

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xiapex 0,9 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 0,9 mg kolagenázy *Clostridium histolyticum**.

*léková forma dvou kolagenázových enzymů, které byly společně exprimovány a získány z anearobní fermentace fenotypově vybraného kmene bakterie *Clostridium histolyticum*.

Pomocné látky se známým účinkem

Množství podaného (injikovaného) sodíku na 1 kloub v léčbě Dupuytrenovy kontraktury:

Metakarpofalangeální (MP) klouby: 0,9 mg.

Proximální interfalangeální (PIP) klouby: 0,7 mg.

Množství podaného (injikovaného) sodíku na 1 plak v léčbě Peyronieho choroby: 0,9 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek je bílý lyofilizát

Rozpouštědlo je čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Xiapex je indikován k

- léčbě Dupuytrenovy kontraktury u dospělých pacientů s hmatným vazivovým pruhem kontraktury.
- léčbě Peyronieho choroby u dospělých mužů s hmatným plakem a deformitou zakřivení minimálně 30 stupňů na začátku léčby (viz bod 4.2 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dupuytrenova kontraktura

Xiapex musí podávat lékař, který byl řádně vyškolen ve správném způsobu podání přípravku a se zkušenostmi v diagnostice a vedení léčby Dupuytrenova onemocnění.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Xiapex je 0,58 mg na injekci do hmatného vazivového pruhu Dupuytrenovy kontraktury. Objem rekonstituovaného přípravku Xiapex, který má být podán do

vazivového pruhu Dupuytrenovy kontraktury, se liší v závislosti na kloubu, který má být léčen (viz bod 6.6, tabulka 10).

Přibližně 24 hodin po injekci může být podle potřeby prováděna extenze prstu, která usnadní uvolnění kontraktury. Pokud nedojde k uspokojivé odpovědi, může se podání injekce s extenzemi prstu zopakovat přibližně za 4 týdny. Injekce a extenze prstu mohou být zopakovány až třikrát na jednu kontrakturu ve zhruba čtyřtýdenních intervalech. Nesmí se léčit více kontraktur najednou. Jestliže onemocnění způsobilo mnohočetné kontraktury, musí se jednotlivé vazivové pruhy kontraktury léčit postupně, podle toho, jak určí lékař. Zkušenosti z klinických studií s přípravkem Xiapex jsou v tuto chvíli omezeny na maximálně 3 injekce na kontrakturu a na maximálně 8 injekcí podaných celkem.

Postup podání injekce

Návod na rekonstituci je uveden v bodě 6.6.

Podání lokálního anestetika před injekcí přípravku Xiapex do vazivového pruhu Dupuytrenovy kontraktury není doporučeno, protože může ovlivnit správné umístění injekce.

Kloub, který má být léčen (metakarpofalangeální [MP] nebo proximální interfalangeální [PIP]), by měl být potvrzen a objem rozpouštědla nutný pro rekonstituci se stanoví podle typu kloubu (PIP kloub vyžaduje menší injekční objem). Postup podání injekce je podrobně popsán v příbalové informaci a je nutné dodržovat školící materiál pro lékaře.

Pacienti musí být poučeni, aby:

- se dostavili druhý den na kontrolu k lékaři, který vyšetří ruku, do které byla injekce podána, a provede extenzi prstu pro uvolnění kontraktury,
- neohýbali ani nenatahovali prsty ruky, do které byla podána injekce, aby se snížila extravazace přípravku Xiapex mimo vazivový pruh kontraktury, dokud nebude provedena extenze prstu,
- se nikdy se nepokoušeli samomanipulací přerušit vazivový pruh, do kterého byla podána injekce,
- měli ruku, do které byla podána injekce, co nejvíce elevovanou po dobu jednoho dne po provedení extenze prstu.

Extenze prstu

Při kontrole druhý den po injekci by se mělo zjistit, zda kontraktura vymizela. Jestliže vazivový pruh zůstává kontrahovaný, provede se pasivní extenze prstu s cílem narušit vazivový pruh. V průběhu procedury extenze prstu může být v případě potřeby použita lokální anestézie.

Zatímco je pacientovo zápěstí ve flexi, vyvine se na vazivový pruh, do kterého byla podána injekce, středně silný tah a prst se natahuje po dobu přibližně 10 až 20 sekund. V případě kontraktury postihující PIP kloub se provede extenze prstu při flektovaném MP kloubu. Jestliže nebyl první pokus o extenzi prstu účinný a nedojde k narušení vazivového pruhu, může se provést druhý a třetí pokus o natažení v 5 až 10 minutových intervalech. Nedoporučuje se provádět více než 3 pokusy o narušení vazivového pruhu.

Jestliže k narušení vazivového pruhu nedošlo po 3 pokusech o extenzi, může se za 4 týdny po injekci naplánovat kontrolní vyšetření. Jestliže bude při této kontrole kontraktura přetrvávat, může být podána další injekce a provedena extenze prstu.

Po extenzi prstu a nasazení dlahy (s léčeným prstem v maximální extenzi), mají být pacienti poučeni, aby:

- neprováděli namáhavé činnosti rukou, která byla léčena, dokud jim to nebude doporučeno,
- používali dlahu na noc po dobu až 4 měsíců,
- prováděli série cvičení s flexí a extenzí prstu několikrát denně po dobu několika měsíců.

Peyronieho choroba

Přípravek Xiapex musí být podáván lékařem, který je příslušně proškolený ve správném podávání přípravku a má zkušenosti s diagnostikou a léčbou urologických onemocnění u mužů. Pacienti se

zakřivením penisu $>90^\circ$ nebyli do klinických studií zařazeni. Léčba v této skupině proto není doporučena.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Xiapex je 0,58 mg na injekci podanou do Peyronieho plaku. Objem rekonstituovaného roztoku přípravku Xiapex, který bude podán do plaku, je 0,25 ml (viz bod 6.6, tabulka 10). Pokud je přítomný více než jeden plak, má být injekce podána pouze do plaku, který způsobil zakřivení.

Léčebná kúra zahrnuje maximálně 4 léčebné cykly. Každý léčebný cyklus zahrnuje dvě injekce přípravku Xiapex a jednu modelaci penisu. Druhá injekce přípravku Xiapex se podává 1 až 3 dny po první injekci. Modelace penisu se provádí 1 až 3 dny po druhé injekci každého léčebného cyklu. Interval mezi léčebnými cykly je přibližně šest týdnů.

Postup podání injekce

Návod na rekonstituci je uveden v bodě 6.6.

Je-li potřeba, může se před injekcí přípravku Xiapex podat svodná anestézie (penilní blok) nebo lokální anestézie. V pivotních klinických studiích byl přibližně u 30 % pacientů před injekcí použit penilní blok.

Místo cílové oblasti léčby v Peyronieho plaku je určeno bodem maximální konkavity (fokálním bodem) u penisu v erekci a označí se chirurgickým značkovačem. Přípravek Xiapex se má podat do cílového plaku, když je penis v ochablém stavu. Postup podání injekce je podrobně popsán v příbalové informaci a je nutné postupovat podle školícího materiálu pro lékaře.

Modelace penisu

Modelace penisu pomáhá k úlevě od deformity zakřivení a narovnává tělo penisu. Při kontrolní návštěvě 1 až 3 dny po druhé injekci každého léčebného cyklu provede vyškolený lékař modelaci penisu na ochablém penisu pro natažení a prodloužení léčeného plaku, který byl narušen přípravkem Xiapex. Je-li potřeba, před požadovanou modelací může být podána lokální anestézie. S nasazenými rukavicemi lékař uchopí plak nebo zatvrdlou část ochablého penisu přibližně 1 cm proximálně a distálně od místa podání injekce. Na místo podání injekce nesmí být aplikován přímý tlak. Cílový plak se použije jako opěrný bod a oběma rukama se vyvine stálý tlak s cílem prodloužit a natáhnout plak. Cílem je postupně vytvořit ohyb proti zakřivení penisu pacienta s natažením až do mírného odporu. Tlak na penis se provádí po dobu 30 sekund s následným uvolněním na dobu 30 sekund před opakováním modelace penisu. Celkem se provedou 3 pokusy o modelaci, z nichž každý trvá 30 sekund.

Kromě ambulantní modelace penisu mají pacienti dostat pokyny ke vhodné technice modelace penisu, kterou budou provádět doma každý den po dobu 6 týdnů po návštěvě, kdy byla provedena modelace plaku v penisu lékařem v jednotlivých léčebných cyklech, podle podrobných pokynů uvedených v příbalové informaci.

Pokud je deformita zakřivení menší než 15 stupňů po prvním, druhém nebo třetím léčebném cyklu nebo pokud lékař stanoví, že další léčba není klinicky indikována, pak by neměly být následné léčebné cykly prováděny.

Bezpečnost více než jedné léčebné kúry přípravku Xiapex u Peyronieho choroby není známa.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že systémová expozice přípravku Xiapex není kvantifikovatelná u pacientů s Dupuytrenovou kontrakturou a u pacientů s Peyronieho chorobou je expozice přípravku Xiapex minimální a krátkodobá, není nutná žádná úprava dávkování přípravku. Mezi staršími a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že systémová expozice přípravku Xiapex není kvantifikovatelná u pacientů s Dupuytrenovou kontrakturou a u pacientů s Peyronieho chorobou je expozice přípravku Xiapex minimální a krátkodobá, není nutná žádná úprava dávkování přípravku.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že systémová expozice přípravku Xiapex není kvantifikovatelná u pacientů s Dupuytrenovou kontrakturou a u pacientů s Peyronieho chorobou je expozice přípravku Xiapex minimální a krátkodobá, není nutná žádná úprava dávkování přípravku.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Xiapex u pediatrické populace ve věku 0-18 let v léčbě Dupuytrenovy kontraktury.

Peyronieho choroba se vyskytuje výlučně u dospělých mužů a tudíž neexistuje žádné relevantní použití přípravku Xiapex u pediatrické populace ve věku 0-18 let v léčbě Peyronieho choroby.

Způsob podání

Rekonstituovaný roztok přípravku Xiapex se podává v intralezionální injekci.

Injekční objem přípravku Xiapex

Přípravek Xiapex musí být rekonstituován poskytnutým rozpouštědlem a na příslušný objem před intralezionální injekcí (viz bod 6.6, tabulka 10).

Injekční stříkačka na jedno použití s přírůstkou po 0,01 ml s trvale nasazenou jehlou 27 gauge, 12 nebo 13 mm (není součástí balení), by měla být použita pro natažení objemu rekonstituovaného roztoku (obsahujícího 0,58 mg přípravku Xiapex). V injekční lahvičce zůstane malé množství rekonstituovaného roztoku.

Dupuytrenova kontraktura

- Do vazivových pruhů postihujících metakarpofalangeální (MP) klouby se každá dávka podává v injekčním objemu 0,25 ml.
- Do vazivových pruhů postihujících proximální interfalangeální (PIP) klouby se každá dávka podává v injekčním objemu 0,20 ml.

Peyronieho choroba

- Každá dávka se podává v injekčním objemu 0,25 ml.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčba Peyronieho plaků, které postihují penilní uretru, vzhledem k možnému riziku pro tuto strukturu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Alergické reakce

Po injekci přípravku Xiapex se může objevit závažná alergická reakce a pacienti mají být sledováni po dobu 30 minut před opuštěním kliniky na výskyt jakýchkoli známek nebo příznaků závažné alergické reakce, jako je např. rozsáhlé zarudnutí nebo vyrážka, otok, stažené hrdlo nebo problémy s dýcháním. Pacienti mají být informováni, aby se ihned poradili s lékařem, pokud se u nich objeví kterákoli z těchto známek nebo příznaků. Mají být k dispozici léky pro naléhavou léčbu možných alergických reakcí.

V poregistrační klinické studii byla hlášena anafylaktická reakce u pacienta po předchozí expozici přípravku Xiapex při léčbě Dupuytrenovy kontraktury, což prokazuje, že po injekcích přípravku Xiapex se mohou objevit závažné reakce zahrnující anafylaxi. U některých pacientů s Dupuytrenovou kontrakturou se při následných podáních injekcí přípravku Xiapex vytvořily protilátky IgE proti léku u většího podílu pacientů a ve vyšších titrech.

V dvojité zaslepené části tří placebem kontrolovaných klinických studií fáze 3 u Dupuytrenovy kontraktury mělo 17 % pacientů léčených přípravkem Xiapex mírné alergické reakce (tj. svědění) po nejvýše 3 injekcích. Incidence svědění souvisejícího s přípravkem Xiapex po několika injekcích přípravku Xiapex u pacientů s Dupuytrenovou kontrakturou se zvýšila.

V dvojité zaslepené části dvou placebem kontrolovaných studií fáze 3 u Peyronieho choroby se lokalizované svědění vyskytlo u většího podílu pacientů léčených přípravkem Xiapex (4 %) ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (1 %) po nejvýše 4 léčebných cyklech (zahrnujících až 8 injekcí přípravku Xiapex). Incidence svědění souvisejícího s přípravkem Xiapex byla podobná po každé injekci bez ohledu na počet podaných injekcí.

Ruptura šlachy nebo jiné závažné poranění prstu/ruky při léčbě Dupuytrenovy kontraktury

Xiapex smí být aplikován pouze do Dupuytrenovy kontraktury. Protože Xiapex rozkládá kolagen, musí se dbát zvýšené opatrnosti, aby se injekce nepodala do šlach, nervů, krevních cév nebo jiných struktur ruky obsahujících kolagen. Injekce přípravku Xiapex do struktur obsahujících kolagen může vést k poškození těchto struktur a možnému trvalému zranění, jako je například ruptura šlachy nebo porušení ligamenta. Je třeba věnovat opatrnost aplikaci injekce přípravku Xiapex do vazivových pruhů, které způsobují kontrakci PIP kloubů, protože klinické studie ukazují zvýšené riziko ruptury šlachy a poranění ligamenta v souvislosti s léčbou PIP kontraktur u přípravku Xiapex. To je zvláště důležité pro vazivové pruhy nacházející se v PIP kloubu pátého prstu. Při injekci do kontraktury postihující PIP kloub pátého prstu nesmí být jehla zavedena více než 2 až 3 mm hluboko a ne více než 4 mm distálně od palmární prstové rýhy. Pacienti musejí být poučeni, aby dodržovali pokyny k léčbě (viz bod 4.2) a aby rychle kontaktovali lékaře, jestliže se u nich po odeznění otoku vyskytnou potíže s ohýbáním prstů (příznaky ruptury šlachy).

Většina pacientů s rupturou nebo poraněním šlachy/ligamenta podstoupila úspěšnou chirurgickou léčbu. Časná diagnóza a rychlé vyšetření a léčba jsou důležité, protože ruptura šlachy/poranění ligamenta může potenciálně nežádoucím způsobem ovlivnit celkovou funkci ruky.

U pacientů s Dupuytrenovou kontrakturou, která přiléhá ke kůži, může být zvýšené riziko vzniku kožních lézí v důsledku farmakologického účinku přípravku Xiapex a extenze prstu na kůži ležící nad léčenou kontrakturou.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy lacerace kůže vyžadující kožní štěp po terapeutických extenzích prstu. Znamky nebo příznaky, které mohou ukazovat na závažné poranění ošetřeného prstu/ruky po injekci nebo manipulaci, by měly být rychle vyšetřeny, protože může být nutná chirurgická intervence. V kontrolované post-marketingové studii byl pozorován vyšší výskyt lacerace kůže po dvou současných injekcích do stejné ruky.

Ruptura kavernózních těles penisu (fraktura penisu) nebo jiné závažné poranění penisu při léčbě Peyronieho choroby

Injekce přípravku Xiapex do kolagenních struktur, jako jsou kavernózní tělesa penisu, může vést k poškození těchto struktur a k možnému poranění, jako je ruptura kavernózních těles penisu (fraktura penisu). Proto musí být injekce přípravku podávána pouze do Peyronieho plaku a je třeba postupovat opatrně, aby nedošlo k injekci do močové trubice, nervů, krevních cév, kavernózních těles nebo jiných kolagenních struktur penisu.

Ruptura kavernózních těles penisu byla hlášena jako závažná nežádoucí příhoda po podání injekce přípravku Xiapex u 5 z 1 044 pacientů (0,5 %) v kontrolovaných a nekontrolovaných klinických

studiích Peyronieho choroby. U dalších pacientů léčených přípravkem Xiapex (9 z 1 044; 0,9 %) byla hlášena kombinace ekchymóz penisu nebo hematomu, náhlé detumescence penisu a/nebo zvuku „praskání“ v penisu či pocitu praskání v penisu a v těchto případech není možné vyloučit diagnózu ruptury kavernózních těles.

V kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích Peyronieho choroby byl také hlášen závažný hematom penisu jako nežádoucí účinek u 39 z 1 044 pacientů (3,7 %).

Známky nebo příznaky, které mohou svědčit pro závažné poranění penisu, by měly být ihned vyšetřeny s cílem vyhodnotit, zda nedošlo k ruptuře kavernózních těles nebo závažnému hematomu penisu.

Použití u pacientů s poruchami koagulace

Xiapex je nutné používat s opatrností u pacientů s koagulačními poruchami nebo pacientů, kteří užívají antikoagulantia. Ve třech dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích fáze 3 u Dupuytrenovy kontraktury hlásilo 73% pacientů léčených přípravkem Xiapex ekchymózu nebo kontuzi a 38% hlásilo krvácení v místě injekce. Ve dvou dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 u Peyronieho choroby se u 65,5 % pacientů léčených přípravkem Xiapex vytvořil hematom penisu a u 14,5 % se vyvinula ekchymóza penisu. Účinnost a bezpečnost přípravku Xiapex u pacientů, kterým jsou před podáním přípravku Xiapex podávány antikoagulační léčivé přípravky jiné než acetylsalicylová kyselina v dávkách až 150 mg denně, není známa. Použití přípravku Xiapex se nedoporučuje u pacientů, kterým byla v průběhu 7 dnů před podáním injekce přípravku Xiapex podávána antikoagulantia (s výjimkou až 150 mg acetylsalicylové kyseliny denně).

Imunogenicitá

Podobně jako u všech nehumánních proteinových léčivých přípravků může u pacientů dojít k tvorbě protilátek proti léčebnému proteinu. V průběhu klinických studií byly v několika časových bodech pacientům s Dupuytrenovou kontrakturou a Peyronieho chorobou odebírány vzorky krve ke stanovení protilátek proti proteinovým složkám tohoto léčivého přípravku (AUX-I a AUX-II).

V klinických studiích Dupuytrenovy kontraktury byly za 30 dnů po první injekci detekovány u 92% pacientů cirkulující protilátky proti AUX-I a u 86% pacientů protilátky proti AUX-II. Za pět let po úvodní injekci přípravku Xiapex bylo 92,8% pacientů séropozitivních na protilátky proti AUX-I a 93,4% pacientů bylo séropozitivních na protilátky proti AUX-II.

V klinických studiích Peyronieho choroby mělo 6 týdnů po prvním léčebném cyklu s přípravkem Xiapex přibližně 75 % pacientů protilátky proti AUX-I a přibližně 55 % pacientů mělo protilátky proti AUX-II. Šest týdnů po osmé injekci (čtvrtý léčebný cyklus) přípravku Xiapex se u >99 % pacientů léčených přípravkem Xiapex vytvořily vysoké titry protilátek proti AUX-I a AUX-II. Neutralizující protilátky byly analyzovány u podskupiny 70 vzorků vybraných jako reprezentativní pro vysoký a nízký titer odpovědí vazebných protilátek v léčebném týdnu 12. U každého pacienta, u kterého byl zvolen vzorek v týdnu 12, byly analyzovány odpovídající vzorky v týdnu 6, 18, 24 a 52, pokud byly také pozitivní na vazebné protilátky. Neutralizující protilátky proti AUX-I nebo AUX-II byly detekovány u 60 % a 51,8 % testovaných pacientů, v uvedeném pořadí.

U pacientů léčených pro tyto dvě indikace nebyl pozorován žádný zjevný vztah mezi frekvencí protilátek, titrem protilátek nebo neutralizujícím stavem a klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

Protože některé sekvence enzymů v přípravku Xiapex a humánních matrix metaloproteináz (MMP) jsou homologní, mohly by protilátky proti léčivu teoreticky interferovat s humánními MMP. Nebyly pozorovány žádné příznaky, které by byly důvodem pro obavy ohledně bezpečnosti související s inhibicí endogenních MMP, zejména žádné nežádoucí účinky ukazující na vznik nebo exacerbaci autoimunitních onemocnění nebo na vznik muskuloskeletálního syndromu (MSS). Přestože současné údaje o bezpečnosti neobsahují žádné klinické důkazy vzniku muskuloskeletálního syndromu po podání přípravku Xiapex, možnost jeho vzniku nelze zcela vyloučit. Jestliže by mělo dojít ke vzniku

tohoto syndromu, vznikl by progresivně a jsou pro něj typické následující známky a příznaky (jeden nebo více): bolesti kloubů, myalgie, ztuhlost kloubů, ztuhlost ramen, otok rukou, palmární fibróza a ztlustění nebo tvorba uzlíků na šlachách.

Chirurgický zákrok po léčbě

Vliv léčby přípravkem Xiapex na následnou chirurgickou léčbu, je-li nutná, není znám.

Zvláštní stavy/onemocnění penisu nebyly v klinických studiích hodnoceny.

Léčba přípravkem Xiapex u pacientů s kalcifikovaným plakem, který mohl ovlivnit techniku podání injekce, chordami při výskytu nebo chybění hypospadie, trombózou dorzální tepny a/nebo žíly penisu, infiltrací benigní nebo maligní nádorovou hmotou vedoucí k zakřivení penisu, infiltrací infekčním agens jako u lymphogranuloma venereum, ventrálním zakřivením z jakékoli příčiny a izolovanou deformací penisu typu „přesýpacích hodin“ nebyla u těchto pacientů hodnocena a neměla by se provádět.

Dlouhodobá bezpečnost přípravku Xiapex u Peyronieho choroby není úplně prozkoumána.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie interakcí u přípravku Xiapex. Není přítomna žádná kvantifikovatelná systémová expozice po jednotlivé injekci přípravku Xiapex u pacientů s Dupuytrenovou kontrakturou a systémová expozice přípravku Xiapex u Peyronieho choroby je pouze minimální a krátkodobá.

Po léčbě přípravkem Xiapex se nevyskytly žádné klinicky významné rozdíly v incidenci nežádoucích příhod odpovídající závažnosti výchozí erektilní dysfunkce nebo souběžného použití inhibitoru fosfodiesterázy typu 5 (PDE5).

Přestože neexistuje žádný klinický důkaz interakce mezi tetracyklinovými a antracyklinovými/antrachinolonovými antibiotiky a antrachinonovými deriváty a přípravkem Xiapex, bylo prokázáno, že tyto deriváty ve farmakologicky významných koncentracích *in vitro* inhibují degradaci kolagenu zprostředkovanou matrix metaloproteinázou. Proto se použití přípravku Xiapex nedoporučuje u pacientů, kterým byla v průběhu 14 dnů před podáním injekce přípravku Xiapex podávána tetracyklinová antibiotika (např. doxycyklin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a fertilita

Klinické údaje o podávání přípravku Xiapex v těhotenství nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu, těhotenství nebo embryonální / fetální vývoj (viz bod 5.3). Studie porodu a postnatálního vývoje u zvířat nebyly provedeny, protože humánní farmakokinetické studie prokázaly, že hladiny přípravku Xiapex nejsou v systémové cirkulaci po injekci do Dupuytrenovy kontraktury kvantifikovatelné (viz bod 5.1). Po opakovaných podáních dochází u pacientů k tvorbě ADA, jejichž zkřížená reaktivita s endogenními MMP podílejícími se na těhotenství a porodu nemůže být vyloučena. Potenciální rizika na porod a postnatální vývoj u člověka nejsou známa. Proto se použití přípravku Xiapex v těhotenství nedoporučuje a léčba by měla být odložena až na dobu po jeho skončení.

Peyronieho choroba se vyskytuje výlučně u dospělých mužů a tudíž neexistují žádné relevantní informace o použití přípravku Xiapex u žen. Nízké hladiny přípravku Xiapex byly kvantifikovatelné v plazmě hodnocených mužů po dobu až 30 minut po podání přípravku Xiapex do penilního plaku pacientů s Peyronieho chorobou (viz bod 5.2).

Kojení

Není známo, zda se kolagenáza *clostridium histolyticum* vylučuje do lidského mateřského mléka. Při podávání přípravku Xiapex kojícím ženám je nutná opatrnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xiapex může mít významné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje v důsledku otoku a bolesti, které mohou narušit použití léčené ruky u Dupuytrenovy kontraktury. Jiné, méně závažné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje zahrnují závratě, parestézie, hypestézie a bolesti hlavy, které byly po injekci přípravku Xiapex také hlášeny. Pacienti musí být poučeni, aby se vyvarovali potenciálně nebezpečných činností, jako je například řízení nebo obsluha strojů, dokud to nebude bezpečné nebo jim to nedoporučí jejich lékař.

4.8 Nežádoucí účinky

Dupuytrenova kontraktura

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v průběhu klinických studií (u 272 ze 409 pacientů, kterým byl podán Xiapex) přípravku Xiapex byly lokální reakce v místě injekce, jako je například periferní edém (omezený na místo injekce), kontuze (včetně ekchymózy), krvácení a bolesti v místě injekce. Nežádoucí účinky v místě injekce byly velmi časté, vyskytovaly se u naprosté většiny pacientů. Byly většinou mírné až střední intenzity a obecně do 1-2 týdnů po injekci vymizely. Byly hlášeny také závažné nežádoucí účinky související s léčivým přípravkem: ruptura šlachy (3 případy), tendinitida (1 případ), jiná poranění ligamenta (1 případ) a komplexní regionální bolestivý syndrom (algodystrofie, Sudekova atrofie) (1 případ).

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, rozdělené podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu s použitím následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle snižující se závažnosti. Nežádoucí účinky hlášené v klinickém programu jsou účinky, které se vyskytly ve fázi 3 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií.

Tabulka 1: tabulkový přehled nežádoucích účinků.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace			Zánět pojivové tkáně v místě vpichu Lymfangitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfadenopatie	Bolest lymfatických uzlin	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita Anafylaktická reakce*
Psychiatrické poruchy			Dezorientace Agitovanost Nespavost Podrážděnost Neklid
Poruchy nervového systému		Parestézie Hypestézie Pocity pálení Závratě Bolesti hlavy	Komplexní syndrom regionální bolesti Monoplegie Vazovagální synkopa Třes

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy oka			Otok očních víček
Cévní poruchy			Hematom Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dušnost Hyperventilace
Gastrointestinální poruchy		Nevolnost	Průjem Zvracení Bolest v epigastriu
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění Ekchymózy	Krvavé puchýře Puchýře Vyrážka Erytém Hyperhidróza	Erytematózní nebo makulární vyrážka Ekzém Otok obličeje Poruchy kůže, jako je exfoliace, léze, bolest, napětí kůže, změna barvy kůže nebo strupovitost
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest končetin	Artralgie Otok kloubu Myalgie	Axilární rezistence Bolesti hrudní stěny, třísla, krku nebo ramena Muskuloskeletální dyskomfort nebo ztuhlost, ztuhlost nebo krepitace kloubu Nepříjemné pocity v končetině Zánět šlach (tendonitida) Svalové spasmy nebo slabost svalů
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Citlivost prsů Hypertrofie prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém** V místě injekce krvácení, bolest nebo otok Citlivost na dotyk	Axilární bolesti Zánět Teplo v místě vpichu, erytém, zánět, puchýřky nebo svědění v místě vpichu Otok	Místní otok Horečka Bolesti Dyskomfort (nepříjemný pocit) Únava Pocit horka Chřipkové onemocnění Reakce v místě vpichu, malátnost, podráždění, anestézie olupování kůže uzlík nebo změna barvy v místě vpichu
Vyšetření			Hmatné lymfatické uzliny Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená tělesná teplota
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Kontuze	Lacerace kůže	Ruptura šlachy Poranění ligamenta Poranění končetiny

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
			Otevřená rána Dehiscence rány

* hlášeno z peregistrační klinické studie u pacienta, který měl předchozí expozici přípravku Xiapex v léčbě Dupuytrenovy kontraktury.

** „periferní edém“ zahrnuje „edém v místě injekce“ a „edém“

Peyronieho choroba

Většina nežádoucích účinků byla lokální povahy v oblasti penisu a třísla a většina těchto příhod byla mírná nebo středně závažná a většina (79 %) vymizela během 14 dnů po podání injekce. Profil nežádoucích účinků byl podobný po každé injekci bez ohledu na počet podaných injekcí. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (>25 %) během klinických studií s přípravkem Xiapex (832 mužů, 551 pacientů dostávalo přípravek Xiapex) byly hematom, otok a bolest penisu. Závažný hematom penisu, včetně závažného hematomu v místě vpichu, byl hlášen velmi často.

V kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích s přípravkem Xiapex u Peyronieho choroby byly méně často hlášeny ruptura kavernózních těles a další závažné poranění penisu (viz bod 4.4).

Zvuk připomínající praskání nebo pocit praskání v penisu, někdy popisované jako „lupnutí“ nebo „pukání“ a někdy doprovázené detumescencí, hematodem a/nebo bolestí, byl hlášen u 73/551 (13,2 %) pacientů léčených přípravkem Xiapex a 1/281 (0,3 %) pacientů, kteří obdrželi placebo ve studiích 1 a 2, v kombinaci.

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky seřazené podle třídy orgánového systému a kategorií frekvence s využitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a není známo: z dostupných údajů nelze určit. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí podle závažnosti. Nežádoucí účinky hlášené z klinického programu jsou ty, které se vyskytly v placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze 3.

Tabulka 2: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace			Mykotická kožní infekce Infekce Infekce horních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému			Bolest lymfatických uzlin Eosinofilie Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita na lék Anafylaktická reakce*
Poruchy metabolismu a výživy			Retence tekutin
Psychiatrické poruchy			Abnormální sny Deprese Sexuální inhibice
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy Závratě Dysgeusie Parestézie Pocit pálení

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
			Hyperestézie Hypoestézie
Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus
Srdeční poruchy			Tachykardie
Cévní poruchy			Hematom Hypertenze Krvácení Lymfangiopatie Povrchová tromboflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Kašel
Gastrointestinální poruchy			Vzedmuté břicho Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Krevní puchýř Změna barvy kůže	Erytém Ulcerace penisu Erytematózní vyrážka Noční pocení Porucha kůže, uzlík, granulom, puchýř, podráždění nebo edém Porucha pigmentace Hyperpigmentace kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolest zad, pubické oblasti nebo třísel Porucha vazů Bolest vazů Muskuloskeletální dyskomfort
Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie Nucení na močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Hematom ^a , otok ^b , bolest ^c nebo ekchymóza ^d penisu	Puchýř na penisu Genitální svědění Bolestivá erekce Erektilní dysfunkce Dyspareunie Erytém penisu	Adheze penisu Porucha penisu Peyronieho choroba Sexuální dysfunkce Skrotální erytém Genitální dyskomfort Genitální krvácení Bolest pánve Zmenšení penisu Trombóza žíly penisu Skrotální edém Skrotální bolest
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Puchýřky nebo svědění v místě vpichu Lokalizovaný edém	Pocit horka Reakce nebo změna barvy v místě vpichu Horečka Otok

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
		Uzlík Suprapubická bolest	Astenie Třesavka Cysta Indurace Onemocnění podobné chřipce Edém Výtok sekretu Citlivost na dotek
Vyšetření			Zvýšení glykémie Zvýšení systolického krevního tlaku Zvýšená tělesná teplota
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Bolest při proceduře	Fraktura penisu Lacerace kůže Otevřená rána Skrotální hematom Poranění kloubu Poranění penisu

- a Patří sem: hematom v místě vpichu a hematom penisu byly hlášeny s doslovným popisem jako podlitina penisu nebo podlitina v místě vpichu u 87 % pacientů.
- b Patří sem: otok v místě vpichu, edém penisu, otok penisu, lokální otok, otok skrota a edém v místě vpichu.
- c Patří sem: bolest v místě vpichu, bolest penisu a dyskomfort v místě vpichu.
- d Patří sem: zhmoždění, ekchymózy, krvácení v penisu a krvácení v místě vpichu.
- * hlášeno z poregistrační klinické studie u pacienta, který měl předchozí expozici přípravku Xiapex v léčbě Dupuytrenovy kontraktury.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Očekává se, že podávání přípravku Xiapex ve vyšší než doporučené dávce bude spojeno s vyšším výskytem lokálních účinků v místě injekce. V případě předávkování musí být poskytnuta standardní podpůrná péče a symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva pro léčbu poruch muskuloskeletálního systému - enzymy, ATC kód: M09AB02

Xiapex je lyofilizovaný přípravek určený pro parenterální podání obsahující kolagenázu bakterie *Clostridium histolyticum*, která sestává ze dvou kolagenáz v definovaném hmotnostním poměru. Tyto kolagenázy, zvané AUX-I a AUX-II, představují dvě hlavní třídy kolagenáz (třída I a třídu II) produkované bakterií *Clostridium histolyticum*. AUX-I a AUX-II jsou jednoduché polypeptidové řetězce, které se skládají z přibližně 1000 aminokyselin o známé sekvenci. Jejich molekulová hmotnost, stanovená pomocí hmotnostní spektrometrie, je 114 kDa, resp. 113 kDa. Aby byla získána konzistentní, dobře charakterizovaná a kontrolovaná směs dvou kolagenáz, jsou tyto dva polypeptidy

purifikovány pomocí chromatografických metod, které se používají pro separaci a izolaci bioterapeutických proteinů.

Protože je proces kolagenolýzy po podání přípravku Xiapex lokalizovaný a nevyžaduje nebo nevede ke kvantifikovatelným systémovým hladinám AUX-I a AUX-II, nemůže být primární farmakodynamická aktivita přípravku Xiapex u subjektů hodnocena, a proto nebyly tyto studie provedeny.

Mechanismus účinku

Kolagenázy jsou proteinázy, které za fyziologických podmínek hydrolyzují kolagen. Xiapex sestává ze směsi klostridiových kolagenáz třídy I (AUX-I) a třídy II (AUX-II) v definovaném hmotnostním poměru. Tyto dvě třídy kolagenáz mají podobnou a doplňkovou substrátovou specifitu. Obě kolagenázy účinně štěpí intersticiální kolagen, ale na jiných místech molekuly; kromě toho upřednostňují odlišné konformace (trojitá helikální oproti denaturované nebo rozštěpené). Tyto rozdíly jsou podstatou schopnosti těchto dvou tříd enzymů lyzovat kolagen doplňujícím se způsobem. Kolagenázy třídy I (α , β , γ a η) jsou produkty genu *colG*, zahajují hydrolyzu kolagenu poblíž amino- a karboxy- konců trojitých helikálních domén a vedou ke vzniku velkých proteolytických fragmentů. Naopak produkty kolagenáz třídy II (δ , ϵ a ζ) jsou produkty genu *colH*, jejich počáteční místa štěpení se nacházejí uvnitř molekuly kolagenu a vedou ke vzniku menších fragmentů kolagenu. Obě třídy kolagenáz pohotově hydrolyzují želatinu (denaturovaný kolagen) a malé peptidy kolagenu, zatímco třída II má vyšší afinitu pro malé fragmenty kolagenu. Třída I štěpí nerozpustný trojitý helikální kolagen s vyšší afinitou než kolagenázy třídy II. Společně mají tyto kolagenázy širokou hydrolytickou aktivitu vůči kolagenu.

Dupuytrenova kontraktura

Injekce přípravku Xiapex do vazivového pruhu Dupuytrenovy kontraktury, který se skládá převážně z intersticiálního kolagenu typu I a III, vede k enzymatickému narušení zluštělého vazivového pruhu.

Peyronieho choroba

Známky a příznaky Peyronieho choroby jsou způsobeny kolagenním plakem. Injekce přípravku Xiapex do Peyronieho plaku, který je tvořen převážně kolagenem, může vest k enzymatickému narušení plaku. Po tomto narušení plaku se sníží deformita zakřivení penisu a obtíže pacienta způsobené Peyronieho chorobou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dupuytrenova kontraktura

Účinnost přípravku Xiapex 0,58 mg byla hodnocena ve dvou pivotních randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích CORD I (AUX-CC-857) a CORD II (AUX-CC-859) s pacienty s Dupuytrenovou kontrakturou. Populace dvojitě zaslepené studie zahrnovala 409 pacientů, z nichž 272 dostávalo přípravek Xiapex 0,58 mg a 137 dostávalo placebo. Průměrný věk byl 63 let (rozmezí 33 až 89 let) a 80 % pacientů byli muži. Při vstupu do studie měli pacienti, kteří byli do klinických studií zařazeni: (1) flexní kontrakturu prstu s hmatným vazivovým pruhem na nejméně jednom prstu (jiný prst než palec) o 20° až 100° v MP kloubu nebo o 20° až 80° v PIP kloubu a (2) pozitivní „table top test“ definovaný jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu. Do vazivového pruhu kontraktury postihující vybraný primární kloub byly aplikovány až 3 injekce 0,58 mg přípravku Xiapex nebo placebo. Podle potřeby byla provedena extenze prstu, a to přibližně za 24 hodin po injekci, aby se podpořilo porušení vazivového pruhu kontraktury. Jednotlivé injekce se podávaly v odstupu přibližně 4 týdnů.

Primárním cílovým parametrem jednotlivých klinických studií bylo zhodnocení počtu (procenta) pacientů, kteří dosáhli zmenšení kontraktury ve vybraném primárním kloubu (MP nebo PIP) na 5° nebo méně za přibližně 4 týdny po poslední injekci do tohoto kloubu. Jiné cílové parametry zahrnovaly snížení stupně kontraktury o ≥ 50 % oproti výchozímu stavu, procentuální změnu stupně kontraktury od výchozího stavu, změnu rozsahu pohybu od výchozího stavu, celkové hodnocení spokojenosti pacienta s léčbou a celkové zhodnocení závažnosti lékařem.

Ve srovnání s placebem vykazoval přípravek Xiapex klinicky významný přínos v počtu (procentu) pacientů, kteří dosáhli primárního cílového parametru zmenšení kontraktury všech léčených kloubů na 5° nebo méně za přibližně 4 týdny po poslední injekci (MP plus PIP, pouze MP, pouze PIP).

U pacientů, kteří dosáhli zlepšení kontraktury vybraného kloubu na 5° nebo méně, byl průměrný počet injekcí, nutných pro dosažení tohoto zlepšení ve 2 klinických studiích, byl 1,5. Xiapex také vykazoval klinicky významný přínos ve srovnání s placebem ve snížení stupně kontraktury, zvýšení rozsahu pohybu ve všech léčených kloubech (MP plus PIP, pouze MP, pouze PIP) ve srovnání s výchozím stavem a v lepším celkovém hodnocení spokojenosti pacienta s léčbou.

Tabulka 3 uvádí demografické a výchozí charakteristiky populace klinických studií a tabulky 4-5 uvádějí výsledky hlavních cílových parametrů účinnosti hodnocených ve 2 dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích CORD I (AUX-CC-857) a CORD II (AUX-CC-859).

Tabulka 3.
Demografické a výchozí charakteristiky populace dvojité zaslepených placebem kontrolovaných klinických studií fáze 3 (CORD I, CORD II)

PROMĚNNÁ	Xiapex (N=249)	Placebo (N=125)
Věk (roky) Průměr	62,7	64,2
Věková kategorie (roky), n (%)		
< 45	9 (3,6)	5 (4,0)
45 – 54	33 (13,2)	17 (13,6)
55 – 64	103 (41,4)	44 (35,2)
65 – 74	82 (33,0)	40 (32,0)
≥ 75	22 (8,8)	19 (15,2)
Pohlaví, n (%)		
Muži	210 (84,3)	91 (72,8)
Ženy	39 (15,7)	34 (27,2)
Rodinná anamnéza Dupuytrenovy kontraktury, n (%)		
Ano	107 (43,0)	62 (49,6)
Ne	142 (57,0)	63 (50,4)
Závažnost na počátku léčby (výchozí) hodnocená lékařem		
Mírná	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Středně závažná	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Závažná	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Chybějící údaje ¹	2 (0,8 %)	-

Poznámka: zahrnuje všechny pacienty, kterým byla podána nejméně 1 injekce dvojité zaslepeného hodnoceného léčivého přípravku (Xiapex 0,58 mg nebo placebo).

¹ Nepoužito k výpočtu četností proměnné lékařem hodnocené závažnosti na počátku léčby – použit aktuální jmenovatel N=247.

Tabulka 4.
Procentuální zastoupení pacientů, kteří dosáhli snížení stupně kontraktury na 5° nebo méně (poslední injekce)

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

^a Metakarpofalangeální kloub (MP); ^b Proximální interfalangeální kloub (PIP);
^c 2 primární klouby byly vyřazeny z analýzy účinnosti (1 kloub ze skupiny s placebem nebyl hodnocen a 1 kloub ze skupiny léčené přípravkem Xiapex měl před léčbou výchozí kontrakturu 0 stupňů).

Tabulka 5.
Střední hodnota zvýšení rozsahu pohybu ve srovnání s výchozím stavem (poslední injekce)

LÉČENÉ PRIMÁRNÍ KLOUBY	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Všechny klouby	N=203 ^c	N=103 ^c	N=45	N=21
Střední hodnota výchozí hodnoty (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Střední hodnota konečné hodnoty (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Střední hodnota zvýšení (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
MP klouby ^a	N=133	N=69	N=20	N=11
Střední hodnota výchozí hodnoty (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Střední hodnota konečné hodnoty (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Střední hodnota zvýšení (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
PIP klouby ^b	N=70	N=34	N=25	N=10
Střední hodnota výchozí hodnoty (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Střední hodnota konečné hodnoty (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Střední hodnota zvýšení (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Metakarpofalangeální klouby (MP); ^b Proximální interfalangeální klouby (PIP); ^c 2 primární klouby byly vyřazeny z analýzy účinnosti (1 kloub ze skupiny léčené placebem nebyl hodnocen a 1 kloub ze skupiny pacientů léčených přípravkem Xiapex měl před léčbou výchozí kontrakturu 0 stupňů).

Všechny p-hodnoty < 0,001 pro všechna srovnání mezi přípravkem Xiapex a placebem, kromě PIP kloubů v klinické studii CORD II, což nebylo vhodné pro statistické testování z důvodu hierarchického postupu testování.

Lékaři hodnocená změna v závažnosti kontraktury byla hlášena jako velmi významně zlepšena nebo významně zlepšena u 86% a 80% subjektů ve skupinách léčených přípravkem Xiapex oproti 3% a 5% subjektů ve skupině s placebem v klinické studii CORD I, resp. CORD II ($p < 0,001$). Na základě dotazníku Celkové hodnocení spokojenosti pacienta s léčbou zaznamenalo více než 85% subjektů v klinické studii CORD I a CORD II buď že je s léčbou přípravkem Xiapex celkem spokojeno, nebo velmi spokojeno, ve srovnání s přibližně 30% pacientů léčených placebem ($p < 0,001$). Vyšší spokojenost pacientů odpovídala zlepšenému rozsahu pohybů ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost

Byla provedena dlouhodobá sledovací studie bez léčby, od roku 2 do roku 5 (AUX-CC-860), jejímž cílem bylo vyhodnotit recidivu výskytu kontraktury a dlouhodobou bezpečnost u pacientů, kteří dostali až 8 jednotlivých injekcí přípravku Xiapex 0,58 mg v předchozí otevřené studii fáze 3 nebo dvojité zaslepené studii fáze 3 s otevřeným prodloužením. U pacientů, kteří byli sledováni po dobu 5 let po úvodní injekci přípravku Xiapex v předchozí klinické studii, nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály. Většina nežádoucích příhod, hlášených během dlouhodobé fáze sledování, nebyla závažná, byla mírné nebo střední intenzity a nesouvisela s lokálním podáváním přípravku Xiapex. Tyto údaje podporují profil dlouhodobé bezpečnosti přípravku Xiapex a potvrzují, že nebyla identifikována žádná nová bezpečnostní rizika během 5leté fáze sledování.

Recidiva kontraktury byla hodnocena u úspěšně léčených kloubů (tj. pacienti měli v den 30 hodnocení po poslední injekci přípravku Xiapex v předchozí studii snížení kontraktury na 5° nebo méně) a byla definována jako zvýšení kontraktury kloubu o alespoň 20° v přítomnosti hmatného vazivového pruhu nebo se u kloubu přistoupilo k lékařskému či chirurgickému zákroku s hlavním cílem korigovat novou nebo zhoršenou Dupuytrenovu kontrakturu na tomto kloubu. Údaje o dlouhodobém výskytu recidivy po úspěšné léčbě přípravkem XIAPEX jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6.
Dlouhodobý výskyt recidivy u kloubů úspěšně léčených přípravkem XIAPEX

Interval sledování po léčbě (dny)	Počet (%) kloubů v každém intervalu ^a	Počet (%) kloubů s recidivou v každém intervalu ^b	Kumulativní nominální recidiva podle typu kloubu (%)		Kumulativní nominální míra recidivy (%) ^c	Nominální změna míry recidivy oproti předchozímu roku (%)
			MP	PIP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1096-1460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1461-1825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Kloub byl považován za posouzený v daném intervalu, pokud doba hodnocení spadala do tohoto intervalu. Doba hodnocení začala v den úspěchu (návštěva po poslední injekci, kdy byla poprvé zaznamenána naměřená hodnota 0° až 5°). Doba hodnocení byla ukončena při posledním dostupném měření nebo v den lékařského zákroku u kloubů, u kterých nenastala recidiva, a v den recidivy pro kloub s recidivou.

^b Kloub s recidivou byl kloub hodnocený zkoušejícím jako zhoršení Dupuytrenovy kontraktury v důsledku hmatného vazivového pruhu. Dnem recidivy byl den návštěvy, kdy byla recidiva nahlášena, nebo den zákroku, pokud byl kloub léčen pro zhoršení Dupuytrenovy kontraktury. U kloubů, které byly nahlášeny jako kloub s recidivou v předchozí studii, byl dnem recidivy den první návštěvy po nahlášení s naměřením fixní flexní kontraktury 20° nebo více.

^c Nominální mírou recidivy byl celkový počet recidiv vyskytujících se před posledním dnem intervalu dělený celkovým počtem kloubů ($\times 100$).

Opakovaná léčba recidivujících kontraktur

Studie AUX-CC-862 byla provedena u pacientů s Dupuytrenovou kontrakturou, kteří měli recidivu kontraktury v kloubu, který byl účinně léčen přípravkem Xiapex v předchozí klinické studii. U

pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Xiapex, nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály. Většina nežádoucích příhod byla nezávažná, mírné nebo střední intenzity, a souvisela s lokálním podáním přípravku Xiapex nebo s extenzí prstu pro usnadnění narušení vazivového pruhu. Klinická účinnost ve studii AUX-CC-862 byla podobná klinické účinnosti hlášené ve studiích CORD I a CORD II. Ve studii AUX-CC-862 bylo u 64,5 % recidivujících postižení MP kloubů a u 45,0 % recidivujících postižení PIP kloubů dosaženo klinické úspěšnosti po léčbě až třemi injekcemi přípravku Xiapex.

Ve studii s opakováním léčby AUX-CC-862 bylo hodnoceno 150 vzorků pozitivních na protilátky proti AUX-I a 149 vzorků pozitivních na protilátky proti AUX-II s ohledem na možnou zkříženou reaktivitu s humánními MMP-1, -2, -3, -8 a -13. Výsledky neprokázaly zkříženou reaktivitu s žádným z pěti testovaných MMP.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xiapex u všech podskupin pediatrické populace v léčbě Dupuytrenovy kontraktury (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Peyronieho choroba

Účinnost přípravku Xiapex byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích, studii 1 (AUX-CC-803) a studii-2 (AUX-CC-804), u dospělých mužů s Peyronieho chorobou. Populace dvojité zaslepené studie zahrnovala 832 mužů, z nichž 551 pacientů dostávalo přípravek Xiapex a 281 dostávalo placebo. Průměrný věk byl 58 let (rozmezí 23 až 84 let). Při vstupu do studie museli mít pacienti deformitu zakřivení penisu minimálně 30 stupňů ve stabilní fázi Peyronieho choroby. Pacienti byli vyloučeni, pokud měli ventrální deformitu zakřivení a izolovanou deformitu ve tvaru přesýpacích hodin nebo kalcifikovaný plak, který by ovlivňoval techniku podání injekce. Při výchozím stavu bolest penisu buď nebyla přítomna, nebo byla u většiny pacientů (98 %) mírná.

V těchto studiích dostávali pacienti až 4 léčebné cykly přípravku Xiapex nebo placebo (týdny 0, 6, 12, 18) a byli sledováni během kontrolní fáze bez léčby (týdny 24-52). V každém léčebném cyklu byly podány dvě injekce přípravku Xiapex 0,58 mg nebo dvě injekce placeba s odstupem 1 až 3 dnů. Modelace penisu byla provedena u pacientů ve studijním centru 1 až 3 dny po druhé injekci v cyklu. Léčebný cyklus byl opakován přibližně v šestitýdenních intervalech až třikrát s maximálním počtem 8 injekčních procedur a 4 modelačních procedur. Kromě toho byli pacienti informováni, aby prováděli modelaci penisu doma po dobu šesti týdnů po každém léčebném cyklu.

Ve studiích 1 a 2 byly koprimary cílové ukazatele:

- procentuální změna od výchozího stavu do týdne 52 v deformitě zakřivení penisu a
- změna od výchozího stavu do týdne 52 v doméně Bother (Obtíže) dotazníku *Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ)*

Skóre domény Bother (Obtíže) je kompozitní pro následující položky hlášené pacientem: obavy z bolesti při erekci, vzhled erekce a dopad Peyronieho choroby na pohlavní styk a na frekvenci pohlavního styku.

Léčba přípravkem Xiapex významně zlepšila deformitu zakřivení penisu u pacientů s Peyronieho chorobou v porovnání s placebem (tabulka 8). Zlepšení deformity zakřivení bylo numericky podobné u pacientů s výchozí deformitou od 30 do 60 stupňů a u pacientů s deformitou zakřivení od 61 do 90 stupňů.

Přípravek Xiapex významně snížil obtíže hlášené pacientem související s Peyronieho chorobou v porovnání s placebem (tabulka 9). Snížení skóre domény Bother (Obtíže) bylo numericky podobné mezi skupinami pacientů stratifikovanými podle stupně výchozí deformity zakřivení (30 až 60 stupňů a 61 až 90 stupňů).

Tabulka 7 uvádí výchozí charakteristiky onemocnění pro populace studie a tabulky 8-9 uvádí výsledky koprimárních cílových ukazatelů měřené ve 2 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích AUX-CC-803 a AUX-CC-804.

Tabulka 7. Výchozí charakteristiky onemocnění u pacientů s Peyronieho chorobou

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N=277	Placebo N=140	XIAPEX N=274	Placebo N=141
Průměrný věk (roky) (Min-Max)	57,9 (28 - 79)	58,2 (30 - 81)	57,3 (23 - 84)	57,6 (33 - 78)
Průměrné trvání Peyronieho choroby (roky) (Min-Max)	3,9 (1,0 - 35,9)	4,8 (1,0 - 50,8)	4,2 (1,1 - 30,9)	3,4 (1,1 - 17,1)
Průměrná deformita zakřivení penisu (stupně) (Min-Max)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Dotazník Peyronie's Questionnaire (PDQ) ^b , – průměrné skóre domény Bother (Obtíže) hlášené pacientem (rozmezí: 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Anamnéza erektilní dysfunkce N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Pacienti byli z ITT populace a dostali minimálně jednu dávku hodnoceného léku ve studii 1 nebo 2

^b Každé hodnocení PDQ vyžadovalo, aby měli pacienti vaginální pohlavní styk 3 měsíce před vyplněním

^c Vyšší skóre představují horší příznaky

Tabulka 8. Průměrná procentuální změna deformity zakřivení penisu od výchozího stavu do týdne 52 – studie 1 a 2

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Výchozí průměr (stupně)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Průměrná procentuální změna ^a	-35,0 %	-17,8 %	-33,2 %	-21,8 %
Rozdíl v léčbě (95% IS)	-17,2 % ^b (-26,7 %, -7,6 %)		-11,4 % ^b (-19,5 %, -3,3 %)	

^a Průměrná procentuální změna, rozdíl v léčbě, 95% IS a p-hodnota vycházely z ANOVA modelu s faktory pro léčbu, stratum výchozího stavu zakřivení penisu a jejich interakce s použitím posledního provedeného pozorování (*last observation carried forward* - LOCF) u modifikované ITT populace (mITT). mITT populace byla definována jako všichni randomizovaní jedinci, kteří měli provedeno měření deformity zakřivení penisu a hodnocení PDQ ve výchozím stavu a v jednom nebo více následných časových bodech.

^b p-hodnota <0,01

Tabulka 9. Průměrná změna skóre domény Bother (Obtíže) Peyronieho choroby od výchozího stavu do týdne 52 – studie 1 a 2

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Výchozí průměr	7,5	7,4	7,4	8,2
Průměrná změna ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Rozdíl v léčbě (95% IS)	-1,2 ^b (-2,4, -0,03)		-1,1 ^b (-2,1, -0,002)	

^a Průměrná procentuální změna, rozdíl v léčbě, 95% IS a p-hodnota vycházely z ANOVA modelu s faktory pro léčbu, stratum výchozího stavu zakřivení penisu a jejich interakce a s použitím posledního provedeného pozorování (*last observation carried forward* - LOCF) u modifikované ITT populace (mITT). mITT populace byla definována jako všichni randomizovaní jedinci, kteří měli provedeno měření deformity zakřivení penisu a hodnocení PDQ ve výchozím stavu a v jednom nebo více následných časových bodech.

^b p-hodnota <0,05.

Přípravek Xiapex v klinických studiích léčby Peyronieho choroby nesouvisel se zkrácením délky penisu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xiapex u všech podskupin pediatrické populace v léčbě Peyronieho choroby (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jedné dávky 0,58 mg přípravku Xiapex 16 pacientům s Dupuytrenovou kontrakturou nebyly v plazmě od 5 minut do 30 dnů po injekci zjištěny kvantifikovatelné hladiny přípravku Xiapex.

Po každém ze dvou intralezionálních podání přípravku Xiapex 0,58 mg do plaku v penisu s odstupem 24 hodin u 19 pacientů s Peyronieho chorobou byly plazmatické hladiny AUX-I a AUX-II u pacientů s kvantifikovatelnými hladinami (82 % a 40 % pro AUX-I a AUX-II, v uvedeném pořadí) minimální a krátkodobé. Maximální individuální plazmatické koncentrace AUX-I a AUX-II byly <29 ng/ml a <71 ng/ml, v uvedeném pořadí. Všechny plazmatické hladiny byly pod kvantifikovatelnými limity během 30 minut po podání dávky. Nevyskytl se žádný důkaz akumulace po dvou sekvenčních injekcích přípravku Xiapex podaných s odstupem 24 hodin. Žádný z pacientů neměl kvantifikovatelné plazmatické hladiny 15 minut po modelování plaku v den 3 (tj. 24 hodin po injekci 2 v den 2).

Distribuce

Dosud se v klinických studiích provedených s přípravkem Xiapex podaným lokální injekcí do vazivového pruhu Dupuytrenovy kontraktury nebo do Peyronieho plaku neobjevily žádné důkazy systémové toxicity.

Biotransformace

Vzhledem k tomu, že Xiapex není substrátem cytochromu P450 ani jiné enzymatické dráhy metabolizující léčivé přípravky, a protože se nepředpokládá vznik žádných účinných metabolitů, žádné klinické studie hodnotící metabolismus nebyly provedeny.

Eliminace

Žádné formální klinické studie hodnotící eliminaci nebyly provedeny. Není přítomna žádná kvantifikovatelná systémová expozice po jednotlivé injekci přípravku Xiapex u pacientů

s Dupuytrenovou kontrakturou a systémová expozice přípravku Xiapex u Peyronieho choroby je pouze minimální a krátkodobá.

Zvláštní skupiny subjektů

Pediatrická populace

Xiapex nebyl zkoumán u dětí ve věku 0-18 let, a proto nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

U žádné zvláštní skupiny subjektů, např. starší pacienti, pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin nebo u určitého pohlaví či rasy, není nutná žádná úprava dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakované dávce

Ve fázi studie s jednotlivou dávkou nebo v 61denní fázi studie s opakovanou dávkou (3krát týdně každé 3 týdny po dobu 3 cyklů) hodnotící intravenózní podání kolagenázy *clostridium histolyticum* u psů v expozicích nižších než stejných jako je maximální doporučená dávka u člověka podle mg/m² se nevyskytly žádné důkazy systémové toxicity.

Reprodukční toxicita

Při intravenózním podávání přípravku Xiapex v dávce až 0,13 mg/dávku (přibližně 11násobek dávky pro člověka na základě mg/m²) jednou za dva dny samcům a samicím potkanů před připuštěním a během páření a implantací nebyly zaznamenány žádné účinky na estrogenní cyklus, tubální transport, implantaci a preimplantační vývoj a/nebo libido nebo epididymální maturaci spermií. U potkanů nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky na časný embryonální vývoj (teratogenní účinky nebyly prokázány). V této studii nebyla při žádné dávce zaznamenána žádná systémová toxicita.

Mutagenita

Kolagenáza *clostridium histolyticum* nebyla mutagenní u bakterie *Salmonella typhimurium* (Amesův test) a nebyla klastogenní jak v testu na myších mikrojádrech *in vivo*, tak v testu chromozomálních aberací *in vitro* u lidských lymfocytů.

Karcinogenita

Standardní dvouletá bioanalýza přípravku Xiapex u hlodavců nebyla provedena. Proto není karcinogenní riziko známo.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharosa

Trometamol

Kyselina chlorovodíková 2,4 % w/w (pro úpravu pH)

Rozpouštědlo

Dihydrát chloridu vápenatého

Chlorid sodný

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci je přípravek určen k okamžitému použití. Rekonstituovaný roztok přípravku Xiapex může být před použitím uchováván až jednu hodinu při pokojové teplotě (20-25°C) nebo až 4 hodiny v chladničce při 2-8°C. Pokud je rekonstituovaný roztok uchováván v chladničce, musí být před použitím z chladničky vyjmut a ponechán po dobu přibližně 15 minut, aby dosáhl pokojové teploty (20-25°C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Xiapex prášek se dodává v čiré skleněné injekční lahvičce (3 ml, sklo typu I) s gumovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a snímatelným polypropylenovým víčkem.

Rozpouštědlo: 3 ml roztoku dodávané v čiré skleněné injekční lahvičce (5 ml, sklo typu I) s gumovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a snímatelným polypropylenovým víčkem.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem a 1 injekční lahvičku s rozpouštědlem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokyny pro použití a zacházení s přípravkem

Příprava – postup pro rekonstituci přípravku

Injekční lahvička obsahující přípravek Xiapex a injekční lahvička obsahující rozpouštědlo pro přípravu injekčního roztoku se musí uchovávat v chladničce. Před použitím musí být injekční lahvička obsahující přípravek Xiapex a injekční lahvička obsahující rozpouštědlo pro přípravu roztoku vyjmuty z chladničky a ponechány při pokojové teplotě po dobu nejméně 15 minut, ale ne déle než 60 minut. Každá injekční lahvička je určena pouze na jedno použití.

S použitím aseptické techniky postupujte podle následujícího postupu pro rekonstituci přípravku:

1. Dupuytrenova kontraktura: Kloub, který má být léčen (MP nebo PIP), je třeba zkontrolovat, protože objem rozpouštědla nutného pro rekonstituci je dán typem kloubu (do PIP kloubu je nutno podat menší objem injekce).
Peyronieho choroba: léčená oblast se identifikuje a označí chirurgickým značkovačem na penisu při erekci.
2. Plastová víčka obou injekčních lahviček se odstraní. Otře se gumová zátká a přilehlý povrch injekční lahvičky obsahující prášek a injekční lahvičky obsahující rozpouštědlo pro rekonstituci tamponem se sterilním alkoholem (nesmí se používat jiné antiseptikum).

3. Pro rekonstituci se musí použít pouze přiložené rozpouštědlo; obsahuje vápník, který je nutný pro účinnost přípravku Xiapex. S použitím sterilní stříkačky kalibrované po 0,01 ml dílkách se odebere příslušné množství dodaného rozpouštědla:

Tabulka 10. Objemy, které jsou nutné pro podání

Léčená plocha	Rozpouštědlo nutné pro rekonstituci	Injekční objem pro podání dávky přípravku Xiapex 0,58 mg †
Dupuytrenovy MP klouby	0,39 ml	0,25 ml
Dupuytrenovy PIP klouby	0,31 ml	0,20 ml
Peyronieho plak	0,39 ml	0,25 ml

†Pamatujte si, že injekční objem pro podání dávky 0,58 mg je menší než celkový objem rozpouštědla použitého pro rekonstituci.

4. Rozpouštědlo se pomalu injikuje do stran injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný prášek přípravku Xiapex. Injekční lahvička se nepřevrací ani se s roztokem netřepá. S roztokem se pomalu otáčí, dokud se veškerý lyofilizát nerozpustí. Následně se odstraní a zlikviduje injekční stříkačka a jehla použité k rekonstituci.
5. Před použitím se roztok zkontroluje zrakem, zda neobsahuje částice a není zbarven. Připravený roztok přípravku Xiapex musí být čirý. Jestliže roztok obsahuje částice, je zkalený nebo má změněnou barvu, nesmí se podat.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/671/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.02.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/ VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/ VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/ VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švýcarsko

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP se předkládá každoročně až do prodloužení registrace a každé tři roky dokud není registrace prodloužena na neomezenou dobu.

Dále je třeba aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek Xiapex jsou náležitě vyškoleni ve správném způsobu podání přípravku a že mají zkušenosti v diagnóze a léčbě Dupuytrenovy kontraktury a Peyronieho choroby.

Držitel rozhodnutí o registraci musí po dohodě s příslušnými národními kompetentními autoritami členských států před uvedením přípravku na trh zavést edukační program pro lékaře s cílem zajistit, že bude používán správný způsob podání injekce, aby byl minimalizován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s podáním injekce, a který bude lékaře informovat o očekávaných a potenciálních rizicích, která se mohou v souvislosti s léčbou vyskytnout.

Edukační program pro lékaře musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Injekční technika a dávkovací interval.
 - Správně popsané rozdíly v množství přípravku použitého pro rekonstituci a k injekci při podání do metakarpofalangeálního (MP) kloubu a při podání do proximálního interfalangeálního (PIP) kloubu u Dupuytrenovy kontraktury a plaku u Peyronieho choroby.
 - Rozpoznání a léčba těžkých imunitních reakcí, včetně anafylaxe.
 - Informace o riziku krvácení u pacientů s poruchou srážlivosti, včetně pacientů léčených antikoagulancii.
 - Informace o možném riziku zkřížené reaktivity matrix metaloproteinázy (MMP), včetně rozvoje muskuloskeletálního syndromu a exacerbace/iniciace autoimunitních poruch.
 - Připomenutí nutnosti hlášení nežádoucích účinků, včetně chyb v léčbě.
 - Zdůraznění nutnosti informovat pacienta o známkách a příznacích souvisejících s léčbou a kdy vyhledat pomoc lékaře.
 - Souhrn údajů o přípravku a Příbalová informace.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička obsahující 1 injekční lahvičku s práškem a 1 injekční lahvičku s rozpouštědlem

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xiapex 0,9 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
kolagenáza *Clostridium histolyticum*

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 0,9 mg kolagenázy *Clostridium histolyticum*.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: obsahuje sacharosu, trometamol a kyselinu chlorovodíkovou
Rozpouštědlo: obsahuje dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný a vodu na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
1 injekční lahvička s práškem
1 injekční lahvička s rozpouštědlem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím rekonstituovat příslušným množstvím rozpouštědla.
Intralezionální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/671/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem pro přípravek Xiapex

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Xiapex 0,9 mg prášek na injekci
kolagenáza *Clostridium histolyticum*
Intraleziózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s rozpouštědlem pro přípravek Xiapex

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro přípravek Xiapex

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Xiapex 0,9 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok kolagenáza *Clostridium histolyticum*

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xiapex a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Xiapex podán
3. Jak se přípravek Xiapex používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xiapex uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xiapex a k čemu se používá

Xiapex se může používat pro léčbu dvou různých onemocnění: **Dupuytrenovy kontraktury u dospělých pacientů s hmatným vazivovým pruhem a Peyronieho choroby u dospělých mužů.**

• Dupuytrenova kontraktura

Je to onemocnění, které způsobuje ohýbání Vašich prstů. Toto ohnutí se nazývá kontraktura a je způsobena abnormálně vytvořeným vazivovým pruhem pod kůží. Mnoha lidem způsobuje kontraktura významné obtíže s prováděním každodenních činností, jako je například řízení, podávání rukou, sportování, otevírání sklenic, psaní na klávesnici nebo držení předmětů.

• Peyronieho choroba

Je to onemocnění, při kterém mají dospělí muži „plak“, který je možné nahmatat a zakřivení penisu. Onemocnění může způsobit změnu tvaru penisu v erekci v důsledku abnormálního nahromadění jizevnaté tkáně, která se označuje jako plak, v natažených vláknech penisu. Plak může ovlivnit schopnost dosáhnout rovné erekce, protože se nenatáhne stejně jako zbývající část penisu. Muži s Peyronieho chorobou mohou mít erekci, která je zahnutá nebo ohnutá.

Léčivou látkou přípravku Xiapex je kolagenáza *Clostridium histolyticum*, kterou přirozeně vytváří bakterie zvaná *Clostridium histolyticum*. Xiapex je do vazivového pruhu kontraktury ve Vašem prstu/ruce nebo plaku ve Vašem penisu aplikován injekcí podanou Vaším lékařem. Přípravek štěpí kolagen (vazivová vlákna) ve vazivovém pruhu kontraktury nebo plaku. U Dupuytrenovy kontraktury tím napomáhá odstranění příčiny Vaší kontraktury, aby se Váš prst/y mohl/y narovnat. U Peyronieho choroby to může pomoci štěpit plak, který způsobuje zakřivenou erekci Vašeho penisu, což může pomoci v napřímení erekce a snížení obtíží v důsledku Vašeho onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Xiapex podán

Přípravek Xiapex Vám nesmí být podán:

- Jestliže jste alergický(á) na kolagenázu *Clostridium histolyticum* nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- U Peyronieho choroby, pokud léčba plaku zahrnuje trubici, kterou prochází moč (nazývanou uretra).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Xiapex se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

U pacientů, kteří dostávají přípravek Xiapex, se mohou objevit závažné alergické reakce, protože obsahuje bílkoviny cizorodé pro lidské tělo.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás po injekci přípravku Xiapex objeví kterýkoli z těchto příznaků alergické reakce:

- kopřivka,
- otok obličeje,
- problém s dýcháním,
- bolest na hrudi.

Po opakovaném použití přípravku Xiapex nelze vyloučit možnost vzniku závažných alergických reakcí nebo muskuloskeletálního syndromu. Příznaky muskuloskeletálního syndromu mohou být: bolesti kloubů nebo svalů, ztuhlost ramene, otok ruky, fibróza na dlani (zhrubění a ztlustění tkáně), ztlustění šlach nebo vznik uzlíků na šlachách. Zaznamenáte-li tyto příznaky, informujte svého lékaře.

Před podáním tohoto přípravku se ujistěte, že Váš lékař ví o tom, že:

- jste měl(a) alergickou reakci na předchozí injekci přípravku Xiapex,
- jste měl(a) či v současné době máte problémy se srážením krve, nebo jestliže užíváte jakékoli léky, které snižují krevní srážlivost (tzv. antikoagulační léky),
- v současné době užíváte jakékoli antikoagulační léky, nesmí Vám být přípravek Xiapex podán v průběhu 7 dnů po poslední dávce antikoagulačního léku. Jedinou výjimku tvoří užívání denní dávky až 150 mg acetylsalicylové kyseliny (látky přítomné v mnoha léčivech, která se používají ke snížení krevní srážlivosti), která může být užívána,
- máte jakékoli další onemocnění.

Pokud jste léčen(a) pro Dupuytrenovu kontrakturu

Tento léčivý přípravek musí být aplikován Vaším lékařem v injekci pouze do vazivového pruhu ve Vaší ruce. Váš lékař se bude snažit, aby se vyhnul injekci do šlach, nervů nebo krevních cév. Nesprávná injekce do šlach, nervů nebo krevních cév může vest ke krvácení nebo poškození a možnému trvalému poranění těchto struktur. Pokud je vazivový pruh, který má být léčen, spojen s kůží, máte vyšší riziko puklin nebo natržení během extenze prstu po injekci přípravku Xiapex.

Informujte svého lékaře, pokud jste dříve dostal nebo si myslíte, že jste dostal přípravek Xiapex pro léčbu onemocnění označovaného jako Peyronieho choroba. Toto onemocnění postihuje dospělé muže, kteří mají „plak“, který je možné nahmatat, a zahnutý penis při erekci.

Pokud jste léčen pro Peyronieho chorobu

Tento léčivý přípravek musí být aplikován Vaším lékařem v injekci pouze do plaku ve Vašem penisu.

Fraktura penisu (ruptura kavernózních těles penisu) nebo jiné závažné poranění penisu

Podání injekce přípravku Xiapex může způsobit poškození podlouhlých útvarů ve Vašem penisu označovaných jako kavernózní tělesa. Po léčbě přípravkem Xiapex může jeden z těchto podlouhlých útvarů během erekce prasknout. To se označuje jako ruptura nebo fraktura kavernózních těles.

Po léčbě přípravkem Xiapex může také dojít k narušení krevních cév ve Vašem penisu, což způsobí hromadění krve pod kůží (to se označuje jako hematoma).

Příznaky fraktury penisu (ruptury kavernózních těles) nebo jiného závažného poranění Vašeho penisu mohou zahrnovat:

- zvuk připomínající praskání nebo pocit praskání v penisu při erekci,
- náhlou ztrátu schopnosti udržet erekci,
- bolest ve Vašem penisu,
- fialovou podlitinu a otok Vašeho penisu,
- problémy s močením nebo krev v moči.

Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky fraktury kavernózních těles nebo závažného poranění Vašeho penisu uvedené výše, zavolejte ihned svého lékaře.

Pohlavní styk nebo jakoukoli jinou sexuální aktivitu neprovádějte po dobu minimálně 2 týdnů po druhé injekci léčebného cyklu s přípravkem Xiapex a po odeznění bolesti a otoku.

Informujte svého lékaře, pokud jste dříve dostal nebo si myslíte, že jste dostal přípravek Xiapex pro léčbu onemocnění označovaného jako Dupuytrenova kontraktura. Při tomto onemocnění se tvoří vazivový pruh v tkáni ruky a způsobuje, že se jeden nebo více prstů ohne směrem k dlani, takže jej není možné narovnat.

Děti a dospívající

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Xiapex u dětí ve věku 0-18 let v léčbě Dupuytrenovy kontraktury nebo Peyronieho choroby.

Další léčivé přípravky a přípravek Xiapex

Informujte svého lékaře, o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat, včetně léků, které mají pomoci normálnímu srážení krve (známé jako antikoagulační léky), antrachinonové deriváty, některá antibiotika (tetracykliny a antracykliny/antrachinolony) používaná k léčbě infekcí nebo léčivé přípravky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství a kojení

Dupuytrenova kontraktura

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

S použitím přípravku Xiapex u těhotných žen nejsou zkušenosti, a proto se použití přípravku Xiapex v těhotenství nedoporučuje a léčba by se měla odložit až na období po skončení těhotenství.

S použitím přípravku Xiapex u kojících žen nejsou zkušenosti, a proto se použití přípravku Xiapex během kojení nedoporučuje.

Peyronieho choroba

Toto onemocnění se u žen nevyskytuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se u Vás objeví závratě, znecitlivění nebo poruchy citlivosti a bolesti hlavy ihned po podání injekce přípravku Xiapex, musíte se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení či obsluha strojů, dokud tyto příznaky neodezní nebo dokud Vám to nedoporučí Váš lékař.

Otok a bolest mohou zhoršit možnost používat léčenou ruku u Dupuytrenovy kontraktury.

Přípravek Xiapex obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce , tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Xiapex používá

Přípravek Xiapex Vám bude podán v injekci přímo do oblasti, která způsobuje, že Váš prst/penis je ohnutý (intralezionální injekce). Veškeré injekce přípravku Xiapex provede lékař.

Doporučená dávka Vašeho předepsaného léku je 0,58 mg.

• Dupuytrenova kontraktura

Celkový objem injekce závisí na kloubu, který má být léčen. Váš lékař pečlivě zvolí oblast, kde je vazivový pruh kontraktury nejlépe přístupný, a poté do tohoto vazivového pruhu injekci podá.

Po injekci lékař na Vaši ruku přiloží obvaz. Po dobu jednoho dne musíte omezit pohyby léčeného prstu a není neobvyklé, že se prst u některých pacientů sám narovná. Do té doby, než Vám to Váš lékař doporučí, neohýbejte ani nenatahujte prsty léčené ruky. Nikdy se nesnažte samomanipulací uvolnit kontrakturu, do které byla podána injekce. Léčenou ruku mějte co možná nejvíce zvednutou až do té doby, než bude provedena procedura extenze (natažení) prstu.

Váš lékař Vás požádá, abyste se dostavil/a druhý den po podání injekce na kontrolu a k provedení extenze prstu, aby se narovnal. Po extenzi prstu Vám lékař dá s sebou dlahu, kterou budete nosit na spaní po dobu až 4 měsíců.

Jestliže nebude stále možné Váš prst v průběhu kontrolní návštěvy u Vašeho lékaře narovnat, bude pravděpodobně nutná další aplikace přípravku Xiapex, který může být podán přibližně za 4 týdny po první léčbě. Injekce a procedura extenze prstu mohou být a každého vazivového pruhu provedeny až třikrát v přibližně čtyřtýdenních intervalech. Pokaždé může být léčen pouze jediný vazivový pruh kontraktury. Jestliže onemocnění vedlo ke vzniku několika kontraktur, musí být provedena sekvenční (postupná) léčba, jejíž pořadí určí Váš lékař.

Zeptejte se prosím svého lékaře, kdy se můžete po léčbě přípravkem Xiapex vrátit k provádění běžných činností. Doporučuje se neprovádět s prstem namáhavé činnosti, dokud Vám Váš lékař nedá další pokyny. Lékař Vám může doporučit provádět série cvičení s ohýbáním a natahováním prstu několikrát denně po dobu několika měsíců.

Zkušenosti z klinické studie s přípravkem Xiapex jsou v současné době omezené maximálně na 3 injekce do vazivového pruhu a maximálně celkem 8 injekcí do rukou.

• Peyronieho choroba

Váš lékař podá injekci přípravku Xiapex do plaku, který způsobuje zahnutí Vašeho penisu.

- Xiapex se podává v rámci léčebného cyklu. V každém léčebném cyklu dostanete jednu injekci přípravku Xiapex s následnou druhou injekcí v jiný den (za 1 až 3 dny).
- Po každé injekci přípravku Xiapex může být Váš penis zabalen do obvazu. Váš lékař Vám řekne, kdy je možné obvaz sundat.
- Za jeden až tři dny po druhé injekci přípravku Xiapex v léčebném cyklu bude nutné, abyste se vrátil ke svému lékaři na manuální proceduru, která pomůže natáhnout a narovnat Váš penis. Váš lékař Vám řekne, kdy byste měl na tuto proceduru přijít.
- Váš lékař Vám ukáže, jak jemně a správně provést natažení a narovnání Vašeho penisu. Pro další informace si přečtěte „**Instrukce jak jemně natahovat svůj penis**“ a „**Instrukce jak jemně narovnávat svůj penis**“ na konci příbalové informace.
- **Měl byste jemně natahovat svůj penis pouze tehdy, když nemáte erekci.** Měl byste jemně natahovat svůj penis 3krát denně po dobu 6 týdnů po každém léčebném cyklu.

- **Měl byste jemně narovnávat svůj penis pouze tehdy, když máte erekci bez sexuální aktivity (spontánní erekce).** Měl byste jemně narovnat svůj penis jednou denně po dobu 6 týdnů každého léčebného cyklu.
- Váš lékař Vám řekne, kdy můžete znovu zahájit sexuální aktivity po každém léčebném cyklu.
- Váš lékař Vám také řekne, kdy se máte vrátit, pokud budou nutné další léčebné cykly.

Zkušenosti z klinických studií s přípravkem Xiapex jsou v současné době omezené na čtyři léčebné cykly, ve kterých může být podáno celkem 8 injekcí do plaku, který způsobuje zakřivení.

Informujte ihned svého lékaře, pokud budete mít potíže s natažením nebo narovnáním svého penisu nebo pokud budete mít bolesti nebo jiné obavy.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Xiapex, než mělo být

Vzhledem k tomu, že tento přípravek podává Váš lékař, je velmi nepravděpodobné, že by Vám byla podána nesprávná dávka. V nepravděpodobném případě podání většího množství látky, než se doporučuje, můžete zaznamenat zvýšení intenzity možných nežádoucích účinků uvedených v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Alergická reakce

Vyhleďte, prosím, okamžitě svého lékaře, jestliže se u Vás objeví jakékoli příznaky závažné alergické reakce, např. zarudnutí větší plochy kůže nebo rozsev vyrážky, otok, stažení hrdla nebo dušnost. **Přípravek Xiapex Vám nesmí být podán**, pokud víte, že se u Vás objevila závažná alergická reakce na kolagenázu nebo na jakoukoli jinou složku tohoto léčivého přípravku.

- **Dupuytrenova kontraktura**

Většina nežádoucích účinků, které se objevily v klinických studiích, byla mírná až středně závažná a byla omezena na léčenou ruku.

Při léčbě přípravkem Xiapex byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky: (mohou postihnout více než 1 z 10 uživatelů):

- reakce v místě injekce, jako je krvácení, bolest, otok, citlivost na dotyk a podlitiny
- svědění ruky
- pocity bolesti v ruce, zápěstí nebo paži
- oteklé nebo zvětšené uzliny poblíž lokte nebo v podpaží
- otok ruky nebo paže

Časté nežádoucí účinky: (mohou postihnout až 1 z 10 uživatelů):

- reakce v místě injekce, jako je například bolest, teplo, otok, přítomnost puchýře, zarudnutí kůže a/nebo vyrážka na kůži
- kožní rána v místě injekce
- bolesti uzlin poblíž lokte nebo v podpaží
- otok a bolesti kloubů
- pocit pálení, částečná ztráta citlivosti, pocity brnění nebo znecitlivění
- závratě, bolesti hlavy, nevolnost

- zvýšené pocení

Méně časté nežádoucí účinky: (mohou postihnout až 1 ze 100 uživatelů):

- ruptura (přetržení) šlachy, poranění vazů
- nízký počet krevních destiček
- otok očního víčka
- alergická reakce
- chronická bolest
- nepříjemný pocit v končetině, poranění, ochrnutí končetiny
- třes/chvění
- mdloby
- zvracení, průjem, bolesti v nadbřišku
- vyrážka, ekzém
- ztuhlost, vrzání kloubů
- svalové stahy/křeče, svalová slabost, ztuhlost svalů a kloubů nebo nepříjemný pocit ve svalech, kostech či kloubech
- pocity bolesti v tříslech, ramenech, hrudní stěně nebo šíji
- otoky
- horečka, celková bolest, celkový nepříjemný pocit, únava, pocity horka, malátnost, chřipkové příznaky
- reakce v místě injekce včetně olupování kůže, změna zbarvení kůže, infekce, bolesti, napětí kůže, necitlivost, podráždění kůže nebo uzlíky na kůži, strupovitost, zranění
- zvýšení hladin jaterních enzymů
- vzrušenost, dezorientace, podrážděnost, neklid, obtíže se spaním
- dušnost, hyperventilace
- zánět lymfatických cév (lymfangitida), který se projevuje jako zarudlý pruh táhnoucí se v kůži od zánětlivého ložiska směrem k příslušné lymfatické uzlině, která může být zduřelá a bolestivá
- **Peyronieho choroba**

Fraktura penisu (ruptura penisu) nebo jiné závažné poranění penisu

Zavolejte ihned svému lékaři, pokud se u vás objeví jakékoli příznaky fraktury penisu nebo jiného závažného poranění Vašeho penisu, jako jsou: zvuk připomínající praskání nebo pocit

praskání v penisu při erekci, náhlá ztráta schopnosti udržet erekci, bolest ve Vašem penisu, růžová podlitina a otok Vašeho penisu, problémy s močením nebo krev v moči, nahromaděná krev pod kůží v místě vpichu.

Většina nežádoucích účinků, které se objevily v klinických studiích, byla mírná nebo středně závažná a většina vymizela během 2 týdnů po podání injekce.

U přípravku Xiapex byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 uživatelů):

- podlitina nebo otok penisu a bolest penisu
- malé množství nahromaděné krve pod kůží v místě vpichu

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 uživatelů):

- reakce v místě vpichu, jako je puchýřek, otok, svědění nebo pevná vyvýšená plocha pod kůží
- bolest v místě vpichu a nad penisem
- puchýřek nebo zarudnutí/změna barvy penisu
- svědění genitálií
- bolestivá erekce, bolestivý pohlavní styk a erektilní dysfunkce

Méně časté nežádoucí účinky: (mohou postihnout až 1 ze 100 uživatelů):

- bolest a otok lymfatických uzlin
- zvýšený počet bílých krvinek

- zrychlený srdeční tep
- zvonění v uchu
- vzedmuté břicho
- zácpa
- pocit horka
- vyrážka v místě vpichu
- horečka
- slabost
- třesavka
- onemocnění podobné chřipce
- výtok z puchýřku na penisu
- citlivost na dotek
- alergická reakce
- mykotická kožní infekce
- infekce
- infekce horních cest dýchacích
- řezná rána na kůži
- otevřená rána
- nahromadění krve mimo krevní cévu na šourku
- poranění kloubu
- zvuk připomínající praskání nebo pocit praskání, který je známkou fraktury penisu
- zvýšení hladiny cukru v krvi
- zvýšení krevního tlaku
- retence (hromadění) vody
- bolest zad
- bolest a nepohodlí v tříslech
- ztlustění blízko vazů u kořene penisu
- citlivost vazů u kořene penisu
- bolest hlavy
- závratě
- nepříjemná chuť
- abnormální pocit
- pocit pálení
- zvýšená/snížená citlivost na smyslové podněty
- abnormální sny
- deprese
- vyhýbání se pohlavnímu styku
- bolestivé/zvýšené močení
- jizevnatá tkáň v penisu
- porucha penisu
- Peyronieho choroba
- sexuální dysfunkce
- zarudnutí, otok a bolest šourku
- genitální dyskomfort a podlitiny
- bolest v pánevní oblasti
- zmenšení velikosti penisu
- tvorba krevní sraženiny uvnitř žíly v penisu
- kašel
- malá zánětlivá oblast
- noční pocení
- bolavé místo na kůži penisu
- kožní vyrážka se zarudnutím
- porucha/podráždění kůže

- nahromadění krve mimo krevní cévy
- podlitina
- onemocnění lymfatických uzlin
- zánět povrchové žíly

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xiapex uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Váš lékař nesmí tento přípravek použít po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „Použitelné do/EXP:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce při teplotě 2°C-8°C. Chraňte před mrazem.

Po rekonstituci se má léčivý přípravek použít okamžitě. Rekonstituovaný Xiapex lze před použitím uchovávat při pokojové teplotě (20°C-25°C) po dobu až jedné hodiny nebo v chladničce (2°C-8°C) po dobu až 4 hodin. Pokud je rekonstituovaný roztok uchováván v chladničce, musí být před použitím z chladničky vyjmut a ponechán po dobu přibližně 15 minut, aby dosáhl pokojové teploty (20°C-25°C).

Váš lékař nesmí přípravek Xiapex použít, jestliže je rekonstituovaný roztok zabarvený nebo obsahuje částice. Roztok musí být čirý, bezbarvý a nesmí obsahovat hrudky, vločky nebo částice.

Váš lékař zajistí skladování, manipulaci s přípravkem a likvidaci přípravku Xiapex. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xiapex obsahuje

- Léčivou látkou je kolagenáza *Clostridium histolyticum*. Jedna injekční lahvička přípravku Xiapex obsahuje 0,9 mg kolagenázy *Clostridium histolyticum*.
- Dalšími složkami jsou sacharosa, trometamol a kyselina chlorovodíková 2,4% w/w (na úpravu pH).
- Rozpouštědlo obsahuje dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný a vodu na injekci.

Jak přípravek Xiapex vypadá a co obsahuje toto balení

Xiapex je prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. Bílý lyofilizovaný prášek se dodává v čiré injekční lahvičce ze skla typu I s gumovou zátkou, hliníkovým těsněním a snímatelným polypropylénovým víčkem.

Rozpouštědlo, které se používá k rozpuštění prášku, je čirá bezbarvá tekutina. 3 ml roztoku se dodává v 5 ml čiré injekční lahvičce ze skla typu I s gumovou zátkou, hliníkovým těsněním a snímatelným polypropylénovým víčkem.

Přípravek Xiapex se dodává v balení, které obsahuje jednu injekční lahvičku s práškem Xiapex a jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Švédsko

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro pacienty s Peyronieho chorobou:

Instrukce jak jemně natahovat svůj penis

Jemně svůj penis natáhněte 3krát denně. Natahujte svůj penis pouze tehdy, když není tvrdý (pokud není přítomna erekce).

- Jednou rukou si přidržujte konec svého penisu prsty. Druhou rukou držte kořen svého penisu prsty (viz obrázek níže).
- Jemně vytáhněte svůj penis od těla na jeho plnou délku a držte jej natažený po dobu 30 sekund.
- Pust'te konec svého penisu a nechte penis vrátit se k jeho normální délce.



Instrukce jak jemně narovnávat svůj penis

Jemně narovnejte svůj penis jednou denně. Narovnejte svůj penis pouze, pokud máte erekci, ke které dojde bez jakékoli sexuální aktivity (spontánní erekce). Ohnutí Vašeho penisu by nemělo vyvolat žádnou bolest nebo nepohodlí.

- Jednou rukou držte svůj penis. Druhou rukou jemně ohněte svůj penis opačným směrem proti zakřivení (viz obrázek níže). Držte penis v této rovnější poloze po dobu 30 sekund a pak jej uvolněte.



Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro použití a zacházení s přípravkem

Dupuytrenova kontraktura

1. Příprava – postup pro rekonstituci přípravku

Injekční lahvička obsahující jednu dávku přípravku Xiapex a injekční lahvička obsahující jednu dávku rozpouštědla pro přípravu injekčního roztoku se musí uchovávat v chladničce.

1. Před použitím vyjměte injekční lahvičku obsahující lyofilizovaný prášek s přípravkem Xiapex a injekční lahvičku obsahující rozpouštědlo pro rekonstituci z chladničky a ponechte obě injekční lahvičky při pokojové teplotě po dobu nejméně 15 minut, ale ne déle než 60 minut. Injekční lahvičku s přípravkem Xiapex zrakem zkontrolujte. Pevná část lyofilizovaného prášku by měla být intaktní a bílá.
2. Ověřte si kloub, který má být léčen (metakarpofalangeální [MP] nebo proximální interfalangeální [PIP]), protože objem rozpouštědla nutného pro rekonstituci je určen typem kloubu (do PIP kloubu je nutno podat menší objem injekce).
3. Po odstranění snímatelného víčka z každé injekční lahvičky pomocí aseptické techniky otřete gumovou zátku a přilehlý povrch injekční lahvičky obsahující přípravek Xiapex a injekční lahvičky obsahující rozpouštědlo pro rekonstituci tamponem se sterilním alkoholem (nesmí se používat jiné antiseptikum).
4. Pro rekonstituci používejte pouze přiložené rozpouštědlo. Rozpouštědlo obsahuje vápník, který je nutný pro účinnost přípravku Xiapex.
5. S použitím sterilní injekční stříkačky o objemu 1 ml s kalibrací po 0,01 ml s jehlou o velikosti 27 gauge 12-13 mm (není součástí balení) odeberte příslušné množství **dotaného rozpouštědla**:
 - **0,39 ml rozpouštědla do vazivových pruhů postihujících MP kloub u Dupuytrenovy kontraktury**
 - **0,31 ml rozpouštědla do vazivových pruhů postihujících PIP klouby u Dupuytrenovy kontraktury**
6. Rozpouštědlo pomalu injikujte do stran injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný prášek přípravku Xiapex. Injekční lahvičku nepřevracejte ani s roztokem netřepejte. Pomalu s roztokem otáčejte, dokud se veškerý lyofilizát nerozpustí.
7. Rekonstituovaný přípravek Xiapex může být před použitím uchováván při pokojové teplotě (20 °C-25 °C) po dobu až jedné hodiny nebo v chladničce (2 °C-8 °C) po dobu až 4 hodin. Pokud je rekonstituovaný přípravek Xiapex uchováván v chladničce, musí být před použitím z chladničky vyjmut a ponechán po dobu přibližně 15 minut, aby dosáhl pokojové teploty.
8. Injekční stříkačku a jehlu použité na rekonstituci a injekční lahvičku s rozpouštědlem zlikvidujte.

2. Identifikace léčené oblasti

1. Před každým léčebným cyklem identifikujte léčenou oblast následujícím způsobem:

Ověřte si kloub, který má být léčen (metakarpofalangeální [MP] nebo proximální interfalangeální [PIP]), protože objem rozpouštědla nutného pro rekonstituci je dán typem kloubu (do PIP kloubu je nutno podat menší objem injekce).

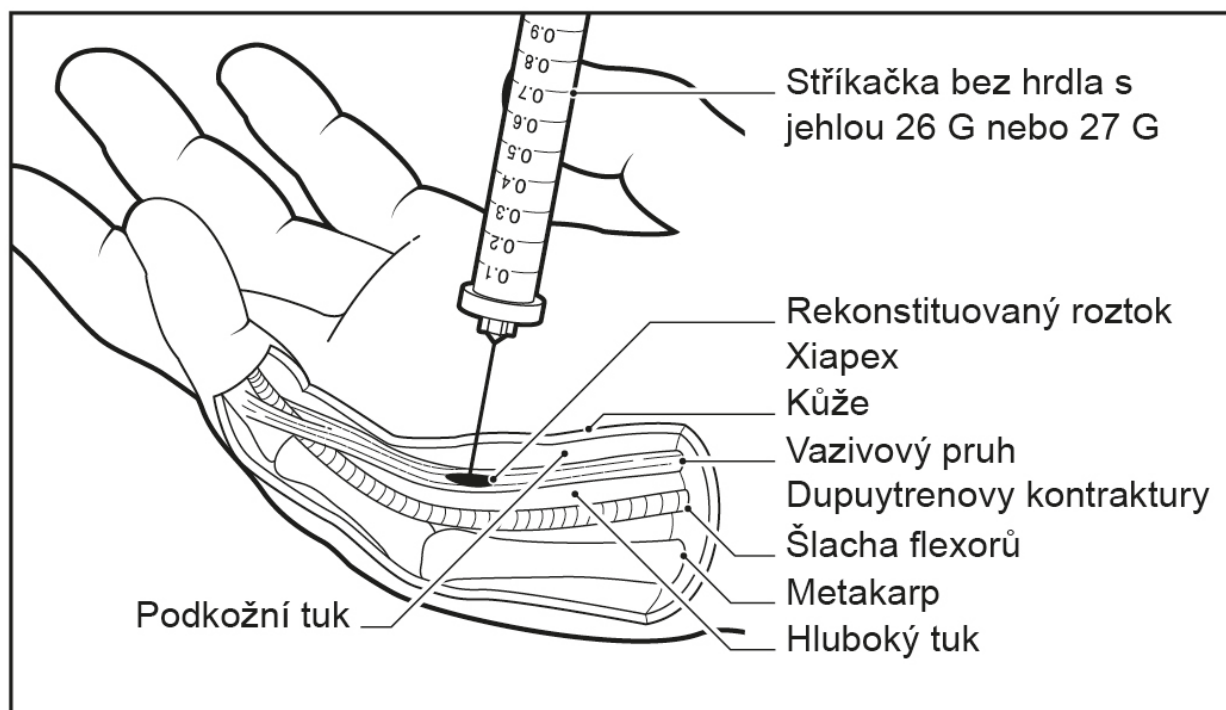
3. Postup podání injekce

Podání lokálního anestetika před injekcí přípravku Xiapex se nedoporučuje, protože může ztížit správné umístění injekce.

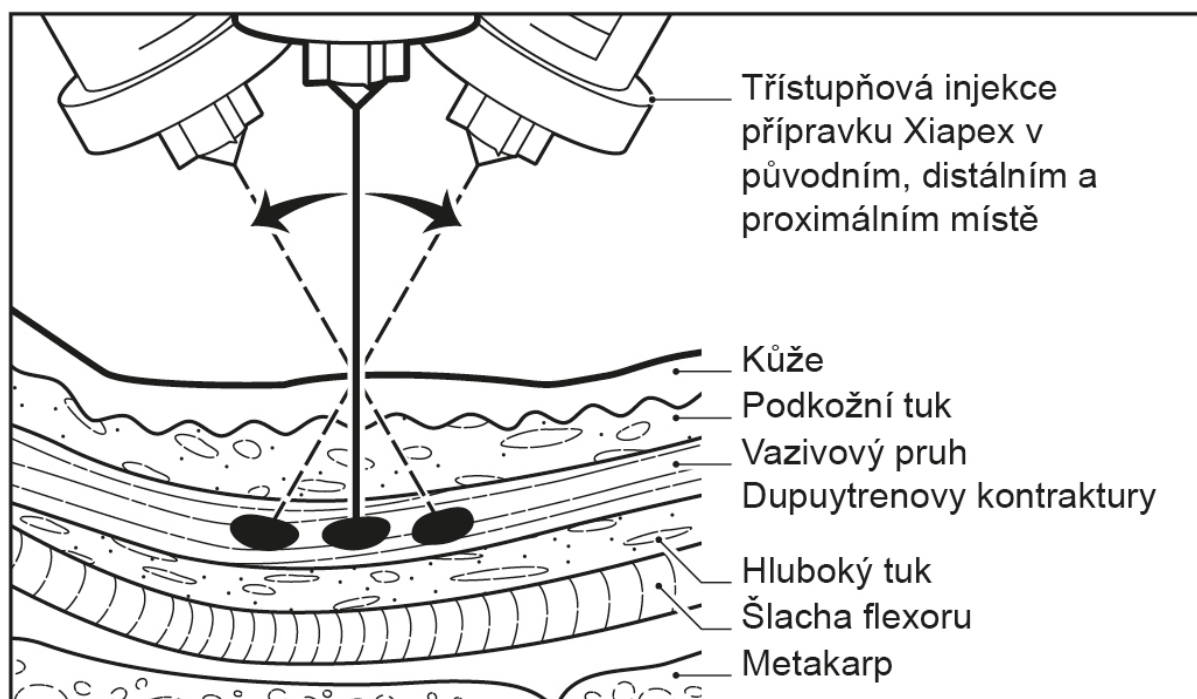
1. Rekonstituovaný roztok by měl být čirý. Před podáním zkontrolujte roztok zrakem, zda se v něm nevyskytují částice a nemá změněnou barvu. Pokud roztok obsahuje částice, je zakalený nebo má změněnou barvu, pak rekonstituovaný roztok nepodávejte.
2. Znovu si ověřte, do kterého vazivového pruhu kontraktury má být injekce podána. Místo zvolené pro injekci musí být místem, kde je kontrahující vazivový pruh maximálně oddělený od šlach flexorů ležících pod ním a kde kůže neadheruje těsně k vazivovému pruhu.
3. Na místo podání injekce aplikujte antiseptikum a nechte kůži uschnout.
4. S použitím nové sterilní stříkačky bez hrdla s kalibrací po 0,01 ml a trvale upevněnou jehlou o velikosti 26 nebo 27 gauge, 12 nebo 13 mm (není součástí balení) odeberte příslušné **množství rekonstituovaného roztoku**, které je nutné k dodání dávky 0,58 mg přípravku Xiapex:
 - **0,25 ml rekonstituovaného roztoku přípravku Xiapex pro vazivové pruhy kontraktury postihující MP klouby, nebo**
 - **0,20 ml rekonstituovaného roztoku přípravku Xiapex pro vazivové pruhy kontraktury postihující PIP klouby.**
5. Při podávání přípravku do vazivových pruhů, které se nacházejí poblíž flexní rýhy PIP kloubů, postupujte opatrně. Pokud budete podávat injekci do vazivového pruhu postihujícího PIP skloubení pátého prstu (malíku), musíte dát pozor, aby byla injekce podána co nejbližší palmární prstové rýze a aby injekce nebyla podána hlouběji než 2 mm až 3 mm pod povrch kůže. Při léčbě PIP skloubení nepodávejte injekce více než 4 mm distálně od palmární prstové rýhy.
6. Svou nedominantní rukou přidržete pacientovu ruku, která má být léčena, přičemž zároveň vazivový pruh napínáte. Svou dominantní rukou zaveďte jehlu do vazivového pruhu kontraktury, dávejte pozor, aby jehla byla zavedena pouze do vazivového pruhu kontraktury. Špička jehly nesmí projít skrz vazivový pruh, aby nedošlo k injekci přípravku Xiapex do tkání mimo kontrahovaný vazivový pruh. Jestliže máte po umístění jehly obavy, že by jehla mohla být zavedena do šlachy flexoru, použijte mírný pasivní pohyb v distálním interfalangeálním (DIP) kloubu. Jestliže máte podezření na umístění jehly do šlachy nebo jestliže pacient zaznamená parestézii, vysuňte jehlu a znovu jí umístěte do vazivového pruhu kontraktury. Je-li jehla ve správné poloze, bude při injekci zaznamenána určitá rezistence. Injekční technika je zobrazena níže na obrázku 1.
7. Poté, co se ujistíte, že je jehla správně umístěna ve vazivovém pruhu, injikujte přibližně třetinu dávky.
8. Dále, ponechávaje jehlu zavedenou pod kůží po celou dobu podávání přípravku, vytáhněte špičku jehly z vazivového pruhu kontraktury a znovu ji do něj zaveďte, tentokrát trochu distálněji (přibližně 2-3 mm) od původní injekce a injikujte druhou třetinu dávky.
9. Jehlu stále ponechávejte pod kůží, přičemž opět mírně vysuňte hrot jehly z vazivového pruhu a znovu ji do něj, potřetí, zaveďte, tentokrát proximálněji od místa první (přibližně 2-3 mm) a injikujte zbylé množství dávky do vazivového pruhu kontraktury (viz obrázek 2).

Obrázky 1 a 2 níže slouží pouze k ilustrativním účelům a nemusí představovat přesné umístění anatomických struktur u jednotlivých pacientů.

Obrázek 1: zobrazení injekční techniky.



Obrázek 2: Tříkroková injekce přípravku Xiapex do vazivového pruhu kontraktury.



10. Léčenou ruku pacienta obvažte měkkým silným obvazem.
11. Nespotřebovanou část rekonstituovaného roztoku a rozpouštědla po injekci zlikvidujte. Neskladujte, nehromadte ani nepoužívejte žádné injekční lahvičky obsahující nespotřebovaný rekonstituovaný roztok nebo rozpouštědlo.

12. Pacienti by měli být poučeni, aby:
- Neohýbali ani nenatahovali prsty ruky, do které byla podána injekce, aby se snížila extravazace přípravku Xiapex mimo vazivový pruh kontraktury, dokud nebude provedena extenze prstu.
 - Nikdy se nepokoušeli samomanipulací přerušit vazivový pruh, do kterého byla podána injekce
 - Měli ruku, do které byla podána injekce, co nejvíce elevovanou po dobu jednoho dne po provedení extenze prstu.
 - Neprodleně kontaktovali svého lékaře, jestliže se objeví známky infekce (např. horečka, zimnice, zhoršující se zarudnutí nebo edém) nebo obtíže s ohýbáním prstu poté, co odezněl otok (příznaky ruptury šlachy).
 - Přišli druhý den na kontrolu ke svému lékaři, který vyšetří ruku, do které byla podána injekce, a provede extenzi prstu, aby kontrakturu narušil (natáhl).

4. Postup extenze prstu

1. Při kontrole druhý den po injekci zjistěte, zda kontraktura vymizela. Jestliže vazivový pruh zůstává kontrahovaný, proveďte pasivní extenzi prstu a pokuste se vazivový pruh narušit.
2. V průběhu procedury extenze prstu může být v případě potřeby použita lokální anestezie.
3. Zatímco je pacientovo zápěstí ve flexi, vyviňte na vazivový pruh, do kterého byla podána injekce, střední silný tah a prst natahujte po dobu přibližně 10 až 20 sekund. V případě kontraktury postihující PIP kloub proveďte extenzi prstu při flektovaném MP kloubu.
4. Jestliže nebyl první pokus o extenzi prstu účinný a nedojde k narušení vazivového pruhu, můžete provést druhý a třetí pokus o natažení v 5 až 10 minutových intervalech. Nedoporučuje se provádět více než 3 pokusy o uvolnění kontraktury.
5. Jestliže k narušení vazivového pruhu nedošlo po 3 pokusech o extenzi, můžete za 4 týdny po injekci naplánovat kontrolní vyšetření. Jestliže bude při této kontrole kontraktura přetrvávat, může být provedena další injekce a extenze prstu.
6. Po extenzi prstu a nasazení dlahy (s léčeným prstem v maximální extenzi), mají být pacienti poučeni, aby:
 - neprováděli namáhavé činnosti rukou, která byla léčena, dokud jim to nebude doporučeno.
 - používali dlahu na noc až po dobu 4 měsíců.
 - prováděli série cvičení s flexí a extenzí prstu několikrát denně po dobu několika měsíců.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro použití a zacházení s přípravkem

Peyronieho choroba

1. Příprava – postup pro rekonstituci přípravku

Injekční lahvička obsahující jednu dávku přípravku Xiapex a injekční lahvička obsahující jednu dávku rozpouštědla pro přípravu injekčního roztoku se musí uchovávat v chladničce.

- a) Před použitím vyjměte injekční lahvičku obsahující lyofilizovaný prášek s přípravkem Xiapex a injekční lahvičku obsahující rozpouštědlo pro rekonstituci z chladničky a ponechte obě injekční lahvičky při pokojové teplotě po dobu nejméně 15 minut, ale ne déle než 60 minut. Injekční lahvičku s přípravkem Xiapex zrakem zkontrolujte. Pevná část lyofilizovaného prášku by měla být intaktní a bílá.
- b) Po odstranění snímatelného víčka z každé injekční lahvičky pomocí aseptické techniky otřete gumovou zátku a přilehlý povrch injekční lahvičky obsahující přípravek Xiapex a injekční lahvičky obsahující rozpouštědlo pro rekonstituci tamponem se sterilním alkoholem (nesmí se používat jiné antiseptikum).
- c) Pro rekonstituci používejte pouze přiložené rozpouštědlo. Rozpouštědlo obsahuje vápník, který je nutný pro účinnost přípravku Xiapex.
- d) S použitím sterilní injekční stříkačky o objemu 1 ml s kalibrací po 0,01 ml s jehlou o velikosti 27 gauge 12-13 mm (není součástí balení) odeberte příslušné množství **dodaného rozpouštědla**:
 - **0,39 ml rozpouštědla do penilního plaku u Peyronieho choroby**
- e) Rozpouštědlo pomalu injikujte do stran injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný prášek přípravku Xiapex. Injekční lahvičku nepřevracejte ani s roztokem netřepejte. Pomalu s roztokem otáčejte, dokud se veškerý lyofilizát nerozpustí.
- f) Rekonstituovaný přípravek Xiapex může být před použitím uchováván při pokojové teplotě (20 °C-25 °C) po dobu až jedné hodiny nebo v chladničce (2 °C-8 °C) po dobu až 4 hodin. Pokud je rekonstituovaný přípravek Xiapex uchováván v chladničce, musí být před použitím z chladničky vyjmut a ponechán po dobu přibližně 15 minut, aby dosáhl pokojové teploty.
- g) Injekční stříkačku a jehlu použité na rekonstituci a injekční lahvičku s rozpouštědlem zlikvidujte.

2. Identifikace léčené oblasti

- a) Před každým léčebným cyklem identifikujte léčenou oblast následujícím způsobem:
 - Indukujte erekci penisu
 - Lokalizujte plak v místě maximální konkavity (nebo fokální bod) v ohnutí penisu
 - Označte místo chirurgickým značkovačem. Tím označíte cílovou oblast v plaku pro podání přípravku Xiapex

3. Postup podání injekce

- a) Rekonstituovaný roztok by měl být čirý. Před podáním zkontrolujte roztok zrakem, zda se v něm nevyskytují částice a nemá změněnou barvu. Pokud roztok obsahuje částice, je zakalený nebo má změněnou barvu, pak rekonstituovaný roztok nepodávejte.
- b) Na místo podání injekce aplikujte antiseptikum a nechte kůži uschnout.
- c) Podle potřeby podejte vhodné lokální anestetikum.
- d) Pomocí nové injekční stříkačky bez hrdla s kalibrací po 0,01 ml s trvale upevněnou jehlou o velikosti 27 gauge, 12 nebo 13 mm (není součástí balení) odeberte 0,25 ml **rekonstituovaného roztoku (obsahujícího 0,58 mg přípravku Xiapex)**.
- e) Před injekcí přípravku Xiapex by měl být penis v ochablém stavu. Umístěte hrot jehly na stranu cílového plaku zarovnanou s místem maximální konkavity. Orientujte jehlu tak, že bude zavedena do plaku ze strany, NIKOLIV dolů nebo kolmo na kavernózní tělesa.
- f) Zaveďte a posuňte jehlu transversálně skrz šířku plaku směrem k opačné straně plaku tak, že špička jehly nesmí projít skrz celý plak. Správná poloha jehly se zjistí a potvrdí pečlivým zaznamenáním odporu, tak, že pečlivě zaznamenáte odpor při minimálním stlačení pístu stříkačky.
- g) S hrotem jehly v plaku zahajte podání injekce a udržujte stálý tlak tak, že pomalu injikujete lék do plaku. Pomalu jehlu vytahujte tak, že podáte celou dávku během vytahování jehly z plaku. U plaků, které jsou pouze několik milimetrů široké, může být vzdálenost při vytahování injekční stříkačky velmi malá. Cílem je vždy podat celou dávkou do plaku.
- h) Po úplném vytažení jehly aplikujte mírný tlak na místo vpichu. Podle potřeby aplikujte obvaz.
- i) Po každé injekci zlikvidujte nepoužitou část rekonstituovaného roztoku a rozpouštědla. Neuchovávejte, nesmíchejte nebo nepoužívejte žádné injekční lahvičky obsahující nepoužitý rekonstituovaný roztok nebo rozpouštědlo.
- j) Druhá injekce každého léčebného cyklu by měla být provedena přibližně 2 až 3 mm od místa podání první injekce.

4. Postup modelace penisu

Modelace penisu pomáhá uvolnit deformitu zakřivení a narovnává tělo penisu. Při kontrolní návštěvě 1 až 3 dny po druhé injekci každého léčebného cyklu proveďte modelaci penisu (podle popisu níže) na ochablém penisu pro natažení a prodloužení plaku, který byl narušen přípravkem Xiapex:

- Podle potřeby podejte vhodné lokální anestetikum.
- S nasazenými rukavicemi lékař uchopí plak nebo zatvrdlou část ochablého penisu přibližně 1 cm proximálně a distálně od místa podání injekce. Na místo podání injekce nesmí být aplikován přímý tlak.
- Cílový plak se použije jako opěrný bod a oběma rukama se vyvine stálý tlak s cílem prodloužit a natáhnout plak. Cílem je postupně vytvořit ohyb proti zakřivení penisu pacienta s natažením až do mírného odporu. Udržujte tlak po dobu 30 sekund s následným uvolněním.
- Po 30 sekundách klidu opakujte celkem 3 pokusy o modelaci, z nichž každý trvá 30 sekund.

Pacient by měl dostat instrukce o vhodné technice modelace penisu, kterou bude provádět doma každý den po dobu 6 týdnů po modelaci penisu provedené lékařem při návštěvě v každém léčebném cyklu podle podrobných instrukcí uvedených v příbalové informaci.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY PODMÍNEK
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se PSUR kolagenázy *Clostridium histolyticum* jsou vědecké závěry výboru CHMP následující:

Vyšší výskyt lacerace kůže byl pozorován po dvou současných injekcích do stejné ruky. Tento výsledek by měl být zařazen do bodu 4.4 Souhrnu údajů o přípravku. Informace týkající se závažných lacerací kůže vyžadujících kožní štěp by měly být do bodu 4.4 Souhrnu údajů o přípravku také doplněny.

Kromě toho by měl být po zprávách o poranění šlach/ligamenta aktualizován bod 4.4 Souhrnu údajů o přípravku tak, aby zahrnoval informace o vyšším riziku porušení šlach/ligamenta u pacientů, kterým je přípravek Xiapex aplikován v injekci do proximálního interfalangeálního (PIP) kloubu pátého prstu.

Změny příbalové informace, označení na obalu nebo Přílohy II nejsou považovány za nutné.

Edukační materiál a školení lékařů by měly být příslušně aktualizovány.

S ohledem na dostupné údaje týkající se kolagenázy *Clostridium histolyticum* tedy dospěl výbor PRAC k závěru, že změny produktové informace byly odůvodněné. Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kolagenázy *Clostridium histolyticum* se výbor CHMP domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího kolagenázu *Clostridium histolyticum* je příznivý pod podmínkou, že budou provedeny navržené změny v údajích o přípravku .

Výbor CHMP doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci.