

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Xiapex 0,9 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Collagenasi di *Clostridium histolyticum*

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xiapex e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Xiapex
3. Come si usa Xiapex
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xiapex
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xiapex e a cosa serve

Xiapex è usato per il trattamento di due malattie differenti: **la contrattura di Dupuytren in pazienti adulti con corda palpabile e la malattia di Peyronie negli uomini adulti.**

Contrattura di Dupuytren

Si tratta di una malattia che fa piegare il/le dito/a verso l'interno della mano. Tale piegamento è detto contrattura ed è causato dalla formazione anomala di una corda di collagene sotto la cute. In molti pazienti, tale contrattura causa significative difficoltà nell'esecuzione delle attività quotidiane, quali guidare, stringere la mano, praticare sport, aprire barattoli, digitare su una tastiera o tenere oggetti.

Malattia di Peyronie

Si tratta di una malattia nella quale gli uomini adulti hanno una "placca" palpabile e una curvatura del pene. La malattia può modificare la forma del pene in erezione a causa della formazione anomala di tessuto cicatriziale, denominato placca, nelle fibre elastiche del pene. La placca può interferire con la capacità di avere un'erezione diritta perché essa non si allunga come il resto del pene. Gli uomini affetti da malattia di Peyronie possono avere un'erezione con il pene ricurvo o piegato.

Il principio attivo di Xiapex è la collagenasi di *Clostridium histolyticum* e questa collagenasi è prodotta tramite il microrganismo *Clostridium histolyticum*. Xiapex è iniettato dal medico nella corda del dito/della mano o nella placca del pene e agisce scomponendo il collagene che la costituisce.

Nella malattia di Dupuytren, Xiapex scompone il collagene che costituisce la corda e quindi rilascia completamente o parzialmente la contrattura e consente al dito/alle dita di distendersi.

Nella malattia di Peyronie, Xiapex scompone il collagene nella placca che causa la curvatura del pene in erezione e quindi può aiutare a raddrizzare il pene in erezione che prima era ricurvo e ridurre il fastidio causato dalla malattia. Il grado di riduzione della curvatura è variabile da una persona all'altra.

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Xiapex

Non le deve essere somministrato Xiapex

- se è allergico alla collagenasi di *Clostridium histolyticum* o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- nella malattia di Peyronie, se il trattamento della placca coinvolge il condotto (denominato uretra) nel quale passano le urine.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima che le venga somministrato Xiapex.

Reazioni allergiche

Nei pazienti che ricevono Xiapex possono presentarsi gravi reazioni allergiche, perché contiene proteine estranee all'organismo umano.

Si rivolga subito al medico se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi di reazione allergica dopo l'iniezione di Xiapex:

- orticaria
- gonfiore al viso
- difficoltà a respirare
- dolore al torace

In seguito all'uso ripetuto di Xiapex non si può escludere un rischio potenziale di reazioni allergiche gravi o di sviluppo di una sindrome muscoloscheletrica. I sintomi della sindrome muscoloscheletrica possono essere dolore articolare o muscolare, rigidità delle spalle, gonfiore della mano, fibrosi dei palmi delle mani e ispessimento o comparsa di noduli tendinei. Se nota tali sintomi informi il medico.

Prima della somministrazione di questo medicinale, si assicuri che il medico:

- sappia se ha avuto una reazione allergica a un'iniezione di Xiapex effettuata in passato.
- sia a conoscenza di eventuali problemi che Lei ha avuto in passato relativi alla coagulazione del sangue o dell'assunzione di medicinali che aiutano a regolare la coagulazione del sangue (noti come farmaci anticoagulanti).
- sappia che, se sta attualmente assumendo farmaci anticoagulanti, non può assumere Xiapex nei 7 giorni che seguono l'ultima somministrazione del farmaco anticoagulante. L'unica eccezione è rappresentata dall'acido acetilsalicilico (sostanza presente in molti farmaci usati nella prevenzione della coagulazione del sangue) che può essere assunto fino ad una dose di 150 mg/die.

Se è in trattamento per la contrattura di Dupuytren

Questo medicinale deve essere iniettato nella corda di collagene della mano dal medico. Egli farà attenzione a non iniettare il medicinale nei tendini, nervi o vasi sanguigni. L'errata iniezione nei tendini, nervi o vasi sanguigni potrebbe causare sanguinamento o danni e lesioni potenzialmente permanenti a tali strutture. Se la corda da trattare è attaccata alla cute, vi è un rischio maggiore di provocare lesioni o strappi alla cute durante la procedura di estensione del dito che viene effettuata in seguito all'iniezione di Xiapex.

Lesioni gravi come ad esempio la necrosi o la frattura delle dita possono causare perdita delle dita o di parti delle dita. Prima dell'esecuzione di una procedura di manipolazione delle dita informi il medico se ha una malattia che interessa le ossa, ad esempio osteopenia od osteoporosi. Si rivolga immediatamente al medico se è preoccupato dall'aumento del dolore o dei sintomi a carico delle dita dopo il trattamento.

Informi il medico se ha già ricevuto o se sta considerando di ricevere Xiapex per il trattamento di una condizione denominata malattia di Peyronie. Questa malattia riguarda gli uomini adulti che hanno una placca palpabile e una curvatura del pene in erezione.

Se è in trattamento per la malattia di Peyronie

Questo medicinale deve essere iniettato nella placca del pene solo dal medico.

Frattura del pene (rottura del corpo cavernoso) o altre gravi lesioni al pene

L'iniezione di Xiapex può danneggiare le strutture del pene denominate corpi cavernosi. Dopo il trattamento con Xiapex, una di queste strutture può rompersi durante l'erezione. Questa situazione è denominata rottura del corpo cavernoso o frattura del pene.

Dopo il trattamento con Xiapex potrebbero rompersi anche i vasi sanguigni del pene causando una raccolta di sangue sotto la pelle (denominata ematoma).

I sintomi della frattura del pene (rottura del corpo cavernoso) o di altre gravi lesioni al pene possono comprendere:

- rumore o sensazione di scoppio nel pene in erezione
- perdita improvvisa della capacità di mantenere l'erezione
- dolore al pene
- lividi di colore porpora e gonfiore del pene
- difficoltà a urinare o sangue nelle urine

Si rivolga subito al medico se manifesta uno qualsiasi dei sintomi di frattura del pene o di gravi lesioni al pene sopra descritti, che potrebbero richiedere un intervento chirurgico.

Non deve avere rapporti sessuali né praticare altri tipi di attività sessuale per almeno

4 settimane dopo la seconda iniezione di un ciclo di trattamento con Xiapex e, dopo che il dolore e il gonfiore sono scomparsi, faccia attenzione quando riprende l'attività sessuale.

Informi il medico se ha già ricevuto o se sta considerando di ricevere Xiapex per il trattamento di una condizione denominata contrattura di Dupuytren. In questa malattia si forma una corda nel tessuto del palmo della mano che fa piegare uno o più dita verso il palmo della mano impedendo di estenderle.

Bambini e adolescenti

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Xiapex nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni per il trattamento della contrattura di Dupuytren o della malattia di Peyronie.

Altri medicinali e Xiapex

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questa avvertenza comprende i medicinali che aiutano a regolare la coagulazione del sangue (noti come farmaci anticoagulanti), i derivati dell'antrachinone, alcuni antibiotici per il trattamento delle infezioni (tetracicline e antracicline/antrachinolone). Non sono note interazioni in caso di uso concomitante di medicinali contro la disfunzione erettile e trattamento con Xiapex.

Gravidanza e allattamento

Contrattura di Dupuytren

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di farti trattare con questo medicinale.

Non vi è alcuna esperienza sull'uso di Xiapex nelle donne in stato di gravidanza, pertanto l'uso di Xiapex non è raccomandato durante la gravidanza e il trattamento deve essere rimandato a dopo il parto.

Non vi è alcuna esperienza sull'uso di Xiapex in donne che allattano, pertanto l'uso di Xiapex non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.

Malattia di Peyronie

Questa malattia non si verifica nelle donne.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se avverte capogiri, intorpidimento o alterazione della sensibilità e cefalea immediatamente dopo un'iniezione di Xiapex deve evitare attività potenzialmente rischiose, quali guidare veicoli o usare macchinari, fino a che questi effetti non siano scomparsi o fino a che il medico non le dica che può riprendere tali attività.

Gonfiore e dolore possono compromettere l'uso della mano sottoposta a trattamento nella malattia di Dupuytren.

Xiapex contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come si usa Xiapex

Solo i medici appositamente formati per l'uso corretto di Xiapex e con esperienza nella gestione della malattia di Dupuytren o della malattia di Peyronie sono autorizzati a effettuare il trattamento.

Riceverà Xiapex tramite iniezione direttamente nell'area che fa piegare le dita/il pene (iniezione intralesionale). Tutte le iniezioni di Xiapex saranno effettuate dal medico.

La dose raccomandata di farmaco è di 0,58 mg.

Contrattura di Dupuytren

Il volume totale di iniezione dipende dall'articolazione che deve essere sottoposta a trattamento. Il medico sceglierà attentamente l'area in cui la corda di collagene è più facilmente raggiungibile e procederà all'iniezione del farmaco nella corda.

Dopo l'iniezione, il medico applicherà una fasciatura alla mano. Infatti, i movimenti del dito sottoposto a trattamento dovranno essere limitati per un giorno e non è raro che in alcuni pazienti il dito tenda a distendersi da solo. Finché non Le viene detto dal medico, non fletta né estenda le dita della mano in cui è stata effettuata l'iniezione. Non tenti in nessun momento di rompere la corda con una automanipolazione. Tenga sollevata il più possibile la mano in cui è stata effettuata l'iniezione fino al giorno successivo alla procedura di estensione.

Il medico le chiederà di tornare circa 24 – 72 ore dopo l'iniezione per tentare di estendere il dito. In seguito all'estensione del dito, il medico potrebbe applicare una stecca al dito che dovrà portare durante la notte per un massimo di 4 mesi. Se non riesce ad estendere il dito durante la visita di controllo dal medico, potrebbero essere necessarie ulteriori somministrazioni di Xiapex che possono essere effettuate a distanza di circa 4 settimane dal primo trattamento. Le iniezioni e la procedura di estensione possono essere praticate fino a 3 volte per ciascuna corda ad intervalli di circa 4 settimane. Durante una visita medica per il trattamento possono essere praticate iniezioni in un massimo di due corde o in due articolazioni che interessano la stessa mano. Se la malattia ha causato contratture multiple, le altre corde possono essere trattate durante successive visite mediche per il trattamento, a distanza di circa 4 settimane, come stabilito dal medico.

Si ricordi di chiedere al medico quando è possibile ritornare alle attività abituali in seguito a trattamento con Xiapex. Si raccomanda di evitare di sottoporre il dito ad attività faticose finché non consigliato dal medico. Il medico potrebbe raccomandarle degli esercizi di flessione ed estensione del dito da eseguire varie volte al giorno per alcun mesi.

L'esperienza di utilizzo di Xiapex negli studi clinici è attualmente limitata a 3 iniezioni per ciascuna corda fino a un totale di 8 iniezioni nelle mani.

Malattia di Peyronie

Il medico inietterà Xiapex nella placca che causa la curvatura del pene.

- Xiapex è somministrato come parte di un ciclo di trattamento. In ogni ciclo di trattamento riceverà un'iniezione di Xiapex, seguita da una seconda iniezione in un giorno diverso (da 1 a 3 giorni dopo).
- Dopo ogni iniezione di Xiapex, il pene può essere fasciato con un bendaggio. Il medico le dirà quando togliere la medicazione.
- Da uno a tre giorni dopo la seconda iniezione di Xiapex in un ciclo di trattamento, dovrà ripresentarsi al medico per sottoporsi a una procedura manuale che aiuterà ad allungare e raddrizzare il pene. Il medico le dirà quando deve ripresentarsi per sottoporsi a questa procedura.
- Il medico le mostrerà come allungare e raddrizzare delicatamente il pene nel modo corretto. Per ulteriori informazioni vedere **“Istruzioni su come allungare delicatamente il pene” e “Istruzioni su come raddrizzare delicatamente il pene” alla fine del foglio illustrativo.**

- **Deve allungare delicatamente il pene solo quando non ha un'erezione.** Deve allungare delicatamente il pene 3 volte al giorno per 6 settimane dopo ogni ciclo di trattamento.
- **Deve raddrizzare delicatamente il pene solo se ha un'erezione non dovuta ad attività sessuali (erezione spontanea).** Deve raddrizzare delicatamente il pene 1 volta al giorno per 6 settimane dopo ogni ciclo di trattamento.
- Il medico le dirà quando potrà riprendere l'attività sessuale dopo ogni ciclo di trattamento.
- Il medico le dirà anche quando ripresentarsi nel caso fossero necessari altri cicli di trattamento.

L'esperienza di utilizzo di Xiapex negli studi clinici è attualmente limitata a quattro cicli di trattamento, nei quali può essere effettuato un totale di 8 iniezioni nella placca che causa la curvatura.

Informi subito il medico se ha problemi ad allungare o raddrizzare il pene, se avverte dolore o se ha altri problemi.

Se riceve più Xiapex di quanto deve

Poiché il medicinale è somministrato dal medico, è molto improbabile che le sia somministrata una dose errata. Tuttavia, nell'improbabile caso in cui il medico le abbia somministrato una dose superiore a quella raccomandata, si potrebbe verificare un aumento della gravità dei possibili effetti indesiderati elencati al paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazione allergica

Una grave reazione allergica è stata segnalata come non comune (1 caso). Informi immediatamente il medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di una grave reazione allergica: arrossamento diffuso o rash, gonfiore, difficoltà a deglutire o respirare. **Non le deve essere somministrato Xiapex** se ha avuto una reazione allergica grave alla collagenasi o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Contrattura di Dupuytren

La maggior parte degli effetti indesiderati che si sono verificati durante gli studi clinici sono stati di gravità lieve o moderata e localizzati alla mano sottoposta al trattamento.

Con la somministrazione di Xiapex in un massimo di due corde o articolazioni per visita medica sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- reazioni al sito di iniezione quali sanguinamento, dolore, gonfiore, dolorabilità e lividi
- prurito alla mano
- sensazione di dolore alla mano, al polso o al braccio
- gonfiore o ingrossamento delle ghiandole del gomito o sottoascellari
- gonfiore della mano o del braccio

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- reazioni al sito di iniezione, quali dolore, calore, gonfiore, presenza di vescica, rossore cutaneo e/o eruzione cutanea
- lesione cutanea al sito di iniezione
- lesione cutanea, vescicola di sangue
- ghiandole del gomito o sottoascellari doloranti

- gonfiore e dolore articolare
- sensazione di bruciore, parziale perdita di sensibilità, formicolio o intorpidimento
- capogiri, cefalea, nausea
- aumento della sudorazione

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- rottura di un tendine, lesione al legamento
- bassa conta piastrinica
- edema palpebrale
- reazione allergica
- dolore cronico
- fastidio, lesione, paralisi dell'arto
- brividi/tremore, aumentata sensibilità agli stimoli
- svenimento
- vomito, diarrea, dolore addominale superiore
- rash, eczema
- rigidità, crepitazione articolare
- spasmi muscolari, debolezza muscolare, rigidità o fastidio muscolare
- sensazione di dolore inguinale, alle spalle, alla parete toracica o al collo
- gonfiore
- febbre, dolore generale, fastidio, stanchezza, sensazione di calore, malessere, sindrome para-influenzale
- intolleranza al freddo delle dita trattate
- reazioni al sito di iniezione, tra cui esfoliazione cutanea, alterazione del colore della cute, infezione, dolore, tensione cutanea, intorpidimento, irritazione o noduli, croste ematiche, lesione
- aumento degli enzimi epatici
- agitazione, disorientamento, irritabilità, irrequietezza, difficoltà nel dormire
- mancanza di fiato, iperventilazione
- infiammazione dei linfonodi (infoadenite), infiammazione dei canali linfatici (linfagite) che porta ad arrossamenti della pelle con rigonfiamenti doloranti e caldi, generalmente accompagnata da striature rosse e linfonodi ingrossati.

Effetti indesiderati con frequenza non nota

- frattura delle dita
- perdita delle dita o di parti delle dita

Malattia di Peyronie

Frattura del pene (rottura del corpo cavernoso) o altre gravi lesioni al pene

La frattura del pene (rottura del corpo cavernoso) o altre gravi lesioni al pene si sono manifestate non comunemente.

Si rivolga subito al medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di frattura del pene o di gravi lesioni al pene: rumore o sensazione di scoppio nel pene in erezione, perdita improvvisa della capacità di mantenere l'erezione, dolore al pene, lividi di colore porpora e gonfiore del pene, difficoltà a urinare o sangue nelle urine, raccolta di sangue sotto la pelle nel sito d'iniezione.

La maggior parte degli effetti indesiderati osservati negli studi clinici è stata di entità lieve o moderata e si è risolta in genere entro 2 settimane dopo l'iniezione.

Con Xiapex sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- lividi o gonfiore del pene e dolore al pene
- piccola raccolta di sangue sotto la pelle nel sito d'iniezione

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- reazioni del sito d'iniezione come presenza di una vescicola, gonfiore, prurito o un'area indurita in rilievo sotto la pelle
- dolore nel sito d'iniezione e sopra il pene
- vescicole o arrossamento/cambiamento di colore del pene
- prurito ai genitali
- dolore all'erezione, dolore durante i rapporti sessuali e disfunzione erettile.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- dolore ai linfonodi e linfonodi gonfi
- aumento dei globuli bianchi
- accelerazione del battito cardiaco
- ronzio nell'orecchio
- gonfiore addominale
- stitichezza
- sensazione di calore
- eruzione cutanea nel sito d'iniezione
- febbre
- debolezza
- brividi
- sindrome parainfluenzale
- secrezione da una vescicola sul pene
- dolorabilità
- reazione allergica
- micosi cutanea
- infezione
- infezione delle vie aeree superiori
- strappo alla pelle
- ferita aperta
- raccolta di sangue all'esterno di un vaso sanguigno nello scroto
- lesione articolare
- rumore/sensazione di scoppio che indica una frattura del pene
- aumento della glicemia
- innalzamento della pressione sanguigna
- ritenzione idrica
- mal di schiena
- dolore e fastidio all'inguine
- ispessimento vicino al legamento della base del pene
- dolorabilità del legamento della base del pene
- mal di testa
- capogiri
- sapore sgradevole
- sensazione anomala
- sensazione di bruciore
- aumento/riduzione della sensibilità a stimolazioni dei sensi
- sogni anomali
- depressione
- rifiuto dei rapporti sessuali
- minzione dolorosa/aumentata
- tessuto cicatriziale nel pene
- disturbo al pene
- peggioramento della malattia di Peyronie
- disfunzione sessuale
- arrossamento, gonfiore e dolore allo scroto

- fastidio e lividi ai genitali
- dolore pelvico
- riduzione delle dimensioni del pene
- formazione di un coagulo di sangue all'interno della vena del pene
- tosse
- piccola area infiammata
- sudorazione notturna
- lesioni della pelle del pene
- eruzione cutanea che causa arrossamento
- disturbo/irritazione alla pelle
- raccolta di sangue all'esterno dei vasi sanguigni
- lividi
- malattia dei vasi linfatici
- infiammazione della vena superficiale

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xiapex

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medico non deve usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della scatola e del flaconcino dopo Scad. o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero a 2°C-8°C. Non congelare.

Dopo ricostituzione, si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente. Una volta ricostituito, Xiapex può essere conservato a temperatura ambiente (20°C-25°C) per un massimo di un'ora oppure in frigorifero (2°C-8°C) per un massimo di 4 ore prima della somministrazione. Se refrigerata, la soluzione ricostituita deve essere riportata a temperatura ambiente (20°C-25°C) prima dell'uso, per circa 15 minuti.

Il medico non deve usare Xiapex se la soluzione ricostituita ha cambiato colore o presenta particelle. La soluzione deve essere limpida, trasparente senza grumi, fiocchi o particelle.

Il medico è responsabile della conservazione, manipolazione ed eliminazione di Xiapex. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xiapex

- Il principio attivo è la collagenasi di *Clostridium histolyticum*. Ciascun flaconcino di Xiapex contiene 0,9 mg di collagenasi di *Clostridium histolyticum*.
- Gli altri componenti sono saccarosio, trometamolo e acido cloridrico 2,4% p/p (per la regolazione del pH).
- Il solvente contiene calcio cloruro diidrato, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Xiapex e contenuto della confezione

Xiapex è una polvere e un solvente per soluzione iniettabile. La polvere bianca liofilizzata è contenuta in un flaconcino di vetro trasparente (3 mL, vetro di tipo I), con tappo di gomma, sigillo in alluminio e cappuccio in plastica rimovibile.

Il solvente utilizzato per sciogliere la polvere è un liquido limpido e incolore. 3 mL di soluzione sono contenuti in un flaconcino di vetro trasparente (5 mL, vetro di tipo I), con tappo di gomma, sigillo in alluminio e cappuccio di plastica rimovibile.

La confezione contiene 1 flaconcino di polvere e 1 flaconcino di solvente.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Svezia

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Contrattura di Dupuytren

1. Preparazione – Procedura di ricostituzione

Il flaconcino con dose singola di Xiapex e il flaconcino con dose singola di solvente per la ricostituzione devono essere conservati in frigorifero.

1. Prima dell'uso, prelevare dal frigorifero il flaconcino contenente la polvere liofilizzata di Xiapex e il flaconcino contenente il solvente per la ricostituzione e lasciar riposare i due flaconcini a temperatura ambiente per almeno 15 minuti e per non più di 60 minuti. Ispezionare a vista il flaconcino contenente Xiapex. La massa di polvere liofilizzata deve essere intatta e di colore bianco.
2. Verificare con esattezza il tipo di articolazione da trattare (metacarpofalangea [MP] o interfalangea prossimale [PIP]) in quanto il volume di solvente necessario per la ricostituzione è stabilito in base al tipo di articolazione (l'articolazione PIP richiede un volume inferiore di solvente per l'iniezione).
3. Dopo aver rimosso il tappo di plastica da entrambi i flaconcini, pulire con un tampone imbevuto con alcool sterile (non utilizzare altri prodotti antisettici) il tappo di gomma e la superficie adiacente del flaconcino contenente Xiapex e il flaconcino contenente il diluente per la ricostituzione.
4. Per la ricostituzione, utilizzare esclusivamente il solvente fornito insieme al prodotto; infatti esso contiene calcio, necessario per l'attività di Xiapex.
5. Con una siringa graduata da 1 mL con tacche da 0,01 mL e un ago con calibro 27 di 12-13 mm (non forniti), prelevare il volume corretto del diluente fornito:
 - **0,39 mL per una corda che interessi un'articolazione MP nella contrattura di Dupuytren**
 - **0,31 mL per una corda che interessi un'articolazione PIP nella contrattura di Dupuytren**
6. Iniettare il solvente lentamente lungo le pareti del flaconcino contenente la polvere liofilizzata di Xiapex. Non capovolgere il flaconcino e non agitare la soluzione. Fare roteare lentamente la soluzione per essere certi che tutta la polvere liofilizzata sia passata in soluzione.
7. La soluzione di Xiapex ricostituita può essere conservata a temperatura ambiente (20°C-25°C) per un massimo di un'ora oppure in frigorifero a 2°C-8°C per un massimo di 4 ore prima della somministrazione. Se conservata in frigorifero, riportare la soluzione di Xiapex ricostituita a temperatura ambiente per circa 15 minuti prima dell'uso.
8. Gettare la siringa e l'ago utilizzati per la ricostituzione e il flaconcino del solvente.
9. Quando si praticano due iniezioni nella stessa mano durante una visita medica per il trattamento, usare una siringa nuova e un nuovo flaconcino di soluzione ricostituita (contenente 0,58 mg di Xiapex) per la seconda iniezione. Ripetere i passaggi da 1 a 8.

2. Come individuare l'area da trattare

1. Prima di ogni ciclo di trattamento, individuare nel modo seguente l'area da trattare: Verificare con esattezza il tipo di articolazione da trattare (metacarpofalangea [MP] o interfalangea prossimale [PIP]) in quanto il volume di solvente necessario per la ricostituzione è stabilito in base al tipo di articolazione (l'articolazione PIP richiede un volume inferiore di solvente per l'iniezione).

3. Procedura di iniezione

Prima dell'iniezione di Xiapex non è raccomandata la somministrazione di alcun medicinale anestetico locale poiché potrebbe interferire con la corretta iniezione del prodotto.

1. La soluzione di Xiapex ricostituita deve essere limpida. Prima della somministrazione, ispezionare la soluzione a vista per rilevare l'eventuale presenza di materiale particolato e cambiamenti di colore. Non iniettare la soluzione ricostituita se la soluzione contiene particelle, è torbida o presenta cambiamenti di colore.
2. Controllare ancora una volta qual è la corda in cui effettuare l'iniezione. Il sito scelto per l'iniezione deve essere l'area in cui la corda contratta è separata del tutto dai tendini flessori sottostanti e in cui la cute non aderisce completamente alla corda.
3. Quando si praticano due iniezioni nella stessa mano durante una visita medica per il trattamento, iniziare con il primo dito interessato, dal lato ulnare e procedere verso il lato radiale (ad es. dal mignolo all'indice). Nell'ambito di uno stesso dito, iniziare con l'articolazione interessata più prossimale e procedere in direzione distale (ad es. da MP a PIP). Ripetere i passaggi 4 - 10 per ogni iniezione.
4. Pulire il sito d'iniezione con un antisettico e lasciar asciugare la pelle.
5. Usando una nuova siringa sterile, graduata a 0,01 mL, ad ago fisso con calibro 26 o 27, di 12 o 13 mm (non contenuto nella confezione), aspirare il **volume di soluzione ricostituita** adeguato per una dose di 0,58 mg di Xiapex per l'iniezione di:
 - **0,25 mL di Xiapex ricostituito per corda che interessi un'articolazione MP oppure**
 - **0,20 mL di Xiapex ricostituito per corda che interessi un'articolazione PIP.**
6. Fare attenzione man mano che la corda si avvicina all'area della piega di flessione della PIP. Quando si inietta il farmaco in una corda che interessa un'articolazione PIP del mignolo, fare attenzione a non introdurre l'ago per più di 2-3 mm di profondità. Nelle articolazioni PIP, non effettuare l'iniezione a più di 4 mm distalmente alla piega digitale palmare.
7. Con la mano non dominante, tenere ferma la mano del paziente da sottoporre a trattamento e tendere simultaneamente la corda. Con la mano dominante, inserire l'ago nella corda, facendo attenzione a mantenere l'ago nella corda. Evitare di far passare la punta dell'ago completamente attraverso la corda in modo da ridurre al minimo la possibilità di iniettare Xiapex in tessuti diversi dalla corda stessa. Una volta inserito l'ago, qualora vi sia la preoccupazione che l'ago possa trovarsi nel tendine flessore, esercitare un leggero movimento passivo sull'articolazione interfalangea distale (DIP). Se si sospetta di aver inserito l'ago in un tendine o se si nota parestesia nel paziente, ritirare l'ago e riposizionarlo nella corda. Se l'ago è stato inserito correttamente, durante la procedura di iniezione noterà una certa resistenza. Veda la Figura 1 di seguito in cui è illustrata la tecnica di iniezione.
8. Dopo aver verificato che l'ago si trova nella corda in posizione corretta, iniettare circa un terzo della dose.

9. Successivamente, continuando a mantenere l'ago sotto la cute, estrarre la punta dell'ago dalla corda e riposizionarla in posizione leggermente più distale (circa 2-3 mm) rispetto alla prima iniezione nella corda ed iniettare un altro terzo della dose.
10. Ancora una volta, mantenendo sempre l'ago sotto la cute, estrarre la punta dell'ago dalla corda e riposizionarla per la terza volta in posizione prossimale alla prima iniezione (circa 2-3 mm), infine iniettare la restante dose di medicinale nella corda (vedere Figura 2).

Le Figure 1 e 2 hanno uno scopo esclusivamente illustrativo e potrebbero non rappresentare in modo preciso le strutture anatomiche del singolo paziente.

Figura 1: Illustrazione della tecnica di iniezione.

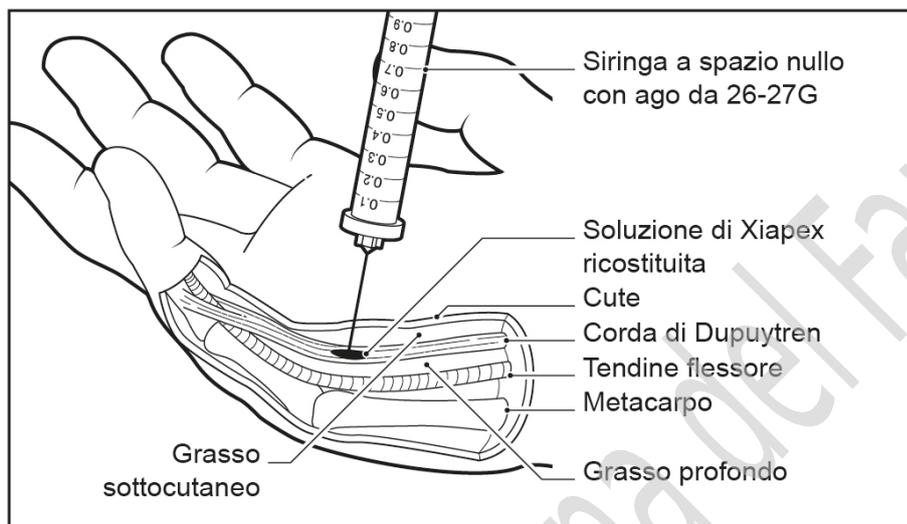
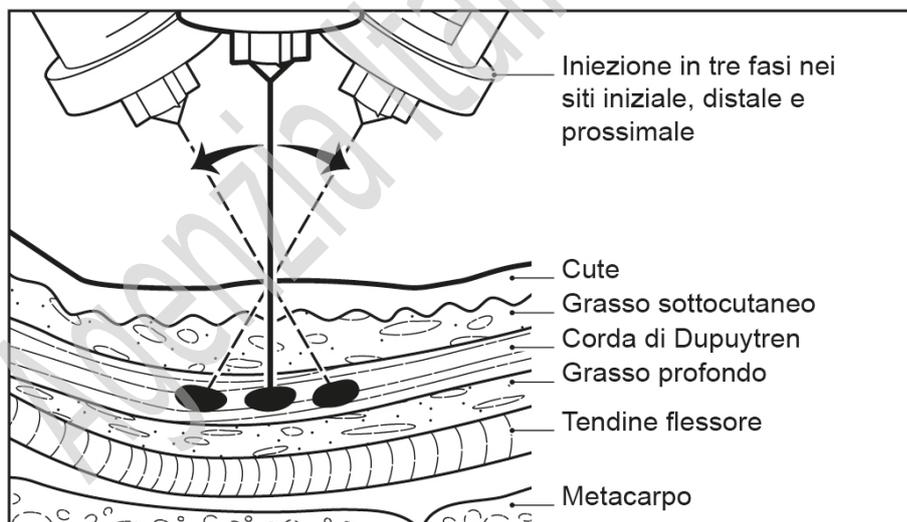


Figura 2: Iniezione di Xiapex nella corda in tre fasi.



11. Procedere alla fasciatura della mano del paziente sottoposta a trattamento con una garza soffice e spessa.
12. Una volta effettuata l'iniezione, gettare la quantità di soluzione ricostituita e di solvente che non sono state utilizzate. Non conservare, riunire o utilizzare alcun flaconcino contenente soluzione ricostituita o solvente non utilizzati.

13. I pazienti devono essere istruiti a:
- Non flettere né estendere le dita della mano in cui è stata effettuata l'iniezione per ridurre la fuoriuscita di Xiapex dalla corda finché non sia stata completata la procedura di estensione del dito.
 - Non tentare in nessun momento di rompere la corda in cui è stata effettuata l'iniezione con una automanipolazione.
 - Tenere sollevata il più possibile la mano in cui è stata effettuata l'iniezione fino al giorno successivo alla procedura di estensione.
 - Contattare prontamente il medico se notano segni di infezione (tra i quali febbre, brividi, aumento del rossore, edema) oppure se ha problemi a piegare il dito una volta che è scomparso il gonfiore (sintomo di rottura del tendine).
 - Ritornare dal medico approssimativamente 24 – 72 ore dopo ogni iniezione per controllare la mano sottoposta ad iniezione ed eventualmente eseguire la procedura di estensione del dito per rompere la corda.

4. Procedura di estensione del dito

1. 24 – 72 ore circa dopo l'iniezione, durante la visita di controllo, il medico stabilisce se il problema si è risolto. Se la contrattura della corda persiste, potrà effettuare una procedura passiva di estensione del dito nel tentativo di rompere la corda.
2. Se sono state trattate due corde di uno stesso dito, effettuare la procedura di estensione del dito sulla corda che interessa l'articolazione MP prima di passare alla procedura sulla corda che interessa l'articolazione PIP.
3. Durante la procedura di estensione del dito è possibile somministrare un anestetico locale, se ritenuto necessario.
4. Tenendo il polso del paziente in posizione flessa, applicare una pressione moderata allungando la corda sottoposta ad iniezione tenendo il dito in estensione per circa 10-20 secondi. Per corde che interessano articolazioni PIP, effettuare la procedura di estensione del dito quando l'articolazione MP è in posizione flessa.
5. Se la prima procedura di estensione del dito non determina la rottura della corda, è possibile effettuare un secondo e un terzo tentativo ad intervalli di 5-10 minuti. Si raccomanda di effettuare un massimo di 3 tentativi di rottura della corda per ogni articolazione interessata.
6. Se dopo 3 tentativi di estensione del dito per ogni corda non si è ottenuta la rottura della corda, è possibile fissare una visita di controllo circa 4 settimane dopo l'iniezione. Se alla visita di controllo la contrattura della corda persiste, si può effettuare un'ulteriore iniezione e procedura di estensione del dito.
7. Dopo aver effettuato la procedura di estensione ed aver applicato una stecca al dito del paziente (con l'articolazione sottoposta a trattamento in massima estensione), i pazienti devono essere istruiti a:
 - Evitare di sottoporre la mano trattata ad attività faticose finché non diversamente indicato dal medico.
 - Applicare la stecca al momento di andare a letto, per un periodo di 4 mesi.
 - Eseguire esercizi di flessione ed estensione del dito da eseguire varie volte al giorno per alcuni mesi.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai pazienti con malattia di Peyronie:

Istruzioni su come allungare delicatamente il pene

Allunghi delicatamente il pene 3 volte al giorno. Allunghi il pene solo quando è flaccido (non in erezione).

- Afferi l'apice del pene con le dita di una mano. Con le dita dell'altra mano, afferra la base del pene (vedere Figura 3).
- Tiri delicatamente il pene in direzione opposta al corpo per tutta la sua lunghezza e mantenga la posizione per 30 secondi.
- Lasci andare l'apice del pene e lasci ritornare il pene alla lunghezza originale.

Figura 3: Illustrazione di come allungare il pene



Istruzioni su come raddrizzare delicatamente il pene

Raddrizzi delicatamente il pene una volta al giorno. Raddrizzi il pene solo se ha un'erezione non dovuta ad attività sessuali (erezione spontanea). Questa operazione non deve causare dolore o fastidio.

- Afferra il pene con una mano. Con l'altra mano, pieghi delicatamente il pene nella direzione opposta alla curvatura (vedere Figura 4). Mantenga il pene nella posizione raddrizzata per 30 secondi, poi lo lasci andare.

Figura 4: Illustrazione di come raddrizzare il pene



Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Malattia di Peyronie

1. Preparazione – Procedura di ricostituzione

Il flaconcino con dose singola di Xiapex e il flaconcino con dose singola di solvente per la ricostituzione devono essere conservati in frigorifero.

- a) Prima dell'uso, prelevare dal frigorifero il flaconcino contenente la polvere liofilizzata di Xiapex e il flaconcino contenente il solvente per la ricostituzione e lasciar riposare i due flaconcini a temperatura ambiente per almeno 15 minuti e per non più di 60 minuti. Ispezionare a vista il flaconcino contenente Xiapex. La massa di polvere liofilizzata deve essere intatta e di colore bianco.
- b) Dopo aver rimosso il tappo di plastica da entrambi i flaconcini, pulire con un tampone imbevuto con alcool sterile (non utilizzare altri prodotti antisettici) il tappo di gomma e la superficie adiacente del flaconcino contenente Xiapex e il flaconcino contenente il diluente per la ricostituzione.
- c) Per la ricostituzione, utilizzare esclusivamente il solvente fornito insieme al prodotto; infatti esso contiene calcio, necessario per l'attività di Xiapex.
- d) Con una siringa graduata da 1 mL con tacche da 0,01 mL e un ago con calibro 27 di 12-13 mm (non forniti), prelevare il volume corretto del **diluente fornito**:
 - **0,39 mL di solvente per la placca del pene nella malattia di Peyronie**
- e) Iniettare il solvente lentamente lungo le pareti del flaconcino contenente la polvere liofilizzata di Xiapex. Non capovolgere il flaconcino e non agitare la soluzione. Fare roteare lentamente la soluzione per essere certi che tutta la polvere liofilizzata sia passata in soluzione.
- f) La soluzione di Xiapex ricostituita può essere conservata a temperatura ambiente (20°C-25°C) per un massimo di un'ora oppure in frigorifero a 2°C-8°C per un massimo di 4 ore prima della somministrazione. Se conservata in frigorifero, riportare la soluzione di Xiapex ricostituita a temperatura ambiente per circa 15 minuti prima dell'uso.
- g) Gettare la siringa e l'ago utilizzati per la ricostituzione e il flaconcino del solvente.

2. Come individuare l'area da trattare

- a) Prima di ogni ciclo di trattamento, individuare nel modo seguente l'area da trattare:
 - Indurre un'erezione del pene
 - Localizzare la placca nel punto di massima concavità (o punto focale) della curvatura del pene
 - Segnare questo punto con una penna chirurgica. Il punto indica l'area della placca nella quale va somministrato Xiapex

3. Procedura di iniezione

- a) La soluzione di Xiapex ricostituita deve essere limpida. Prima della somministrazione, ispezionare la soluzione a vista per rilevare l'eventuale presenza di materiale particolato e

alterazioni del colore. Non iniettare la soluzione ricostituita se contiene particelle, è torbida o presenta cambiamenti di colore.

- b) Pulire il sito d'iniezione con un antisettico e lasciar asciugare la pelle.
- c) Se lo si desidera, somministrare un anestetico locale idoneo.
- d) Utilizzare una nuova siringa graduata senza raccordo con tacche da 0,01 mL e ago fisso con calibro 27 di 12 o 13 mm (non forniti) per prelevare un volume di 0,25 mL di **soluzione ricostituita (contenente 0,58 mg di Xiapex)**.
- e) Il pene deve essere flaccido prima dell'iniezione di Xiapex. Appoggiare la punta dell'ago lateralmente alla placca da trattare, allineandola con il punto di massima concavità. Orientare l'ago in modo che penetri lateralmente nella placca, NON verso il basso o perpendicolarmente verso il corpo cavernoso.
- f) Inserire e far avanzare l'ago trasversalmente attraverso la placca verso il lato opposto, senza trapassarla completamente. La posizione corretta dell'ago va verificata e confermata prestando attenzione alla resistenza che si genera a seguito di una minima pressione sul pistone della siringa.
- g) Con la punta dell'ago all'interno della placca, iniziare l'iniezione mantenendo una pressione costante per iniettare lentamente il farmaco nella placca. Ritirare lentamente l'ago per depositare l'intera dose lungo il percorso dell'ago all'interno della placca. Per le placche larghe solo pochi millimetri, il percorso di retrazione della siringa può essere minimo. L'obiettivo è sempre quello di depositare l'intera dose all'interno della placca.
- h) Dopo aver ritirato completamente l'ago, premere delicatamente sul sito d'iniezione. Se necessario, applicare una medicazione.
- i) Eliminare i residui non utilizzati della soluzione ricostituita e del solvente dopo ogni iniezione. Non conservare, riunire o utilizzare i flaconcini contenenti residui non utilizzati della soluzione ricostituita o del diluente.
- j) La seconda iniezione di ogni ciclo di trattamento deve essere effettuata a distanza di circa 2-3 mm dalla prima.

4. Procedura di modellamento del pene

Il modellamento del pene aiuta a ridurre la deformità dovuta alla curvatura e a raddrizzare l'asse del pene. Alla visita di *follow up*, da effettuarsi da 1 a 3 giorni dopo la seconda iniezione di ogni ciclo di trattamento, effettuare una procedura di modellamento (come descritto in basso) sul pene flaccido per stirare e allungare la placca rotta da Xiapex.

- Se lo si desidera, somministrare un anestetico locale idoneo.
- Indossando i guanti, afferrare la placca o la parte indurita del pene flaccido, prossimalmente e distalmente, a circa 1 cm dal sito d'iniezione. Evitare di esercitare una pressione diretta sul sito d'iniezione.
- Utilizzando la placca trattata come fulcro, applicare una pressione decisa e costante con entrambe le mani, in modo da allungare e stirare la placca. L'obiettivo è piegare gradualmente il pene in direzione opposta alla curvatura, allungandolo fino al punto in cui si osserva una moderata resistenza. Mantenere la pressione per 30 secondi, quindi rilasciarla.
- Dopo un periodo di riposo di 30 secondi, ripetere la tecnica di modellamento del pene per un totale di 3 tentativi di modellamento di 30 secondi ciascuno.

I pazienti devono essere quindi istruiti a effettuare ogni giorno il modellamento del pene in modo autonomo nelle 6 settimane successive alla visita di ogni ciclo di trattamento in cui il medico effettua il modellamento della placca, secondo le istruzioni dettagliate fornite nel foglio illustrativo.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per la collagenasi di *Clostridium histolyticum*, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Il riesame dei dati presentati nello PSUR per Xiapex, che ha riguardato il periodo compreso tra il 28 febbraio 2018 e il 27 febbraio 2019, ha identificato casi segnalati post-immissione in commercio e nella letteratura di necrosi e/o amputazione digitale e di fratture digitali in pazienti con contrattura di Dupuytren trattati con la collagenasi di *Clostridium histolyticum*. Tenendo conto della plausibilità del meccanismo d'azione della collagenasi di *Clostridium histolyticum* e della successiva procedura di manipolazione in pazienti con contrattura di Dupuytren, il PRAC ritiene che le informazioni sul prodotto di Xiapex debbano essere aggiornate includendo nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto un'avvertenza riguardo alla necrosi digitale, che in alcuni casi porta ad amputazione delle dita, e un'avvertenza riguardo alla frattura digitale. Uno dei fattori che contribuiscono alla necrosi digitale potrebbe essere la riduzione della circolazione periferica. Per i pazienti con rischio aumentato di frattura, ad esempio quelli affetti da osteopenia/osteoporosi, è necessaria una particolare cautela durante la procedura di manipolazione. Il paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è aggiornato includendo le reazioni avverse "necrosi digitale" e "frattura digitale" con frequenza "non nota". Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Inoltre, a seguito della revisione delle segnalazioni post-immissione in commercio di frattura del pene in pazienti affetti dalla malattia di Peyronie, il PRAC ritiene che le informazioni sul prodotto di Xiapex debbano essere aggiornate includendo nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel paragrafo 2 del foglio illustrativo la nuova istruzione di aumentare il lasso minimo di tempo tra l'iniezione e la ripresa dell'attività sessuale ad almeno 4 settimane e di prestare attenzione quando si riprende l'attività sessuale.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla collagenasi di *Clostridium histolyticum* il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente /dei medicinali contenenti la collagenasi di *Clostridium histolyticum* sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.