

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xiapex 0,9 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino di polvere contiene 0,9 mg di collagenasi di *Clostridium histolyticum**.

*Formulazione composta da due enzimi di collagenasi co-espressi e prodotti dalla fermentazione anaerobica di un ceppo fenotipicamente selezionato del batterio *Clostridium histolyticum*.

Eccipienti con effetti noti

Sodio iniettato per articolazione nel trattamento della contrattura di Dupuytren:

Articolazioni metacarpofalangee (MP): 0,9 mg.

Articolazioni interfalangee prossimali (PIP): 0,7 mg.

Sodio iniettato per placca nel trattamento della malattia di Peyronie: 0,9 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è bianca liofilizzata.

Il solvente è un liquido limpido, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xiapex è indicato nel

- trattamento della contrattura di Dupuytren in pazienti adulti con corda palpabile.
- trattamento di uomini adulti affetti da malattia di Peyronie con placca palpabile e deformità con curvatura di almeno 30 gradi, all'inizio della terapia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Contrattura di Dupuytren

Xiapex deve essere somministrato da un medico adeguatamente formato alla corretta somministrazione del medicinale e che abbia esperienza nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Dupuytren.

Posologia

La dose raccomandata è di 0,58 mg di Xiapex da iniettare nella corda palpabile di Dupuytren. Il volume di solvente necessario e il volume ricostituito di Xiapex da somministrare nella corda di Dupuytren differisce a seconda del tipo di articolazione da trattare (per le istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6, Tabella 14).

- Per corde che interessano le articolazioni MP, ciascuna dose viene somministrata con un volume iniettabile pari a 0,25 mL.
- Per corde che interessano le articolazioni PIP, ciascuna dose viene somministrata con un volume iniettabile pari a 0,20 mL.

Durante una visita medica per il trattamento possono essere effettuate iniezioni in un massimo di due corde o due articolazioni che interessano la stessa mano, in conformità alla procedura di iniezione. Le iniezioni possono essere praticate, durante una visita medica per il trattamento, in due corde palpabili che interessano due articolazioni o in due punti di una corda palpabile che interessa due articolazioni dello stesso dito. Ogni iniezione contiene una dose di 0,58 mg. Se la malattia ha determinato contratture multiple, le altre corde possono essere trattate in occasione di altre visite mediche per il trattamento a distanza di circa 4 settimane.

Circa 24 – 72 ore dopo l'iniezione, è possibile eseguire una procedura di estensione del dito, se necessario, per facilitare la rottura della corda. Se non si ottiene una risposta soddisfacente, è possibile ripetere sia la somministrazione che la procedura di estensione del dito, dopo circa 4 settimane. È possibile somministrare il farmaco ed effettuare la procedura di estensione del dito fino a 3 volte per ciascuna corda ad intervalli di circa 4 settimane.

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

Malattia di Peyronie

Xiapex deve essere somministrato da un medico adeguatamente formato alla corretta somministrazione del medicinale e che abbia esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle malattie urologiche maschili. Negli studi clinici non sono stati inclusi pazienti con curvatura del pene >90°. Pertanto, il trattamento di questo gruppo di pazienti non è raccomandato.

Posologia

La dose raccomandata di Xiapex è di 0,58 mg per iniezione, somministrata in una placca di Peyronie. Il volume ricostituito di Xiapex da somministrare nella placca è di 0,25 mL (per le istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6, Tabella 14). In presenza di più di una placca, l'iniezione deve essere effettuata solo nella placca responsabile della curvatura.

Un trattamento completo consiste di un massimo di 4 cicli. Ogni ciclo di trattamento è costituito da due iniezioni di Xiapex e da una procedura di modellamento del pene. La seconda iniezione di Xiapex deve essere effettuata da 1 a 3 giorni dopo la prima. La procedura di modellamento del pene deve essere eseguita da 1 a 3 giorni dopo la seconda iniezione di ogni ciclo di trattamento. L'intervallo tra i cicli di trattamento è di circa sei settimane.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun adattamento della dose in quanto non sono stati rilevati livelli apprezzabili di esposizione sistemica a Xiapex nei pazienti con contrattura di Dupuytren e livelli di esposizione sistemica a Xiapex minimi e di breve durata nei pazienti con malattia di Peyronie. Complessivamente, non sono state osservate differenze in termini di sicurezza ed efficacia tra i pazienti anziani e i pazienti adulti.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun adattamento della dose in quanto non sono stati rilevati livelli apprezzabili di esposizione sistemica a Xiapex, nei pazienti con contrattura di Dupuytren e livelli minimi e di breve durata di esposizione sistemica a Xiapex, nei pazienti con malattia di Peyronie.

Danno renale

Non è necessario alcun adattamento della dose in quanto non sono stati rilevati livelli apprezzabili di esposizione sistemica a Xiapex nei pazienti con contrattura di Dupuytren e livelli minimi e di breve durata di esposizione sistemica a Xiapex, nei pazienti con malattia di Peyronie.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Xiapex nella popolazione pediatrica di età compresa tra 0 e 18 anni nel trattamento della contrattura di Dupuytren.

La malattia di Peyronie si manifesta esclusivamente in pazienti maschi adulti e quindi non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Xiapex nella popolazione pediatrica di età compresa tra 0 e 18 anni nel trattamento della malattia di Peyronie.

Modo di somministrazione

Uso intralesionale.

Xiapex deve essere ricostituito con il solvente contenuto nella confezione e nella quantità indicata, prima dell'iniezione intralesionale (vedere paragrafo 6.6).

Utilizzare una siringa graduata monouso con tacche da 0,01 mL e ago fisso con calibro 27 di 12 o 13 mm (non forniti), per prelevare il volume di soluzione ricostituita. Una piccola quantità di soluzione ricostituita resterà nel flaconcino.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Contrattura di Dupuytren

Procedura d'iniezione

La somministrazione di un anestetico locale prima dell'iniezione di Xiapex nella corda di Dupuytren non è raccomandato, perché potrebbe interferire con un adeguato posizionamento dell'ago per l'iniezione.

L'articolazione da trattare (metacarpofalangea [MP] o interfalangea prossimale [PIP]), deve essere confermata e il volume di solvente necessario per la ricostituzione viene determinato in base al tipo di articolazione (un'articolazione PIP richiede un volume minore di preparazione iniettabile). È obbligatorio attenersi alla procedura d'iniezione descritta in dettaglio nel foglio illustrativo e nel materiale informativo per il medico.

I pazienti devono essere istruiti a:

- ritornare dal medico approssimativamente 24 – 72 ore dopo l'iniezione, per un esame della mano in cui è stata effettuata l'iniezione e per effettuare una procedura di estensione del dito che induca la rottura della corda.
- non flettere o estendere le dita della mano in cui è stata effettuata l'iniezione per ridurre lo stravasamento di Xiapex all'esterno della corda fino al completamento della procedura di estensione del dito.
- non tentare in nessun momento di rompere la corda in cui è stata effettuata l'iniezione con un'automanipolazione.
- tenere sollevata il più possibile la mano in cui è stata effettuata l'iniezione fino al giorno successivo alla procedura di estensione del dito.

Procedura di estensione del dito

Si deve controllare se la contrattura si è risolta in occasione della visita di “*follow up*”, approssimativamente 24 – 72 ore dopo l'iniezione. Nel caso la contrattura della corda permanga, effettuare una procedura di estensione passiva del dito per tentare di rompere la corda. Durante la procedura di estensione del dito può essere effettuata, se necessario, un'anestesia locale. Con il polso del paziente in posizione flessa, si deve applicare una trazione moderata sulla corda in cui è stata effettuata l'iniezione estendendo il dito per circa 10-20 secondi. Per le corde che interessano l'articolazione PIP, si deve effettuare la procedura di estensione del dito quando l'articolazione MP è in posizione flessa. Se la prima procedura di estensione del dito non determina la rottura della corda, è possibile effettuare un secondo e un terzo tentativo a intervalli di 5-10 minuti. Si raccomanda di effettuare un massimo di 3 tentativi di rottura della corda in ogni articolazione interessata.

Se dopo 3 tentativi di estensione non si è ottenuta la rottura della corda, è possibile fissare una visita medica di “*follow up*” circa 4 settimane dopo l'iniezione. Se a questa visita di controllo la contrattura

della corda persiste, si possono effettuare un'ulteriore iniezione e un'ulteriore procedura di estensione del dito.

Dopo aver effettuato la/le procedura/e di estensione del dito ed aver applicato una stecca al dito del paziente (con l'articolazione trattata 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 una serie di esercizi di flessione ed estensione del dito, varie volte al giorno, per alcuni mesi.

Malattia di Peyronie

Procedura d'iniezione

Se si desidera, può essere effettuata un'anestesia regionale (blocco penieno) o locale prima dell'iniezione di Xiapex. Negli studi clinici registrati, il 30% circa dei pazienti è stato sottoposto a blocco penieno prima dell'iniezione.

Nella placca di Peyronie, l'area da trattare va localizzata nel punto di massima concavità (o punto focale) del pene in erezione e contrassegnata con una penna chirurgica. Xiapex deve essere iniettato nella placca da trattare quando il pene è flaccido. È obbligatorio attenersi alla procedura d'iniezione descritta in dettaglio nel foglio illustrativo e nel materiale informativo per il medico.

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 medica di "follow up", da effettuarsi da 1 a 3 giorni dopo la seconda iniezione di ogni ciclo di trattamento, il medico esperto deve effettuare una procedura di modellamento sul pene flaccido per stirare e allungare la placca trattata e rotta da Xiapex. Se si desidera, prima del modellamento può essere effettuata un'anestesia locale. Indossando i guanti, il medico deve afferrare la placca o la parte indurita del pene flaccido, prossimalmente e distalmente, a circa 1 cm dal sito d'iniezione. Si deve evitare di esercitare una pressione diretta sul sito d'iniezione. La placca trattata è utilizzata come fulcro per applicare una pressione 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.

La pressione sul pene deve essere mantenuta per 30 secondi e quindi rilasciata per un periodo di riposo di 30 secondi, prima di ripetere la tecnica di modellamento del pene per un totale di 3 tentativi di modellamento di 30 secondi ciascuno.

Oltre alla procedura di modellamento della placca del pene effettuata dal medico alla visita di ogni ciclo di trattamento, ai pazienti vanno fornite istruzioni sulla tecnica idonea da utilizzare per effettuare ogni giorno il modellamento del pene in modo autonomo nelle 6 settimane successive, secondo le istruzioni dettagliate fornite nel foglio illustrativo.

Se la curvatura è inferiore a 15 gradi dopo il primo, secondo o terzo ciclo di trattamento o se il medico ritiene che un ulteriore trattamento non sia clinicamente indicato, il ciclo di trattamento successivo non deve essere effettuato.

La sicurezza di più di un trattamento completo con Xiapex nella malattia di Peyronie non è nota.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trattamento delle placche di Peyronie che coinvolgono l'uretra peniena, a causa di un potenziale rischio per questa struttura.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni allergiche

Dopo l'iniezione di Xiapex potrebbe manifestarsi una grave reazione allergica e i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per 30 minuti prima che lascino l'ospedale, in modo da controllare l'eventuale comparsa di segni o sintomi di una reazione allergica grave, per es., arrossamento o eruzione cutanea diffusi, gonfiore, sensazione di costrizione alla gola o difficoltà respiratoria. I pazienti devono essere istruiti a consultare immediatamente un medico qualora si presenti uno qualsiasi di questi segni o sintomi. Devono essere disponibili misure d'emergenza per il trattamento di potenziali reazioni allergiche.

In uno studio clinico effettuato dopo l'immissione in commercio, è stata osservata una reazione anafilattica in un paziente precedentemente esposto a Xiapex, per il trattamento della contrattura di Dupuytren, il che dimostra che dopo le iniezioni di Xiapex possono manifestarsi gravi reazioni, inclusa l'anafilassi. Alcuni pazienti con contrattura di Dupuytren hanno sviluppato anticorpi IgE contro il farmaco in quantità maggiori e titoli più elevati dopo le successive iniezioni di Xiapex.

Nella fase in doppio cieco dei tre studi clinici controllati con placebo di fase III, condotti nella contrattura di Dupuytren, sono state osservate reazioni lievi (ad es., prurito) nel 17% dei pazienti trattati con Xiapex, dopo un massimo di 3 iniezioni. L'incidenza di prurito associato a Xiapex è aumentata dopo un numero maggiore di iniezioni di Xiapex, in pazienti con contrattura di Dupuytren.

Nella fase in doppio cieco dei due studi clinici di fase III, controllati verso placebo, condotti nella malattia di Peyronie, una percentuale maggiore di pazienti trattati con Xiapex (4%) ha manifestato prurito localizzato dopo un massimo di 4 cicli di trattamento (comprendenti fino a 8 iniezioni di Xiapex), in confronto ai pazienti trattati con placebo (1%). L'incidenza di casi di prurito associati a Xiapex è stata simile dopo ogni iniezione, indipendentemente dal numero di iniezioni effettuate.

Rottura del tendine o altre gravi lesioni al dito/alla mano in cui viene effettuata l'iniezione nel trattamento della contrattura di Dupuytren

Xiapex deve essere iniettato esclusivamente nella corda di Dupuytren. Poiché Xiapex induce la lisi del collagene, bisogna fare attenzione ad evitare di iniettare il farmaco nei tendini, nervi, vasi sanguigni o altre strutture della mano che contengono collagene. L'iniezione di Xiapex in strutture che contengono collagene può danneggiarle provocando possibili lesioni permanenti, quali la rottura dei tendini o lesioni ai legamenti. Si deve prestare attenzione quando si inietta Xiapex in corde che provocano una contrattura delle articolazioni PIP, perché gli studi clinici indicano un aumento del rischio di rottura dei tendini e di lesioni dei legamenti associato al trattamento delle contratture PIP con Xiapex. Questo aspetto è particolarmente importante per le corde situate nell'articolazione PIP del mignolo. Quando si inietta il farmaco in una corda che interessa un'articolazione PIP del mignolo, l'ago non deve essere introdotto per più di 2-3 mm di profondità e a non più di 4 mm distalmente alla piega digitale palmare. I pazienti devono essere istruiti ad attenersi alle istruzioni impartite per il trattamento (vedere paragrafo 4.2) e a contattare prontamente il proprio medico qualora abbiano problemi a piegare il dito una volta scomparso il gonfiore (sintomo di rottura del tendine).

La maggior parte dei pazienti che presentano rottura o lesioni dei tendini/legamenti è stata sottoposta con successo al trattamento chirurgico. Una diagnosi precoce, una pronta valutazione e un trattamento tempestivo sono importanti, perché la rottura dei tendini e le lesioni dei legamenti possono potenzialmente ripercuotersi sulla funzione globale della mano.

I pazienti con contratture di Dupuytren che aderiscono alla cute possono presentare un rischio più elevato di lesioni cutanee dovute agli effetti farmacologici di Xiapex e alla procedura di estensione del dito sulla cute che ricopre la corda interessata dal trattamento.

Successivamente alla immissione in commercio, sono stati segnalati casi di lacerazione cutanea dopo le procedure di estensione del dito, che hanno reso necessari innesti cutanei. I segni o sintomi che potrebbero indicare gravi lesioni al dito o alla mano trattati dopo l'iniezione o la manipolazione devono essere valutati tempestivamente, perché può rendersi necessario un intervento chirurgico. In

uno studio controllato svolto successivamente alla immissione in commercio, è stata osservata una percentuale maggiore di lacerazioni cutanee dopo due iniezioni contemporanee nella stessa mano (vedere anche paragrafo 4.8).

Sono stati segnalati casi di necrosi delle dita che, in alcuni casi, hanno portato all'amputazione di alcune parti delle dita stesse. Possono avervi contribuito una riduzione preesistente della circolazione periferica (ad es. sindrome di Raynaud) e l'uso in questi pazienti di epinefrina in combinazione con anestetici locali (vedere anche paragrafo 4.8).

Sono stati segnalati casi di fratture delle falangi digitali dopo procedura di manipolazione delle dita. È necessario prestare cautela quando si effettuano procedure di estensione delle dita in pazienti con fragilità ossea, che potrebbe predisporre a fratture delle falangi digitali (ad es. in pazienti con osteopenia/osteoporosi). Dopo la manipolazione è raccomandato l'uso della diagnostica per immagini se si sviluppa deformità, dolore o aumento del gonfiore delle dita (vedere anche paragrafo 4.8).

Rottura del corpo cavernoso (frattura del pene) o altre gravi lesioni al pene, nel trattamento della malattia di Peyronie

L'iniezione di Xiapex in strutture contenenti collagene, come i corpi cavernosi del pene, può determinare danni a tali strutture e possibili lesioni come la rottura del corpo cavernoso (frattura del pene). Pertanto, Xiapex deve essere iniettato esclusivamente nella placca di Peyronie e si deve prestare attenzione a non iniettare il medicinale nell'uretra, nei nervi, nei vasi sanguigni, nei corpi cavernosi o in altre strutture del pene contenenti collagene.

La rottura del corpo cavernoso è stata segnalata come reazione avversa grave dopo l'iniezione di Xiapex in 5 pazienti su 1.044 (0,5%), negli studi clinici controllati e non controllati condotti nella malattia di Peyronie. In altri pazienti trattati con Xiapex (9 su 1.044; 0,9%), è stata osservata una combinazione di ecchimosi o ematoma penieno, improvvisa detumescenza del pene e/o un rumore o una sensazione di "scoppio" nel pene e, in questi casi, la diagnosi di rottura del corpo cavernoso non può essere esclusa.

È stato osservato anche un grave ematoma penieno, quale reazione avversa in 39 pazienti su 1.044 (3,7%), negli studi clinici controllati e non controllati condotti nella malattia di Peyronie.

I medici devono consigliare al paziente di attendere almeno 4 settimane dopo la seconda iniezione di un ciclo di trattamento prima di riprendere l'attività sessuale, prestando attenzione a che l'eventuale dolore e gonfiore siano cessati, e di prestare attenzione quando riprendono l'attività sessuale.

I segni o sintomi che potrebbero rispecchiare gravi lesioni al pene devono essere esaminati tempestivamente per valutare l'eventuale presenza di una rottura del corpo cavernoso o di un grave ematoma del pene, che potrebbero richiedere un intervento chirurgico.

Uso in pazienti con disturbi della coagulazione

Xiapex deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi della coagulazione o che assumono anticoagulanti. Nei tre studi condotti in doppio cieco, controllati con placebo, di fase III, condotti nella contrattura di Dupuytren, nel 73% dei pazienti trattati con Xiapex, sono state osservate ecchimosi o contusioni e, nel 38% dei casi, emorragia al sito di iniezione. Nei due studi di fase III in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti nella malattia di Peyronie, il 65,5% dei pazienti trattati con Xiapex ha sviluppato un ematoma del pene e il 14,5% ha sviluppato un'ecchimosi del pene. Non sono note l'efficacia e la sicurezza di Xiapex nei pazienti che assumono medicinali anticoagulanti, ad eccezione di acido acetilsalicilico fino a 150 mg/die. Non è raccomandato l'uso di Xiapex in pazienti che assumono anticoagulanti (ad eccezione di acido acetilsalicilico fino a 150 mg/die), entro 7 giorni dalla somministrazione di Xiapex.

Immunogenicità

Come con tutti i prodotti medicinali a base di proteine non umane, i pazienti potrebbero sviluppare anticorpi alla proteina terapeutica. Durante gli studi clinici, a diversi *tempi* sono stati esaminati

campioni ematici di pazienti con contrattura di Dupuytren e malattia di Peyronie per verificare la presenza di anticorpi alle componenti proteiche del prodotto medicinale (AUX-I e AUX-II).

Negli studi clinici condotti nella contrattura di Dupuytren, al giorno 30° dalla prima iniezione, sono stati rilevati anticorpi circolanti anti-AUX-I nel 92% dei pazienti e anticorpi anti-AUX-II nell'86% dei pazienti. Cinque anni dopo l'iniezione iniziale di Xiapex, rispettivamente il 92,8% e il 93,4% dei soggetti è risultato sieropositivo agli anticorpi anti-AUX-I e anti-AUX-II.

Pressoché tutti i pazienti avevano titoli positivi per gli anticorpi anti-AUX-I (97,9%) e anti-AUX-II (97,5%), 60 giorni dopo due iniezioni contemporanee.

Negli studi clinici sulla malattia di Peyronie, 6 settimane dopo il primo ciclo di trattamento con Xiapex, il 75% circa dei pazienti presentava anticorpi diretti contro AUX-I e il 55% circa dei pazienti presentava anticorpi diretti contro AUX-II. Sei settimane dopo l'ottava iniezione di Xiapex (quarto ciclo di trattamento), >99% dei pazienti trattati con Xiapex ha sviluppato titoli elevati di anticorpi diretti sia contro AUX-I che contro AUX-II. Gli anticorpi neutralizzanti sono stati studiati su un sottogruppo di 70 campioni selezionati in modo da essere rappresentativi delle risposte anticorpali con anticorpi leganti ad alto e basso titolo, alla settimana 12° di trattamento. Per ogni soggetto per il quale è stato scelto un campione della settimana 12°, i campioni corrispondenti delle settimane 6°, 18°, 24° e 52° sono stati analizzati per verificare se anch'essi fossero positivi agli anticorpi leganti. Anticorpi neutralizzanti diretti contro AUX-I o AUX-II sono stati riscontrati, rispettivamente, nel 60% e 51,8% dei pazienti esaminati. Cinque anni dopo l'iniezione iniziale di Xiapex, la maggior parte dei soggetti (>90%) è risultata sieropositiva agli anticorpi anti-AUX-I e anti-AUX-II. La sieropositività agli anticorpi neutralizzanti anti-AUX-I e anti-AUX-II è stata, inoltre, mantenuta.

Nei pazienti trattati per queste due indicazioni non è stata osservata alcuna correlazione evidente tra la frequenza di comparsa anticorpi, il titolo anticorpale o le proprietà neutralizzanti, rispetto alla risposta clinica o alle reazioni avverse.

Poiché gli enzimi di Xiapex presentano un'omologia di sequenza con le metalloproteinasi di matrice (MMP) umane, gli anticorpi antifarmaco (ADA) potrebbero teoricamente interferire con le MMP umane. Non è stato osservato alcun problema di sicurezza correlato all'inibizione delle MMP endogene, in particolare nessun evento avverso che indicasse lo sviluppo o l'esacerbazione di malattie autoimmuni o l'insorgenza di sindrome muscoloscheletrica. Benché in base ai dati di sicurezza attualmente disponibili non vi siano evidenze cliniche dello sviluppo di sindrome muscoloscheletrica, in seguito a somministrazione di Xiapex, tale evento non può essere escluso. Se tale sindrome dovesse svilupparsi, la sua insorgenza è progressiva ed è caratterizzata da uno o più dei seguenti segni e sintomi: artralgia, mialgia, rigidità articolare, rigidità delle spalle, edema delle mani, fibrosi palmare e ispessimento o formazione di noduli a livello tendineo.

Interventi chirurgici post-trattamento

Non è noto quale sia l'impatto del trattamento con Xiapex su un eventuale e successivo intervento chirurgico, qualora necessario.

Condizioni/malattie particolari del pene non esaminate in studi clinici

Non è stato studiato il trattamento con Xiapex in pazienti con placca calcificata che avrebbe potuto interferire con la tecnica d'iniezione, curvatura ventrale del pene in presenza o assenza di ipospadia, trombosi dell'arteria e/o della vena dorsale del pene, infiltrazione da parte di una massa benigna o maligna che determina una curvatura del pene, infiltrazione da parte di un agente infettivo, come nel caso del *linfogranuloma venereo*, curvatura ventrale per qualsiasi causa e isolata deformazione a clessidra del pene; pertanto, in tali pazienti, il trattamento deve essere evitato.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi clinici formali d'interazione tra Xiapex ed altri medicinali. In seguito ad iniezione di una singola dose di Xiapex non sono stati rilevati livelli apprezzabili di esposizione sistemica nei pazienti con contrattura di Dupuytren, ma solo livelli minimi e di breve durata, di esposizione sistemica a Xiapex, nei pazienti con malattia di Peyronie.

Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nell'incidenza di eventi avversi dopo trattamento con Xiapex, in base alla gravità della disfunzione erettile al basale o del contemporaneo uso di inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (*phosphodiesterase type 5*, PDE5).

Benché non vi siano prove cliniche di interazione tra antibiotici tetraciclinici e antraciclinici/antrachinolonici e i derivati dell'antrachinone e Xiapex, tali sostanze hanno mostrato *in vitro*, di inibire la degradazione del collagene mediata dalle metalloproteinasi di matrice, a concentrazioni farmacologicamente rilevanti. Pertanto, non è raccomandato l'uso di Xiapex in pazienti che hanno assunto antibiotici tetraciclinici (ad es., doxiciclina) nei 14 giorni precedenti la somministrazione di Xiapex.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e fertilità

Non esistono dati clinici relativi a donne in gravidanza trattate con Xiapex. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda fertilità, gravidanza e sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati condotti studi negli animali sullo sviluppo peri- e post-natale in quanto gli studi di farmacocinetica nell'uomo hanno mostrato che non è possibile quantificare i livelli di Xiapex nella circolazione sistemica, in seguito all'iniezione in una corda di Dupuytren (vedere paragrafo 5.1). Dopo somministrazioni ripetute, i pazienti sviluppano anticorpi antifarmaco, la cui reattività crociata con le MMP endogene coinvolte nella gravidanza e il travaglio non può essere esclusa. Non è noto il rischio potenziale per gli esseri umani durante il parto e sullo sviluppo postnatale. Pertanto, l'uso di Xiapex non è raccomandato durante la gravidanza e il trattamento deve essere rinviato a dopo il parto.

La malattia di Peyronie si manifesta esclusivamente in pazienti maschi adulti e quindi non esiste alcuna informazione specifica per un uso nelle donne. In pazienti maschi, bassi livelli di Xiapex sono risultati quantificabili nel plasma e valutabili per un massimo di 30 minuti, dopo la somministrazione di Xiapex nella placca del pene di pazienti con malattia di Peyronie (vedere paragrafo 5.2).

Allattamento

Non è noto se la collagenasi di *Clostridium histolyticum* sia escreta nel latte materno. Occorre usare cautela quando si somministra Xiapex a una donna durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Xiapex potrebbe compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari a causa del gonfiore e del dolore che potrebbero impedire l'utilizzo della mano sottoposta a trattamento nella malattia di Dupuytren. Xiapex può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari in quanto può provocare capogiri, parestesia, ipoestesia e cefalea, riportate dopo la somministrazione del farmaco. I pazienti devono essere istruiti ad evitare attività potenzialmente pericolose quali guidare veicoli o usare macchinari, finché non si sia raggiunto un buon livello di sicurezza, oppure su consiglio del medico.

4.8 Effetti indesiderati

Contrattura di Dupuytren

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più frequentemente riportati durante gli studi clinici con Xiapex (272 pazienti su 409 hanno ricevuto fino a tre singole iniezioni di Xiapex e 775 pazienti hanno ricevuto due iniezioni contemporanee nella stessa mano), riguardavano reazioni locali al sito di iniezione, quali edema periferico (localizzato al sito di iniezione), contusione (inclusa l'ecchimosi), emorragia al sito di iniezione e dolore al sito di iniezione. Le reazioni molto comuni, verificatesi nella grande maggioranza dei pazienti, e che hanno interessato il sito di iniezione, sono state per la maggior parte di gravità da lieve a moderata e in genere sono scomparse entro 1-2 settimane dalla somministrazione. Sono stati osservati eventi avversi gravi correlati al prodotto, quali rottura del tendine (6 casi), tendinite (1 caso), altre lesioni dei legamenti (2 casi) e sindrome da dolore regionale complesso (1 caso). In un paziente precedentemente trattato con Xiapex è stata segnalata una reazione anafilattica (1 caso).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono riportati gli eventi avversi in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili. Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli eventi avversi sono riportati in ordine decrescente di gravità. Gli eventi avversi tratti dal programma di studi clinici sono insorti durante gli studi di fase III in doppio cieco, controllati con placebo, sul trattamento della contrattura di Dupuytren, in pazienti adulti con corda palpabile (AUX-CC-857, AUX-CC-859) e durante gli studi clinici successivi alla immissione in commercio (AUX-CC-864, AUX-CC-867), su due iniezioni contemporanee nella stessa mano.

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni			Cellulite in sede di iniezione Linfangite	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia	Dolore linfonodale	Trombocitopenia Linfoadenite	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Reazione anafilattica	
Disturbi psichiatrici			Disorientamento Agitazione Insonnia Irritabilità Irrequietezza	
Patologie del sistema nervoso		Parestesia Ipoestesia Sensazione di bruciore Capogiri Cefalea	Sindrome da dolore regionale complesso Monoplegia Sincope vasovagale Tremore Iperestesia	
Patologie dell'occhio			Edema palpebrale	
Patologie vascolari			Ematoma Ipotensione	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Iperventilazione	
Patologie gastrointestinali		Nausea	Diarrea Vomito Dolore addominale superiore	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito Ecchimosi	Vescicole ematiche ^a Vescicole Eruzione cutanea Eritema Iperidrosi	Eruzione maculare o eritematosa Eczema Gonfiore del viso Patologie della cute come esfoliazione, lesioni, dolore, tensione, scolorimento o croste ematiche	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore agli arti	Artralgia Massa ascellare Tumefazione articolare Mialgia	Dolore della parete toracica, all'inguine, al collo o alle spalle Fastidio o rigidità muscoloscheletrica, rigidità o crepitazione articolare Fastidio all'arto Tendinite Spasmi muscolari o debolezza muscolare	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Dolorabilità mammaria Ipertrofia mammaria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico ^c Emorragia, dolore o gonfiore al sito di iniezione Dolorabilità	Dolore ascellare Infiammazione Calore, eritema, infiammazione, vescicole o prurito al sito di iniezione Gonfiore	Gonfiore localizzato Piressia Dolore Fastidio Affaticamento Sensazione di caldo Malattia simil-influenzale Reazione in sede di iniezione, malessere, irritazione, anestesia, desquamazione, nodulo o scolorimento Intolleranza al freddo delle dita trattate	
Esami diagnostici			Linfonodo palpabile Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi Aumento della temperatura corporea	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Lacerazione cutanea ^{a,b}	Rottura del tendine Traumatismo di legamento Traumatismo dell'arto Ferita aperta Deiscenza della ferita	Necrosi digitale ^d Frattura digitale ^d

- segnalato con incidenza maggiore (molto comune) nei pazienti che hanno ricevuto due iniezioni contemporanee di Xiapex nella stessa mano, in confronto ai soggetti trattati con un massimo di tre singole iniezioni negli studi registrativi di fase 3, controllati verso placebo, nella contrattura di Dupuytren.
- “lacerazione cutanea” include “lacerazione in sede di iniezione” e “lacerazione”
- “edema periferico” include “edema in sede di iniezione” ed “edema”
- vedere anche paragrafo 4.4

L'incidenza di lacerazione cutanea (29,1%) è stata maggiore nei soggetti trattati con due iniezioni contemporanee di Xiapex nello studio clinico con controllo storico AUX-CC-867, in confronto ai soggetti trattati con un massimo di tre singole iniezioni negli studi registrativi di fase 3, controllati verso placebo, nella contrattura di Dupuytren (CORD I e CORD II) (8,8%). La maggior parte delle lacerazioni cutanee si è verificata il giorno della manipolazione. Una maggiore incidenza di lacerazione cutanea potrebbe essere attribuibile a procedure di estensione del dito più energiche nei pazienti sottoposti ad anestesia della mano. Nello studio AUX-CC-867, la maggior parte dei soggetti (85%) ha ricevuto un'anestesia locale prima della procedura di estensione del dito.

Per quanto riguarda il tipo di eventi avversi segnalati, non sono state riscontrate altre differenze clinicamente rilevanti tra due iniezioni contemporanee di Xiapex nella stessa mano e un massimo di tre singole iniezioni di Xiapex (la maggior parte degli eventi avversi era cioè localizzata all'estremità trattata e con intensità da lieve a moderata).

Il profilo di sicurezza globale è stato simile, indipendentemente da quando è stata effettuata la procedura di estensione del dito dopo l'iniezione (cioè, 24 ore, 48 ore e ≥ 72 ore dopo l'iniezione), nei pazienti che hanno ricevuto due iniezioni contemporanee di Xiapex nello studio AUX-CC-867.

Malattia di Peyronie

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo è stato simile nei due studi di fase 3 condotti in doppio cieco, controllati verso placebo (832 pazienti di sesso maschile, 551 pazienti hanno ricevuto Xiapex) e in uno studio di fase 3 in aperto (189 pazienti di sesso maschile), condotto sui pazienti che in precedenza avevano ricevuto un placebo negli studi controllati. Nei due studi di fase 3 in doppio cieco, controllati verso placebo, la maggior parte delle reazioni avverse erano costituite da eventi locali a carico del pene e dell'inguine; la maggior parte di questi eventi era di entità lieve o moderata e per lo più (79%) si è risolta entro 14 giorni dopo l'iniezione. Il profilo delle reazioni avverse è stato simile dopo ogni iniezione, indipendentemente dal numero di iniezioni effettuate. Le reazioni avverse al medicinale segnalate più frequentemente ($\geq 25\%$), durante gli studi clinici controllati su Xiapex, sono state ematoma del pene, gonfiore del pene e dolore al pene. Un ematoma severo del pene, comprendente un ematoma severo alla sede d'iniezione, è stato segnalato con una frequenza “molto comune”.

Negli studi clinici controllati e non controllati, condotti con Xiapex, nella malattia di Peyronie, sono state segnalate “non comunemente”, la rottura del corpo cavernoso e altre gravi lesioni del pene (vedere paragrafo 4.4).

Un rumore di scoppio o una sensazione di scoppio nel pene, talvolta descritto come uno “scatto” o “schicco”, a volte accompagnato da detumescenza, ematoma e/o dolore, è stato segnalato in 73/551 (13,2%) pazienti trattati con Xiapex e in 1/281 (0,3%) pazienti trattati con placebo negli studi 1 e 2 combinati.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 2 sono riportate le reazioni avverse elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alle categorie di frequenza, usando le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse segnalate nel programma clinico sono quelle osservate negli studi di fase III in doppio cieco, controllati verso placebo.

Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni			Micosi cutanea Infezione Infezione delle vie aeree superiori
Patologie del sistema emolinfopoietico			Dolore linfonodale Eosinofilia Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità a farmaci Reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ritenzione di liquidi
Disturbi psichiatrici			Sogni anormali Depressione Inibizione sessuale
Patologie del sistema nervoso			Cefalea Capogiri Disgeusia Parestesia Sensazione di bruciore Iperestesia Ipoestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito
Patologie cardiache			Tachicardia
Patologie vascolari			Ematoma Ipertensione Emorragia Linfoangiopatia Tromboflebite superficiale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Tosse
Patologie gastrointestinali			Distensione dell'addome Stitichezza

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Vescicole ematiche Alterazione del colore della cute	Eritema Ulcerazione del pene Esantema eritematoso Sudorazione notturna patologia della cute, nodulo, granuloma, vescicola, irritazione o edema Disturbo della pigmentazione Iperpigmentazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore alla schiena, al pube o all'inguine Patologia dei legamenti Dolore al legamento Fastidio muscolo-scheletrico
Patologie renali e urinarie			Disuria Urgenza della minzione
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ematoma ^a , gonfiore ^b , dolore ^c o ecchimosi ^d al pene	Vescicola del pene Prurito genitale Erezione dolorosa Disfunzione erettile Dispareunia Eritema del pene	Aderenza del pene Patologia del pene Progressione della malattia di Peyronie Disfunzione sessuale Eritema scrotale Fastidio ai genitali Emorragia genitale Dolore pelvico Ridotte dimensioni del pene Trombosi della vena peniena Edema scrotale Dolore scrotale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Vesciche o prurito in sede di iniezione Edema localizzato Nodulo Dolore sovrapubico	Sensazione di caldo Reazione o alterazione del colore in sede di iniezione Piressia Gonfiore Astenia Brividi Cisti Indurimento Malattia simil-influenzale Edema Secrezione Dolorabilità
Esami diagnostici			Aumento della glicemia Aumento della pressione sistolica Aumento della temperatura corporea

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Dolore procedurale	Frattura del pene Lacerazione cutanea Ferita aperta Ematoma scrotale Lesione articolare Lesione al pene

- a Sono inclusi: ematoma nel sito di iniezione ed ematoma del pene sono stati segnalati con il termine lividura del pene o lividura in sede di iniezione, nell'87% dei pazienti.
- b Sono inclusi: tumefazione in sede di iniezione, edema del pene, tumefazione del pene, tumefazione locale, gonfiore scrotale ed edema in sede di iniezione.
- c Sono inclusi: dolore in sede di iniezione, dolore al pene e fastidio in sede di iniezione.
- d Sono inclusi: contusione, ecchimosi, emorragia del pene ed emorragia in sede di iniezione.
- * Segnalato in uno studio clinico effettuato dopo l'immissione in commercio in un paziente precedentemente esposto a Xiapex per il trattamento della contrattura di Dupuytren.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di Xiapex a dosi superiori a quelle raccomandate potrebbe essere associata ad un aumento delle reazioni locali presso il sito di iniezione. In caso di sovradosaggio, si devono avviare le necessarie misure standard di supporto e un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le affezioni del sistema muscolo-scheletrico – enzimi, codice ATC: M09AB02

Xiapex è un prodotto liofilizzato per somministrazione parenterale a base di collagenasi di *Clostridium histolyticum*, costituito da due collagenasi in un rapporto di massa ben definito. Queste due collagenasi, denominate AUX-I e AUX-II, rappresentano le due principali classi di collagenasi (Classe I e Classe II) prodotte dal *Clostridium histolyticum*. AUX-I e AUX-II sono catene polipeptidiche singole formate da circa 1.000 aminoacidi, di sequenza nota, con peso molecolare rispettivamente di 114 kDa e 113 kDa, come determinato con spettrometria di massa. I due polipeptidi sono purificati in fasi cromatografiche adatte alla separazione e all'isolamento delle proteine bioterapeutiche in modo da produrre una miscela coerente, ben caratterizzata e controllata dei due enzimi di collagenasi.

Poiché il processo di lisi del collagene successivo alla somministrazione di Xiapex è localizzato e non necessita né determina livelli sistemici quantificabili di AUX-I e AUX-II, nei soggetti non è possibile valutare l'attività farmacodinamica primaria di Xiapex e pertanto non sono stati condotti studi clinici di questo tipo.

Meccanismo d'azione

Le collagenasi sono proteinasi che idrolizzano il collagene in condizioni fisiologiche. Xiapex è costituito da una miscela di collagenasi di *Clostridium* di Classe I (AUX-I) e di Classe II (AUX-II), in un rapporto di massa ben definito. Le due classi di collagenasi hanno specificità di substrato simili, ma complementari. Entrambe le collagenasi tagliano in modo efficace il collagene interstiziale ma in siti

differenti della molecola; inoltre, preferiscono una diversa conformazione (una a tripla elica e l'altra denaturata o troncata). Queste differenze determinano la capacità delle due classi enzimatiche di scomporre il collagene in modo complementare. Le collagenasi di Classe I (α , β , γ e η), sono prodotte dal gene *colG*, attivano l'idrolisi del collagene vicino le porzioni ammino- e carbossi-terminali dei domini a tripla elica, generando dei frammenti proteolitici di grandi dimensioni. Invece, le collagenasi di Classe II (δ , ϵ e ζ), sono prodotte dal gene *colH*; i loro siti di taglio sono ubicati all'interno della molecola di collagene e generano frammenti di collagene di piccole dimensioni. Entrambe le classi di collagenasi idrolizzano rapidamente la gelatina (collagene denaturato) e i piccoli peptidi di collagene; mentre la Classe II presenta una maggiore affinità per i frammenti di collagene di piccole dimensioni. La Classe I taglia il collagene a tripla elica insolubile con una maggior affinità rispetto alla collagenasi di Classe II. Le due collagenasi agiscono insieme per produrre una maggiore attività idrolitica sul collagene stesso.

Contrattura di Dupuytren

L'iniezione di Xiapex in una corda di Dupuytren, che è composta principalmente da collagene interstiziale di tipo I e III, determina la rottura enzimatica della corda.

Malattia di Peyronie

I segni e sintomi della malattia di Peyronie sono dovuti a una placca di collagene. L'iniezione di Xiapex in una placca di Peyronie, che è composta principalmente da collagene, può determinare la rottura enzimatica della placca. Dopo la rottura della placca, la deformità della curvatura del pene e il fastidio al paziente dovuti alla malattia di Peyronie si riducono.

Efficacia e sicurezza clinica

Contrattura di Dupuytren

Per valutare l'efficacia di Xiapex 0,58 mg, sono stati eseguiti due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo: lo studio CORD I (AUX-CC-857) e lo studio CORD II (AUX-CC-859), in pazienti adulti con contrattura di Dupuytren. La popolazione degli studi in doppio cieco comprendeva 409 pazienti, di cui 272 hanno ricevuto Xiapex 0,58 mg e 137 hanno ricevuto il placebo. L'età media era di 63 anni (intervallo compreso tra 33 e 89 anni) e l'80% dei pazienti era di sesso maschile. Al momento dell'arruolamento nello studio, i pazienti presentavano: (1) una contrattura in flessione con corda palpabile in almeno un dito (diverso dal pollice), compresa tra 20 e 100 gradi in un'articolazione MP, oppure compresa tra 20 e 80 gradi in un'articolazione PIP e (2) un "test del tavolo" positivo, definito come l'incapacità di porre simultaneamente il/le dito/a interessato/e e il palmo della mano a contatto con la superficie di un tavolo. Nella corda che interessava l'articolazione primaria selezionata venivano somministrate fino a 3 iniezioni di Xiapex 0,58 mg o placebo. Se necessario, circa 24 ore dopo la somministrazione veniva effettuata una procedura di estensione del dito, per facilitare la rottura della corda. Le iniezioni venivano somministrate con un intervallo di circa 4 settimane.

L'*endpoint* primario di ciascuno studio era valutare la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione della contrattura dell'articolazione primaria selezionata (MP o PIP), fino a 5 gradi o meno rispetto al normale, circa 4 settimane dopo l'ultima iniezione in quella articolazione. Altri *endpoints* erano la riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basale del grado di contrattura, la percentuale rispetto al basale del grado di contrattura, la variazione rispetto al basale dell'intervallo di movimento, la valutazione globale del paziente circa la soddisfazione relativa al trattamento e la valutazione globale del medico sulla gravità.

Con Xiapex si è osservato un beneficio clinicamente significativo rispetto a placebo della percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'*endpoint* primario di riduzione della contrattura fino a 5 gradi in tutte le articolazioni trattate, all'incirca 4 settimane dopo l'ultima iniezione (MP più PIP, solo MP, solo PIP). Per i pazienti che hanno raggiunto una contrattura dell'articolazione selezionata di 0-5 gradi, il numero medio di iniezioni necessarie per ottenere questo risultato è stato, nei due studi clinici, pari a 1,5 per ciascuna corda. Inoltre, Xiapex ha dimostrato un beneficio clinicamente significativo rispetto al placebo nella riduzione del grado di contrattura e nell'aumento dell'intervallo di movimento rispetto

al basale, per tutte le articolazioni trattate (MP più PIP, solo MP, solo PIP) e nella valutazione globale del paziente sulla soddisfazione al trattamento.

La Tabella 3 illustra le caratteristiche demografiche e basali relative alla popolazione in studio e le Tabelle 4-5 forniscono i risultati dei principali *endpoints* di efficacia dei due studi clinici, condotti in doppio cieco, controllati con placebo CORD I (AUX-CC-857) e CORD II (AUX-CC-859).

Tabella 3.
Caratteristiche demografiche e basali
Studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo di Fase III (CORD I, CORD II)

VARIABILE	Xiapex (N=249)	Placebo (N=125)
Età (anni)		
Media	62,7	64,2
Fascia di età (anni), 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)
Genere, n (%)		
Uomini	210 (84,3)	91 (72,8)
Donne	39 (15,7)	34 (27,2)
Anamnesi familiare di malattia di Dupuytren, n (%)		
Sì	107 (43,0)	62 (49,6)
No	142 (57,0)	63 (50,4)
Valutazione della gravità, al basale, da parte del medico		
Lieve	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Moderata	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Grave	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Mancante ¹	2 (0,8 %)	-

Nota: Sono inclusi tutti i pazienti a cui è stata somministrata almeno una iniezione di farmaco nello studio in doppio cieco (Xiapex 0,58 mg o placebo).

¹Escluso dal calcolo della percentuale nella valutazione della gravità al basale, da parte del medico – è stato utilizzato l'effettivo denominatore di N=247.

Tabella 4.
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione della contrattura fino a 5° o inferiore (Ultima iniezione)

ARTICOLAZIONI PRIMARIE TRATTATE	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Tutte le articolazioni Valore p	N=203 ^c	N=103 ^c	N=45	N=21
	64,0%	6,8%	44,4%	4,8%
	<0,001	-	<0,001	-
Articolazioni MP ^a Valore p	N=133	N=69	N=20	N=11
	76,7%	7,2%	65,0%	9,1%
	<0,001	-	0,003	-

ARTICOLAZIONI PRIMARIE TRATTATE	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Tutte le articolazioni Valore p	N=203 ^c	N=103 ^c	N=45	N=21
	64,0% <0,001	6,8% -	44,4% <0,001	4,8% -
Articolazioni PIP ^b Valore p	N=70	N=34	N=25	N=10
	40,0% <0,001	5,9% -	28,0% 0,069	0,0% -

^a Articolazione metacarpofalangea; ^b Articolazione interfalangea prossimale; ^c 2 articolazioni primarie sono state escluse dall'analisi di efficacia (1 articolazione del gruppo placebo non è stata valutata e 1 articolazione del gruppo trattato con Xiapex presentava una contrattura di grado 0 al basale, prima del trattamento).

Tabella 5.
Aumento medio dell'intervallo di movimento rispetto al valore basale
(Ultima iniezione)

ARTICOLAZIONI PRIMARIE TRATTATE	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Tutte le articolazioni	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
Media al basale (DS)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Media finale (DS)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Aumento medio (DS)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
Articolazioni MP^a	N=133	N=69	N=20	N=11
Media al basale (DS)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Media finale (DS)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Aumento medio (DS)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
Articolazioni PIP^b	N=70	N=34	N=25	N=10
Media al basale (DS)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Media finale (DS)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Aumento medio (DS)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Articolazione metacarpofalangea; ^b Articolazione interfalangea prossimale; ^c 2 articolazioni primarie sono state escluse dall'analisi di efficacia (1 articolazione dal gruppo placebo non è stata valutata e 1 articolazione del gruppo trattato con Xiapex presentava una contrattura di grado 0 al basale, prima del trattamento).

Tutti i valori di p sono risultati <0,001 per tutti i confronti tra Xiapex e placebo, ad eccezione delle articolazioni PIP nello Studio CORD II che non è risultata idonea alla valutazione statistica a causa della procedura di valutazione di tipo gerarchico.

La variazione della gravità della contrattura valutata dal medico è stata riportata come “migliorata moltissimo” o “migliorata molto” nell’86% e nell’80% dei soggetti del gruppo Xiapex, rispettivamente negli studi clinici CORD I e CORD II (p<0,001), rispetto al 3% e al 5% dei soggetti del gruppo placebo. In base alla valutazione globale del paziente sulla soddisfazione al trattamento, più dell’85% dei soggetti arruolati negli studi clinici CORD I e CORD II hanno riferito di essere abbastanza soddisfatti o molto soddisfatti del trattamento con Xiapex, rispetto a circa il 30% dei pazienti trattati con placebo (p<0,001). La maggiore soddisfazione dei pazienti è stata correlata al miglioramento dell'intervallo di movimento (r=0,51, p<0,001).

Trattamento contemporaneo con due iniezioni

La contemporanea somministrazione di due iniezioni di Xiapex nelle corde di Dupuytren nella stessa mano è stata valutata nello studio clinico AUX-CC-867, uno studio multicentrico, in aperto, con controllo storico, condotto su 715 soggetti adulti (1.450 iniezioni di Xiapex), con contrattura di

Dupuytren. Le procedure di estensione del dito sono state effettuate da 24 a 72 ore circa dopo l'iniezione.

L'endpoint primario di efficacia è stata la contrattura fissa in flessione nel sottogruppo con due articolazioni trattate. Un miglioramento medio significativo (74,4%) dal valore basale al giorno 31 è stato osservato, complessivamente, nella contrattura fissa in flessione, dopo la contemporanea somministrazione di due iniezioni di 0,58 mg di Xiapex (una iniezione per articolazione), nella stessa mano, vedere Tabella 6.

Il miglioramento è stato osservato indipendentemente dal tipo di articolazione o dal dito interessato (intervallo: da 60,5% a 83,9%). Il miglioramento della contrattura fissa in flessione, in totale, è stato osservato anche indipendentemente dal momento in cui è stata praticata l'estensione del dito, cioè 24, 48 o 72 ore dopo l'iniezione, con un miglioramento medio al giorno 31, rispettivamente, del 75,2%, 74,8% e 72,4%. Un miglioramento dal valore basale è stato riscontrato anche in termini di intervallo di movimento al giorno 31, per tutti i sottogruppi con due articolazioni trattate, vedere Tabella 6.

Tabella 6.

Contrattura fissa in flessione in totale e intervallo di movimento dopo somministrazione di due iniezioni contemporanee di 0,58 mg di Xiapex nella stessa mano, popolazione MITT, studio AUX-CC-867 (primo ciclo di trattamento)

	Stesso dito, 1 MP, 1 PIP (n=350)	Dita differenti, entrambe MP (n=244)	Dita differenti, entrambe PIP (n=72)	Dita differenti, 1 MP, 1 PIP (n=58)	Totale (n=724)
FFC totale (°)					
Basale, media (DS)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Giorno 31, media (DS)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Variazione, media (DS)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
Variazione %, media (DS)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
ROM totale (°)					
Basale, media (DS)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Giorno 31, media (DS)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Variazione, media (DS)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FFC = contrattura fissa in flessione (*fixed flexion contracture*)

ROM = intervallo di movimento (*range of motion*)

Il successo clinico (riduzione della contrattura a $\leq 5^\circ$ entro 30 giorni), dopo due iniezioni contemporanee di Xiapex (una per articolazione), nella stessa mano, è stato ottenuto per la maggior parte delle articolazioni MP (64,6%), in confronto al 28,6% delle articolazioni PIP dopo una singola iniezione per articolazione interessata. Il momento in cui è stata praticata l'estensione del dito dopo l'iniezione non ha avuto alcuna influenza sulla percentuale di successo clinico, né per le articolazioni MP, né per le articolazioni PIP. Un miglioramento clinicamente significativo della funzione della mano, determinato in base al punteggio URAM (Unité Rhumatologique des Affections de la Main), è stato osservato al giorno 31 (-11,3) e al giorno 61 (-12,3).

Efficacia e sicurezza a lungo termine

È stato condotto uno studio di *follow-up* a lungo termine, non terapeutico, dall'anno 2 all'anno 5 (AUX-CC-860), per valutare la recidiva della contrattura e la sicurezza a lungo termine in soggetti che avevano ricevuto fino a 8 iniezioni singole di Xiapex 0,58 mg in un precedente studio di fase III, in aperto o in doppio cieco, con estensione in aperto. Non sono stati riscontrati nuovi segnali di sicurezza nei soggetti seguiti per 5 anni dopo l'iniezione iniziale di Xiapex, in uno studio clinico precedente. La maggior parte degli eventi avversi segnalati durante il periodo di *follow-up* a lungo termine è stata non grave, d'intensità lieve o moderata e non correlata alla somministrazione locale di Xiapex. Questi dati sono compatibili con il profilo di sicurezza a lungo termine di Xiapex e confermano il mancato riscontro di nuovi rischi di sicurezza durante il periodo di *follow-up* di 5 anni.

La recidiva è stata valutata in articolazioni trattate con successo (cioè i soggetti presentavano una riduzione della contrattura a 5 gradi o meno, alla valutazione del giorno 30, dopo l'ultima iniezione di Xiapex in uno studio precedente), ed è stata definita come aumento della contrattura articolare di almeno 20 gradi in presenza di corda palpabile, oppure come trattamento dell'articolazione con un intervento medico o chirurgico, principalmente per correggere il peggioramento di una contrattura di Dupuytren, o una di nuova insorgenza, nell'articolazione interessata. I dati sulle percentuali di recidiva a lungo termine, dopo un trattamento riuscito con Xiapex, sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7.
Percentuali di recidiva a lungo termine per le articolazioni trattate con successo con Xiapex

Intervallo di follow-up (giorni)	N (%) di articolazioni in ogni intervallo ^a	N (%) di articolazioni soggette a recidiva in ogni intervallo ^b	Recidiva nominale cumulativa per tipo di articolazione (%)		Percentuale di recidiva nominale cumulativa (%) ^c	Variazione nominale della percentuale di recidiva vs l'anno precedente (%)
			MP	PIP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1.095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1.096-1.460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1.461-1.825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1.825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Un'articolazione è stata considerata compresa in un intervallo se la durata della valutazione rientrava nell'intervallo. La durata della valutazione è iniziata il giorno della riuscita del trattamento (visita dopo l'ultima iniezione durante la quale è stato misurato per la prima volta un valore compreso tra 0 e 5 gradi). La durata della valutazione è terminata all'ultima misurazione disponibile o il giorno dell'intervento medico per le articolazioni non soggette a recidiva e il giorno della recidiva per le articolazioni soggette a recidiva.

^b Per articolazione soggetta a recidiva s'intende un'articolazione con peggioramento della contrattura di Dupuytren dovuto a corda palpabile, secondo il giudizio dello sperimentatore. Per giorno della recidiva s'intende la visita durante la quale è stata segnalata la recidiva, oppure il giorno dell'intervento se l'articolazione è stata trattata a causa di un peggioramento della contrattura di Dupuytren. Nelle articolazioni segnalate come soggette a recidiva in uno studio precedente, per giorno della recidiva s'intende la prima visita nella quale è stata misurata una contrattura in flessione fissa di 20 gradi o più dopo la segnalazione della recidiva.

^c Per percentuale nominale di recidiva s'intende il numero totale di recidive osservate prima dell'ultimo giorno dell'intervallo diviso per il numero totale di articolazioni ($\times 100$).

Ritratamento delle contratture recidivanti

Lo studio AUX-CC-862 è stato condotto in pazienti con contrattura di Dupuytren, con recidiva di contrattura, in un'articolazione trattata con successo con Xiapex, in uno studio clinico precedente. Nei soggetti ritrattati con Xiapex non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. La maggior parte degli eventi avversi era non grave, di entità lieve o moderata e correlata alla somministrazione locale di Xiapex o alla procedura di estensione del dito per facilitare la rottura della corda. L'efficacia clinica nello studio AUX-CC-862 è stata simile a quella segnalata negli studi CORD I e CORD II. Nello studio AUX-CC-862, il 64,5% delle articolazioni MP recidivanti e il 45,0% delle articolazioni PIP recidivanti ha fatto registrare un successo clinico dopo ritratamento con un massimo di tre iniezioni di Xiapex.

Nello studio di ritratamento AUX-CC-862, 150 campioni positivi per gli anticorpi anti-AUX-I e 149 campioni positivi per gli anticorpi anti-AUX-II sono stati esaminati in merito a una potenziale

reattività crociata con le MMP umane 1, 2, 3, 8 e 13. I risultati non hanno evidenziato alcuna reattività crociata con le cinque MMP studiate.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xiapex in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della contrattura di Dupuytren (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Malattia di Peyronie

L'efficacia di Xiapex è stata valutata in due studi randomizzati, condotti in doppio cieco, controllati verso placebo, denominati studio 1 (AUX-CC-803) e studio 2 (AUX-CC-804), in uomini adulti con malattia di Peyronie. La popolazione degli studi in doppio cieco comprendeva 832 pazienti di sesso maschile, di cui 551 hanno ricevuto Xiapex e 281 hanno ricevuto il placebo. L'età mediana era di 58 anni (intervallo compreso tra 23 e 84 anni). Al momento del reclutamento per lo studio, i pazienti dovevano presentare una curvatura del pene di almeno 30 gradi nella fase stabile della malattia di Peyronie. I pazienti sono stati esclusi se presentavano una curvatura ventrale, una deformazione a clessidra isolata o una placca calcificata che avrebbe potuto interferire con la tecnica d'iniezione. Al basale, nella maggior parte dei pazienti (98%), il dolore al pene non era presente o era di entità lieve.

In questi studi, i pazienti sono stati sottoposti a un massimo di 4 cicli di trattamento con Xiapex o placebo (settimane 0, 6, 12, 18) e sono stati seguiti durante un periodo di *follow-up* senza trattamento (settimane 24-52). In ogni ciclo di trattamento sono state effettuate due iniezioni di Xiapex 0,58 mg o due iniezioni di placebo a distanza di 1-3 giorni. Una procedura di modellamento del pene è stata effettuata presso il centro di studio da 1 a 3 giorni dopo la seconda iniezione del ciclo. Il ciclo di trattamento è stato ripetuto a intervalli di circa sei settimane per un massimo di tre volte, per un totale massimo di 8 iniezioni e 4 procedure di modellamento. Inoltre, i pazienti sono stati istruiti a effettuare il modellamento del pene a domicilio per sei settimane dopo ogni ciclo di trattamento.

Negli studi 1 e 2, gli endpoint co-primari sono stati:

- la variazione percentuale dal basale alla settimana 52 della curvatura del pene e
- la variazione percentuale dal basale alla settimana 52 della parte del questionario sulla malattia di Peyronie (*Peyronie's Disease Questionnaire*, PDQ) dedicata al fastidio

Il punteggio relativo al fastidio è composto dai seguenti aspetti riferiti dal paziente: preoccupazione riguardo al dolore durante l'erezione, aspetto dell'erezione e conseguenze della malattia di Peyronie sui rapporti sessuali e sulla frequenza dei rapporti sessuali.

In confronto al placebo, il trattamento con Xiapex ha migliorato in misura significativa la curvatura del pene nei pazienti con malattia di Peyronie (Tabella 9). Il miglioramento della curvatura del pene è stato numericamente simile nei pazienti con deformazione al basale compresa tra 30 e 60 gradi e in quelli con curvatura compresa tra 61 e 90 gradi.

In confronto al placebo, Xiapex ha ridotto in misura significativa il fastidio associato alla malattia di Peyronie riferito dal paziente (Tabella 10). La riduzione del punteggio nella parte riservata al fastidio è stata numericamente simile nei gruppi di pazienti stratificati per grado di curvatura al basale (da 30 a 60 gradi e da 61 a 90 gradi).

La Tabella 8 riporta le caratteristiche della malattia al basale per la popolazione in studio e le Tabelle 9-10 riportano i risultati degli endpoint co-primari di efficacia misurati nei due studi in doppio cieco controllati verso placebo AUX-CC-803 e AUX-CC-804.

Tabella 8. Caratteristiche della malattia al basale nei pazienti^a con malattia di Peyronie (Peyronie's Disease, PD)

	Studio 1		Studio 2	
	Xiapex N=277	Placebo N=140	Xiapex N=274	Placebo N=141
Età media (anni) (min-max)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Durata media della PD (anni) (min-max)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Curvatura media del pene (gradi) (min-max)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Questionario sulla malattia di Peyronie (PDQ) ^b , – punteggio medio del fastidio dovuto a PD riferito dal paziente (intervallo: 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Anamnesi di disfunzione erettile N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a I soggetti facevano parte della popolazione ITT e avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio nell'ambito dello studio 1 o 2

^b Per ogni valutazione del PDQ, i soggetti dovevano avere avuto rapporti sessuali vaginali nei 3 mesi precedenti la compilazione

^c Punteggi più elevati indicano sintomi più gravi

Tabella 9. Variazione percentuale media della curvatura del pene dal basale alla settimana 52 - Studi 1 e 2

	Studio 1		Studio 2	
	Xiapex N=199	Placebo N=104	Xiapex N=202	Placebo N=107
Media al basale (gradi)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Variazione percentuale media ^a	-35,0%	-17,8%	-33,2%	-21,8%
Differenza di trattamento (IC 95%)	-17,2% ^b (-26,7%; -7,6%)		-11,4% ^b (-19,5%; -3,3%)	

^a Variazione percentuale media, differenza di trattamento, IC 95% e valore p erano basati su un modello ANOVA con fattori per il trattamento, l'intervallo di curvatura del pene al basale e la loro interazione, utilizzando l'ultima osservazione portata a termine (*last observation carried forward*, LOCF) nella popolazione *intent to treat* modificata (mITT). La popolazione mITT è stata definita come composta da tutti i soggetti randomizzati che avevano sia una misurazione della curvatura del pene, sia una valutazione PDQ al basale e a uno o più intervalli di osservazione successivi.

^b valore p <0,01.

Tabella 10. Variazione media del punteggio relativo al fastidio nella malattia di Peyronie dal basale alla settimana 52 – Studi 1 e 2

	Studio 1		Studio 2	
	Xiapex N=199	Placebo N=104	Xiapex N=202	Placebo N=107
Media al basale	7,5	7,4	7,4	8,2
Variazione media ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Differenza di trattamento (IC 95%)	-1,2 ^b (-2,4; -0,03)		-1,1 ^b (-2,1; -0,002)	

^a Variazione media, differenza di trattamento, IC 95% e valore p basati su un modello ANOVA con fattori per il trattamento, l'intervallo di curvatura del pene al basale e la loro interazione, utilizzando l'ultima osservazione portata a termine (LOCF) nella popolazione *intent to treat* modificata (mITT). La popolazione mITT è stata definita come composta da tutti i soggetti randomizzati che avevano sia una misurazione della curvatura del pene, sia una valutazione PDQ al basale e a uno o più intervalli di osservazione successivi.

^b valore p <0.05.

Xiapex non è stato associato a una riduzione della lunghezza del pene negli studi clinici sul trattamento della malattia di Peyronie.

In uno studio di fase 3 in aperto, AUX-CC-806, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Xiapex. I criteri di inclusione ed esclusione, il protocollo di trattamento e gli endpoint co-primari di efficacia erano gli stessi degli studi cardine AUX-CC-803 e AUX-CC-804. Tuttavia, i pazienti sono stati seguiti fino a 36 settimane. Sono stati arruolati e trattati con Xiapex 189 pazienti in totale. Tutti i pazienti avevano partecipato e completato lo studio AUX-CC-803 o AUX-CC-804, nel quale avevano ricevuto un placebo.

L'età mediana dei pazienti inclusi era di 60 anni e l'intervallo era compreso tra 33 e 77 anni. La durata mediana della malattia era di 4,9 anni (intervallo compreso tra 2,0 e 27,9 anni). Il 52,9% dei pazienti presentava una disfunzione erettile e il 27,5% un trauma pregresso al pene.

Nelle tabelle 11-12 sono riportati i risultati degli endpoint co-primari di efficacia determinati nello studio di fase 3 in aperto AUX-CC-806.

Tabella 11. Variazione percentuale media della curvatura del pene dal basale alla settimana 36 (LOCF) (popolazione mITT*) – studio AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Valore al basale	
Media (DS)	46,9 (12,00)
Minimo, massimo	30; 85
Valore alla settimana 36 (LOCF)	
Media (DS)	29,9 (15,56)
Minimo, massimo	0; 80
Variazione % rispetto al basale	
Media (DS)	-36,3 (30,72)
Minimo, massimo	-100; 100
IC 95% della media**	-41,6; -30,9

*La popolazione mITT è stata definita come composta da tutti i soggetti randomizzati che avevano sia una misurazione della curvatura del pene, sia una valutazione PDQ al basale e a uno o più intervalli di osservazione successivi.

**In base all'IC 95% della media non comprendente lo zero, la variazione percentuale dal basale è stata considerata statisticamente significativa.

Tabella 12. Variazione media del punteggio relativo al fastidio nella malattia di Peyronie dal basale alla settimana 36 (LOCF) (popolazione mITT*) – studio AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Valore al basale Media (DS) Minimo, massimo	6,3 (3,60) 1; 15
Valore alla settimana 36 (LOCF) Media (DS) Minimo, massimo	3,9 (3,65) 0; 16
Variazione rispetto al basale Media (DS) Minimo, massimo IC 95% della media**	-2,4 (3,34) -12; 7 -3,0; -1,8

*La popolazione mITT è stata definita come composta da tutti i soggetti randomizzati che avevano sia una misurazione della curvatura del pene, sia una valutazione PDQ al basale e a uno o più intervalli di osservazione successivi.

**In base all'IC 95% della media non comprendente lo zero, la variazione media dal basale è stata considerata statisticamente significativa.

In un'analisi esplorativa, le partner sessuali hanno compilato due questionari alla visita di screening e alla settimana 36: il questionario PDQ per le partner sessuali (un adattamento delle voci relative al fastidio e ai sintomi psicologici nella malattia di Peyronie del questionario PDQ per gli uomini, punteggio 0-12) e il questionario *Female Sexual Function Index* (FSFI, scala 2-36, nel quale un punteggio più alto corrisponde a una migliore funzione sessuale). Complessivamente, 30 donne hanno partecipato allo studio. Al basale, il punteggio medio (DS) PDQ nelle donne è stato di 4,7 (3,61) e 2,7 (3,06) alla settimana 36, corrispondente a una variazione dal basale di -2,0. Il punteggio medio (DS) FSFI è stato di 20,56 (10,08) al basale e 26,72 (7,73) alla settimana 36, corrispondente a una variazione dal basale di 7,54.

Efficacia e sicurezza a lungo termine

È stato condotto uno studio di *follow-up* a lungo termine, non terapeutico, di fase IV (AUX-CC-810) per valutare l'efficacia e la sicurezza fino a 5 anni dopo l'iniezione di Xiapex negli studi cardine di 12 mesi, in doppio cieco, controllati con placebo, di fase III o negli studi di 9 mesi in aperto di fase III. In tutto il periodo di *follow-up* di 5 anni (Tabella 13), i soggetti hanno mostrato un miglioramento della curvatura del pene e del fastidio PDQ rispetto all'ultimo valore osservato nei precedenti studi di fase III. Non vi sono stati cambiamenti dei punteggi dell'indice internazionale della funzione erettile (*international index of erectile function*, IIEF). Durante il periodo di *follow-up* di 5 anni non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

Tabella 13: Variabili di efficacia a lungo termine – studio AUX-CC-810

	Basale^a	Riferimento^b	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Curvatura* (gradi)	N=247	N=247	N=51	N=43	N=225	N=180
Media±DS	51,8±15,04	31,0±16,10	25,8±12,99	25,2±13,31	29,1±17,21	27,0±16,13
Mediana	50,0	30,0	26,0	27,0	30,0	29,5
Minimo, massimo	30, 90	0, 81	0, 55	0, 60	0, 85	0, 70
Fastidio PDQ**	N=183	N=183	N=34	N=29	N=154	N=123
Media±DS	6,5±3,47	3,4±3,30	3,2±3,30	2,7±2,84	2,5±3,01	2,4±2,89
Mediana	6,0	2,0	2,5	1,0	1,0	1,0
Minimo, massimo	0, 15	0, 14	0, 14	0, 9	0, 12	0, 13
Funzione erettile IIEF**	N=181	N=183	N=37	N=31	N=167	N=134
Media±DS	23,2±6,47	24,9±6,12	22,9±7,70	22,9±8,13	23,3±7,54	23,6±7,48
Mediana	26,0	27,0	26,0	26,0	27,0	27,0
Minimo, massimo	2, 30	3, 30	3, 30	1, 30	3, 30	1, 30

^a Il valore basale è stato definito come l'ultima osservazione prima della prima iniezione di Xiapex nel precedente studio di fase III (AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 o AUX-CC-806)

^b Il valore di riferimento è stato definito come l'ultimo valore osservato non mancante post-basale del precedente studio di fase III (AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 o AUX-CC-806)

* Nota: 29 soggetti sono stati esclusi da questa analisi. 9 soggetti avevano ricevuto Xiapex commerciale, 2 soggetti avevano subito un impianto di pene durante lo studio non terapeutico (AUX-CC-810) e 18 soggetti avevano subito un precedente intervento chirurgico per il trattamento della malattia di Peyronie.

** Nota: 22 soggetti sono stati esclusi da questa analisi. 9 soggetti avevano ricevuto Xiapex commerciale, 1 soggetto aveva subito un impianto di pene durante lo studio non terapeutico (AUX-CC-810) e 12 soggetti avevano subito un precedente intervento chirurgico per il trattamento della malattia di Peyronie.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xiapex in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia di Peyronie (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione di una singola dose di 0,58 mg di Xiapex a 16 pazienti che presentavano contrattura di Dupuytren, oppure di due iniezioni contemporanee di 0,58 mg di Xiapex nella stessa mano, in 12 pazienti che presentavano contrattura di Dupuytren, non sono stati rilevati livelli quantificabili di Xiapex nel plasma da 5 minuti a 30 giorni dopo l'iniezione.

Dopo ognuna delle due somministrazioni intralesionali di Xiapex 0,58 mg, separate da un intervallo di 24 ore, nella placca del pene di 19 pazienti con malattia di Peyronie, i livelli plasmatici di AUX-I e AUX-II nei pazienti con livelli quantificabili (82% e 40%, rispettivamente, per AUX-I e AUX-II), sono stati minimi e di breve durata. Le concentrazioni plasmatiche massime individuali di AUX-I e AUX-II sono state, rispettivamente, <29 ng/mL e <71 ng/mL. Tutti i livelli plasmatici sono stati inferiori al limite quantificabile nei 30 minuti successivi alla somministrazione. Non vi è stato accumulo evidente dopo due iniezioni successive di Xiapex effettuate a 24 ore di distanza. Nessun

paziente ha presentato livelli plasmatici quantificabili 15 minuti dopo il modellamento della placca il giorno 3 (cioè 24 ore dopo l'iniezione 2 effettuata il giorno 2).

Distribuzione

Ad oggi non sono state riportate evidenze di tossicità sistemica negli studi clinici condotti con Xiapex, somministrato per iniezione locale nella corda di Dupuytren o nella placca di Peyronie.

Biotrasformazione

Poiché Xiapex non è un substrato del citocromo P450, né di altre vie enzimatiche che metabolizzano i farmaci, e poiché non sono previsti metaboliti attivi, non sono stati effettuati studi metabolici.

Eliminazione

Non sono stati effettuati studi di eliminazione. In seguito ad iniezione di singola dose di Xiapex, non sono stati rilevati livelli apprezzabili di esposizione sistemica nei pazienti con contrattura di Dupuytren e solo livelli di esposizione sistemica minimi e di breve durata nei pazienti con malattia di Peyronie.

Popolazioni speciali

Non è necessario alcun adattamento della dose in nessuna popolazione speciale di pazienti, inclusi pazienti anziani, pazienti con danno renale o compromissione epatica, né per diversità di genere o razza.

Popolazione pediatrica

Xiapex non è stato studiato in bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni e pertanto non sono disponibili dati di farmacocinetica in questa popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

In uno studio a dose singola o a dosi ripetute di 61 giorni (3 volte alla settimana ogni 3 settimane per 3 cicli) con somministrazione intrapeniena di collagenasi di *Clostridium histolyticum* nel cane a esposizioni inferiori o uguali alla dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/m², non vi è stata alcuna evidenza di tossicità sistemica.

Tossicità riproduttiva

Quando Xiapex è stato iniettato per via endovenosa a giorni alterni a ratti maschi e femmine, prima della coabitazione e durante l'accoppiamento e l'impianto, non sono stati osservati effetti sul ciclo estrale, sul trasferimento all'interno delle tube, sullo sviluppo dell'impianto e pre-impianto e/o sulla libido o sulla maturazione dello sperma epididimale, a dosi per via endovenosa fino a 0,13 mg/dose (circa 11 volte la dose nell'uomo su base mg/m²). Non sono stati osservati eventi avversi sullo sviluppo embrionale precoce (il che indica assenza di evidenza di teratogenicità) nei ratti. Non è stata osservata tossicità sistemica in questo studio a nessun livello di dose.

Mutagenicità

La collagenasi di *Clostridium histolyticum* non è risultata mutagena in *Salmonella typhimurium* (test di AMES) e non è risultata clastogena né nel test *in vivo* del micronucleo sul topo, né nel test di aberrazione cromosomica *in vitro* su linfociti umani.

Cancerogenicità

Non sono stati eseguiti test biologici standard a due anni su roditori con Xiapex. Pertanto il rischio carcinogenico non è noto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio

Trometamolo

Acido cloridrico 2,4% p/p (per l'aggiustamento del pH)

Solvente

Calcio cloruro diidrato

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

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.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere di Xiapex è contenuta in un flaconcino di vetro trasparente (3 mL, vetro di tipo I), con tappo in gomma, sigillo in alluminio e cappuccio rimovibili (polipropilene).

Solvente: 3 ml di soluzione sono contenuti in un flaconcino di vetro trasparente (5 ml, vetro di tipo I), con tappo in gomma, sigillo in alluminio e cappuccio rimovibile (polipropilene).

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Preparazione – Procedura di ricostituzione

Il flaconcino di Xiapex e il flaconcino di solvente per la ricostituzione devono essere conservati in frigorifero. Prima dell'uso, entrambi i flaconcini devono essere prelevati dal frigorifero e lasciati a temperatura ambiente per almeno 15 minuti e per non più di 60 minuti. Ogni flaconcino di Xiapex e di solvente sterile per la ricostituzione deve essere usato esclusivamente per una singola iniezione. Se durante una visita medica per il trattamento devono essere trattate due corde in articolazioni che

interessano la stessa mano, per ciascuna ricostituzione e iniezione devono essere usati flaconcini e siringhe distinti.

Per la ricostituzione seguire la procedura riportata, usando una tecnica asettica:

1. Contrattura di Dupuytren: verificare con esattezza il tipo di articolazione da trattare (MP o PIP), in quanto il volume di solvente necessario per la ricostituzione viene stabilito in base al tipo di articolazione (l'articolazione PIP richiede un volume inferiore di solvente per l'iniezione).
Malattia di Peyronie: si deve localizzare e contrassegnare l'area da trattare con una penna chirurgica sul pene in erezione.
2. Si deve rimuovere il tappo di plastica da entrambi i flaconcini. Pulire con un tampone imbevuto con alcool sterile il tappo di gomma e la superficie adiacente del flaconcino contenente Xiapex e il flaconcino contenente il solvente per la ricostituzione (non utilizzare altri prodotti antisettici).
3. Per la ricostituzione deve essere utilizzato esclusivamente il solvente fornito insieme al prodotto; esso contiene infatti calcio, necessario per l'attività di Xiapex. Utilizzando una siringa sterile graduata a 0,01 ml, aspirare la quantità necessaria di solvente in modo da somministrare:

Tabella 14. Volume da somministrare

Area di trattamento	Solvente necessario per la ricostituzione	Volume iniettabile necessario per una dose di Xiapex da 0,58 mg†
Articolazioni MP con contrattura di Dupuytren	0,39 ml	0,25 ml
Articolazioni PIP con contrattura di Dupuytren	0,31 ml	0,20 ml
Placca di Peyronie	0,39 ml	0,25 ml

†Notare che il volume iniettabile per la somministrazione di una dose di 0,58 mg è inferiore al volume totale di solvente utilizzato per la ricostituzione.

4. Si deve iniettare il solvente lentamente lungo le pareti del flaconcino contenente la polvere liofilizzata di Xiapex. Non si deve capovolgere il flaconcino e non si deve agitare la soluzione. Si deve far roteare lentamente la soluzione per essere certi che tutta la polvere liofilizzata si sia mescolata nella soluzione. In seguito, rimuovere e gettare la siringa e l'ago utilizzati per la ricostituzione.
5. Prima della somministrazione, si deve osservare attentamente la soluzione per verificare che non vi siano particelle e che non abbia cambiato colore. La soluzione ricostituita di Xiapex deve essere limpida. Se la soluzione contiene particelle, è opaca o ha cambiato colore, non deve essere iniettata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/671/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 febbraio 2011

Data del rinnovo più recente: 18 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svizzera

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che tutti i medici che potrebbero prescrivere/usare Xiapex siano adeguatamente addestrati alla corretta somministrazione del medicinale e che abbiano esperienza nella diagnosi e nel trattamento della contrattura di Dupuytren e della malattia di Peyronie.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in accordo con le autorità competenti negli Stati Membri, deve implementare, prima del lancio, un programma educativo per i medici atto ad assicurare le corrette modalità di iniezione per minimizzare il verificarsi di eventi avversi correlati all'iniezione e ad informare sui rischi attesi e potenziali associati con il trattamento.

Il programma educativo per i medici deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Tecnica di iniezione ed intervallo tra le dosi.
- Corretta quantità di volume necessario per la ricostituzione e per l'iniezione, differenti in caso di articolazioni metacarpofalangee (MP) e articolazioni interfalangee prossimali (PIP) per la contrattura di Dupuytren e per la placca della malattia di Peyronie.
- Riconoscimento e trattamento di severe reazioni immuno-mediate, comprese quelle anafilattiche.
- Informazioni sui rischi di sanguinamento in pazienti con disturbi della coagulazione compresi quelli con concomitante terapia anticoagulante.
- Informazioni sul rischio potenziale di reattività crociata verso le metalloproteinasi di matrice (MMP), compresi lo sviluppo della sindrome muscoloscheletrica e l'esacerbazione/l'insorgenza di malattie autoimmuni.
- Promemoria sulla necessità di segnalare gli eventi avversi, compresi quelli causati da errori medici.
- Necessità di informare il paziente sui segni e sintomi correlati con il trattamento e quando rivolgersi all'operatore sanitario.
- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo per il paziente.
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Non pertinente.