że ograniczający pacjentów stan chorobowy wpłynie na życie pacjentów. Problem jest również znany w przypadku usunięcia rozciągniętej dłoniowej ręki i może wystąpić po zabiegu chirurgicznym lub urazie kończyn górnych. Ponadto w literaturze opisano dwa przypadki po leczeniu przykurczu Dupuytren'a kolagenazą clostridium histolyticum z nowym wystąpieniem nietolerancji zimna. Patofizjologia wrażliwości na zimno jako zespołu objawów występujących po urazach nie jest dobrze zrozumiana i do tej pory nie ma znanych sposobów leczenia, które mogłyby zapobiec wystąpieniu zespołu lub opanować go. Objawy zazwyczaj ustępują lub zaostrzają się wraz z upływem czasu. Na podstawie dostępnych danych komitet PRAC stwierdził, że należy dodać „nietolerancję zimna w leczonych palcach” jako nowe działanie niepożądane leku z częstością „niezbyt często” w punkcie 4.8 ChPL i w punkcie 4 ulotki dla pacjenta.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji kolagenaza clostridium histolyticum (leczenie przykurczu Dupuytren'a i leczenie choroby Peyroniego) komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną kolagenaza clostridium histolyticum (leczenie przykurczu Dupuytren'a i leczenie choroby Peyroniego) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.