

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xiapex 0,9 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med pulver indeholder 0,9 mg kollagenase *clostridium histolyticum*\*.

\*En formulering bestående af to kollagenaseenzymer høstet efter anaerob fermentering af en fænotypisk udvalgt stamme af *Clostridium histolyticum* bakterien.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium injiceret pr. led ved behandling af Dupuytren's kontraktur:

Metacarpofalangeal (MP) led: 0,9 mg

Proximale interfalangeal (PIP) led: 0,7 mg

Natrium injiceret pr. plaque ved behandling af Peyronies sygdom: 0,9 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er et hvidt frysetørret pulver.

Solvens er en klar farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Xiapex er indiceret til:

- Voksne patienter til behandling af Dupuytren's kontraktur med en palpabel streng.
- Voksne mænd til behandling af Peyronies sygdom med en palpabel plaque og krumning på mindst 30 grader ved begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4).

### 4.2 Dosering og administration

#### Dupuytren's kontraktur

Xiapex skal administreres af en læge som er tilstrækkeligt trænet i korrekt administration af lægemidlet, samt har erfaring i diagnosticeringen og behandlingen af Dupuytren's sygdom.

#### Dosering

Den anbefalede dosis af Xiapex er 0,58 mg pr. injektion i en palpabel Dupuytren's streng. Volumen af nødvendigt solvens og volumen af rekonstitueret Xiapex, som skal administreres i Dupuytren's streng, varierer alt afhængig af den type led, som skal behandles (se pkt. 6.6, tabel 14 for instruktioner i rekonstitution).

- Til strenger, som påvirker MP-led, administreres hver dosis i et injektionsvolumen på 0,25 ml.
- Til strenger, som påvirker PIP-led, administreres hver dosis i et injektionsvolumen på 0,20 ml.

Injektioner i op til to strenge eller i to påvirkede led på den samme hånd kan administreres i henhold til injektionsproceduren i løbet af et besøg under behandlingen. To palpable strenge, der påvirker to led kan injiceres, eller en palpabel streng, der påvirker to led på den samme finger kan injiceres på to steder i løbet af et besøg under behandlingen. Hver injektion indeholder en 0,58 mg dosis. Hvis sygdommen har ført til flere kontrakturer, kan yderligere strenge blive behandlet ved andre besøg under behandlingen, ca. med 4 ugers mellemrum.

Omkring 24 – 72 timer efter injektion kan den behandlede finger, om nødvendigt, manipuleres for at lette ruptur af strengen. Hvis der ikke er opnået et tilfredsstillende respons, kan injektionen i strengen og manipulationen af fingeren gentages efter cirka 4 uger. Injektioner i strengen og manipulationen af fingeren kan foretages op til 3 gange pr. streng med cirka 4 ugers interval. Erfaringen fra kliniske studier med Xiapex er for tiden begrænset med op til 3 injektioner pr. streng og op til 8 injektioner totalt.

### Peyronies sygdom

Xiapex skal administreres af en læge, som er tilstrækkeligt trænet i korrekt administration af lægemidlet og med erfaring i diagnosticering og behandling af urologiske sygdomme hos mænd. Patienter med en peniskrumning  $>90^\circ$  blev ikke inkluderet i de kliniske studier. Behandling af denne gruppe kan derfor ikke anbefales.

### Dosering

Den anbefalede dosis Xiapex er 0,58 mg pr. injektion, administreret i en Peyronies plaque. Det volumen af rekonstitueret Xiapex, der skal administreres i en plaque, er 0,25 ml (se pkt. 6.6, tabel 14 for instruktioner i rekonstitution). Hvis der findes mere end én plaque, skal kun den plaque, der forårsager deformiteten, injiceres.

Et behandlingsforløb består af maks. 4 behandlingscykluser. Hver behandlingscyklus består af to Xiapex-injektioner og en procedure for remodellering af penis. Den anden Xiapex-injektion skal administreres 1 til 3 dage efter den første injektion. Remodellering af penis udføres 1 til 3 dage efter den anden injektion i hver behandlingscyklus. Intervallet mellem behandlingscykluserne er ca. 6 uger.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig, eftersom der ikke kan måles en kvantificerbar systemisk eksposition efter behandling med Xiapex hos patienter med Dupuytren's kontraktur og kun minimal eller kortvarig systemisk eksposition for Xiapex hos patienter med Peyronies sygdom. Der er generelt ikke set nogen forskelle i sikkerhed og virkning mellem ældre og yngre patienter.

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig, eftersom der ikke kan måles en kvantificerbar systemisk eksposition efter behandling med Xiapex hos patienter med Dupuytren's kontraktur og kun minimal eller kortvarig systemisk eksposition for Xiapex hos patienter med Peyronies sygdom.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig, eftersom der ikke kan måles en kvantificerbar systemisk eksposition efter behandling med Xiapex hos patienter med Dupuytren's kontraktur og kun minimal eller kortvarig systemisk eksposition for Xiapex hos patienter med Peyronies sygdom.

#### *Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Xiapex den pædiatriske population og unge i alderen 0-18 år til behandling af Dupuytren's kontraktur.

Peyronies sygdom forekommer udelukkende hos voksne mænd, og det er derfor ikke relevant at anvende Xiapex hos børn og unge i alderen 0-18 år til behandling af Peyronies sygdom.

### Administration

Intralæsional anvendelse.

Xiapex skal rekonstitueres med det medfølgende solvens og til det passende volumen forud for den intralæsionale injektion (se pkt. 6.6).

En injektionssprøjte til engangsbrug med 0,01 ml gradueringer med en permanent fastgjort 27 gauge 12 eller 13 mm kanyle (medfølger ikke) bør anvendes til at trække volumen af den rekonstituerede injektionsvæske op. Der vil være en lille mængde rekonstitueret injektionsvæske tilbage i hætteglasset.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### Dupuytren's kontraktur

#### *Injektionsprocedure*

Administration af lokalanæstetikum før injektion af Xiapex i en Dupuytren's streng anbefales ikke, da det kan påvirke den korrekte placering af injektionen.

Det led, der skal behandles (metacarpofalangeal [MP] eller proksimal interfalangeal [PIP]), skal bekræftes, og det nødvendige solvensvolumen til rekonstitutionen bestemmes af ledtypen (PIP-led kræver et mindre injektionsvolumen). Injektionsproceduren er beskrevet i indlægssedlen og lægens træningsmateriale, og den skal følges.

Patienterne skal informeres om:

- At komme tilbage til deres læge ca. 24 – 72 timer efter injektionen til undersøgelse af den injicerede hånd og for en manipulation af fingeren for at opnå ruptur af strengen.
- Ikke at bøje eller strække fingrene på den injicerede hånd, før manipulation af fingeren er fuldstændt, for at mindske udsivning af Xiapex fra strengen.
- Ikke på noget tidspunkt forsøge at sprænge den injicerede streng ved selvmanipulation.
- At holde den injicerede hånd eleveret så meget som muligt, indtil dagen efter manipulation af fingeren.

#### *Manipulation af fingeren*

Ved opfølgingsbesøget ca. 24 – 72 timer efter injektionen skal det bestemmes, om kontrakturen er bedret. Hvis der stadig er kontraktur af strengen, skal der udføres en passiv manipulation af fingeren for at forsøge at rumpere strengen. Om nødvendigt kan anvendes lokalanæstesi under manipulation af fingeren.

Mens patientens håndled er bøjet, skal der trykkes, så der tilføres et moderat stræk på den injicerede streng ved at strække fingeren ud i ca. 10 til 20 sekunder. For strenger, der påvirker PIP-leddet, skal manipulationen af fingeren udføres, mens MP-leddet er bøjet. Hvis den første manipulation af fingeren ikke fører til ruptur af strengen, kan der udføres et andet og tredje forsøg med 5-10 minutters intervaller. Det anbefales, at det ikke forsøges at sprænge en streng med mere end 3 forsøg pr. påvirket led.

Hvis strengen ikke er sprængt efter 3 forsøg med manipulation, kan der planlægges et opfølgende besøg ca. 4 uger efter injektionen. Hvis den kontraherede streng stadig er til stede ved det efterfølgende besøg, kan der udføres en yderligere injektion og manipulation af fingeren. Efter manipulationen/manipulationerne af fingeren, og når patienten har fået en skinne på (med det behandlede led maksimalt udstrakt), skal patienterne instrueres i:

- Ikke at udføre anstrengende aktiviteter med den injicerede hånd, indtil det tilrådes.
- At have en skinne på ved sengetid i op til 4 måneder.

- At udføre en række bøje- og strækøvelser med fingeren flere gange om dagen i flere måneder.

### *Peyronies sygdom*

#### *Injektionsprocedure*

Regionalanæstesi (anæstesi af penis) eller topikal anæstesi kan anvendes før Xiapex-injektionen, når det er nødvendigt. I de pivotale kliniske studier fik ca. 30 % af patienter anæstesi af penis før injektion.

Behandlingsområdet i en Peyronies plaque identificeres som det punkt, hvor krumningen er maksimal (eller det fokale punkt) på den erigerede penis, og det markeres med en kirurgisk tusch. Xiapex skal injiceres på det markerede sted, mens penis er afslappet. Injektionsproceduren er beskrevet i indlægssedlen og lægens træningsmateriale, og den skal følges.

#### *Procedure for remodellering af penis*

Remodellering af penis afhjælper krumningen og retter penisskafte ud. Ved det opfølgende besøg 1 til 3 dage efter den anden injektion i hver behandlingscyklus skal den trænede læge udføre en remodellering af penis på den afslappede penis for at strække og forlænge den behandlede plaque, som Xiapex har sprunget. Lokalanæstesi før remodelleringen kan anvendes, hvis det er nødvendigt. Lægen skal med handsker tage fat i den plaque eller den indurerede del af den afslappede penis, ca. 1 cm proksimalt og distalt fra injektionsstedet. Det bør undgås at trykke direkte på injektionsstedet. Den plaque, der skal behandles, anvendes som et støttepunkt for begge hænder, så der med en fast hånd påføres et konstant tryk for at forlænge og strække plaquen. Målet er gradvist at bøje mod patientens peniskrumning ved at strække til et punkt med moderat modstand.

Trykket på penis skal holdes i 30 sekunder og dernæst fjernes med en hvileperiode på 30 sekunder, før remodelleringsteknikken af penis gentages i alt 3 gange med intervaller på 30 sekunder for hvert forsøg.

Ud over den ambulante procedure til remodellering af penis skal patienten have udleveret instruktioner i den passende teknik til hjemme dagligt at udføre remodellering af penis i en 6-ugers periode efter lægebesøget med remodellering af penis i hver behandlingscyklus, i henhold til de detaljerede anvisninger, der gives i indlægssedlen.

Hvis krumningen er under 15 grader efter den første, anden eller tredje behandlingscyklus, eller hvis lægen vurderer, at yderligere behandling ikke er klinisk indiceret, skal de efterfølgende behandlingscyklusser ikke administreres.

Sikkerheden efter mere end ét behandlingsforløb med Xiapex for Peyronies sygdom er ukendt.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Behandling af Peyronies plaques, der omfatter penisureter, på grund af en mulig risiko for denne struktur.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Allergiske reaktioner

Efter injektion med Xiapex kan der opstå en svær allergisk reaktion, og patienterne skal observeres i 30 minutter, før de forlader klinikken, for at kunne overvåge for evt. tegn og symptomer på en alvorlig allergisk reaktion, f.eks. udbredt rødme eller udslæt, hævelse, indsnøring i halsen eller vejrtrækningsbesvær. Patienterne skal informeres om straks at kontakte en læge, hvis de oplever nogle af disse tegn eller symptomer. Der skal være relevante midler til rådighed til behandling af mulige allergiske reaktioner.

I et klinisk studie efter markedsføring blev der rapporteret om en anafylaktisk reaktion hos en patient, der tidligere var blevet eksponeret for Xiapex ved behandling af Dupuytren's kontraktur, hvilket viser, at svære reaktioner, herunder anafylaksi, kan opstå efter Xiapex-injektioner. Nogle patienter med Dupuytren's kontraktur udviklede IgE-antistoffer mod lægemidlet i en større grad og højere titre ved efterfølgende Xiapex-injektioner.

I den dobbeltblinde del af tre fase 3-placebokontrollerede kliniske studier med Dupuytren's kontraktur havde 17 % af de Xiapex-behandlede patienter lette reaktioner (dvs. pruritus) efter op til 3 injektioner. Hyppigheden af Xiapex-associeret pruritus blev større efter flere Xiapex-injektioner hos patienter med Dupuytren's kontraktur.

I den dobbeltblinde del af to fase 3-placebokontrollerede kliniske studier af Peyronies sygdom havde en større andel af de Xiapex-behandlede patienter (4 %), sammenlignet med placebo-behandlede patienter (1 %), lokaliseret pruritus efter op til 4 behandlingscykluser (med op til 8 Xiapex-injektioner). Forekomsten af Xiapex-associeret pruritus efter hver injektion var den samme uanset antallet af administrerede injektioner.

#### Seneruptur eller anden alvorlig skade på den injicerede finger/hånd ved behandling af Dupuytren's kontraktur

Xiapex må kun indsprøjtes i en Dupuytren's streng. Eftersom Xiapex lyserer kollagen, skal der udvises forsigtighed for at undgå injektion i sener, nerver, blodkar eller andre strukturer i hånden, som indeholder kollagen. Injektion af Xiapex i strukturer, som indeholder kollagen, kan medføre skade på disse strukturer og muligvis permanent skade såsom seneruptur eller ligamentskade. Der bør udvises forsigtighed, når Xiapex injiceres i strenger, der kontraherer PIP leddene, da kliniske studier indikerer en øget risiko for seneruptur og ligamentskade forbundet med behandling af PIP kontrakturer med Xiapex. Dette er særligt vigtigt for strenger placeret ved PIP leddet på den femte finger. Når der injiceres i en streng, som påvirker PIP led på den femte finger, må kanylen ikke indstikkes mere end 2 til 3 mm i dybden og ikke mere end 4 mm distalt for palmar digital bøjefuren. Patienten skal informeres om at overholde behandlingsanvisningerne (se pkt. 4.2) og om straks at kontakte lægen, hvis der er besvær med at bøje fingeren, efter hævelsen er forsvundet (symptomer på seneruptur).

De fleste patienter, der oplevede sene/ligamentruptur eller skade, har efterfølgende gennemgået vellykket kirurgi. Tidlig diagnose og prompte evaluering og behandling er vigtigt, da seneruptur/ligamentskade kan påvirke håndens overordnede funktion.

Patienter med Dupuytren's kontrakturer, der klæber til huden, kan have højere risiko for at få hudlæsioner på den hud, som ligger over den injicerede streng, som et resultat af den farmakologiske virkning af Xiapex og manipulation af fingeren.

Tilfælde af rifter i huden, der kræver hudtransplantation efter manipulation af fingeren er blevet rapporteret efter markedsføring. Tegn eller symptomer, der kan afspejle alvorlig skade på den behandlede finger/hånd efter injektionen eller manipulationen bør evalueres prompte, da det kan være nødvendigt med et kirurgisk indgreb. En større forekomst af rifter i huden er blevet vist efter to samtidige injektioner i den samme hånd i et kontrolleret studie efter markedsføring (se også pkt. 4.8).

#### Penisfraktur eller anden alvorlig skade på penis ved behandling af Peyronies sygdom

Injektionen af Xiapex i kollagenholdige strukturer, såsom corpora cavernosa på penis, kan føre til beskadigelse af disse strukturer og mulig skade, såsom penisfraktur. Derfor må Xiapex kun injiceres i Peyronies plaquen, og der skal udvises forsigtighed, så det undgås at injicere det i ureter, nerver, blodkar, corpora cavernosa eller andre kollagenholdige strukturer i penis.

Penisruptur blev rapporteret som en alvorlig bivirkning efter Xiapex-injektion hos 5 ud af 1.044 patienter (0,5 %) i de kontrollerede og ikke-kontrollerede kliniske studier af Peyronies sygdom. Hos andre Xiapex-behandlede patienter (9 ud af 1.044; 0,9 %) blev der rapporteret om en kombination af penil ekkymose eller penilt hæmatom, pludselig afslapning af penis og/eller en

”poppende” lyd eller fornemmelse i penis, og i disse tilfælde kan diagnosen penisruptur ikke udelukkes.

Svært hæmatom på penis blev også rapporteret som en bivirkning hos 39 ud af 1.044 patienter (3,7 %) i de kontrollerede og ikke-kontrollerede kliniske studier af Peyronies sygdom.

Tegn og symptomer, der kan afspejle alvorlig skade på penis, skal straks evalueres for at vurdere, om det drejer sig om penisfraktur eller svært penilt hæmatom, hvilket kan kræve et kirurgisk indgreb.

#### Anvendelse til patienter med koagulationssygdomme

Xiapex skal anvendes med forsigtighed til patienter med koagulationssygdomme, eller dem som tager antikoagulantia. I tre dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier af Dupuytren's kontraktur rapporterede 73 % af de Xiapex-behandlede patienter om en ekkymose eller et blåt mærke, og 38 % rapporterede en blødning på injektionsstedet. I de to dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier af Peyronies sygdom udviklede 65,5 % af de Xiapex-behandlede patienter penilt hæmatom, og 14,5 % udviklede penil ekkymose. Virkningen og sikkerheden af Xiapex kendes ikke hos de patienter, som får andre antikoagulantia end acetylsalicylsyre op til 150 mg daglig førend administration af Xiapex. Det kan ikke anbefales at behandle patienter, som har fået antikoagulantia (med undtagelse af acetylsalicylsyre op til 150 mg daglig) inden for de seneste 7 dage før de skal have en Xiapex injektion.

#### Immunogenicitet

Ved behandling med alle lægemidler bestående af et fremmed protein kan patienterne udvikle antistoffer mod det terapeutiske protein. I de kliniske studier blev blodprøver fra patienter med Dupuytren's kontraktur og Peyronies sygdom undersøgt på forskellige tidspunkter for antistoffer overfor proteinkomponenterne i lægemidlet (AUX-I og AUX-II).

I de kliniske studier af Dupuytren's kontraktur havde 92 % af patienterne udviklet cirkulerende antistoffer mod AUX-I 30 dage efter den første injektion, og 86 % af patienterne havde udviklet cirkulerende antistoffer mod AUX-II. Fem år efter den første injektion af Xiapex var 92,8 % og 93,4 % af forsøgspersonerne seropositive for hhv. anti-AUX-I og anti-AUX-II.

Næsten alle patienter havde positive titre mod anti-AUX-I-antistoffer (97,9 %) og anti-AUX-II-antistoffer (97,5 %) 60 dage efter to på hinanden følgende injektioner.

I de kliniske studier af Peyronies sygdom havde ca. 75 % af patienterne antistoffer mod AUX-I 6 uger efter den første behandlingscyklus med Xiapex, og ca. 55 % af patienterne havde antistoffer mod AUX-II. Seks uger efter den 8. injektion (4. behandlingscyklus) med Xiapex udviklede > 99 % af de Xiapex-behandlede patienter høje antistoftitre mod både AUX-I og AUX-II. Neutraliserende antistoffer blev undersøgt i en undergruppe med 70 prøver, der blev udvalgt som repræsentative for høj- og lavtiter bindende antistofrespons ved 12. behandlingssuge. For hver forsøgsperson, hvor der blev udtaget en uge 12-prøve, blev de tilsvarende prøver for uge 6, 18, 24 og 52 undersøgt, om de også var positive for bindende antistof. Neutraliserende antistoffer mod AUX-I eller AUX-II blev detekteret hos hhv. 60 % og 51,8 % af de testede patienter. Fem år efter den første injektion af Xiapex var de fleste forsøgspersoner (>90 %) seropositive for anti-AUX-I- og anti-AUX-II-antistoffer. Desuden var seropositiviteten for neutraliserende anti-AUX-I- og anti-AUX-II-antistoffer opretholdt.

Hos patienter, der blev behandlet for disse to indikationer, var der ingen tydelig sammenhæng mellem antistoffrekvens, antistoftitre eller neutraliserende status og klinisk respons eller bivirkninger.

Eftersom nogle sekvenser i Xiapex enzymene er de samme som for dem der ses ved human matrix metalloproteinaser (MMPs), kunne antidrug antistoffer (ADA) teoretisk interferere med human MMP. Ingen sikkerhedsmæssige problemer relateret til hæmningen af endogent MMPs er blevet observeret, i særdeleshed ingen bivirkninger som indikerer udvikling eller forværring af autoimmune sygdomme eller udvikling af et muskuloskeletalt syndrom (MSS). Mens der ikke er nogen klinisk evidens fra indeværende sikkerhedsdata for udvikling af et muskuloskeletalt syndrom efter administration af

Xiapex, kan potentialet for at det forekommer, ikke udelukkes. Hvis dette syndrom skulle udvikles, ville det forekomme progressivt og er karakteriseret ved et eller flere af følgende tegn og symptomer: artralgi, myalgi, ledstivhed, stivhed af skuldrene, håndødemer, håndfladefibrose og fortykkelse eller knudedannelse i senerne.

#### Operation efter behandling

Indvirkningen af Xiapexbehandling på eventuelle efterfølgende nødvendige operationer kendes ikke.

#### Særlige penislidelser/sygdomme, der ikke er undersøgt i kliniske studier:

Xiapex-behandling er ikke blevet undersøgt hos patienter med en forkalket plaque, der kunne have påvirket injektionsteknikken, chordee med eller uden hypospadi, trombose af den dorsale penisarterie og/eller -vene, infiltration af en benign eller malign masse, der fører til krumning af penis, infiltration af en infektiøs agens, såsom ved *lymphogranuloma venereum*, ventral krumning uanset årsag og isoleret timeglasdeformitet af penis. Behandling af disse patienter bør undgås.

#### Hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der ikke udført formelle interaktionsstudier med Xiapex. Der er ingen kvantificerbar systemisk eksposition efter en enkelt injektion af Xiapex hos patienter med Dupuytren's kontraktur, og kun en minimal eller kortvarig systemisk eksposition for Xiapex hos patienter med Peyronies sygdom.

Der var ingen klinisk meningsfyldte forskelle i forekomsten af bivirkninger efter behandling med Xiapex, baseret på sværhedsgraden af erektil dysfunktion ved *baseline* eller samtidig anvendelse af phosphodiesterase type 5 (PDE 5)-hæmmer.

Medens der ikke er nogen klinisk evidens for en interaktion mellem tetracyclin, antracyclin/antrakinolon antibiotika, antrakinonderivater og Xiapex, har sådanne derivater vist at hæmme matrix metalloproteinasedemedieret kollagendegradering ved farmakologisk relevante koncentrationer *in vitro*. Brug af Xiapex til patienter, som har fået tetracyclinantibiotika (f.eks. doxycylin) inden for 14 dage før de skal have en injektion med Xiapex, anbefales derfor ikke.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet og fertilitet

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af Xiapex til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet, graviditet eller embryonisk/føtal udvikling (se pkt. 5.3). Dyrestudier vedrørende fødsel og postnatal udvikling blev ikke udført, eftersom humane farmakokinetiske studier viser, at Xiapex-niveauer ikke er kvantificerbare i det systemiske kredsløb efter injektion i Dupuytren's streng (se pkt. 5.1). Patienter udvikler ADA efter gentagen administration, krydsreaktiviteten af den *versus* endogent MMPs involveret i graviditet og fødsel kan ikke udelukkes. Den potentielle risiko for mennesker ved fødsel og postnatal udvikling kendes ikke. Xiapex bør derfor ikke anvendes under graviditet, og behandling bør udskydes til efter afsluttet graviditet.

Peyronies sygdom forekommer udelukkende hos voksne mænd, og der er derfor ingen relevant information om brugen hos kvinder. Lave niveauer af Xiapex kunne kvantificeres i plasma hos evaluerbare mandlige patienter i op til 30 minutter efter administration af Xiapex i plaque på penis hos patienter med Peyronies sygdom (se pkt. 5.2).

#### Amning

Det er ukendt, om kollagenase *clostridium histolyticum* udskilles i human mælk. Der skal udvises forsigtighed, når Xiapex administreres til ammende kvinder.



#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xiapex kan i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner som følge af hævelse og smerter, som kan hæmme brugen af den behandlede hånd ved Dupuytren's sygdom. Andre faktorer, som i mindre grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner og som ligeledes er rapporteret efter injektion af Xiapex omfatter svimmelhed, paræstesi, hypæstesi og hovedpine. Patienterne skal instrueres om at undgå potentielt risikable opgaver såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil det er sikkert at gøre det eller som tilrådet af lægen.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Dupuytren's kontraktur

##### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i de kliniske studier med Xiapex (272 ud af 409 patienter fik op til tre enkelte injektioner af Xiapex og 775 patienter fik samtidig to injektioner i den samme hånd) var reaktioner lokalt på injektionsstedet såsom perifere ødemer (lokalt på injektionsstedet), blå mærker (herunder blodudtrædninger), blødning på injektionsstedet og smerter på injektionsstedet. Reaktioner på injektionsstedet var meget almindelige og forekom hos langt de fleste af patienterne, de var hovedsagelig milde til moderate og aftog almindeligvis inden for 1-2 uger efter injektion. Alvorlige bivirkninger som seneruptur (6 tilfælde), betændelse i sene (1 tilfælde), anden ligamentskade (2 tilfælde) og komplekst regionalt smertesyndrom (1 tilfælde) relateret til lægemidlet blev også rapporteret. Der blev rapporteret anafylaktisk reaktion hos en patient, der tidligere blev behandlet med Xiapex (1 tilfælde).

##### Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 1 indeholder bivirkninger opstillet efter organklassificering og frekvens ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet med faldende grad af alvorlighed. De bivirkninger, som er rapporteret fra det kliniske program er dem, som forekom i de placebokontrollerede fase 3-dobbeltblinde studier til behandling af Dupuytren's kontraktur hos voksne patienter med en palpabel streng (AUX-CC-857, AUX-CC-859) og kliniske studier efter markedsføring (AUX-CC-864, AUX-CC-867), til to samtidige injektioner i den samme hånd.

**Tabel 1: Bivirkninger i tabelform.**

Organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme			Cellulitis ved injektionsstedet Lymfangitis
Blod og lymfesystem	Lymfadenopati	Smerte i lymfeknuder	Trombocytopeni Lymfadenitis
Immunsystemet			Overfølsomhed Anafylaktisk reaktion
Psykiske forstyrrelser			Desorientering Agitation Søvnløshed Irritabilitet Rastløshed

Organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		Paræstesi Hypæstesi Brændende fornemmelse Svimmelhed Hovedpine	Komplekst regionalt smertesyndrom Monoplegi Vasovagal synkope Tremor Hyperæstesi
Øjne			Øjenlågsødem
Vaskulære sygdomme			Hæmatom Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum			Dyspnø Hyperventilering
Mave-tarm-kanalen		Kvalme	Diarré Opkastning Mavesmerter i øvre del af abdomen
Hud og subkutane væv	Pruritus Ekkymose	Blodige blister <sup>a</sup> Blister Hududslæt Erytem Hyperhidrose	Rødtligt eller makuløst udslæt Eksem Hævelse i ansigtet Hudsygdom som afskalning, læsioner, smerter, sammentrækning, misfarvning eller skorpedannelse
Knogler, led, muskler og bindevæv	Smertter i ekstremiteter	Artralgi Aksillær masse Hævede led Myalgi	Smerte i thoraxvæg, lyske, nakke eller skulder Muskuloskeletale gener eller stivhed, stivhed eller krepitation i led Ubehag i lemmerne Tendonitis Muskelspasmer eller muskelsvaghed
Det reproduktive system og mammae			Ømhed i brystet Brysthypertrofi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødemer periferer <sup>c</sup> Blødning ved injektionsstedet, smerte eller hævelse Ømhed	Aksilsmerte Inflammation Varme, erytem, inflammation, blærer eller kløe ved injektionsstedet Hævelse	Lokal hævelse Pyreksi Smerte Ubehag Træthed Varmefølelse Influenzalignende sygdom Reaktioner ved injektionsstedet, ubehag, irritation, anæstesi, afskalning, knuder eller misfarvning Kuldeintoleranse i de behandlede fingre

Organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Undersøgelser			Palpable lymfeknuder Øget alaninaminotransferase Øget aspartataminotransferase Øget legemstemperatur
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Kontusion	Rifter i huden <sup>a,b</sup>	Seneruptur Ligamentskade Skade på ekstremiteter Åbne sår Opspringende sår

- a. rapporteret med en større forekomst (meget almindelig) hos patienter, der fik to samtidige injektioner af Xiapex i den samme hånd, sammenlignet med forsøgspersoner i behandling med op til tre enkelte injektioner i fase III placebokontrollerede pivotale studier ved Dupuytrens kontraktur.
- b. ”rifter i huden” omfatter ”rifter på injektionsstedet” og ”rifter”
- c. ”perifere ødemer” inkluderer ”ødemer på injektionsstedet” og ”ødemer”

Forekomsten af rifter i huden (29,1 %) var større for forsøgspersoner i behandling med to samtidige injektioner af Xiapex i det historisk kontrollerede kliniske studie AUX-CC-867, sammenlignet med forsøgspersoner i behandling med op til tre enkelte injektioner i fase III placebokontrollerede pivotale studier af Dupuytrens kontraktur (CORD I og CORD II) (8,8 %). Hovedparten af rifter i huden opstod på manipulationsdagen. En større forekomst af rifter i huden kan tilskrives kraftigere manipulationer af fingrene hos patienter, efter de fik anæstesi i hånden. I studie AUX-CC-867 fik de fleste (85 %) forsøgspersoner lokalanæstesi før manipulationerne af fingrene.

Der var ingen andre klinisk relevante forskelle mellem to samtidige injektioner af Xiapex i den samme hånd og op til tre enkelte injektioner af Xiapex med hensyn til typen af rapporterede uønskede hændelser (dvs. de fleste uønskede hændelser var lokale i forhold til den behandlede ekstremitet, og lette til moderate i intensitet).

Den samlede sikkerhedsprofil var sammenlignelig uanset timingen af manipulationen af fingrene efter injektionen (dvs. 24 timer, 48 timer og  $\geq 72$  timer efter injektionen) blandt patienter, der fik to samtidige injektioner af Xiapex i studie AUX-CC-867.

### Peyronies sygdom

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedsprofil var sammenlignelig i de to dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier (832 mandlige patienter, 551 patienter fik Xiapex) og i et åbent fase 3-studie (189 mandlige patienter) med patienter, der tidligere havde fået placebo i de kontrollerede studier. I de to fase 3 dobbeltblinde, placebokontrollerede studier var de fleste bivirkninger lokale i penis og lysken, størstedelen af bivirkningerne var af let til moderat sværhedsgrad, og de fleste (79 %) gik væk i løbet af 14 dage efter injektionen. Bivirkningsprofilen var den samme efter hver injektion uanset antallet af administrerede injektioner. De hyppigst rapporterede bivirkninger ( $\leq 25$  %) i de kontrollerede kliniske studier med Xiapex var penilt hæmatom, hævelse af penis og penissmerter. Svært penilt hæmatom, herunder svært hæmatom ved injektionsstedet, blev rapporteret med hyppigheden meget almindelig.

I kontrollerede og ikke-kontrollerede kliniske studier med Xiapex ved Peyronies sygdom blev der rapporteret om penisfraktur samt andre alvorlige penisskader med hyppigheden ikke almindelig (se pkt. 4.4).

En poppende lyd eller poppende fornemmelse i penis, nogle gange beskrevet som et "snap" eller et "smæld" og til tider ledsaget af detumescens, hæmatom og/eller smerter, blev rapporteret hos 73/551 (13,2 %) af de Xiapex-behandlede patienter, og hos 1/281 (0,3 %) af de placebo-behandlede patienter, når studie 1 og 2 kombineres.

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 2 viser bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighedskategori under anvendelse af følgende konvention: meget almindelig ( $\leq 1/10$ ), almindelig ( $\leq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\leq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data. Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Bivirkninger, der blev rapporteret i det kliniske program, er dem, der forekom i de dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier.

**Tabel 2: Bivirkninger i tabelform.**

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme			Svampeinfektion på hud Infektion Infektion af de øvre luftveje
Blod og lymfesystem			Smerte i lymfeknuder Eosinofili Lymfadenopati
Immunsystemet			Lægemedeloverfølsomhed Anafylaktisk reaktion*
Metabolisme og ernæring			Væskeretention
Psyriske forstyrrelser			Unormale drømme Depression Seksuel hæmning
Nervesystemet			Hovedpine Svimmelhed Dysgeusi Paræstesi Brændende fornemmelse Hyperæstesi Hypæstesi
Øre og labyrint			Tinnitus
Hjerte			Takykardi
Vaskulære sygdomme			Hæmatom Hypertension Blødning Lymfangiopati Superficiel tromboflebitis
Luftveje, thorax og mediastinum			Hoste
Mave-tarm-kanalen			Udspilet abdomen Forstoppelse

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv		Blodige blister Misfarvning af hud	Erytem Sår dannelse på penis Erytematøst udslæt Nattesved Hudgener, knude, granulom, blister, irritation eller ødem Pigmentforandring Hyperpigmentering af hud
Knogler, led, muskler og bindevæv			Smerter i ryg, skamben og lyske Ligamentgener Ligamentsmerter Muskuloskeletale gener
Nyrer og urinveje			Dysuri Vandladningstrang
Det reproduktive system og mammae	Penilt hæmatom <sup>a</sup> , hævelse <sup>b</sup> , smerter <sup>c</sup> eller ekkymose <sup>d</sup>	Blister på penis Genital kløe Smertefuld erektion Erektile dysfunktion Dyspareuni Penilt erytem	Penil adhæsion Penile forstyrrelser Progression af Peyronies sygdom Seksuel dysfunktion Erytem på skrotum Genitalt besvær Genitalt hæmoragi Smerter i pelvis Reduceret penisstørrelse Trombose i penil vene Ødem i skrotum Smerter i skrotum
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Blærer eller kløe ved injektionsstedet Lokaliseret ødem Knude Suprapubiske smerter	Varmefølelse Reaktioner ved injektionsstedet eller misfarvning Pyreksi Hævelse Asteni Kulderystelser Cyste Induration Influenzalignende sygdom Ødem Sekretudskillelse Ømhed
Undersøgelser			Forhøjet glucose i blodet Forhøjet systolisk blodtryk Forhøjet legemstemperatur

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Smerter i forbindelse med proceduren	Penisfraktur Rifter i huden Åbne sår Hæmatom i skrotum Ledskader Penisskader

- a Omfatter: hæmatom ved injektionsstedet og penilt hæmatom, blev rapporteret med beskrivelsen blå mærker på penis eller injektionsstedet hos 87 % af patienterne.
- b Omfatter: hævelse ved injektionsstedet, penilt ødem, hævelse af penis, lokal hævelse, hævelse af skrotum og ødemer på injektionsstedet.
- c Omfatter: smerter ved injektionsstedet, penissmerter og gener ved injektionsstedet.
- d Omfatter: kontusion, ekkymose, penil hæmoragi og blødning ved injektionsstedet.
- \* rapporteret fra et klinisk studie efter markedsføring hos en patient med tidligere eksponering for Xiapex for behandling af Dupuytrens kontraktur.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Administration af Xiapex i doser højere end de anbefalede forventes at være forbundet med øgede lokalreaktioner på injektionsstedet. I tilfælde af overdosering gives rutinemæssig understøttende pleje og symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre lægemidler mod sygdomme i det muskuloskeletale system  
enzym, ATC-kode: M09AB02

Xiapex er et frysetørret middel til parenteral administration, der indeholder kollagenase *clostridium histolyticum*, som består af to kollagenaser i et defineret masseforhold. Disse kollagenaser, refereret til som AUX-I og AUX-II, er repræsentative for de to største kollagenaseklasser (Klasse I og Klasse II), som dannes af *Clostridium histolyticum*. AUX-I og AUX-II er enkeltstrengede polypeptidkæder, som består af ca. 1000 aminosyrer med defineret sekvens med en molekylvægt på henholdsvis 114 kDa og 113 kDa bestemt ved massespektrofotometri. De to polypeptider er oprenset ved kromatografiske trinvisse forløb, som er almindelige ved separation og isolering af bioterapeutiske proteiner for at give en konsistent, veldefineret og kontrolleret blanding af de to kollagenasezymer.

Fordi den kollagene lyseringsproces, som følger efter en Xiapex administration, er lokal og fordi der efter administration af Xiapex ikke kan måles kvantificerbare systemiske niveauer af AUX-I og AUX-II, kan den primære farmakodynamiske aktivitet af Xiapex ikke evalueres, og derfor er sådanne studier ikke blevet udført.

#### Virkningsmekanisme

Kollagenaser er proteinaser, som hydrolyserer kollagen under fysiologiske forhold. Xiapex består af en blanding af klasse I (AUX-I) og klasse II (AUX-II) clostridiale kollagenaser i et defineret masseforhold. De to klasser af kollagenaser har lignende men komplementær substratspecificitet. Begge kollagenaser spalter effektivt interstitielt kollagen men forskellige steder på molekylet.

Derudover virker de på forskellige konformationer (triple spiralformede *versus* denaturerede eller spaltede). Disse forskellige egenskaber forklarer de to enzymklassers evne til at spalte kollagen på en komplementær måde. Klasse I kollagenaser ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  og  $\eta$ ) er produkterne af *col1G* genet. De initierer kollagenhydrolyse tæt ved amino- og carboxyender af triple helix domæner og danner store proteolytiske fragmenter. I modsætning hertil er Klasse II kollagenaserne ( $\delta$ ,  $\epsilon$  og  $\zeta$ ) produkter af *col1H* genet, som har deres initiale spaltningsteder lokaliseret inden for det indre af kollagenmolekylet og som danner mindre kollagenfragmenter. Begge klasser af kollagenaser hydrolyserer hurtigt gelatine (denatureret kollagen) og små kollagenpeptider, hvorimod Klasse II har højere affinitet for små kollagenfragmenter. Klasse I spalter uopløseligt triple spiralformet kollagen med højere affinitet end Klasse II kollagenase. Disse kollagenaser arbejder tilsammen på at give en bred hydrolytisk aktivitet over for kollagen.

#### *Dupuytren's kontraktur*

Injektion af Xiapex i en Dupuytren's streng, som hovedsagelig består af interstitielt kollagen type I og III, medfører en enzymatisk betinget ruptur af strengen.

#### *Peyronies sygdom*

Tegn og symptomer på Peyronies sygdom forårsages af en kollagenplaque. Injektion af Xiapex i en Peyronies plaque, som hovedsageligt består af kollagen, kan føre til en enzymatisk betinget ruptur af plaquen. Efter ruptur af plaquen er peniskrumningen og patientbesværet fra Peyronies sygdom reduceret.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Dupuytren's kontraktur*

Virkingen af Xiapex 0,58 mg blev evalueret i to pivotale randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier CORD I (AUX-CC-857) og CORD II (AUX-CC-859) hos voksne patienter med Dupuytren's kontraktur. Den dobbeltblinde studiepopulation bestod af 409 patienter, hvoraf 272 fik Xiapex 0,58 mg, og 137 fik placebo. Gennemsnitsalderen var 63 år (interval fra 33 til 89 år), og 80 % af patienterne var mænd. Ved studiestart havde patienterne: (1) en palpabel streng på mindst en finger (bortset fra tommelfingeren) med en fingerbøjningskontraktur på 20° til 100° i et MP led eller 20° til 80° i et PIP led og (2) en positiv "bordplade-test" defineret som manglende evne til samtidig at placere den (de) angrebne finger (fingre) og håndfladen fladt på en bordplade. Strengen, som angreb det udvalgte primære led, fik op til 3 injektioner med 0,58 mg Xiapex eller placebo. Fingeren blev cirka et døgn efter injektionen manipuleret, efter behov for at lette ruptur af strengen. Hver injektion blev givet med ca. 4 ugers interval.

Det primære endepunkt for hvert studie var at evaluere antallet af patienter, som opnåede en reduktion i kontraktur til  $\leq 5^\circ$  i det udvalgte primære led (MP eller PIP) ca. 4 uger efter den sidste injektion i leddet. Andre endepunkter omfattede  $\geq 50$  % reduktion fra *baseline* i kontrakturgrad, procentvis ændring fra *baseline* i kontrakturgrad, ændring fra *baseline* i bevægeligheden, studiepersonens generelle vurdering af tilfredshed med behandling og lægens generelle vurdering af sværhedsgrad.

Xiapex viste en klinisk signifikant fordel sammenlignet med placebo mht. andelen af patienterne, som opnåede det primære endepunkt, nemlig reduktion i kontraktur til  $\leq 5^\circ$  af alle behandlede led (MP plus PIP, MP alene, PIP alene) ca. 4 uger efter den sidste injektion. Hos de patienter, som opnåede en kontraktur på  $\leq 5^\circ$  i det udvalgte led, var det gennemsnitlige antal nødvendige injektioner for at opnå dette 1,5 i de 2 studier. Sammenlignet med placebo viste behandlingen med Xiapex også klinisk signifikant fordel mht. reduktion af graden af kontraktur og stigning i bevægeligheden af alle behandlede led (MP plus PIP, MP alene, PIP alene) fra *baseline* samt studiepersonens generelle vurdering af tilfredshed med behandlingen.

Tabel 3 viser demografiske og *baseline* karakteristika for studiepopulationen og Tabellerne 4-5 viser resultaterne fra de vigtigste endepunkter for virkingen bestemt i de 2 dobbeltblinde placebokontrollerede studier CORD I (AUX-CC-857) og CORD II (AUX-CC-859).

**Tabel 3.**  
**Demografiske og *baseline* karakteristika**  
**Fase 3 dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (CORD I, CORD II)**

VARIABEL	Xiapex (N=249)	Placebo (N=125)
Alder (år)		
Middel	62,7	64,2
Alderskategori (år), 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)
Køn, n (%)		
Mand	210 (84,3)	91 (72,8)
Kvinde	39 (15,7)	34 (27,2)
Familiær disposition af Dupuytrens sygdom, n (%)		
Ja	107 (43,0)	62 (49,6)
Nej	142 (57,0)	63 (50,4)
Lægens vurdering af sværhedsgrad af sygdommen ved <i>baseline</i>		
Let	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Moderat	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Alvorlig	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Mangler <sup>1</sup>	2 (0,8 %)	-

Bemærk: Inkluderer alle patienter, som fik mindst 1 injektion af dobbeltblind studiemedicin (Xiapex 0,58 mg eller placebo).

<sup>1</sup>Ikke anvendt til at beregne lægens vurdering af sværhedsgrad af sygdommen ved *baseline* i procent-aktuel fællesnævner på N=247 er anvendt.

**Tabel 4.**  
**Procentdel af patienter, som fik kontrakturen reduceret til ≤5°**  
**(Sidste injektion)**

BEHANDLEDE PRIMÆRE LED	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
<b>Alle led</b> <b>p-værdi</b>	<b>N=203<sup>c</sup></b>	<b>N=103<sup>c</sup></b>	<b>N=45</b>	<b>N=21</b>
	64,0 % <0,001	6,8 % -	44,4 % <0,001	4,8 % -
<b>MP led<sup>a</sup></b> <b>p-værdi</b>	<b>N=133</b>	<b>N=69</b>	<b>N=20</b>	<b>N=11</b>
	76,7 % <0,001	7,2 % -	65,0 % 0,003	9,1 % -
<b>PIP led<sup>b</sup></b> <b>p-værdi</b>	<b>N=70</b>	<b>N=34</b>	<b>N=25</b>	<b>N=10</b>
	40,0 % <0,001	5,9 % -	28,0 % 0,069	0,0 % -

<sup>a</sup> Metacarpofalangeale led; <sup>b</sup>Proximale interfalangeale led; <sup>c</sup> 2 primære led blev udelukket fra virkningsanalysen (1 led fra placebogruppen blev ikke vurderet og 1 led fra den Xiapexbehandlede gruppe havde en *baseline* kontraktur på 0 grader før behandling).



**Tabel 5.**  
**Gennemsnitlig stigning af ledbevægelighed fra *baseline***  
**(Sidste injektion)**

BEHANDLEDE PRIMÆRE LED	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
<b>Alle led</b>	<b>N=203<sup>c</sup></b>	<b>N=103<sup>c</sup></b>	<b>N=45</b>	<b>N=21</b>
Gennemsnit <i>baseline</i> (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Gennemsnit slut (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Gennemsnitlig stigning (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
<b>MP led<sup>a</sup></b>	<b>N=133</b>	<b>N=69</b>	<b>N=20</b>	<b>N=11</b>
Gennemsnit <i>baseline</i> (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Gennemsnit slut (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Gennemsnitlig stigning (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
<b>PIP led<sup>b</sup></b>	<b>N=70</b>	<b>N=34</b>	<b>N=25</b>	<b>N=10</b>
Gennemsnit <i>baseline</i> (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Gennemsnit slut (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Gennemsnitlig stigning (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

<sup>a</sup> Metacarpofalangeale led

<sup>b</sup> Proximal interfalangeale led

<sup>c</sup> 2 primære led blev ekskluderet fra virkningsanalysen (1 led fra placebogruppen blev ikke evalueret og 1 led fra den Xiapexbehandlede gruppe havde en kontraktur ved *baseline* på 0 grader før behandling).

Alle p-værdier <0,001 for alle sammenligninger mellem Xiapex og placebo, med undtagelse af PIP led i CORD II studiet som ikke var brugbare til statistisk analyse som følge af en rangordnet testprocedure.

Lægens vurdering af ændring i sværhedsgrad af kontraktur blev rapporteret som virkelig meget bedre eller meget bedre hos 86 % og 80 % af studiepersonerne i Xiapexgruppen sammenlignet med 3 % og 5 % af studiepersonerne i placebogruppen for henholdsvis CORD I og CORD II studierne ( $p < 0,001$ ). Mere end 85 % af studiepersonerne i CORD I og CORD II studierne var enten temmelig tilfredse eller meget tilfredse med deres behandling med Xiapex *versus* ca. 30 % af de placebobehandlede ( $p < 0,001$ ), baseret på "Patient Global Assessment of Treatment Satisfaction" spørgeskemaet. Større patienttilfredshed var korreleret med forbedret ledbevægelighed ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ).

#### Behandling af to samtidige injektioner

Administration af to samtidige Xiapex-injektioner i Dupuytrens strenge på samme hånd blev evalueret i det kliniske studie AUX-CC-867, et historisk kontrolleret åbent multicenterstudie hos 715 voksne forsøgspersoner (1450 Xiapex-injektioner) med Dupuytrens kontraktur. Manipulationer af fingeren blev udført ca. 24 til 72 timer efter injektion.

De primære endepunkter for virkning var fikseret fleksionskontraktur i den behandlede undergruppe af ledpar. En signifikant gennemsnitlig forbedring (74,4 %) fra *baseline* til dag 31 blev observeret samlet ved fikseret fleksionskontraktur efter administration af to samtidige injektioner af Xiapex 0,58 mg (en injektion pr. led) i den samme hånd, se tabel 6. Der blev observeret forbedring uanset ledtype eller fingerinvolvering (interval: 60,5 % til 83,9 %). Forbedringen af den totale fikserede fleksionskontraktur blev også observeret uanset tidspunktet for fingermanipuleringen, 24, 48 eller 72 timer efter injektionen, med en gennemsnitlig forbedring ved dag 31 på hhv. 75,2 % 74,8 % og 72,4 %. Der blev også observeret en forbedring fra *baseline* i ledbevægelighed ved dag 31 for alle de behandlede undergrupper af ledpar, se tabel 6.

**Tabel 6.**

**Total fikseret fleksionskontraktur og ledbevægelighed efter administration af to samtidige injektioner af Xiapex 0,58 mg i den samme hånd, MITT-population, studie AUX-CC-867 (første behandlingscyklus)**

	<b>Samme finger, 1 MP, 1 PIP (n=350)</b>	<b>Forskellige fingre, Begge MP'er (n=244)</b>	<b>Forskellige fingre, begge PIP'er (n=72)</b>	<b>Forskellige fingre, 1 MP, 1 PIP (n=58)</b>	<b>I alt (n=724)</b>
<b>I alt FFC (°)</b>					
Baseline, gennemsnit (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Dag 31, gennemsnit (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Ændring, gennemsnit (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% ændring, gennemsnit (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
<b>I alt ROM (°)</b>					
Baseline, gennemsnit (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Dag 31, gennemsnit (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Ændring, gennemsnit (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FFC = Fikseret fleksionskontraktur

ROM = Ledbevægelighed

Klinisk succes (en reduktion af kontrakturen til  $\leq 5^\circ$  inden for 30 dage) efter to samtidige injektioner af Xiapex (en pr. led) i den samme hånd blev opnået for hovedparten af MP-led (64,6 %), sammenlignet med 28,6 % af PIP-led efter en enkelt injektion pr. påvirket led. Tidspunktet for fingermanipulationen efter injektionen påvirkede ikke hyppigheden af klinisk succes for hverken MP- eller PIP-led. Klinisk meningsfyldt forbedring af håndfunktionen, bestemt via URAM-score (Unité Rhumatologique des Affections de la Main) blev observeret ved dag 31 (-11.3) og dag 61 (-12.3).

#### Langvarig sikkerhed og virkning

Et langvarigt opfølgende studie uden behandling, år 2 til år 5, (AUX-CC-860) blev udført for at evaluere recidiv af kontraktur og langvarig sikkerhed hos forsøgspersoner, der fik op til 8 enkelte injektioner af Xiapex 0,58 mg i et tidligere fase 3 åbent studie eller et dobbeltblindet studie med åben forlængelse. Der blev ikke identificeret nogen nye sikkerhedssignaler blandt forsøgspersoner, der blev fulgt i 5 år efter deres første injektion af Xiapex i et tidligere klinisk studie. Hovedparten af rapporterede bivirkninger i løbet af den langvarige opfølgingsperiode var ikke alvorlige, lette eller moderate i intensitet, og de var ikke relateret til den lokale administration af Xiapex. Disse data støtter den langvarige sikkerhedsprofil for Xiapex og bekræfter, at der ikke blev identificeret nye sikkerhedsrisici i løbet af den 5-årige opfølgingsperiode.

Recidiv blev vurderet i led, der gennemgik vellykket behandling (dvs. forsøgspersonerne havde en reduktion i kontraktur til  $5^\circ$  eller mindre på dag 30 for evalueringen efter den sidste injektion af Xiapex i et tidligere studie). Recidiv blev defineret som en gendannelse af kontraktur i led med mindst  $20^\circ$  med tilstedeværelse af en palpabel streng eller medicinsk eller kirurgisk intervention af leddet, primært for at korrigere en ny eller forværret Dupuytren's kontraktur i dette led. Data for langtids-recidivrater efter vellykket behandling med XIAPEX gives i tabel 7.

**Tabel 7.**  
**Langtids-recidivrater for led, der blev behandlet med XIAPEX med et vellykket resultat**

Opfølgings-interval (dage)	N (%) led i hvert interval <sup>a</sup>	N (%) af led med recidiv hvert interval <sup>b</sup>	Kumulativ nominelt recidiv pr. ledtype (%)		Kumulativ nominel recidivrate (%) <sup>c</sup>	Nominel ændring i recidivrate vs. året før (%)
			MP	PIP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1.095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1.096-1.460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1.461-1.825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1.825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

<sup>a</sup> Et led blev anset for at være i et interval, hvis varigheden af vurderingen falder inden for intervallet. Varigheden af vurderingen startede på dagen for succes (besøg efter den sidste injektion, hvor 0-5°-målingen først blev registreret). Varigheden af vurderingen ophørte ved den sidste tilgængelige måling, eller på dagen for medicinsk intervention for led, hvor der ikke var recidiv, og recidivdagen for led med recidiv.

<sup>b</sup> Et led med recidiv var et led, hvor investigatoren evaluerede, at det havde forværret Dupuytren's kontraktur på grund af en palpabel streng. Recidivdagen var det besøg, hvor recidivet blev rapporteret, eller interventionsdagen, hvis et led blev behandlet for forværret Dupuytren's kontraktur. For led, der blev rapporteret som at have recidiv i et tidligere studie, var dagen for recidiv det første besøg med en fikseret fleksionskontrakturmåling på 20° eller derover efter rapportering af recidiv.

<sup>c</sup> Den nominelle recidivrate var det totale antal recidiv, der opstod før den sidste dag i intervallet, divideret med det totale antal led (×100).

#### *Genbehandling af tilbagevendende kontrakturer*

Et studie AUX-CC-862 blev udført hos patienter med Dupuytren's kontraktur, som havde en tilbagevendende kontraktur i et led, der med effekt blev behandlet med Xiapex i et tidligere klinisk studie. Ingen nye sikkerhedssignaler blev identificeret blandt forsøgspersoner, som blev genbehandlet med Xiapex. De fleste bivirkninger var ikke- alvorlige, lette til moderate i intensitet og relateret til den lokale administration af Xiapex eller til manipulationen af fingeren for at lette ruptur af strengen. Den kliniske virkning i studie AUX-CC-862 var sammenlignelig med, hvad der blev rapporteret i studie CORD I og CORD II. I studie AUX-CC-862 opnåede 64,5 % af tilbagevendende MP-led og 45,0 % af tilbagevendende PIP-led klinisk succes efter genbehandling med op til 3 injektioner af Xiapex.

I genbehandlingsstudiet AUX-CC-862 blev 150 anti-AUX-I-positive antistofprøver og 149 anti-AUX-II-positive antistofprøver vurderet for mulig krydsreaktivitet med humane MMP'er 1, -2, -8 og -13. Resultaterne viste ingen krydsreaktivitet over for nogen af de fem testede MMP'er.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Xiapex i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af Dupuytren's kontraktur (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

#### *Peyronies sygdom*

Virksomheden af Xiapex blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier, studie 1 (AUX-CC-803) og studie 2 (AUX-CC-804), hos voksne mænd med Peyronies sygdom. Den dobbeltblinde studiepopulation bestod af 832 mandlige patienter, hvoraf 551 fik Xiapex, og 281 fik

placebo. Medianalderen var 58 år (interval fra 23 til 84 år). Ved studieinklusion skulle patienterne have en krumning på mindst 30 grader i den stabile fase af Peyronies sygdom. Patienterne blev ekskluderet, hvis de havde en ventral krumning, en isoleret timeglasdeformitet eller en forkalket plaque, der kunne have påvirket injektionsteknikken. Ved *baseline* var penissmerter enten ikke til stede eller lette hos de fleste (98 %) patienter.

I disse studier fik patienterne op til 4 behandlingscykluser med Xiapex eller placebo (uge 0, 6, 12, 18), og de blev fulgt i en opfølgingsperiode uden behandling (uge 24-52). I hver behandlingscyklus blev to injektioner med Xiapex 0,58 mg eller to injektioner med placebo administreret med 1 til 3 dages mellemrum. Der blev udført en remodelering af penis på patienterne på studiecenteret 1 til 3 dage efter den anden injektion i cyklusen. Behandlingscyklusen blev gentaget med ca. 6-ugers intervaller op til yderligere 3 gange, til maks. 8 totale injektionsprocedurer og 4 totale remodeleringer. Desuden blev patienterne instrueret i at udføre remodelering af penis hjemme i 6 uger efter hver behandlingscyklus.

I studie 1 og 2 var de to primære endepunkter:

- den procentvise ændring fra *baseline* til uge 52 i peniskrumning, **og**
- ændringen fra *baseline* til uge 52 i problem-domænet af Spørgeskemaet of Peyronies sygdom (*Peyronie's Disease Questionnaire*, PDQ)

Score i problem-domænet er sammensat af følgende patientrapporterede dele: bekymringer om erektionssmerter, erektionens udseende og påvirkningen af Peyronies sygdom ved samleje og hyppigheden af samleje.

Xiapex-behandlingen forbedrede peniskrumningen signifikant hos patienter med Peyronies sygdom, sammenlignet med placebo (tabel 9). Forbedringen i krumningen var numerisk sammenlignelig blandt patienter med deformitet ved *baseline* på 30 til 60 grader, og patienter med en krumning på 61 til 90 grader.

Xiapex forbedrede det patientrapporterede besvær forbundet med Peyronies sygdom, sammenlignet med placebo (tabel 10). Reduktionen i score i problem-domænet var numerisk sammenlignelig mellem patientgrupperne, stratificeret efter krumningsgraden ved *baseline* (30 til 60 grader og 61 til 90 grader).

Tabel 8 viser sygdomskarakteristika ved *baseline* for studiepopulationen, og tabel 9-10 viser resultaterne af de to primære endepunkter for virkning, målt i de 2 dobbeltblinde, placebokontrollerede studier AUX-CC-803 og AUX-CC-804.

**Tabel 8. Sygdomskaraktetika ved *baseline* hos patienter<sup>a</sup> med Peyronies sygdom (PD)**

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N = 277	Placebo N = 140	XIAPEX N = 274	Placebo N = 141
Gennemsnitsalder (år) (min.-maks.)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Gennemsnitsvarighed af PD (år) (min.-maks.)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Gennemsnitlig peniskrumning (grader) (min.-maks.)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Spørgeskema om Peyronies sygdom ( <i>Peyronie's Disease Questionnaire</i> , PDQ) <sup>b</sup> , – gennemsnitlig patientrapporteret PD-score i problem-domænet (interval: 0-16) <sup>c</sup>	7,5	7,4	7,4	8,2
Tidligere erektil dysfunktion N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

<sup>a</sup> Forsøgspersonerne var fra ITT-populationen og fik mindst en dosis studielægemiddel i studie 1 eller 2

<sup>b</sup> Hver vurdering af PDQ krævede, at forsøgspersonerne havde haft et vaginalt samleje i de sidste 3 måneder før studiets gennemførelse

<sup>c</sup> Højere scorer afspejler værre symptomer

**Tabel 9. Gennemsnitlig procentvis ændring i peniskrumning  
fra *baseline* til uge 52 - studie 1 og 2**

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N = 199	Placebo N = 104	XIAPEX N = 202	Placebo N = 107
Gennemsnit ved <i>baseline</i> (grader)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Gennemsnitlig procentvis ændring <sup>a</sup>	-35,0%	-17,8%	-33,2%	-21,8%
Behandlingsforskel (95 % CI)	-17,2 % <sup>b</sup> (-26,7 %; -7,6 %)		-11,4 % <sup>b</sup> (-19,5 %; -3,3 %)	

<sup>a</sup> Gennemsnitlig procentvis ændring, behandlingsforskel, 95 % CI og p-værdi var baseret på en ANOVA-model med faktorer for behandling, stratum af peniskrumning ved *baseline* og deres interaktion, og brug af sidste observation ekstrapoleret (*last observation carried forward*, LOCF) i den modificerede *intention-to-treat* (mITT)-population. mITT-populationen var defineret som alle randomiserede forsøgspersoner, som både havde en måling af peniskrumning og en PDQ-vurdering ved *baseline*, og ved et eller flere efterfølgende tidspunkter.

<sup>b</sup> p-værdi <0,01

**Tabel 10. Gennemsnitsændring i score i problem-domænet ved Peyronies sygdom fra *baseline* til uge 52 - studie 1 og 2**

	Studie 1		Studie 2	
	XIAPEX N = 199	Placebo N = 104	XIAPEX N = 202	Placebo N = 107
Gennemsnit ved <i>baseline</i>	7,5	7,4	7,4	8,2
Gennemsnitsændring <sup>a</sup>	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Behandlingsforskel (95 % CI)	-1,2 <sup>b</sup> (-2,4; -0,03)		-1,1 <sup>b</sup> (-2,1; -0,002)	

<sup>a</sup> Gennemsnitsændring, behandlingsforskel, 95 % CI og p-værdi var baseret på en ANOVA-model med faktorer for behandling, stratum af peniskrumning ved *baseline* og deres interaktion, og brug af sidste observation ført fremad (last observation carried forward, LOCF) i den modificerede intention-to-treat (mITT)-population. mITT-populationen var defineret som alle randomiserede forsøgspersoner, som både havde en måling af peniskrumning og en PDQ-vurdering ved *baseline*, og ved et eller flere efterfølgende tidspunkter.

<sup>b</sup> p-værdi <0,05.

Xiapex var ikke associeret med forkortelse af penislængde i kliniske studier af behandling af Peyronies sygdom.

Et åbent, fase 3-studie, AUX-CC-806, evaluerede sikkerheden og virkningen af Xiapex. Studiets inklusions- og eksklusionskriterier, samt behandlingsskemaet og de to primære endepunkter for virkning var de samme som i de pivotale AUX-CC-803- og AUX-CC-804-studier. Patienterne blev imidlertid fulgt i op til 36 uger. I alt 189 patienter blev inkluderet og behandlet med Xiapex. Alle patienterne havde deltaget i og gennemført studie AUX-CC-803 eller AUX-CC-804, hvor de havde fået placebo.

Medianalderen for de inkluderede patienter var 60, i intervallet fra 33 til 77 år. Den mediane sygdomsvarighed var 4,9 år (i intervallet fra 2,0 til 27,9 år). Der blev indberettet erektil dysfunktion hos 52,9 % af patienterne, og 27,5 % indberettede tidligere traume på penis.

Tabel 11-12 viser resultaterne af de to primære endepunkter for virkning målt i det åbne fase 3-studie AUX-CC-806.

**Tabel 11. Gennemsnitlig procentvis ændring fra *baseline* i kurvaturdeformitet ved uge 36 (LOCF) (mITT\*-population) – studie AUX-CC-806**

	<b>Xiapex N = 126</b>
<i>Baseline</i> værdi	
Gennemsnit (SD)	46,9 (12,00)
Min., maks.	30; 85
Uge 36-værdi (LOCF)	
Gennemsnit (SD)	29,9 (15,56)
Min., maks.	0; 80
% ændring fra <i>baseline</i>	
Gennemsnit (SD)	-36,3 (30,72)
Min., maks.	-100; 100
95 % CI af gennemsnit**	-41,6; -30,9

\* mITT-populationen var defineret som alle randomiserede forsøgspersoner, som både havde en måling af peniskrumning og en PDQ-vurdering ved *baseline*, og ved et eller flere efterfølgende tidspunkter.

\*\*Baseret på 95 % CI af gennemsnittet, der ikke inkluderer 0, blev den procentvise ændring fra *baseline* anset for at være statistisk signifikant.

**Tabel 12. Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i score over besvær af Peyronies sygdom ved uge 36 (LOCF) (mITT\*-Population) – studie AUX-CC-806**

	<b>Xiapex N = 126</b>
<i>Baseline</i> værdi	
Gennemsnit (SD)	6,3 (3,60)
Min., maks.	1; 15
Uge 36-værdi (LOCF)	
Gennemsnit (SD)	3,9 (3,65)
Min., maks.	0; 16
Ændring fra <i>baseline</i>	
Gennemsnit (SD)	-2,4 (3,34)
Min., maks.	-12; 7
95 % CI af gennemsnit**	-3,0; -1,8

\* mITT-populationen var defineret som alle randomiserede forsøgspersoner, som både havde en måling af peniskrumning og en PDQ-vurdering ved *baseline*, og ved et eller flere efterfølgende tidspunkter.

\*\*Baseret på 95 % CI af gennemsnittet, der ikke inkluderer 0, blev den gennemsnitlige ændring fra *baseline* anset for at være statistisk signifikant.

Som en eksploratorisk analyse udfyldte de kvindelige seksualpartnere to spørgeskemaer, både ved screeningsbesøget og ved uge 36: PDQ for kvindelige seksualpartnere (en adaptering af domænerne for besvær og psykologiske symptomer af PDQ for mænd, med en scoring fra 0-12 for Peyronies sygdom) og indekset over kvindelig seksualfunktion (*Female Sexual Function Index*, FSFI, skala fra 2-36, hvor en højere score repræsenterer en bedre seksualfunktion). I alt deltog 30 kvindelige partnere i studiet. Ved *baseline* var gennemsnitlig (SD) kvindelig PDQ-score 4,7 (3,61) og 2,7 (3,06) ved uge 36, dvs. en ændring fra *baseline* på -2,0. Den gennemsnitlige (SD) FSFI-score var 20,56 (10,08) ved *baseline* og 26,72 (7,73) ved uge 36, en ændring fra *baseline* på 7,54.

#### Langvarig virkning og sikkerhed

Et fase 4, langvarigt opfølgingsstudie uden behandling (AUX-CC-810) blev iværksat for at evaluere virkning og sikkerhed i op til 5 år efter den første injektion af Xiapex i det pivotale 12-måneders,

dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studie, eller i de 9-måneders åbne fase 3-studier. Til og med de 5 års opfølgingsperiode (tabel 13) viste forsøgspersonerne en forbedring i peniskrumning og i PDQ-besvær, sammenlignet med den sidste observerede værdi fra de tidligere fase 3-studier. Der var ingen ændringer i scores for det internationale indeks for erektil funktion funktion (IIEF). Der blev ikke identificeret nogen nye sikkerhedssignaler i løbet af de 5 års opfølgingsperiode.

**Tabel 13: Langvarige virkningsvariable – studie AUX-CC-810**

	<i>Baseline</i> <sup>a</sup>	<i>Reference</i> <sup>b</sup>	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Krumning*</b> (grader)	N=247	N=247	N=51	N=43	N=225	N=180
Gennemsnit±SD	51,8±15,04	31,0±16,10	25,8±12,99	25,2±13,31	29,1±17,21	27,0±16,13
Median	50,0	30,0	26,0	27,0	30,0	29,5
Min; max	30; 90	0; 81	0; 55	0; 60	0; 85	0; 70
<b>PDQ-besvær**</b>	N=183	N=183	N=34	N=29	N=154	N=123
Gennemsnit± SD	6,5±3,47	3,4±3,30	3,2±3,30	2,7±2,84	2,5±3,01	2,4±2,89
Median	6,0	2,0	2,5	1,0	1,0	1,0
Min; max	0; 15	0; 14	0; 14	0; 9	0; 12	0; 13
<b>IIEF erektil funktion**</b>	N=181	N=183	N=37	N=31	N=167	N=134
Gennemsnit± SD	23,2±6,47	24,9±6,12	22,9±7,70	22,9±8,13	23,3±7,54	23,6±7,48
Median	26,0	27,0	26,0	26,0	27,0	27,0
Min; max	2; 30	3; 30	3; 30	1; 30	3; 30	1; 30

<sup>a</sup> *Baseline* blev defineret som den sidste observation før den første injection af Xiapex i det tidligere fase 3-studie (dvs. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 eller AUX-CC-806)

<sup>b</sup> Reference blev defineret som den sidste ikke-manglende observerede værdi efter *baseline* fra det tidligere fase 3-studie (dvs. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 eller AUX-CC-806)

\* Bemærk: 29 forsøgspersoner blev ekskluderet fra denne analyse. 9 personer fik kommercielt Xiapex, og 2 forsøgspersoner fik et penilt implantat i løbet af studiet uden behandling (AUX-CC-810), og 18 personer havde tidligere gennemgået kirurgisk intervention med henblik på behandling af Peyronies sygdom.

\*\*Bemærk: 22 personer blev ekskluderet fra denne analyse. 9 personer fik kommercielt Xiapex og 1 forsøgsperson fik et penilt implantat i løbet af studiet uden behandling (AUX-CC-810), og 12 personer havde tidligere gennemgået kirurgisk intervention med henblik på behandling af Peyronies sygdom.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Xiapex i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af Peyronies sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter administration af enten en enkelt dosis på 0,58 mg Xiapex til 16 patienter med Dupuytren's kontraktur eller to samtidige injektioner med 0,58 mg Xiapex i den samme hånd hos 12 patienter med Dupuytren's kontraktur blev der ikke målt kvantificerbare niveauer af Xiapex i plasma fra 5 minutter til 30 dage efter injektion.

Efter hver af de to intralæsonale doser af Xiapex 0,58 mg (administreret med 24 timers mellemrum) i plaquen på penis hos 19 patienter med Peyronies sygdom var plasmaniveauerne af AUX-I og AUX-II hos patienter med kvantificerbare niveauer (82 % og 40 % for hhv. AUX-I og AUX-II) minimale og af kort tids varighed. De maksimale individuelle plasmakoncentrationer af AUX-I og AUX-II var hhv.



<29 ng/ml og <71 ng/ml. Alle plasmaniveauer var under kvantificeringsgrænsen inden for 30 minutter efter administration. Der var ikke evidens for akkumulation efter to på hinanden følgende injektioner af Xiapex, administreret med 24 timers mellemrum. Ingen patienter havde kvantificerbare plasmaniveauer 15 minutter efter remodelering af plaque på dag 3 (dvs. 24 timer efter injektion 2 på dag 2).

#### Fordeling

Der har endnu ikke været evidens for systemisk toksicitet i de kliniske studier, som er udført med Xiapex administreret ved lokal injektion ind i en Dupuytrens streng eller i en Peyronies plaque.

#### Biotransformation

Der er ikke udført metaboliske studier, eftersom Xiapex ikke er et substrat for cytokrom P450 eller andre lægemiddelmetaboliserende enzymsystemer, og eftersom ingen aktive metabolitter er forventet.

#### Elimination

Der er ikke udført formelle eliminationsstudier. Der er ingen kvantificerbar systemisk eksposition efter en enkelt injektion med Xiapex hos patienter med Dupuytrens kontraktur og kun minimal eller kortvarig systemisk eksposition med Xiapex hos patienter med Peyronies sygdom.

#### Særlige populationer

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nogen særlige patientgrupper f.eks. ældre, ved nedsat nyre- eller leverfunktion, efter køn eller race.

#### *Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen farmakokinetiske data, eftersom Xiapex er ikke undersøgt hos børn og unge i alderen 0 – 18 år.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

#### Gentagne dosistoksicitet

I et studie med en enkeltdosisfase eller med gentagne dosisfaser over 61 dage (3 gange om ugen hver 3. uge i 3 cyklusser) med intrapenil administration af kollagenase *clostridium histolyticum* hos hunde med eksponeringer lavere end eller lig med den maksimalt anbefalede humane dosis på en mg/m<sup>2</sup> basis, var der intet tegn på systemisk toksicitet.

#### Reproduktionstoksicitet

Ved intravenøs administration af Xiapex hver anden dag til han- og hunrotter før samliv, ved parring og ved implantation, blev der ikke observeret nogen virkninger på brunstcyklus, tubaltransport, implantation og præimplantation udvikling og/eller på libido eller epididymal modning af sæd ved intravenøse doser op til 0,13 mg/dosis (ca. 11 gange den humane dosis på en mg/m<sup>2</sup> basis). Der var ingen skadelige effekter på den tidlige fosterudvikling hos rotter (tyder på ingen evidens for teratogenicitet). Der blev ikke observeret nogen systemisk toksicitet i dette studie ved noget dosisniveau.

#### Mutagenicitet

Kollagenase *clostridium histolyticum* var ikke mutagent i *Salmonella typhimurium* (AMES-test), og det var ikke klastogent hverken i en *in vivo* mikronukleusanalyse med mus eller i en *in vitro* kromosomafvigelsesanalyse med humane lymfocytter.

#### Karcinogenicitet

Standard bioanalyser over to år hos gnavere er ikke blevet udført med Xiapex. Derfor er den karcinogene risiko ikke kendt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Pulver

Saccharose

Trometamol

Saltsyre 2,4 % w/w (til pH justering)

#### Solvens

Calciumchloriddihydrat

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Der anbefales at medicinen anvendes straks efter rekonstitution. Rekonstitueret Xiapex kan opbevares ved stuetemperatur (20 °C-25 °C) i op til en time eller i køleskab ved 2 °C-8 °C i op til 4 timer før administration. Hvis den rekonstituerede injektionsvæske opbevares i køleskab skal den opnå stuetemperatur (20 °C - 25 °C) i cirka 15 minutter før brug.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Xiapex-pulver leveres i et klart hætteglas (3 ml, type I glas) med gummiprop, aluminiumforsegling og flip-off plastikhætte af polypropylen.

Solvens: 3 ml opløsning leveres i et klart hætteglas (5 ml, type I glas) med gummiprop, aluminiumforsegling og flip-off plastikhætte af polypropylen.

Pakning med 1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med solvens.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

#### Instruktioner for anvendelse og håndtering

##### *Tilberedning – rekonstitutionsprocedure*

Hætteglasset med Xiapex og hætteglasset med solvens til injektionsvæske til rekonstitution skal være afkølet. Før brug skal hætteglasset med Xiapex og hætteglasset med solvens til opløsning til rekonstitution tages ud af køleskabet og stå ved stuetemperatur i mindst 15 minutter, dog ikke længere end 1 time. Hvert hætteglas med Xiapex og steril solvens til rekonstitution bør kun anvendes til en enkelt injektion. Hvis to strenger med påvirkede led på den samme hånd skal behandles i løbet af et

besøg under behandlingen, skal der anvendes separate hætteglas og sprøjter til hver rekonstitution og injektion.

Ved at anvende aseptisk teknik skal følgende procedure til rekonstitution følges:

1. Dupuytrens kontraktur: Det led, som skal behandles (MP eller PIP), skal identificeres, eftersom det nødvendige volumen af solvens til rekonstitution bestemmes af ledtypen (PIP led har brug for et mindre volumen til injektion).  
Peyronies sygdom: Behandlingsområdet skal identificeres og markeres med en kirurgisk tusch på den erigerede penis.
2. Fjern flip-off plastikhætterne fra begge hætteglas. Gummiproppen og overfladerne af hætteglasset med Xiapex og hætteglasset med solvens til rekonstitution skal afsprittes (ingen andre antiseptika må anvendes).
3. Kun den leverede solvens må bruges til rekonstitution. Den indeholder calcium, som er nødvendigt for aktiviteten af Xiapex. Ved anvendelse af en steril sprøjte, som er kalibreret med 0,01 ml gradueringer, skal en passende mængde af den tilhørende solvens trækkes op for at kunne give følgende:

**Tabel 14. Voluminer nødvendige til administration**

<b>Behandlingsområde</b>	<b>Solvens nødvendig til rekonstitution</b>	<b>Injektionsvolumen for at give en Xiapex 0,58 mg dosis†</b>
Dupuytrens MP-led	0,39 ml	0,25 ml
Dupuytrens PIP-led	0,31 ml	0,20 ml
Peyronies plaque	0,39 ml	0,25 ml

†Bemærk at injektionsvoluminet for at give en 0,58 mg dosis er mindre end det totale solvensvolumen, der blev anvendt til rekonstitution.

4. Solvensen bør injiceres langsomt ind på siderne af hætteglasset med det frysetørrede Xiapex pulver. Hætteglasset med injektionsvæske må ikke vendes rundt eller rystes. Injektionsvæsken bør hvirvles langsomt rundt for at sikre, at alt det frysetørrede pulver er blevet opløst. Injektionssprøjten og kanylen, som er anvendt til rekonstitution, fjernes derefter og bortskaffes.
5. Injektionsvæsken bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Den rekonstituerede injektionsvæske af Xiapex skal være klar. Hvis injektionsvæsken indeholder partikler, er uklar eller misfarvet, bør den ikke injiceres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/671/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. februar 2011

Dato for seneste fornyelse: 18. januar 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF  
OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Schweiz

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som forventes at ordinere/ anvende Xiapex, er tilstrækkeligt trænet i korrekt administration af lægemidlet og har erfaring i diagnosticeringen og behandlingen af Dupuytrens kontraktur og Peyronies sygdom.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal efter aftale med myndighederne i medlemslandene og inden markedsføring implementere et træningsprogram for læger for at sikre korrekt placering af injektionen for at minimere tilfælde af injektionsrelaterede bivirkninger. Endvidere skal lægerne informeres om forventede og potentielle risici i forbindelse med behandlingen.

Lægernes træningsprogram skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Injektionsteknik og doseringsinterval.
- Korrekt volumen til både rekonstitution og injektion og forskelle for metocarpofalangeale (MP) og proksimale interfalangeale (PIP) led for Dupuytrens kontraktur og for plaques for Peyronies sygdom.
- Erkendelse og behandling af alvorlige immunmedierede reaktioner, herunder anafylaksi.
- Information om blødningsrisiko hos patienter med koagulationssygdomme herunder patienter i samtidig antikoagulationsbehandling.
- Information vedrørende den potentielle risiko for matriks-metalloproteinase (MMP) krydsreaktion herunder udvikling af muskuloskeletalt syndrom og forværring/initiering af autoimmune sygdomme.
- Påmindelse om kravet om rapportering af bivirkninger herunder medicineringsfejl.
- Nødvendigheden af at informere patienterne om tegn og symptomer, som er forbundet med behandlingen, og hvornår de skal søge behandling hos lægen
- Produktresumé og indlægsseddel
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Karton indeholder 1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med solvens**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xiapex 0,9 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
kollagenase *clostridium histolyticum*

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 0,9 mg kollagenase *clostridium histolyticum*

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Pulver: Indeholder saccharose, trometanol, saltsyre  
Solvens: Indeholder calciumchloriddihydrat, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
1 hætteglas pulver  
1 hætteglas solvens

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til intralæsional anvendelse

Rekonstitueres med passende volumen før brug  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/671/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Xiapex-pulver, etiket til hætteglas**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Xiapex 0,9 mg pulver til injektionsvæske  
kollagenase *clostridium histolyticum*  
Intralæsional anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Hætteglas med solvens til brug med Xiapex**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til Xiapex

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

3 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Xiapex 0,9 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning kollagenase *clostridium histolyticum*

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.
- Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De får Xiapex
3. Sådan får De Xiapex
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Xiapex anvendes til behandling af to forskellige sygdomme: **Dupuytren's kontraktur (kuskehånd) hos voksne patienter med en streng, som kan føles (er palpabel), og Peyronies sygdom hos voksne mænd.**

##### Dupuytren's kontraktur

Dette er en sygdom, som får Deres finger(re) til at krumme indad. Denne krumning kaldes en kontraktur og skyldes unormal dannelse af en streng, som indeholder kollagen, under huden. For mange mennesker medfører en kontraktur betydelige vanskeligheder med at udføre daglige opgaver som at køre, give hånd, udføre sport, åbne glas/dåser, skrive på tastatur eller holde på genstande.

##### Peyronies sygdom

Dette er en sygdom, hvor voksne mænd har en 'plaque', der kan føles, og en krumning af deres penis. Sygdommen kan forårsage, at formen på en erigeret penis ændres som følge af en unormal ophobning af arvæv i de elastiske fibre i penis, hvilket kaldes en plaque. Plaquen kan påvirke evnen til at opnå en lige rejsning, da plaquen ikke vil strække sig så meget som resten af penis. Mænd med Peyronies sygdom kan have en erektion, der er krummet eller bøjet.

Det aktive stof i Xiapex er kollagenase *clostridium histolyticum*, og denne kollagenase dannes naturligt ved hjælp af mikroorganismen *Clostridium histolyticum*. Lægen injicerer Xiapex i strengen i Deres finger/hånd eller i plaquen på Deres penis. Xiapex virker ved at nedbryde kollagen i strengen eller plaquen.

Ved Dupuytren's sygdom nedbryder Xiapex den kollagendannende streng, og frigører derved kontraktoren fuldstændigt eller delvist, og gør det muligt for Dem at rette Deres finger/ fingre mere ud.

Ved Peyronies sygdom nedbryder Xiapex kollagen i den plaque, der får Deres erigerede penis til at krumme, hvilket kan hjælpe den tidligere bøjede erektion med at blive en mere lige erektion og gøre Dem mindre besværet af Deres sygdom. Den opnåede mindre krumning vil være forskellig fra person til person.

## **2. Det skal De vide, før De får Xiapex**

### **De må ikke få Xiapex**

- hvis De er allergisk over for kollagenase *clostridium histolyticum* eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xiapex (angivet i afsnit 6).
- ved Peyronies sygdom, hvis behandlingen af Deres plaque omfatter urinrøret (kaldet ureter, det rør, som urinen passerer igennem).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De får Xiapex.

### **Allergiske reaktioner**

Der kan opstå svære allergiske reaktioner hos patienter, der får Xiapex, da det indeholder proteiner, som menneskekroppen ser som fremmedlegemer.

### **Kontakt straks Deres læge, hvis De får nogle af disse symptomer på en allergisk reaktion efter injektion af Xiapex:**

- nældefeber
- hævelse i ansigt
- vejrtrækningsbesvær
- brystmerter

Risikoen for en alvorlig allergisk reaktion eller udvikling af et syndrom i bevægeapparatet ved gentagen brug af Xiapex kan ikke udelukkes. Hvis De bemærker nogen af følgende tegn og symptomer, bør De sige det til Deres læge: led- eller muskelsmerter, skulderstivhed, hævelse af hånden, fortykkelse og/eller fremkomst af små knuder i sener.

### **Før De får denne medicin, skal De være sikker på, at Deres læge ved:**

- hvis De tidligere har haft en allergisk reaktion på en Xiapex-injektion.
- hvis De tidligere har haft problemer med normal størkning af blodet, eller hvis De tager nogen medicin, som hjælper med at kontrollere den normale størkning af blodet (kendt som blodfortyndende medicin).
- hvis De samtidig tager blodfortyndende medicin, må De ikke få Xiapex inden for 7 dage efter sidste dosis af Deres blodfortyndende medicin. En undtagelse er brugen af acetylsalicylsyre op til 150 mg daglig (et stof, som er i meget medicin, som bruges til at forebygge blodpropper), som kan anvendes.

### **Hvis De behandles for Dupuytrens kontraktur**

Dette lægemiddel må kun injiceres i kollagenstrengen i Deres hånd af lægen. Lægen vil sørge for, at der ikke injiceres i sener, nerver eller blodkar. Forkert injektion i sener, nerver eller blodkar kan føre til blødning eller skade og mulig permanent skade på disse strukturer. Hvis den streng, der skal behandles, hæfter på huden, er der en større risiko for, at huden revner eller sprækker under manipulationen af fingeren efter injektionen af Xiapex.

Fortæl det til lægen, hvis De tidligere har fået, eller hvis De overvejer at få Xiapex til behandling af en sygdom, der kaldes Peyronies sygdom. Denne sygdom påvirker voksne mænd, som har en 'plaque', der kan føles, og en krumning af den erigerede penis.

### **Hvis De behandles for Peyronies sygdom**

Dette lægemiddel må kun injiceres i plaquen på penis af lægen.



### **Penisfraktur eller anden alvorlig skade på penis**

Når De får en injektion med Xiapex, kan det beskadige de rør i penis, der kaldes corpora. Efter behandling med Xiapex kan et af disse rør gå i stykker under en erektion. Dette kaldes for en penisfraktur.

Efter behandlingen med Xiapex kan blodkarrene i Deres penis også gå i stykker og forårsage en ansamling af blod under huden (hvilket kaldes en hæmatom).

Symptomer på penisfraktur eller anden alvorlig skade på penis kan omfatte:

- en poppende lyd eller fornemmelse i den erigerede penis
- pludselig manglende evne til at opretholde en erektion
- smerter i penis
- blåsorte mærker og hævelse af penis
- vandladningsbesvær eller blod i urinen

**Kontakt straks lægen, hvis De oplever nogle af de symptomer på penisfraktur eller alvorlig skade på Deres penis, som er anført ovenfor, da det kan kræve et kirurgisk indgreb.**

**De må ikke have samleje eller nogen anden seksuel aktivitet i mindst 2 uger** efter den anden injektion i en behandlingscyklus med Xiapex, og efter smerterne og hævelsen er væk.

Fortæl det til lægen, hvis De tidligere har fået, eller hvis De overvejer at få Xiapex til behandling af en sygdom, der kaldes Dupuytren's kontraktur. I denne sygdom dannes der en streng i vævet i håndfladen, og det får en eller flere fingre til at bøje mod håndfladen, så de ikke kan rettes ud.

### **Børn og unge**

Der er ikke relevant at bruge Xiapex til børn og unge i alderen 0-18 år til behandling af Dupuytren's kontraktur eller Peyronies sygdom.

### **Brug af anden medicin sammen med Xiapex**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette omfatter medicin som hjælper med at kontrollere den normale størkning af Deres blod (kendt som blodfortyndende medicin), antrakinonderivater, nogle typer antibiotika (tetracykliner og antracykliner/antrakinolon) anvendes til behandling af infektioner. Der er ingen kendte påvirkninger ved samtidig brug af lægemidler til erektil dysfunktion og behandling med Xiapex.

### **Graviditet og amning**

#### *Dupuytren's kontraktur*

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De får dette lægemiddel.

Der er ingen erfaring fra anvendelsen af Xiapex til gravide kvinder, derfor bør Xiapex ikke anvendes under graviditeten, og behandling bør udsættes til efter graviditeten.

Der er ingen erfaring med anvendelse af Xiapex til ammende kvinder, og derfor bør Xiapex ikke anvendes under amning.

#### *Peyronies sygdom*

Denne sygdom forekommer ikke hos kvinder.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis De oplever svimmelhed, følelsesløshed eller ændret følesans og hovedpine umiddelbart efter en injektion med Xiapex, skal De undgå potentielt risikable opgaver såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil disse virkninger er gået væk, eller indtil det er tilrådet af Deres læge.

Hævelse og smerte kan hæmme brugen af den behandlede hånd ved Dupuytren's sygdom.

### **Xiapex indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

### 3. Sådan får De Xiapex

Kun læger med passende træning i den korrekte anvendelse af Xiapex, og som har erfaring med behandling af Dupuytrens eller Peyronies sygdom har tilladelse til at give Dem behandlingen.

De vil få Xiapex som en injektion direkte i det område, der får Deres finger/penis til at bøje sig (intralæsional injektion). Deres læge vil give alle injektionerne af Xiapex.

Den anbefalede dosis af Deres ordinerede medicin er 0,58 mg.

#### Dupuytrens kontraktur

Det totale volumen af injektionen afhænger af det led, som skal behandles. Deres læge vil omhyggeligt udvælge et område, hvor kollagenstrengen er lettest tilgængelig og vil give injektionen ind i strengen.

Efter injektionen vil Deres læge sætte en forbindelse på hånden. De skal begrænse bevægelse af den behandlede finger i en dag, og det er ikke ualmindeligt at fingeren selv strækker sig ud hos nogle patienter. De må ikke bøje eller udstrække fingrene på den behandlede hånd, før det tilrådes af Deres læge. Forsøg ikke at sprænge den streng, der er indsprøjtet i, ved selv at udstrække fingeren på noget som helst tidspunkt. Efter udstrækning af fingeren skal De holde den behandlede hånd opad så meget som muligt indtil dagen efter.

Lægen vil bede Dem om at komme igen ca. 24 – 72 timer efter injektionen for at prøve at få udstrakt Deres finger. Efter udstrækning af Deres finger vil lægen give Dem en skinne, som skal tages på ved sengetid i op til 4 måneder.

Hvis Deres finger stadigvæk ikke kan udstrækkes ved opfølgingsbesøget hos lægen, kan De have behov for yderligere behandling med Xiapex, som kan gives cirka 4 uger efter den første behandling. Injektioner og fingerudstrækninger kan foretages op til 3 gange pr. streng med cirka 4 ugers mellemrum. Injektioner i op til to strenge eller i to påvirkede led på den samme hånd kan administreres i løbet af et besøg under behandlingen. Hvis sygdommen har medført flere kontrakturer, kan yderligere strenge blive behandlet ved andre besøg under behandlingen med ca. 4 ugers mellemrum, som fastlægges af Deres læge.

Sørg endelig for at spørge Deres læge om, hvornår De kan begynde normale aktiviteter igen efter behandling med Xiapex. Det tilrådes at undgå anstrengende aktiviteter med Deres finger indtil De er yderligere vejledt af Deres læge. Deres læge kan tilråde Dem at foretage en række fingerbøjnings- og udstrækningsøvelser mange gange daglig i flere måneder.

Erfaring fra kliniske studier med Xiapex er aktuelt begrænset til op til 3 injektioner pr. streng og op til i alt 8 injektioner i hænderne.

#### Peyronies sygdom

Deres læge vil injicere Xiapex i den plaque, der får Deres penis til at krumme.

- Xiapex gives som en del af en behandlingscyklus. I hver behandlingscyklus vil De få en injektion med Xiapex efterfulgt af endnu en injektion på en anden dag (1 til 3 dage senere).
- Efter hver injektion af Xiapex kan De få lagt en bandage på Deres penis. Deres læge vil fortælle Dem, hvornår De kan fjerne bandagen.
- En til tre dage efter den anden injektion af Xiapex i en behandlingscyklus skal De igen møde hos lægen til en manuel procedure, der vil hjælpe med at strække Deres penis og rette den ud. Deres læge vil fortælle Dem, hvornår De skal møde til det.
- Deres læge vil vise Dem, hvordan De forsigtigt strækker Deres penis og retter den ud på den korrekte måde. For yderligere oplysninger, se ”Anvisninger i forsigtigt at strække Deres penis” og ”Anvisninger i forsigtigt at rette Deres penis ud” sidst i indlægssedlen.
- **De må kun strække Deres penis forsigtigt, når De ikke har erektion.** De skal strække Deres

- penis forsigtigt 3 gange om dagen i 6 uger efter hver behandlingscyklus.
- **De må kun rette Deres penis forsigtigt ud, hvis De har en erektion, der opstår uden seksuel aktivitet (spontan erektion).** De skal rette Deres penis forsigtigt ud 1 gang om dagen i 6 uger efter hver behandlingscyklus.
- Deres læge vil fortælle Dem, hvornår De kan genoptage seksuel aktivitet efter hver behandlingscyklus.
- Deres læge vil også fortælle Dem, hvornår De skal komme igen, hvis flere behandlingscykluser er nødvendige.

Erfaringer fra kliniske studier med Xiapex er aktuelt begrænset til fire behandlingscykluser, hvor i alt 8 injektioner kan administreres i den plaque, der forårsager krumningen.

Fortæl det straks til lægen, hvis De har problemer med at strække Deres penis eller rette den ud, eller hvis De har smerter eller andre problemer.

### **Hvis De har fået for meget Xiapex**

Da dette lægemiddel indgives af Deres læge, er det meget usandsynligt, at De skulle få en ukorrekt dosis. Skulle det usandsynlige ske, at Deres læge indgiver en højere dosis end anbefalet, kan De opleve, en øget hyppighed af bivirkningerne anført i afsnit 4 ”Bivirkninger”.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Allergisk reaktion**

Der er ikke almindeligt (1 tilfælde) blevet rapporteret en alvorlig allergisk reaktion. Tal straks med lægen, hvis De oplever nogle tegn eller symptomer på en alvorlig overfølsomhedsreaktion, f.eks. omfattende rødme, udslæt, hævelse, tæthed i halsen eller vejrtrækningsbesvær. **De må ikke få en injektion med Xiapex**, hvis De ved, at De har haft en alvorlig overfølsomhedsreaktion over for kollagenase eller nogen af de andre indholdsstoffer.

### **Dupuytrens kontraktur**

De fleste bivirkninger, som opstod i de kliniske studier, var milde til moderate og var lokaliseret til den behandlede hånd.

Der er set følgende bivirkninger ved Xiapex, når det blev administreret i op til to strenger eller led pr. besøg under behandlingen:

#### **Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- reaktioner på injektionsstedet såsom blødning, smerte, hævelse, ømhed og blå mærker
- kløe i hånden
- en følelse af smerte i hånden, håndleddet eller armen
- hævede eller forstørrede kirtler nær albuen eller under armen
- hævelse i hånden eller armen

#### **Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- reaktioner på injektionsstedet såsom smerte, varme, hævelse, blærer, rødme i huden og/eller udslæt
- sår i huden på injektionsstedet
- sår i huden, blodig vabel
- smertefulde kirtler nær albuen eller under armen

- hævelse eller smerte i led
- en brændende fornemmelse, delvis tab af følsomhed, prikkende eller stikkende fornemmelse eller følelsesløshed
- svimmelhed, hovedpine, kvalme
- øget svedproduktion

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- seneruptur, ligamentskade
- lavt antal blodplader
- hævelse af øjenlåget
- overfølsomhedsreaktioner
- kronisk smerte
- ubehag, skade, lammelse i arm eller ben
- rysten, øget følsomhed ved stimulering
- besvimelse
- opkastning, diaré, smerter i øverste del af maven
- udslæt, eksem
- stivhed, skuren i leddene
- muskelkrampe, muskelsvaghed, stivhed eller ubehag i knogler, led og muskler
- smerter i lysken, skulder, brystkasse eller nakke
- hævelse
- feber, generel smerte, ubehag, træthed, varmfølelse, utilpashed, influenzalignende sygdom
- kuldeintoleranse i de behandlede fingre
- reaktioner på injektionsstedet herunder afskalning af hud, misfarvning af huden, infektion, smerte, sammentrækning i huden, følelsesløshed, irritation eller knuder i huden, sårskorper, sår
- forhøjede leverenzzymer
- ophidselse, desorientering, irritabilitet, rastløshed, søvnbesvær
- stakåndethed, hyperventilation
- betændelse i lymfeknuder (lymfadenitis), betændelse i lymfekar (lymfangitis), der viser sig ved rød, varm og øm hud med afgrænset hævelse og sædvanligvis med en rød stribe og hævede lymfeknuder

## **Peyronies sygdom**

### **Penisfraktur eller anden alvorlig skade på penis**

Penisfraktur eller anden alvorlig skade på penis er forekommet med en ikke almindelig hyppighed.

**Kontakt straks lægen, hvis De oplever symptomer på penisfraktur eller anden alvorlig skade på penis, som er følgende:** En poppende lyd eller fornemmelse i den erigerede penis, pludselig manglende evne til at opretholde en erektion, smerter i penis, blåsorte mærker og hævelse af penis, vandladningsbesvær eller blod i urinen, ansamling af blod under huden på injektionsstedet.

De fleste bivirkninger, der opstod i de kliniske studier, var lette to moderate af sværhedsgrad, og de fleste gik væk i løbet af 2 uger efter injektionen.

Følgende bivirkninger er blevet observeret med Xiapex:

**Meget almindelig bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- blå mærker eller hævelse af penis og smerter i penis
- en lille ansamling af blod under huden på injektionsstedet

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- reaktioner på injektionsstedet såsom blister, hævelse, kløe eller et fast, hævet område under huden
- smerter på injektionsstedet og området over penis

- blister eller rødme/misfarvning af penis
- kløe på kønsdele
- smertefuld erektion, smertefuldt samleje og rejsningsproblemer

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- smerte i lymfeknuder og hævede lymfeknuder
- forhøjet antal hvide blodlegemer
- hurtig puls
- ringen for ørerne
- opsvulmet mave
- forstoppelse
- varmfølelse
- udslæt på injektionsstedet
- feber
- svaghed
- kuldegysninger
- influenzalignende sygdom
- udsivning af væske fra en blister på penis
- ømhed
- allergisk reaktion
- svampeinfektion på hud
- infektion
- infektion af de øvre luftveje
- sår på huden
- åbent sår
- ansamling af blod uden for et blodkar på pungen
- ledsader
- poppende lyd/fornemmelse, der kan tyde på penisfraktur
- forhøjet blodsukker
- forhøjet blodtryk
- vandophobning
- rygsmerter
- lyskensmerter og -besvær
- fortykkelse nær ledbåndet ved roden af penis
- ømhed i ledbåndet ved roden af penis
- hovedpine
- svimmelhed
- ubehagelig smag
- unormal fornemmelse
- brændende fornemmelse
- øget/nedsat følsomhed over for sansestimuleringer
- unormale drømme
- depression
- undgåelse af samleje
- smertefuld/øget vandladning
- arvæv i penis
- penissygdom
- forværring af Peyronies sygdom
- forstyrret seksuel funktion
- rødme, hævelse og smerter i pungen
- utilpashed fra kønsdele og blå mærker
- bækkensmerter
- reduceret penisstørrelse

- dannelse af en blodprop i venen i penis
- hoste
- lille område med inflammation (betændelseslignende reaktion)
- nattesved
- ømhed af huden på penis
- hududslæt, der giver rødme
- hudsygdom/irritation
- ansamling af blod uden for blodkarrene
- blå mærker
- sygdom i lymfekarrene
- overfladisk venebetændelse

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Deres læge må ikke bruge lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab ved 2 °C-8 °C. Må ikke nedfryses.

Det anbefales, at medicinen anvendes straks efter tilberedning. Tilberedt Xiapex kan opbevares ved stuetemperatur (20 °C-25 °C) i op til en time eller i køleskab ved 2 °C-8 °C i op til 4 timer før indgivelse. Hvis injektionsvæsken har været i køleskab, skal injektionsvæsken opnå stuetemperatur (20 °C-25 °C) i løbet af ca. 15 minutter før brug.

Deres læge må ikke bruge Xiapex, hvis den tilberedte injektionsvæske er misfarvet eller indeholder partikler. Injektionsvæsken skal være klar og farveløs uden klumper, flager eller partikler.

Deres læge vil sørge for opbevaring, håndtering og bortskaffelse af Xiapex. Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Xiapex indeholder:

- Aktivt stof: kollagenase *clostridium histolyticum*. Hvert hætteglas Xiapex indeholder 0,9 mg kollagenase *clostridium histolyticum*.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, trometamol og saltsyre 2,4 % w/w (til justering af pH).
- Solvensen indeholder kalciumchloriddihydrat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Xiapex er et pulver og en solvens til injektionsvæske, opløsning. Det hvide, frysetørrede pulver fås i et 3 ml type I klart hætteglas med gummiprop, aluminiumforsegling og flip-off plastikhætte.

Den solvens, som skal bruges til at opløse pulveret, er en klar, farveløs væske. 3 ml opløsning fås i et 5 ml type I klart hætteglas med gummiprop, aluminiumsforsegling og flip-off plastikhætte.

Xiapex fås som en pakning, der indeholder 1 hætteglas med Xiapex og 1 hætteglas med solvens.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen  
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Sverige

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

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

De kan finde yderligere oplysninger om Xiapex på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

---

**Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**

## **Instruktioner for anvendelse og håndtering**

### **Dupuytrens kontraktur**

#### **1. Tilberedning - rekonstitutionsprocedure**

Enkeltdosis hætteglasset med Xiapex og enkeltdosis hætteglasset med solvens til injektionsvæske, opløsning til rekonstitution skal opbevares i køleskab.

1. Før brug skal hætteglasset med det frysetørrede pulver med Xiapex og hætteglasset med solvens til rekonstitution tages ud af køleskabet, og de to hætteglas skal stå ved stuetemperatur i mindst 15 minutter og ikke længere end 1 time. Inspicer hætteglasset med Xiapex visuelt. Klumpen af frysetørret pulver bør være intakt og have en hvid farve.
2. Identificer det led, som skal behandles (metacarpofalangeal [MP] eller proksimal interfalangeal [PIP]), eftersom det nødvendige volumen af solvens til rekonstitution bestemmes af ledtypen (PIP-led kræver et mindre volumen til injektion).
3. Når flip-off-lågene er blevet taget af begge hætteglas, afsprittes gummiproppen og omliggende overflader af hætteglasset med Xiapex og hætteglasset med solvens til rekonstitution (ingen andre antiseptiske midler må anvendes).
4. Brug kun den medfølgende solvens til rekonstitution. Solvensen indeholder calcium, som er nødvendigt for aktiviteten af Xiapex.
5. Med en 1 ml injektionssprøjte med 0,01 ml gradueringer og en 27 gauge 12-13 mm kanylen (medfølger ikke) trækkes det korrekte volumen af tilhørende solvens op:
  - **0,39 ml solvens til strenge, der påvirker et MP-led ved Dupuytrens kontraktur**
  - **0,31 ml solvens til strenge, der påvirker et PIP-led ved Dupuytrens kontraktur**
6. Injicer langsomt solvensen ind på siderne på hætteglasset med det frysetørrede Xiapex pulver. Vend ikke hætteglasset på hovedet og ryst ikke injektionsvæsken. Injektionsvæsken hvirvles langsomt rundt for at sikre, at alt det frysetørrede pulver er blevet opløst.
7. Den rekonstituerede Xiapex-injektionsvæske kan opbevares ved stuetemperatur (20 °C-25 °C) i op til en time, eller i køleskab ved 2 °C til 8 °C i op til 4 timer før administration. Hvis den rekonstituerede Xiapex-injektionsvæske har været i køleskab, skal injektionsvæsken have lov til at opnå stuetemperatur igen i løbet af ca. 15 minutter før brug.
8. Injektionssprøjten og kanylen, der er anvendt til rekonstitution, samt hætteglasset med solvens, bortskaffes.
9. Ved administration af to injektioner i den samme hånd i løbet af et besøg under behandlingen, skal der anvendes en ny sprøjte og et separat hætteglas med rekonstitueret opløsning (indeholdende 0,58 mg Xiapex) til den anden injektion. Gentag trin 1 til og med 8.



## 2. Identifikation af behandlingsområdet

1. Før hver behandlingscyklus identificeres behandlingsområdet på følgende måde: Identificer det led, som skal behandles (metacarpofalangeal [MP] eller proksimal interfanlangeal [PIP]), eftersom det nødvendige volumen af solvens til rekonstitution bestemmes af ledtypen (PIP-led kræver et mindre volumen til injektion).

## 3. Injektionsprocedure

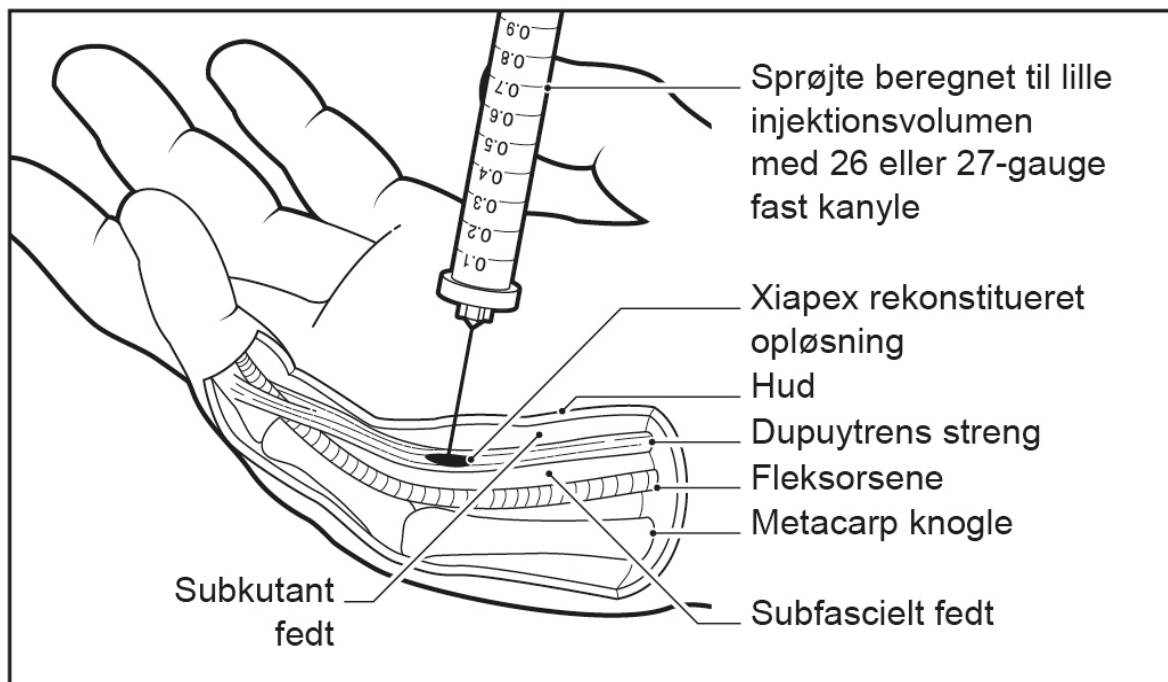
Indgivelse af lokalbedøvelse før injektion af Xiapex kan ikke anbefales, da det kan forstyrre korrekt placering af injektionen.

1. Den rekonstituerede Xiapex-injektionsvæske skal være klar. Inspicer injektionsvæsken visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis injektionsvæsken indeholder partikler, er uigennemsigtig eller misfarvet, må den rekonstituerede injektionsvæske ikke injiceres.
2. Bekræft hvilken streng, der skal injiceres i. Det valgte sted for injektionen skal være et område, hvor den sammentrukne streng er maksimalt adskilt fra de underliggende bøjesener, og hvor huden ikke er tæt forbundet med strengen.
3. Når der administreres to injektioner i den samme hånd under et besøg under behandlingen, skal der begyndes med den yderste finger på hånden og fortsættes mod den inderste finger (f.eks. fra lillefingeren mod pegefingern). Der begyndes på hver finger med det mest proksimale påvirkede led på fingeren, og fortsættes mod det distale led (f.eks. MP til PIP). For hver injektion gås gennem trin 4-10.
4. Rens injektionsstedet med et antiseptisk middel og lad huden tørre.
5. Brug en ny steril injektionssprøjte uden hub med 0,01 ml gradueringer og en permanent fastgjort 26 eller 27 gauge, 12 eller 13 mm kanylen (medfølger ikke) og træk det korrekte **volumen rekonstitueret injektionsvæske** op, som er nødvendigt for at injicere en 0,58 mg dosis Xiapex:
  - **0,25 ml rekonstitueret Xiapex til strenge, som påvirker et MP-led eller**
  - **0,20 ml rekonstitueret Xiapex til strenge, som påvirker et PIP-led.**
6. Vær forsigtig med strenger som er tæt på PIP palmar digital bøjefuren. Ved injektion ind i en streng, som påvirker PIP leddet på den femte finger (lillefingeren), skal der injiceres så tæt på den palmare digitale bøjning som muligt og ikke mere end 2 -3 mm i dybden. Injicer ikke mere end 4 mm distalt i forhold til palmar digital bøjefuren ved PIP led.
7. Med Deres ikke-dominante hånd sikres den hånd, som patienten skal have behandlet, samtidig med at der føles på strengen. Med den dominante hånd stikkes kanylen ind i strengen, hvor den med forsigtighed holdes inde i strengen. Undgå at kanylespidsen går helt igennem strengen for dermed at minimere risikoen for injektion af Xiapex i andet væv end strengen. Hvis der er nogen tvivl om, at kanylen er stukket ind i bøjesenen bevæges det distale interfalangeale (DIP) led lidt. Hvis der er mistanke om, at kanylen er stukket ind i en sene, eller patienten oplever paræstesi, skal kanylen trækkes tilbage og stikkes ind i strengen igen. Hvis kanylen er korrekt placeret, kan man mærke en vis modstand under injektionsproceduren. Se figur 1 med en illustration af injektionsteknik neden for.
8. Efter at have bekræftet at kanylen er korrekt placeret ind i strengen injiceres ca. en tredjedel af dosen.

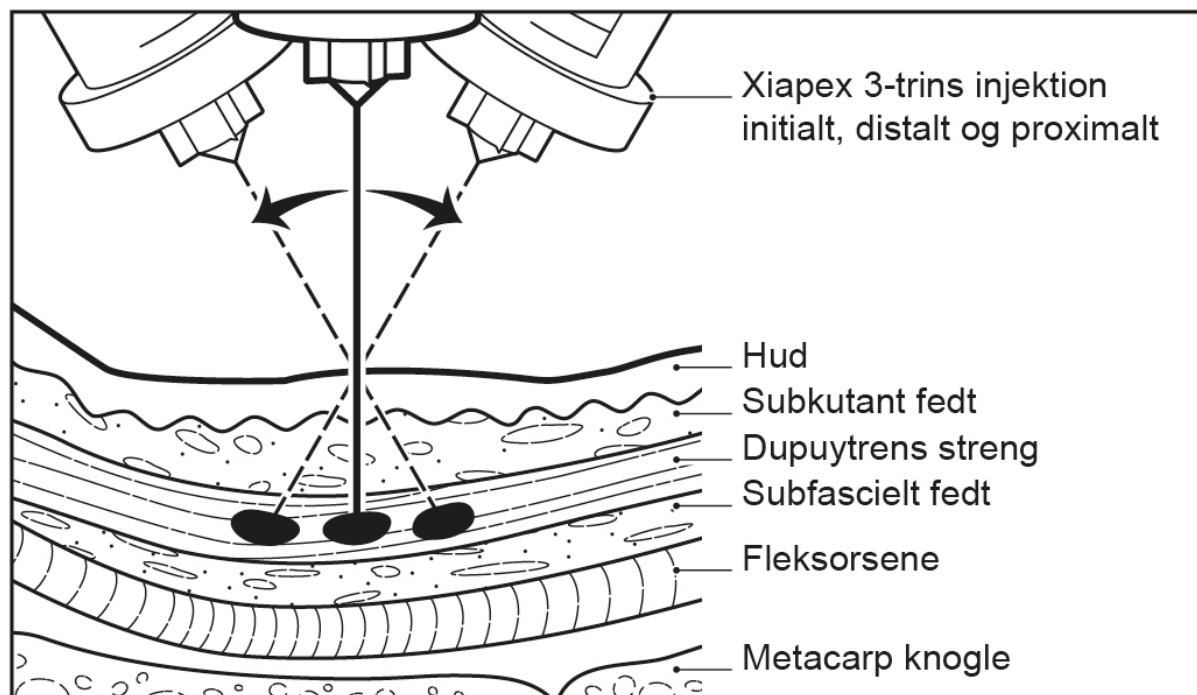
9. Herefter trækkes kanylespidsen op ad strengen, mens kanylen hele tiden holdes under huden, og genplaceres distalt (ca. 2-3 mm) i forhold til den initiale injektion i strengen, og der injiceres endnu en tredjedel af dosen.
10. Kanylen holdes igen hele tiden under huden, hvorefter kanylespidsen trækkes op ad strengen og genplaceres denne tredje gang proksimalt i forhold til første injektion (ca. 2-3 mm) og den sidste del af dosen injiceres ind i strengen (se figur 2).

Figur 1 og 2 neden for er kun til illustration og viser ikke nødvendigvis det præcise sted på anatomiske strukturer hos enkeltpatienter.

**Figur 1: Illustration af injektionsteknik**



**Figur 2: Tretrins injektion af Xiapex i strengen**



11. Forbind patientens hånd med et blødt stort stykke gaze.
12. Kassér den ikke anvendte rekonstituerede injektionsvæske og solvens efter injektionen. De må ikke gemme, blande eller bruge hætteglas, der indeholder ikke anvendt rekonstitueret injektionsvæske eller solvens.
13. Patienterne skal instrueres i:
  - ikke at bøje eller strække fingrene på den hånd, der er blevet behandlet, for at reducere udsivning af Xiapex fra strengen indtil manipulation af fingeren er gennemført.
  - ikke at forsøge at sprænge den injicerede streng ved selvmanipulation på noget tidspunkt
  - at holde den injicerede hånd løftet op så meget som muligt indtil dagen efter fingermanipulationen.
  - straks at kontakte lægen hvis der er tegn på infektion (f.eks. feber, kuldegysninger, øget rødme eller hævelse) eller besvær med at bøje fingeren efter at hævelsen er faldet (symptom på seneruptur).
  - at konsultere lægen ca. 24 – 72 timer efter hver injektion til en undersøgelse af den injicerede hånd og muligvis manipulation af fingeren for at opnå ruptur af strengen.

#### **4. Finger-manipulation**

1. Ved opfølgingsbesøget ca. 24 – 72 timer efter injektionen afgøres det, om kontrakturen er opløst. Hvis der stadig er en kontraktur, vil fingeren blive manipuleret for at opnå ruptur af strengen.
2. Hvis der blev behandlet strenger fra to påvirkede led i en finger, skal der udføres manipulation af fingeren på den streng, der påvirker MP-leddet, før proceduren udføres på strengen, der påvirker PIP-leddet.
3. Lokalbedøvelse kan anvendes ved finger manipulationen efter behov.

4. Mens patientens håndled er i bøjet stilling, lægges et moderat tryk på den injicerede streng ved at strække fingeren ud i ca. 10 til 20 sekunder. For strenge, der påvirker PIP-leddet, udføres finger manipulationen med MP-leddet i bøjet stilling.
5. Hvis det første forsøg med manipulation af fingeren ikke resulterer i ruptur af strengen, kan et andet og tredje forsøg udføres med 5 til 10 minutters interval. Det anbefales ikke at udføre mere end 3 forsøg pr. påvirket led på at få strengen til at bryde.
6. Hvis ruptur af strengen ikke er opnået efter 3 forsøg på udstrækning pr. streng, aftales et opfølgingsbesøg ca. 4 uger efter injektionen. Hvis strengen stadig er sammentrukket ved dette efterfølgende besøg, kan en yderligere injektion og finger manipulation udføres.
7. Efter at finger manipulation er udført, og patienten er blevet udstyret med en skinne (hvor det behandlede led er maksimalt udstrakt), skal patienterne instrueres i:
  - ikke at udføre anstrengende aktiviteter med den injicerede hånd indtil De får andet at vide.
  - at have skinnen på om natten i op til 4 måneder.
  - at udføre en række fingerbøjnings- og udstrækningsøvelser flere gange om dagen i adskillige måneder.

---

**Følgende oplysninger er kun beregnet til patienter med Peyronies sygdom:**

#### **Anvisninger i forsigtigt at strække Deres penis**

**Stræk forsigtigt Deres penis 3 gange om dagen. Stræk kun Deres penis, hvis Deres penis ikke er hård (erigeret).**

- Hold om spidsen af Deres penis med fingrene på den ene hånd. Med den anden hånd holder De om roden på Deres penis (se figur 3).
- Træk forsigtigt Deres penis væk fra kroppen, til den når sin fulde længde, og hold strækket i 30 sekunder.
- Slip spidsen af penis og lad penis nå tilbage til sin normale længde.

Figur 3: Illustration af, hvordan De skal strække Deres penis



#### **Anvisninger i forsigtigt at rette Deres penis ud**

**Ret forsigtigt Deres penis ud 1 gang om dagen. Ret kun Deres penis forsigtigt ud, hvis De har en erektion, der opstår uden seksuel aktivitet (spontan erektion). Der bør ikke opstå smerter eller ubehag ved at bøje Deres penis.**

- Hold om Deres penis med en hånd. Bøj forsigtig penis mod krumningen med den anden hånd (se figur 4). Hold penis i denne mere udrettede position i 30 sekunder og giv så slip.

Figur 4: Illustration af, hvordan De skal rette Deres penis ud



---

**Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**

## **Instruktioner for anvendelse og håndtering**

### **Peyronies sygdom**

#### **1. Tilberedning - rekonstitutionsprocedure**

Enkeltdosis hætteglasset med Xiapex og enkeltdosis hætteglasset med solvens til injektionsvæske, opløsning til rekonstitution skal opbevares i køleskab.

- a) Før brug skal hætteglasset med det frysetørrede pulver med Xiapex og hætteglasset med solvens til rekonstitution tages ud af køleskabet, og de to hætteskal skal stå ved stuetemperatur i mindst 15 minutter og ikke længere end 1 time. Inspicer hætteglasset med Xiapex visuelt. Klumpen af frysetørret pulver bør være intakt og have en hvid farve.
- b) Når flip-off-lågene er blevet taget af begge hætteglas, afsprittes gummiproppen og overfladerne af hætteglasset med Xiapex og hætteglasset med solvens til rekonstitution rundt om låget (ingen andre antiseptiske midler må anvendes).
- c) Brug kun den leverede solvens til rekonstitution. Solvensen indeholder calcium, som er nødvendigt for aktiviteten af Xiapex.
- d) Med en 1 ml injektionssprøjte med 0,01 ml gradueringer og en 27 gauge 12-13 mm kanyle (medfølger ikke), trækkes det korrekte volumen af tilhørende solvens op:
  - **0,39 ml solvens til plaque på penis ved Peyronies sygdom**
- e) Injicer langsomt solvensen ind på siderne på hætteglasset med det frysetørrede Xiapex pulver. Vend ikke hætteglasset på hovedet og ryst ikke injektionsvæsken. Injektionsvæsken hvirvles langsomt rundt for at sikre, at alt det frysetørrede pulver er blevet opløst.
- f) Rekonstituerede Xiapex-injektionsvæske kan opbevares ved stuetemperatur (20 °C-25 °C) i op til en time, eller i køleskab ved 2 °C til 8 °C i op til 4 timer før administration. Hvis den rekonstituerede Xiapex-injektionsvæske har været i køleskab, skal injektionsvæsken have lov til at opnå stuetemperatur igen i løbet af ca. 15 minutter før brug.
- g) Injektionssprøjten og kanylen, der er anvendt til rekonstitution, samt hætteglasset med solvens bortskaffes.

#### **2. Identifikation af behandlingsområdet**

- a) Før hver behandlingscyklus skal behandlingsområdet identificeres på følgende måde:
  - Inducer erektion af penis
  - Lokaliser plaquen på stedet med maksimal krumning (eller det fokale punkt) på den bøjede penis
  - Marker punktet med en kirurgisk tusch. Dette indikerer målområdet i plaquen for Xiapex-injektionen

#### **3. Injektionsprocedure**

- a) Den rekonstituerede Xiapex-injektionsvæske skal være klar. Inspicer injektionsvæsken visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis injektionsvæsken indeholder partikler, er uigennemsigtig eller misfarvet, må den rekonstituerede opløsning ikke injiceres.

- b) Rens injektionsstedet med et antiseptisk middel og lad huden tørre.
- c) Hvis det ønskes, administreres egnet lokalanæstesi.
- d) Med en ny injektionssprøjte uden hub, der har 0,01 ml gradueringer med en permanent fastgjort 27 gauge 12 eller 13 mm kanylen (medfølger ikke), trækkes der et volumen på 0,25 ml **rekonstitueret injektionsvæske op (der indeholder 0,58 mg Xiapex).**
- e) Penis skal være afslappet før Xiapex injiceres. Placer kanylespidsen ved siden af målplaquen, så den er på linje med punktet, hvor krumningen er størst. Orienter kanylen, så den stikkes ind i plaquen fra siden, IKKE nedad eller vinkelret mod corpora cavernosum.
- f) Indsæt og før kanylen tværs gennem plaquens bredde mod den modsatte side af plaquen, uden at stikke helt igennem den. Den korrekte position af kanylen testes og bekræftes ved forsigtigt at føle modstand mod et minimalt tryk på injektionssprøjtens stempel.
- g) Med kanylespidsen placeret i plaquen påbegyndes injektionen med et konstant tryk for langsomt at injicere lægemidlet i plaquen. Kanylen trækkes langsomt tilbage, så hele dosis afsættes langs kanylens bane i plaquen. Hvis plaquen kun er et par millimeter bred, kan kanylens bane, når den trækkes tilbage, være meget kort. Målet er altid at afsætte hele dosis i plaquen.
- h) Når kanylen er helt trukket tilbage, trykkes der forsigtigt på injektionsstedet. Læg en bandage, hvis det er nødvendigt.
- i) Bortskaf den ubrugte portion af den rekonstituerede injektionsvæske samt solvensen efter hver injektion. Hætteglas med ubrugt, rekonstitueret injektionsvæske eller solvens må ikke opbevares, samles eller anvendes.
- j) Den 2. injektion i hver behandlingscyklus bør foretages ca. 2 til 3 mm fra den første injektion.

#### 4. Procedure for remodellering af penis

Remodellering af penis afhjælper krumningen og retter penisskafet ud. Ved et opfølgende besøg 1 til 3 dage efter den anden injektion i hver behandlingscyklus skal der udføres en remodellering af penis (som beskrives nedenfor) på den afslappede penis for at strække og forlænge den behandlede plaque, som Xiapex har sprunget.

- Hvis det ønskes, administreres egnet lokalanæstesi.
- Med handsker tages fat i plaquen eller den indurerede del af den afslappede penis, ca. 1 cm proksimalt og distalt fra injektionsstedet. Det bør undgås at trykke på injektionsstedet.
- Den plaque, der skal behandles, anvendes som et støttepunkt med begge hænder, så der med en fast hånd påføres et konstant tryk for at forlænge og strække plaquen. Målet er gradvist at bøje mod patientens peniskrumning, ved at strække til et punkt med moderat modstand. Trykket på penis skal holdes i 30 sekunder, og dernæst fjernes.
- Efter en hvileperiode på 30 sekunder gentages remodelleringsteknikken af penis i alt 3 gange med intervaller på 30 sekunder før hvert forsøg.

Patienten skal dernæst anvises i selv at udføre remodellering af penis hjemme hver dag i den 6-ugers periode efter lægebesøget med remodellering af penis i hver behandlingscyklus, i henhold til de detaljerede anvisninger, der gives i indlægssedlen.