

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xiapex 0,9 mg polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene 0,9 mg de colagenasa de *clostridium histolyticum* *.

*Una formulación de dos enzimas colagenasas, cuya coexpresión y aislamiento se obtiene de la fermentación anaeróbica de una cepa de la bacteria *Clostridium histolyticum* seleccionada por sus características fenotípicas.

Excipientes con efecto conocido:

Sodio inyectado por articulación en el tratamiento de la contractura de Dupuytren:

Articulaciones metacarpofalángicas (MF): 0,9 mg.

Articulaciones interfalángicas proximales (IFP): 0,7 mg.

Sodio inyectado por placa en el tratamiento de la enfermedad de Peyronie: 0,9 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es un polvo liofilizado blanco.

El disolvente es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xiapex está indicado para:

- El tratamiento de la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presenten cuerda palpable.
- El tratamiento de hombres adultos con enfermedad de Peyronie, con una placa palpable y deformidad en la curvatura de al menos 30 grados al inicio del tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Contractura de Dupuytren

Xiapex debe administrarlo un médico adecuadamente entrenado en la correcta administración del medicamento, y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Dupuytren.

Posología

La dosis recomendada de Xiapex es de 0,58 mg por inyección en una cuerda palpable de Dupuytren. El volumen de disolvente necesario y el volumen de solución de Xiapex reconstituida que debe administrarse en la cuerda de Dupuytren es diferente en función del tipo de articulación que se va a tratar (para las instrucciones de reconstitución, ver sección 6.6, tabla 13).

- Para las cuerdas que afectan a las articulaciones MF, cada dosis se administra en un volumen de inyección de 0,25 ml.

- Para las cuerdas que afectan a las articulaciones IFP, cada dosis se administra en un volumen de inyección de 0,20 ml.

Las inyecciones en hasta dos cuerdas o dos articulaciones afectadas de la misma mano se pueden administrar siguiendo el procedimiento de inyección durante una visita de tratamiento. También se pueden inyectar dos cuerdas palpables que afecten a dos articulaciones o una cuerda palpable que afecte a dos articulaciones del mismo dedo en dos localizaciones distintas durante una visita de tratamiento. Cada inyección contiene una dosis de 0,58 mg. Si la enfermedad ha dado lugar a varias contracturas, se pueden tratar cuerdas adicionales en otras visitas de tratamiento separadas por un intervalo de aproximadamente 4 semanas.

Aproximadamente 24 - 72 horas después de la inyección, se efectuará si fuese necesario, el procedimiento de extensión del dedo para facilitar la rotura de la cuerda. Si no se logra una respuesta satisfactoria, puede repetirse la inyección y el procedimiento de extensión del dedo al cabo de aproximadamente 4 semanas. La inyección y el procedimiento de extensión del dedo se pueden realizar hasta un máximo de 3 veces por cuerda en intervalos de aproximadamente 4 semanas. La experiencia actual con Xiapex en estudios clínicos se limita a un máximo de 3 inyecciones por cuerda y a un máximo de 8 inyecciones en total.

Enfermedad de Peyronie

Debe administrar Xiapex un médico adecuadamente capacitado en la correcta administración del medicamento, y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades urológicas masculinas. No se incluyó en los estudios clínicos a pacientes con una curvatura peneana $>90^\circ$. Por lo tanto, no se puede recomendar el tratamiento en este grupo de pacientes.

Posología

La dosis recomendada de Xiapex es de 0,58 mg por inyección administrada en una placa de Peyronie. El volumen de solución de Xiapex reconstituida que se debe administrar en la placa de Peyronie es de 0,25 ml (para las instrucciones de reconstitución, ver sección 6.6, tabla 13). Si existe más de una placa, solo se debe inyectar en la placa causante de la deformidad en la curvatura.

Una tanda de tratamiento consta de un máximo de 4 ciclos de tratamiento. Cada ciclo de tratamiento consta de dos inyecciones de Xiapex y un procedimiento de modelado del pene. La segunda inyección se administra de 1 a 3 días después de la primera inyección. El procedimiento de modelado del pene se lleva a cabo de 1 a 3 días después de la segunda inyección de cada ciclo de tratamiento. El intervalo entre los ciclos de tratamiento es de seis semanas aproximadamente.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No es necesario realizar ningún ajuste de dosis, debido a la ausencia de exposición sistémica cuantificable de Xiapex en pacientes con contractura de Dupuytren, y a la mínima y breve exposición sistémica a Xiapex en pacientes con enfermedad de Peyronie. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar ningún ajuste de dosis, debido a la ausencia de exposición sistémica cuantificable en pacientes con contractura de Dupuytren, y a la mínima y breve exposición sistémica a Xiapex en pacientes con enfermedad de Peyronie.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ningún ajuste de dosis, debido a la ausencia de exposición sistémica cuantificable en pacientes con contractura de Dupuytren, y a la mínima y breve exposición sistémica a Xiapex en pacientes con enfermedad de Peyronie.

Población pediátrica

Xiapex no debe utilizarse en la población pediátrica de 0-18 años para el tratamiento de la contractura de Dupuytren.

La enfermedad de Peyronie se presenta exclusivamente en pacientes adultos varones y, por tanto, Xiapex no se debe utilizar en la población pediátrica de 0-18 años para el tratamiento de la enfermedad de Peyronie.

Forma de administración

Vía intralesional.

Xiapex se debe reconstituir utilizando el disolvente que se proporciona y empleando el volumen adecuado antes de la inyección intralesional (ver sección 6.6).

Se debe utilizar una jeringa de un solo uso con graduaciones de 0,01 ml con una aguja fija de calibre 27 y de 12 o 13 mm (no suministrada) para extraer el volumen de solución reconstituida. Quedará una pequeña cantidad de solución reconstituida en el vial.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Contractura de Dupuytren

Procedimiento de inyección

No se recomienda la administración de un anestésico local antes de la inyección de Xiapex en una cuerda de Dupuytren, ya que podría interferir en la localización del lugar adecuado para la inyección.

Se debe confirmar la articulación que se va a tratar (metacarpofalángica [MF] o interfalángica proximal [IFP]) puesto que el volumen de disolvente necesario para la reconstitución viene determinado por el tipo de articulación (la articulación IFP precisa un volumen de inyección menor). El procedimiento de inyección está detallado en el prospecto del medicamento y se debe seguir el material de entrenamiento del médico.

Se deben proporcionar a los pacientes las siguientes instrucciones:

- Deben volver a la consulta de su médico aproximadamente 24 – 72 horas después de la inyección para que examine la mano en la que se realizó la inyección y efectúe un procedimiento de extensión del dedo para romper la cuerda.
- No flexionar ni extender los dedos de la mano tratada hasta que se haya completado el procedimiento de extensión del dedo, de forma que se reduzca la extravasación de Xiapex fuera de la cuerda.
- No intentar en ningún momento romper la cuerda inyectada por sí mismo.
- Elevar la mano tratada todo lo posible hasta el día siguiente al procedimiento de extensión del dedo.

Procedimiento de extensión del dedo

En la visita de seguimiento aproximadamente 24 – 72 horas después de la inyección, se debe determinar si se ha resuelto la contractura. Si aún existe contractura de la cuerda, se realizará un procedimiento de extensión pasiva del dedo, en un intento de romper la cuerda. Durante el procedimiento de extensión del dedo se puede utilizar anestesia local, si fuera necesario. Con la muñeca del paciente en posición flexionada, se debe aplicar una presión de estiramiento moderada sobre la cuerda inyectada mediante la extensión del dedo durante aproximadamente 10 a 20 segundos. En las cuerdas que afecten a la articulación IFP, el procedimiento de extensión del dedo se debe realizar con la articulación MF en posición flexionada. Si el primer procedimiento de extensión del dedo no logra romper la cuerda, se podrá efectuar un segundo y un tercer intento a intervalos de 5 a 10 minutos. No se recomiendan más de 3 intentos de rotura de una cuerda por cada articulación afectada.

Si la cuerda no se ha roto después de 3 intentos de extensión, se podrá programar una visita de seguimiento aproximadamente 4 semanas después de la inyección. Si en la siguiente visita persiste la contractura de la cuerda, se podría realizar otra inyección y otro procedimiento de extensión del dedo. Después del procedimiento o procedimientos de extensión del dedo, y tras ajustar al paciente una férula (con la articulación tratada en posición de extensión máxima), se darán al paciente las siguientes instrucciones:

- No realizar actividades intensas con la mano tratada hasta que se le indique.
- Ponerse la férula por la noche durante un máximo de 4 meses.
- Realizar una serie de ejercicios de flexión y extensión del dedo varias veces al día durante varios meses.

Enfermedad de Peyronie

Procedimiento de inyección

Se puede administrar anestesia regional (bloqueo del pene) o anestesia tópica antes de la inyección de Xiapex, si se desea. En los estudios clínicos pivotaes, aproximadamente el 30% de los pacientes recibió bloqueo del pene antes de la inyección.

La localización del área objetivo del tratamiento en la placa de Peyronie se identifica en el punto de máxima concavidad (o punto focal) del pene en estado erecto y se marca con un rotulador quirúrgico. Xiapex se debe inyectar en la placa objetivo cuando el pene está en estado flácido. El procedimiento de inyección se detalla en el prospecto del medicamento y debe seguirse el material de entrenamiento del médico.

Procedimiento de modelado del pene

El modelado del pene ayuda a reducir la deformidad de la curvatura y a enderezar el eje del pene. En la visita de seguimiento de 1 a 3 días después de la segunda inyección de cada ciclo de tratamiento, el médico entrenado debe llevar a cabo un procedimiento de modelado del pene con el pene flácido para estirar y alargar la placa tratada que Xiapex ha alterado. Se puede administrar anestesia local antes del modelado si se desea. Con guantes puestos, el médico debe sujetar la placa o la parte con induración con el pene flácido a aproximadamente 1 cm proximal y distal del lugar de la inyección. Se debe evitar aplicar presión directamente en el lugar de la inyección. La placa objetivo se utiliza como punto de referencia para, con ambas manos, aplicar firmemente una presión constante para alargar y estirar la placa. El objetivo es crear gradualmente una flexión opuesta a la curvatura del pene del paciente, estirando hasta un punto de resistencia moderada.

Se debe mantener la presión sobre el pene durante 30 segundos, después relajarla con un periodo de descanso de 30 segundos, antes de repetir la técnica de modelado del pene realizando en total 3 intentos de modelado separados entre sí 30 segundos.

Además del procedimiento de modelado del pene en la consulta, se deben proporcionar instrucciones a los pacientes sobre la técnica apropiada para realizar ellos mismos actividades de modelado del pene cada día en su domicilio. Estas actividades las realizarán durante el periodo de 6 semanas después de la visita para modelado de la placa del pene por el médico en cada ciclo de tratamiento, de acuerdo con las instrucciones detalladas facilitadas en el prospecto.

Si la deformidad de la curvatura es inferior a 15 grados después del primer, segundo o tercer ciclo de tratamiento, o si el médico determina que no está indicado clínicamente realizar más tratamientos, entonces no se deben administrar los siguientes ciclos de tratamiento.

No hay datos de seguridad para más de una tanda de tratamiento de Xiapex para tratar la enfermedad de Peyronie.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tratamiento de placas de Peyronie que afectan a la uretra del pene, debido al riesgo potencial para esta estructura.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones alérgicas

Después de la inyección de Xiapex se puede presentar una reacción alérgica severa, y se debe observar a los pacientes durante 30 minutos antes de abandonar la consulta con el fin de detectar cualquier signo o síntoma de reacción alérgica grave, p. ej. enrojecimiento o erupción generalizada, hinchazón, opresión de la garganta o dificultad para respirar. Se debe indicar a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si experimentan cualquiera de estos signos o síntomas. Debe haber medicamentos de urgencia disponibles para el tratamiento de posibles reacciones alérgicas.

Se notificó una reacción anafiláctica en un estudio clínico posterior a la comercialización en un paciente que ya había estado expuesto a Xiapex para el tratamiento de la contractura de Dupuytren, lo que demuestra que pueden ocurrir reacciones severas, incluida la anafilaxia, después de recibir inyecciones de Xiapex. Algunos pacientes con contractura de Dupuytren presentaron anticuerpos IgE contra el fármaco en mayores proporciones y con títulos más elevados con sucesivas inyecciones de Xiapex.

En el periodo doble ciego de los tres estudios clínicos fase 3 controlados con placebo para la contractura de Dupuytren, el 17% de los pacientes tratados con Xiapex presentaron reacciones leves (por ejemplo, prurito) después de recibir hasta 3 inyecciones. La incidencia de prurito asociado a Xiapex aumentó después de administrar más inyecciones de Xiapex en pacientes con contractura de Dupuytren.

En el periodo doble ciego de los dos estudios clínicos fase 3 controlados con placebo para la enfermedad de Peyronie, una mayor proporción de pacientes tratados con Xiapex (4%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (1%) presentaron prurito localizado después de recibir hasta 4 ciclos de tratamiento (con hasta 8 inyecciones de Xiapex). La incidencia de prurito asociado a Xiapex fue similar después de cada inyección con independencia del número de inyecciones administradas.

Rotura de tendón u otra lesión grave en el dedo o la mano tratada con la contractura de Dupuytren

Xiapex únicamente ha de inyectarse en la cuerda de Dupuytren. Puesto que Xiapex actúa provocando la lisis del colágeno, se debe tener cuidado para evitar inyectarlo en tendones, nervios, vasos sanguíneos u otras estructuras de la mano que contengan colágeno. La inyección de Xiapex en estructuras con colágeno puede dañarlas, con la posibilidad de ocasionar lesiones permanentes como rotura de tendón o lesiones de ligamentos. Se debe tener cuidado al inyectar Xiapex en las cuerdas que contraen las articulaciones IFP, ya que los estudios clínicos indican un mayor riesgo de rotura de tendón y lesión en ligamento asociado al tratamiento de las contracturas de IFP con Xiapex. Esto tiene especial importancia para las cuerdas situadas en la articulación IFP del quinto dedo. Al realizar una inyección en una cuerda que afecte a la articulación IFP del quinto dedo, no se debe insertar la aguja a más de 2 o 3 mm de profundidad ni a más de 4 mm distales respecto al pliegue digital palmar. Se debe indicar a los pacientes que cumplan las instrucciones de tratamiento (ver sección 4.2) y que contacten inmediatamente con el médico si tienen problemas para doblar el dedo después de haber remitido la inflamación (síntomas de rotura de tendón).

La mayoría de los pacientes que experimentan rotura o lesión de tendón/ligamento se han sometido después con éxito a su reparación quirúrgica. El diagnóstico precoz y la rápida evaluación y tratamiento son importantes porque la rotura de tendón/lesión en ligamento puede afectar a la función global de la mano.

Los pacientes con contracturas de Dupuytren adheridas a la piel podrían presentar un mayor riesgo de lesiones cutáneas como resultado del efecto farmacológico de Xiapex y del procedimiento de extensión del dedo sobre la piel que cubre la cuerda objeto del tratamiento.

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de laceración cutánea que requirieron injertos de piel tras los procedimientos de extensión del dedo. Los signos o síntomas que puedan reflejar lesiones graves del dedo/mano tratado después de la inyección o manipulación se deben evaluar con rapidez porque puede ser necesaria una intervención quirúrgica. En un estudio controlado posterior a la comercialización se ha observado una tasa más elevada de laceración cutánea tras dos inyecciones concurrentes en la misma mano (ver también sección 4.8).

Ruptura del cuerpo (fractura del pene) u otra lesión grave en el pene durante el tratamiento de la enfermedad de Peyronie

La inyección de Xiapex en estructuras que contienen colágeno, como los cuerpos cavernosos del pene, puede causar daños a dichas estructuras y posibles lesiones, como la ruptura del cuerpo (fractura del pene). Por lo tanto, Xiapex solo se debe inyectar en la placa de Peyronie, teniendo cuidado de evitar inyectarlo en la uretra, los nervios, los vasos sanguíneos, los cuerpos cavernosos u otras estructuras que contienen colágeno del pene.

Se notificó ruptura del cuerpo como reacción adversa grave después de la inyección de Xiapex en 5 de 1.044 pacientes (0,5%) durante los estudios clínicos controlados y no controlados realizados para la enfermedad de Peyronie. En otros pacientes tratados con Xiapex (9 de 1.044; 0,9%) se notificó una combinación de equimosis o hematoma del pene, detumescencia peneana o sonido o sensación “de chasquido” repentina; y en estos casos no se puede descartar un diagnóstico de ruptura del cuerpo.

En los estudios clínicos controlados y no controlados realizados para la enfermedad de Peyronie también se notificó hematoma severo del pene como reacción adversa en 39 de 1.044 pacientes (3,7%).

Los signos o síntomas que pueden ser indicativos de una lesión grave del pene se deben evaluar de inmediato con el fin de valorar la ruptura del cuerpo o el hematoma severo del pene, que pueden requerir intervención quirúrgica.

Uso en pacientes con trastornos de coagulación

Xiapex debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos de coagulación y en los tratados con anticoagulantes. En los tres estudios de fase 3, doble ciego y controlado con placebo para la contractura de Dupuytren, el 73% de los pacientes tratados con Xiapex notificaron equimosis o contusión, y el 38% notificaron hemorragia en el lugar de inyección. En los dos estudios de fase 3, doble ciego y controlado con placebo para la enfermedad de Peyronie, el 65,5% de los pacientes tratados con Xiapex presentó hematoma en el pene y el 14,5% equimosis en el pene. Se desconoce la eficacia y la seguridad de Xiapex en los pacientes tratados con cualquier otro medicamento anticoagulante que no fuera ácido acetilsalicílico 150 mg al día antes de la administración de Xiapex. No se recomienda utilizar Xiapex en pacientes que hayan recibido anticoagulantes en los 7 días previos a la administración de una inyección de Xiapex (con la excepción de una dosis máxima de 150 mg de ácido acetilsalicílico al día).

Inmunogenicidad

Como con cualquier medicamento proteínico no humano, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a la proteína terapéutica. Durante los estudios clínicos, se tomaron muestras de sangre de pacientes con contractura de Dupuytren y enfermedad de Peyronie en diversos momentos del estudio para valorar anticuerpos frente a los componentes proteínicos del medicamento (AUX-I y AUX-II).

En los estudios clínicos para la contractura de Dupuytren, a los 30 días de la primera inyección, se habían detectado anticuerpos circulantes frente a AUX-I en el 92% de los pacientes y frente a AUX-II en el 86% de los pacientes. A los cinco años de la inyección inicial de Xiapex, el 92,8% de los sujetos eran seropositivos para anti-AUX-I y el 93,4% para anti-AUX-II.

Prácticamente todos los pacientes tenían títulos positivos de anticuerpos frente a AUX-I (97,9%) y frente a AUX-II (97,5%) 60 días después de aplicar dos inyecciones simultáneas.

En los estudios clínicos para la enfermedad de Peyronie, a las 6 semanas del primer ciclo de tratamiento con Xiapex, aproximadamente el 75% de los pacientes tenía anticuerpos frente a AUX-I y aproximadamente el 55% de los pacientes tenía anticuerpos frente a AUX-II. Seis semanas después de la octava inyección de Xiapex (cuarto ciclo de tratamiento) más del 99% de los pacientes tratados con Xiapex presentó títulos elevados de anticuerpos, tanto para AUX-I como para AUX-II. Se analizaron los anticuerpos neutralizantes en un subgrupo de 70 muestras seleccionadas para que fueran representativas de respuestas de unión a anticuerpos de título alto y bajo en la 12.^a semana de tratamiento. En cada sujeto para el que se seleccionó una muestra de la 12.^a semana, se analizaron las muestras correspondientes de la 6.^a, 18.^a, 24.^a y 52.^a semanas para comprobar si también eran positivas en cuanto a unión a anticuerpos. Se detectaron anticuerpos neutralizantes de AUX-I o AUX-II en el 60% y el 51,8% de los pacientes analizados, respectivamente.

En los pacientes tratados para estas dos indicaciones no se observó ninguna correlación aparente entre la frecuencia de anticuerpos, los títulos de anticuerpos o el estado de neutralización y la respuesta clínica o las reacciones adversas.

Puesto que las enzimas de Xiapex presentan cierta homología de secuencia con las metaloproteinasas de la matriz (MMP) humanas, en teoría, los anticuerpos anti-medicamento podrían causar interferencias con las MMP humanas. No se han observado problemas de seguridad relacionados con la inhibición de MMP endógenas; en concreto, no se han observado acontecimientos adversos que indiquen la aparición o exacerbación de enfermedades autoinmunes ni el desarrollo de síndrome musculoesquelético (SME). Aunque los datos de seguridad actuales no muestran evidencia clínica del desarrollo de un síndrome musculoesquelético tras la administración de Xiapex, no puede excluirse la posibilidad de que aparezca. En caso de que se desarrollase este síndrome, aparecería de forma progresiva, caracterizándose por la presencia de uno o más de los siguientes signos y síntomas: artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez del hombro, edema de mano, fibrosis palmar y engrosamiento o formación de nódulos en los tendones.

Intervención quirúrgica postratamiento

Se desconoce el efecto del tratamiento con Xiapex sobre una intervención quirúrgica posterior, si ésta fuera necesaria.

Afecciones/enfermedades específicas del pene no estudiadas en los estudios clínicos

No se ha estudiado el tratamiento con Xiapex de pacientes con una placa calcificada que pudiera interferir con la técnica de inyección, encordamiento congénito en presencia o ausencia de hipospadias, trombosis de la arteria o de la vena dorsal del pene, infiltración de masa benigna o maligna que dé lugar a curvatura del pene, infiltración de un agente infeccioso como en el *lymphogranuloma venereum*, curvatura ventral por cualquier causa y deformidad aislada “en reloj de arena” del pene, por lo que se debe evitar tratar a estos pacientes.

La seguridad de Xiapex a largo plazo en la enfermedad de Peyronie no está completamente caracterizada.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios convencionales de interacción de Xiapex con otros medicamentos. No existe una exposición sistémica cuantificable tras una inyección única de Xiapex en pacientes con contractura de Dupuytren, y solamente una mínima y breve exposición sistémica a Xiapex en pacientes con enfermedad de Peyronie.

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la incidencia de reacciones adversas tras el tratamiento con Xiapex, considerando la gravedad de la disfunción eréctil basal ni del uso concomitante de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IFD5).

Aunque no hay indicios clínicos de una interacción entre tetracicl, antibióticos antraciclínicos/antraquinolónicos, derivados de antraquinonas y Xiapex, estos derivados, a concentraciones farmacológicamente relevantes, han demostrado inhibir *in vitro* la degradación del colágeno mediada por las metaloproteinasas de la matriz. Por tanto, no se recomienda utilizar Xiapex en pacientes que hayan sido tratados con antibióticos tetraciclínicos (por ejemplo, doxiciclina) en los 14 días previos a recibir una inyección de Xiapex.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y fertilidad

No hay datos clínicos sobre exposición a Xiapex en embarazos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad, embarazo o desarrollo embrionario/fetal (ver sección 5.3). No se han realizado estudios sobre el parto o el desarrollo posnatal en animales, ya que los estudios de farmacocinética humana muestran que los niveles de Xiapex no son cuantificables en la circulación sistémica tras una inyección en un cuerda de Dupuytren (ver sección 5.1). Los pacientes desarrollan anticuerpos frente al medicamento tras la administración repetida, no pudiéndose excluir una reacción cruzada entre dichos anticuerpos y las MMP endógenas que intervienen en el embarazo y en el parto. No se conoce el riesgo potencial para los seres humanos en el parto y el desarrollo posnatal. Por tanto, no se recomienda utilizar Xiapex durante el embarazo, debiendo posponerse el tratamiento hasta después del embarazo.

La enfermedad de Peyronie se presenta exclusivamente en pacientes adultos varones, por lo que no existe información relevante sobre el uso en mujeres. Se cuantificaron niveles reducidos de Xiapex en el plasma de los pacientes varones evaluables hasta 30 minutos después de la administración de Xiapex en la placa del pene en pacientes con enfermedad de Peyronie (ver sección 5.2).

Lactancia

Se desconoce si la colagenasa de *clostridium histolyticum* se excreta en la leche materna en seres humanos. Se debe tener precaución cuando se administre Xiapex a mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Xiapex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría ser importante debido a que la hinchazón y el dolor podrían dificultar el uso de la mano tratada en la enfermedad de Dupuytren. También podrían ejercer una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas el mareo, las parestesias, la hipoestesia y la cefalea que se han notificado tras la inyección de Xiapex. Se debe indicar a los pacientes que eviten realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir y utilizar máquinas, hasta que sea seguro hacerlas o su médico se lo indique.

4.8 Reacciones adversas

Contractura de Dupuytren

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos de Xiapex (272 de 409 pacientes recibieron hasta tres inyecciones individuales de Xiapex y 775 pacientes recibieron dos inyecciones simultáneas en la misma mano) fueron reacciones locales en el lugar de inyección, como edema periférico (localizado en el lugar de inyección), contusión (incluida equimosis), hemorragia en la zona de inyección y dolor en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección fueron muy frecuentes, presentándose en la gran mayoría de los pacientes, siendo mayoritariamente de intensidad leve a moderada y remitiendo generalmente en un plazo de 1-2 semanas después de la inyección. Se notificaron reacciones adversas graves de rotura de tendón (6 casos), tendinitis (1 caso), otras lesiones de ligamento (2 casos) y síndrome de dolor regional complejo (1 caso) relacionadas con el medicamento. Se notificó una reacción anafiláctica en un paciente tratado previamente con Xiapex (1 caso).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se recogen las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y categorías de frecuencia, de acuerdo al siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas notificadas en el programa clínico son las que se presentaron en los estudios de fase 3, doble ciego y controlado con placebo para el tratamiento de la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presenten cuerda palpable (AUX-CC-857, AUX-CC-859) y en los estudios clínicos posteriores a la comercialización (AUX-CC-864, AUX-CC-867) para dos inyecciones simultáneas en la misma mano.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones			Celulitis en la zona de inyección Linfangitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	Dolor en ganglio linfático	Trombocitopenia Linfadenitis
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad Reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos			Desorientación Agitación Insomnio Irritabilidad Inquietud
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias Hipoestesia Sensación de ardor Mareo Cefalea	Síndrome de dolor regional complejo Monoplejía Síncope vasovagal Temblor Hiperestesia
Trastornos oculares			Edema palpebral
Trastornos vasculares			Hematoma Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea Hiperventilación
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Diarrea Vómitos Dolor en la zona superior del abdomen
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Equimosis	Ampolla con sangre ^a Ampolla Erupción Eritema Hiperhidrosis	Erupción eritematosa o erupción macular Eczema Hinchazón de la cara Trastornos de la piel, como exfoliación, lesiones, dolor, tirantez, cambio de color o costra

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en una extremidad	Artralgia Masa axilar Hinchazón articular Mialgia	Dolor de la pared torácica, de ingle, cuello u hombro Molestia o rigidez musculoesquelética, rigidez o crepitación de las articulaciones Molestias en las extremidades Tendinitis Espasmos o debilidad muscular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Dolor mamario a la palpación Hipertrofia mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico ^c Hemorragia, dolor o hinchazón en el lugar de la inyección Dolor a la palpación	Dolor axilar Inflamación Calor, eritema, inflamación, vesículas o prurito en el lugar de la inyección Hinchazón	Hinchazón local Pirexia Dolor Molestia Fatiga Sensación de calor Enfermedad de tipo gripal Reacción, malestar, irritación, anestesia, descamación, nódulo o cambio de color en el lugar de la inyección Intolerancia al frío en los dedos tratados
Exploraciones complementarias			Ganglio linfático palpable Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Temperatura corporal elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Laceración cutánea ^{a,b}	Ruptura tendinosa Lesión en ligamento Lesión de la extremidad Herida abierta Dehiscencia de herida

a. notificada con una mayor incidencia (muy frecuente) en pacientes que recibieron dos inyecciones simultáneas de Xiapex en la misma mano que en los sujetos tratados con hasta tres inyecciones individuales en los estudios pivotaes de fase 3 controlados con placebo sobre contractura de Dupuytren.

b. “laceración cutánea” incluye “laceración en el lugar de inyección” y “laceración”

c. “edema periférico” incluye “edema en el lugar de inyección” y “edema”

La incidencia de laceración cutánea (29,1%) fue mayor en los sujetos tratados con dos inyecciones simultáneas de Xiapex en el estudio clínico con controles históricos AUX-CC-867 que en los sujetos tratados con hasta tres inyecciones individuales en los estudios pivotaes de fase 3 controlados con placebo sobre contractura de Dupuytren (CORD I y CORD II) (8,8%). La mayor parte de las laceraciones cutáneas tuvieron lugar el día de la manipulación. La mayor incidencia de laceración cutánea se podría atribuir a unos procedimientos de extensión de los dedos más enérgicos en los pacientes después de que recibieran anestesia en la mano. En el estudio AUX-CC-867, la mayoría (85%) de los sujetos recibieron anestesia local antes del procedimiento de extensión de los dedos. No hubo ninguna otra diferencia clínicamente relevante entre dos inyecciones simultáneas de Xiapex en la misma mano y hasta tres inyecciones individuales de Xiapex con respecto al tipo de

acontecimientos adversos notificados (esto es, la mayor parte de los acontecimientos adversos se localizaban en la extremidad tratada y fueron de intensidad leve a moderada).

El perfil general de seguridad fue similar, con independencia del momento de realización del procedimiento de extensión de los dedos tras las inyecciones (es decir, 24 horas, 48 horas y ≥ 72 horas después de las inyecciones) en los pacientes que recibieron dos inyecciones simultáneas de Xiapex en el estudio AUX-CC-867.

Enfermedad de Peyronie

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global fue similar en los dos estudios de fase 3, doble ciego y controlados con placebo (832 pacientes varones y 551 pacientes recibieron Xiapex) y en un estudio de fase 3 abierto (189 pacientes varones) de pacientes que habían recibido previamente un placebo en los estudios controlados. En los dos estudios de fase 3, doble ciego y controlados con placebo, la mayor parte de las reacciones adversas fueron acontecimientos locales en el pene y la ingle, y la mayor parte de estos acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, que además se resolvieron en su mayoría (79%) en un plazo de 14 días tras la inyección. El perfil de reacciones adversas fue similar después de cada inyección, con independencia del número de inyecciones administradas. Las reacciones adversas al medicamento notificadas con más frecuencia ($\geq 25\%$) durante los estudios clínicos controlados de Xiapex fueron hematoma del pene, hinchazón del pene y dolor de pene. Se notificó hematoma severo del pene, incluyendo hematoma severo en el lugar de la inyección, de forma muy frecuente.

En los estudios clínicos controlados y no controlados de Xiapex para la enfermedad de Peyronie, se notificaron ruptura del cuerpo y otras lesiones graves del pene con poca frecuencia (ver sección 4.4).

En los estudios 1 y 2 combinados, se notificó un sonido o sensación de chasquido en el pene, a veces descrito como un “ruido seco” o “estallido”, algunas veces acompañado por detumescencia, hematoma y/o dolor en 73/551 (13,2%) pacientes tratados con Xiapex y en 1/281 (0,3%) pacientes tratados con placebo.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se recogen las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y categorías de frecuencia, de acuerdo al siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas notificadas en el programa clínico son las que se presentaron en los estudios de fase 3, doble ciego y controlado con placebo.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones			Infección fúngica de la piel Infección Infección de las vías respiratorias altas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Dolor en ganglio linfático Eosinofilia Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Retención de líquidos

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos			Sueños anormales Depresión Inhibición sexual
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea Mareo Disgeusia Parestesia Sensación de ardor Hiperestesia Hipoestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos
Trastornos cardíacos			Taquicardia
Trastornos vasculares			Hematoma Hipertensión Hemorragia Linfangiopatía Tromboflebitis superficial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos
Trastornos gastrointestinales			Distensión abdominal Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Ampolla con sangre Cambio de color de la piel	Eritema Ulceración en el pene Erupción eritematosa Sudoración nocturna Trastorno, nódulo, granuloma, ampolla, irritación o edema cutáneo Trastorno de pigmentación Hiperpigmentación cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda, púbico o de la ingle Trastorno de ligamento Dolor en ligamento Molestia musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios			Disuria Necesidad urgente de orinar
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hematoma ^a , hinchazón ^b , dolor ^c o equimosis ^d del pene	Ampolla en el pene Prurito genital Erección dolorosa Disfunción eréctil Dispareunia Eritema en el pene	Adhesión peneana Trastorno peneano Progresión de la enfermedad de Peyronie Disfunción sexual Eritema escrotal Molestia genital Hemorragia genital Dolor pélvico Reducción de tamaño del pene

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
			Trombosis de la vena del pene Edema escrotal Dolor escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Vesículas o prurito en el lugar de la inyección Edema localizado Nódulo Dolor suprapúbico	Sensación de calor Reacción o cambio de color en el lugar de la inyección Pirexia Hinchazón Astenia Escalofríos Quiste Induración Enfermedad de tipo gripal Edema Emisión de secreción Dolor a la palpación
Exploraciones complementarias			Glucemia elevada Presión sanguínea sistólica elevada Temperatura corporal elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento		Dolor debido al procedimiento	Fractura peneana Laceración cutánea Herida abierta Hematoma escrotal Lesión articular Lesión de pene

- a Incluye: el hematoma en el lugar de la inyección y el hematoma del pene fueron notificados con el término literal de hematoma en el pene o hematoma en el lugar de la inyección el 87% de los pacientes.
- b Incluye: hinchazón en el lugar de la inyección, edema del pene, hinchazón del pene, hinchazón local, hinchazón escrotal y edema en el lugar de la inyección.
- c Incluye: dolor en el lugar de la inyección, dolor peneano, e incomodidad en el lugar de la inyección.
- d Incluye: contusión, equimosis, hemorragia en el pene y hemorragias en el lugar de la inyección.
- * notificado en un estudio clínico posterior a la comercialización en un paciente que había estado expuesto anteriormente a Xiapex para el tratamiento de la contractura de Dupuytren.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

Cabe esperar que la administración de Xiapex a dosis mayores de las recomendadas se acompañe de un aumento de reacciones locales en el lugar de inyección. En caso de sobredosis se deberá proporcionar tratamiento sintomático y medidas de apoyo habituales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para desordenes del sistema musculoesquelético – Enzimas, código ATC: M09AB02

Xiapex es un producto liofilizado para administración parenteral que contiene colagenasa de *Clostridium histolyticum*, y que a su vez se compone de dos colagenasas en un cociente de masa concreto. Estas colagenasas, denominadas AUX-I y AUX-II, son representativas de las dos clases principales de colagenasas (clase I y clase II) producidas por *Clostridium histolyticum*. AUX-I y AUX-II son polipéptidos monocatenarios formados por aproximadamente 1.000 aminoácidos de secuencia conocida, con un peso molecular, determinado mediante espectrometría de masas, de 114 kDa y 113 kDa respectivamente. Los dos polipéptidos se purifican mediante etapas de cromatografía convencionales para la separación y el aislamiento de proteínas bioterapéuticas a fin de obtener una mezcla uniforme, bien caracterizada y controlada de dos enzimas colagenasas.

Puesto que la lisis de colágeno posterior a la administración de Xiapex es un proceso localizado y que no precisa ni produce niveles sistémicos cuantificables de AUX-I y AUX-II, no se puede evaluar la actividad farmacodinámica principal de Xiapex en los sujetos y, por tanto, estos estudios no se han realizado.

Mecanismo de acción

Las colagenasas son proteinasas que hidrolizan colágeno en condiciones fisiológicas. Xiapex se compone de una mezcla de colagenasas de clase I (AUX-I) y de clase II (AUX-II) en un cociente de masa concreto. Las dos clases de colagenasas presentan una especificidad similar y a la vez complementaria por el sustrato. Ambas colagenasas escinden eficazmente el colágeno intersticial, pero en diferentes lugares de la molécula; además, muestran preferencia por diferentes conformaciones (triple hélice frente a desnaturalizada o escindida). Estas diferencias explican la capacidad de las dos clases de enzimas para digerir el colágeno de forma complementaria. Las colagenasas de clase I (á, â, ã y ç) son productos del gen *colG*, inician la hidrólisis del colágeno cerca de los extremos amino y carboxilo de los dominios de la triple hélice, y generan fragmentos proteolíticos grandes. En cambio, las colagenasas de clase II (δ, ε y ζ,) son productos del gen *colH*, sus lugares de escisión iniciales se sitúan en el interior de la molécula de colágeno y generan fragmentos de colágeno más pequeños. Ambas clases de colagenasas hidrolizan fácilmente la gelatina (colágeno desnaturalizado) y pequeños péptidos de colágeno, mientras que las de clase II presentan una mayor afinidad por fragmentos de colágeno pequeños. Las colagenasas de clase I escinden colágeno de triple hélice insoluble con una mayor afinidad que las de clase II. Juntas, estas colagenasas actúan para lograr una amplia actividad hidrolítica sobre el colágeno.

Contractura de Dupuytren

La inyección de Xiapex en una cuerda de Dupuytren, que se compone principalmente de colágeno intersticial de tipos I y III, ocasiona una rotura enzimática de la cuerda.

Enfermedad de Peyronie

Los signos y síntomas de la enfermedad de Peyronie están causados por una placa de colágeno. La inyección de Xiapex en una placa de Peyronie, que consta en su mayor parte de colágeno, puede ocasionar la rotura enzimática de la placa. Después de la rotura de la placa, la deformidad de la curvatura del pene y el malestar que causa al paciente la enfermedad de Peyronie se reducen.

Eficacia clínica y seguridad

Contractura de Dupuytren

Se evaluó la eficacia de Xiapex 0,58 mg en dos estudios pivotaes, CORD I (AUX-CC-857) y CORD II (AUX-CC-859), aleatorizados, doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos con contractura de Dupuytren. La población del estudio doble ciego comprendía 409 pacientes, de los cuales 272 recibieron Xiapex 0,58 mg y 137 recibieron placebo. La media de edad fue de 63 años

(intervalo de 33 a 89 años) y el 80% de los pacientes eran varones. Para la inclusión en los estudios clínicos, los pacientes presentaban: (1) contractura de flexión en al menos un dedo, por cuerda palpable de Dupuytren (distinto del pulgar), de 20° a 100° en articulaciones MF o de 20° a 80° en articulaciones IFP, y (2) una “prueba de la mesa” positiva, es decir, incapacidad de apoyar por completo simultáneamente el dedo o dedos afectados y la palma de la mano contra la superficie de una mesa. La cuerda que afectaba a una articulación principal elegida recibió un máximo de 3 inyecciones de 0,58 mg de Xiapex o placebo. Si se consideraba necesario, se practicaba un procedimiento de extensión del dedo aproximadamente 24 horas después de la inyección para facilitar la rotura de la cuerda. El intervalo de separación entre inyecciones fue de unas 4 semanas.

La variable primaria de los estudios clínicos fue evaluar la proporción de pacientes que alcanzaban una reducción de la contractura en la articulación primaria seleccionada (MF o IFP) hasta 5° o menos, 4 semanas después de la última inyección en esa articulación. Otras variables estudiadas fueron: reducción $\geq 50\%$ del grado de contractura respecto al basal, porcentaje de cambio del grado de contractura respecto al valor basal, cambio respecto al valor basal en el grado de movilidad, evaluación global del grado de satisfacción del sujeto respecto al tratamiento y evaluación global del clínico respecto a la gravedad.

Xiapex demostró un beneficio clínicamente significativo en comparación con placebo en la proporción de pacientes que alcanzaron la variable primaria de reducción de la contractura en todas las articulaciones tratadas hasta 5° o menos, 4 semanas después de la última inyección (MF más IFP, MF solamente, IFP solamente). En los pacientes que alcanzaron una reducción en la contractura de la articulación primaria seleccionada hasta 5° o menos, fue necesaria una media de 1,5 inyecciones en los dos estudios. Xiapex también demostró un beneficio clínicamente significativo en comparación con placebo en la reducción del grado de contractura y en el aumento del grado de movilidad respecto al valor basal en todas las articulaciones tratadas (MF más IFP, MF solamente, IFP solamente), así como en la evaluación global del grado de satisfacción del sujeto respecto al tratamiento.

La tabla 3 muestra las características demográficas y basales de la población de estudio, mientras que las tablas 4-5 presentan los resultados de las principales variables de eficacia determinadas en los dos estudios doble ciego y controlado con placebo, CORD I (AUX-CC-857) y CORD II (AUX-CC-859).

Tabla 3.
Características demográficas y basales
Estudios fase 3, doble ciego, controlado con placebo (CORD I, CORD II)

VARIABLE	Xiapex (N = 249)	Placebo (N = 125)
Edad (años)		
Media	62,7	64,2
Rango de edad (años), 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)
Sexo, n (%)		
Masculino	210 (84,3)	91 (72,8)
Femenino	39 (15,7)	34 (27,2)
Antecedentes familiares de enfermedad de Dupuytren, n (%)		
Sí	107 (43,0)	62 (49,6)
No	142 (57,0)	63 (50,4)
Puntuación de severidad por el médico en el momento basal		
Leve	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Moderada	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)

Severa	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Omitida ¹	2 (0,8 %)	-

Nota: Se incluye a todos los pacientes que recibieron durante la fase de doble ciego al menos una inyección del fármaco a estudio (Xiapex 0,58 mg o placebo).

¹ No se ha utilizado para calcular el porcentaje de puntuación del médico en relación a la severidad en el momento basal; para dicho cálculo se utilizó el denominador real de N = 247.

Tabla 4.
Porcentaje de pacientes que lograron una reducción de la contractura hasta 5° o menos (Última inyección)

ARTICULACIONES PRIMARIAS TRATADAS	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Todas las articulaciones	N = 203^c	N = 103^c	N = 45	N = 21
Valor de p	64,0 % <0,001	6,8 % -	44,4 % <0,001	4,8 % -
Articulaciones MF^a	N = 133	N = 69	N = 20	N = 11
Valor de p	76,7 % <0,001	7,2 % -	65,0 % 0,003	9,1 % -
Articulaciones IFP^b	N = 70	N = 34	N = 25	N = 10
Valor de p	40,0 % <0,001	5,9 % -	28,0 % 0,069	0,0 % -

^a Articulación metacarpofalángica; ^b Articulación interfalángica proximal;

^c Se excluyeron dos articulaciones primarias del análisis de eficacia (no se evaluó una articulación del grupo de placebo y una articulación del grupo tratado con Xiapex que presentaba una contractura basal de 0 grados antes del tratamiento).

Tabla 5.
Aumento medio del grado de movilidad respecto al valor basal (Última inyección)

ARTICULACIONES PRIMARIAS TRATADAS	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Todas las articulaciones	N = 203^c	N = 103^c	N = 45	N = 21
Media basal (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Media final (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Aumento medio (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
Articulaciones MF^a	N = 133	N = 69	N = 20	N = 11
Media basal (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Media final (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Aumento medio (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
Articulaciones IFP^b	N = 70	N = 34	N = 25	N = 10
Media basal (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Media final (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Aumento medio (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

ARTICULACIONES PRIMARIAS TRATADAS	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo

^a Articulación metacarpofalángica; ^b Articulación interfalángica proximal; ^c Se excluyeron dos articulaciones primarias del análisis de eficacia (no se evaluó una articulación del grupo de placebo y una articulación del grupo tratado con Xiapex presentaba una contractura basal de 0 grados antes del tratamiento).

Todos los valores de $p < 0,001$ para todas las comparaciones entre Xiapex y placebo, excepto para las articulaciones IFP del estudio CORD II, que no eran aptas para el análisis estadístico debido a un procedimiento de examen jerárquico.

La puntuación por el médico del cambio en la severidad de la contractura fue de muchísima mejoría o mucha mejoría en el 86% y el 80% de los sujetos del grupo de Xiapex en comparación con el 3% y el 5% de los sujetos del grupo de placebo de los estudios CORD I y CORD II, respectivamente ($p < 0,001$). De acuerdo a la evaluación global del grado de satisfacción del sujeto respecto al tratamiento, más del 85% de los sujetos de los estudios CORD I y CORD II refirieron estar bastante satisfechos o muy satisfechos con su tratamiento con Xiapex comparado con aproximadamente el 30% de los sujetos tratados con placebo ($p < 0,001$). Una mayor satisfacción del paciente se relacionó con una mejoría en el grado de movilidad ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Tratamiento con dos inyecciones simultáneas

La administración de dos inyecciones simultáneas de Xiapex en cuerdas de Dupuytren de la misma mano fue evaluada en el estudio clínico AUX-CC-867, un estudio multicéntrico abierto con controles históricos en 715 sujetos adultos (1.450 inyecciones de Xiapex) con contractura de Dupuytren. Los procedimientos de extensión de los dedos fueron realizados aproximadamente 24 a 72 horas después de las inyecciones.

La variable primaria de eficacia fue la contractura de flexión fija en el subgrupo del par articular tratado. Se observó una mejoría media significativa (74,4%) desde el inicio hasta el día 31 en la contractura de flexión fija en general después de la administración de dos inyecciones simultáneas de Xiapex 0,58 mg (una inyección por articulación) en la misma mano, ver tabla 6.

La mejoría se observó con independencia del tipo de articulación o afectación del dedo (intervalo: 60,5% a 83,9%). También se observó mejoría de la contractura de flexión fija total con independencia del tiempo transcurrido hasta la extensión de los dedos, 24, 48 o 72 horas después de las inyecciones, con una mejoría media el día 31 del 75,2%, 74,8% y 72,4%, respectivamente. El día 31 también se evidenció una mejoría con respecto al inicio en el grado de movilidad en todos los subgrupos de pares articulares tratados, ver tabla 6.

Tabla 6.
Contractura de flexión fija total y grado de movilidad después de la administración de dos inyecciones simultáneas de Xiapex 0,58 mg en la misma mano, población mITT, estudio AUX-CC-867 (primer ciclo de tratamiento)

	Mismo dedo, 1 MF, 1 IFP (n=350)	Diferentes dedos, Ambos MF (n=244)	Diferentes dedos, Ambos IFP (n=72)	Diferentes dedos, 1 MF, 1 IFP (n=58)	Total (n=724)
CFF total (°)					
Basal, media (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Día 31, media (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Cambio, media (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% de cambio, media (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
GDM total (°)					
Basal, media (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Día 31, media (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Cambio, media (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

CFF = contractura de flexión fija

GDM = grado de movilidad

Se alcanzó el éxito clínico (una reducción de la contractura a $\leq 5^\circ$ en un plazo de 30 días) después de dos inyecciones simultáneas de Xiapex (una por articulación) en la misma mano para la mayor parte de las articulaciones MF (64,6%) en comparación con el 28,6% de las articulaciones IFP después de administrar una sola inyección por articulación afectada. El tiempo transcurrido hasta la extensión de los dedos después de las inyecciones no tuvo ningún efecto sobre la tasa de éxito clínico para las articulaciones MF o IFP. Se observó una mejoría clínicamente importante en la función de la mano determinada por la puntuación de la URAM (*Unité Rhumatologique des Affections de la Main*) en el día 31 (-11,3) y en el día 61 (-12,3).

Eficacia y seguridad a largo plazo

Se emprendió un estudio de seguimiento a largo plazo, sin tratamiento, del 2º al 5º año (AUX-CC-860) para evaluar la recurrencia de la contractura y la seguridad a largo plazo en los sujetos que habían recibido hasta 8 inyecciones únicas de Xiapex 0,58 mg en un estudio previo de fase 3, abierto o doble ciego, con fase de extensión abierta. En los sujetos sometidos a seguimiento durante 5 años tras recibir la inyección inicial de Xiapex en un estudio clínico previo, no se identificaron nuevas señales de seguridad. La mayoría de los acontecimientos adversos notificados durante el periodo de seguimiento a largo plazo no eran graves, eran de intensidad leve o moderada y no guardaban relación con la administración local de Xiapex. Estos datos respaldan el perfil de seguridad a largo plazo de Xiapex, confirmando que no se identificaron nuevos riesgos de seguridad durante el periodo de seguimiento de 5 años.

La recurrencia se evaluó en las articulaciones tratadas con éxito (esto es, en los sujetos que experimentaron una reducción de la contractura hasta 5° o menos en la evaluación del día 30 después de la última inyección de Xiapex en un estudio previo) y se definió como un aumento de la contractura de al menos 20° en presencia de una cuerda palpable o como cuando la articulación fue sometida a una intervención médica o quirúrgica principalmente para corregir un empeoramiento o una nueva contractura de Dupuytren en dicha articulación. Los datos de las tasas de recurrencia a largo plazo después del tratamiento exitoso con XIAPEX se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7.
Tasas de recurrencia a largo plazo en las articulaciones tratadas exitosamente con XIAPEX

Intervalo de seguimiento (días)	N.º (%) de articulaciones en cada intervalo ^a	N.º (%) de articulaciones recurrentes en cada intervalo ^b	Recurrencia nominal acumulada según el tipo de articulación (%)		Tasa de recurrencia nominal acumulada (%) ^c	Cambio nominal en la tasa de recurrencia frente al año anterior (%)
			MF	IFP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1096-1460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1461-1825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Una articulación se consideraba dentro de un intervalo si toda la duración de la evaluación entraba dentro de ese intervalo. La duración de la evaluación comenzaba el día del éxito (visita después de la última inyección en la que se registró por primera vez la medida de 0° a 5°). La duración de la evaluación finalizaba en la última medida disponible o en el día de la intervención médica en las articulaciones sin recurrencia y en el día de la recurrencia en las articulaciones con recurrencia.

^b Una articulación con recurrencia era una articulación valorada por el investigador como una articulación con empeoramiento de la contractura de Dupuytren debido a una cuerda palpable. El día de la recurrencia era la visita en la que se notificaba la recurrencia o el día de la intervención, si la articulación era tratada por un empeoramiento de la contractura de Dupuytren. En las articulaciones notificadas como recurrentes en un estudio previo, el día de la recurrencia era la primera visita con una medida de contractura de flexión fija de 20° o superior después de la notificación de la recurrencia.

^c La tasa nominal de recurrencia era el número total de recurrencias ocurridas antes del último día del intervalo dividido por el número total de articulaciones ($\times 100$).

Retratamiento de contracturas recurrentes

Se ha llevado a cabo el estudio AUX-CC-862 en pacientes con contractura de Dupuytren que presentaron recurrencia de contractura en una articulación tratada eficazmente con Xiapex en un estudio clínico anterior. No se identificó ninguna señal de seguridad nueva entre los sujetos tratados nuevamente con Xiapex. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de poca gravedad, de intensidad leve o moderada y estaban relacionadas con la administración local de Xiapex o con el procedimiento de extensión del dedo para facilitar la rotura de la cuerda. La eficacia clínica en el estudio AUX-CC-862 fue similar a la notificada para los estudios CORD I y CORD II. En el estudio AUX-CC-862, el 64,5% de las articulaciones MF recurrentes y el 45,0% de las articulaciones IFP recurrentes consiguieron buenos resultados clínicos después del retratamiento con hasta tres inyecciones de Xiapex.

En el estudio de retratamiento AUX-CC-862, se analizaron 150 muestras positivas de anticuerpos anti-AUX-I y 149 muestras positivas de anticuerpos anti-AUX-II para evaluar la reactividad cruzada potencial con las MMP1, 2, 3, 8 y 13 humanas. Los resultados no mostraron reactividad cruzada con ninguna de las MMP estudiadas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Xiapex en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la contractura de Dupuytren (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Enfermedad de Peyronie

Se evaluó la eficacia de Xiapex en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlado con placebo, el estudio 1 (AUX-CC-803) y el estudio 2 (AUX-CC-804), en varones adultos con la enfermedad de Peyronie. La población del estudio doble ciego comprendía 832 pacientes varones de los cuales 551 recibieron Xiapex y 281 recibieron placebo. La mediana de edad era de 58 años (intervalo de 23 a 84 años). Al incorporarse al estudio los pacientes debían haber tenido deformidad de la curvatura del pene de al menos 30 grados en la fase estable de la enfermedad de Peyronie. Se excluía a los pacientes si tenían una deformidad de curvatura ventral, una deformidad “en reloj de arena” aislada o una placa calcificada que podría haber interferido con la técnica de inyección. Al inicio, no había presencia de dolor en el pene o era leve en la mayor parte (98%) de los pacientes.

En estos estudios los pacientes recibieron hasta 4 ciclos de tratamiento con Xiapex o placebo (semanas 0, 6, 12 y 18) y se les sometió a seguimiento durante un periodo sin tratamiento (de la semana 24 a la 52). En cada ciclo de tratamiento se administraron dos inyecciones de Xiapex 0,58 mg o dos inyecciones de placebo con un intervalo de 1 a 3 días. Se llevó a cabo un procedimiento de modelado del pene en los pacientes en el centro del estudio de 1 a 3 días después de la segunda inyección del ciclo. El ciclo de tratamiento se repitió a intervalos aproximados de seis semanas hasta tres veces adicionales, con un máximo de 8 procedimientos de inyección en total y de 4 procedimientos de modelado en total. Además, se indicó a los pacientes que realizaran el modelado del pene en su domicilio durante seis semanas después de cada ciclo de tratamiento.

En los estudios 1 y 2 las variables coprincipales de valoración fueron:

- el cambio porcentual desde la situación inicial a la semana 52 en la deformidad de curvatura del pene y
- el cambio desde la situación inicial a la semana 52 en el cuestionario de malestar de la enfermedad de Peyronie (PDQ)

La puntuación del cuestionario del malestar es una combinación de los siguientes puntos referidos por los pacientes: preocupación por el dolor durante la erección, el aspecto de la erección y el impacto de la enfermedad de Peyronie sobre el coito y la frecuencia del coito.

El tratamiento con Xiapex mejoró significativamente la deformidad de curvatura del pene en los pacientes con enfermedad de Peyronie en comparación con el placebo (tabla 9). La mejora en la deformidad de curvatura fue numéricamente semejante en los pacientes con una deformidad basal de 30 a 60 grados y en los que tenían una deformidad de la curvatura de 61 a 90 grados.

Xiapex redujo significativamente el malestar asociado a la enfermedad de Peyronie referido por los pacientes en comparación con el placebo (tabla 10). La reducción en la puntuación del cuestionario de malestar fué numéricamente semejante en los grupos de pacientes estratificados según el grado de deformidad de la curvatura al inicio (30 a 60 grados y 61 a 90 grados).

En la tabla 8 se muestran las características basales de la enfermedad para la población del estudio, mientras que en las tablas 9 - 10 se presentan los resultados de las variables coprincipales de valoración de la eficacia determinadas en los dos estudios doble ciego y controlado con placebo AUX-CC-803 y AUX-CC-804.

Tabla 8. Características basales de la enfermedad en pacientes^a con enfermedad de Peyronie (EP)

	Estudio 1		Estudio 2	
	XIAPEX N=277	Placebo N=140	XIAPEX N=274	Placebo N=141
Media de edad (años) (mín-máx)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Duración media de EP (años) (mín-máx)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Deformidad media de la curvatura del pene (grados) (mín-máx)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Cuestionario de la Enfermedad de Peyronie (PDQ) ^b , – Puntuación media del cuestionario de malestar por EP referida por los pacientes (intervalo: 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Antecedentes de disfunción eréctil N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Los sujetos eran de la población ITT y recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio en el estudio 1 o 2.

^b Cada evaluación del PDQ requería que los sujetos hubieran practicado el coito vaginal en los 3 meses anteriores a la cumplimentación.

^c Puntuaciones más altas representan síntomas peores.

Tabla 9. Cambio medio porcentual en la deformidad de la curvatura del pene desde la situación inicial a la 52.^a semana: estudios 1 y 2

	Estudio 1		Estudio 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Media al inicio (grados)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Cambio medio porcentual ^a	-35,0%	-17,8%	-33,2%	-21,8%
Diferencia entre tratamientos (IC 95%)	-17,2% ^b (-26,7%, -7,6%)		-11,4% ^b (-19,5%, -3,3%)	

^a El cambio medio porcentual, la diferencia entre tratamientos, IC 95%, y el valor de p se basaron en un modelo ANOVA con factores para el tratamiento, estrato de curvatura del pene al inicio y su interacción, y utilizando la última observación arrastrada (LOCF) en la población por intención de tratar modificada (mITT). La población mITT se definió como todos los sujetos aleatorizados que tenían tanto una medida de la deformidad de la curvatura del pene como una evaluación de PDQ al inicio y en uno o más momentos posteriores.

^b Valor de p < 0,01

Tabla 10. Cambio medio en la puntuación del cuestionario de malestar por la enfermedad de Peyronie desde la situación inicial a la 52.^a semana: estudios 1 y 2

	Estudio 1		Estudio 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Media al inicio	7,5	7,4	7,4	8,2
Cambio medio ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Diferencia entre tratamientos (IC 95%)	-1,2 ^b (-2,4, -0,03)		-1,1 ^b (-2,1, -0,002)	

^a El cambio medio, la diferencia entre tratamientos, IC 95%, y el valor de p se basaron todos en un modelo ANOVA con factores para el tratamiento, estrato de curvatura del pene al inicio, y su interacción y utilizando la última observación arrastrada (LOCF) en la población por intención de tratar modificada (mITT). La población mITT se definió como todos los sujetos aleatorizados que tenían tanto una cuantificación de la deformidad de la curvatura del pene como una evaluación de PDQ al inicio y en uno o más momentos posteriores.

^b Valor de p < 0,05

Xiapex no se asoció a un acortamiento de la longitud del pene en los estudios clínicos sobre el tratamiento de la enfermedad de Peyronie.

En un estudio de fase 3 abierto, AUX-CC-806, se evaluó la seguridad y la eficacia de Xiapex. Los criterios de inclusión y de exclusión del estudio, así como el calendario de tratamiento y las variables coprincipales de la eficacia, fueron iguales a los utilizados en los estudios pivotaes AUX-CC-803 y AUX-CC-804. No obstante, los pacientes fueron objeto de seguimiento durante un máximo de 36 semanas. Se incluyó en el estudio y se trató con Xiapex a un total de 189 pacientes. Todos los pacientes habían participado en los estudios AUX-CC-803 o AUX-CC-804 y habían completado dichos estudios, en los que habían recibido un placebo.

La mediana de la edad de los pacientes incluidos era de 60 años, con un intervalo entre 33 y 77 años. La mediana de la duración de la enfermedad era de 4,9 años (intervalo 2,0 a 27,9 años). Se notificó disfunción eréctil en el 52,9% de los pacientes y el 27,5% notificó traumatismos previos en el pene.

En las tablas 11-12 se presentan los resultados de las variables coprincipales de la eficacia determinadas en el estudio de fase 3 abierto AUX-CC-806.

Tabla 11. Cambio medio porcentual en la deformidad de la curvatura del pene desde la situación inicial a la 36.^a semana (LOCF) (población mITT*): estudio AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Valor inicial Media (SD) Mín, Máx	46,9 (12,00) 30, 85
Valor en la 36. ^a semana (LOCF) Media (SD) Mín, Máx	29,9 (15,56) 0, 80
Cambio porcentual con respecto al valor inicial Media (SD) Mín, Máx IC 95% de la media **	-36,3 (30,72) -100, 100 -41,6, -30,9

*La población mITT se definió como todos los sujetos aleatorizados que tenían tanto una medida de la deformidad de la curvatura del pene como una evaluación de PDQ al inicio y en uno o más momentos posteriores.

**Dado que el IC 95% de la media no incluía el valor cero, el cambio porcentual con respecto a la situación inicial se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 12. Cambio medio en la puntuación de malestar de la enfermedad de Peyronie desde la situación inicial a la 36.^a semana (LOCF) (población mITT*): estudio AUX-CC-806

	Xiapex N=126
Valor inicial Media (SD) Mín, Máx	6,3 (3,60) 1, 15
Valor en la 36. ^a semana (LOCF) Media (SD) Mín, Máx	3,9 (3,65) 0, 16
Cambio con respecto al valor inicial Media (SD) Mín, Máx IC 95% de la media **	-2,4 (3,34) -12, 7 -3,0, -1,8

*La población mITT se definió como todos los sujetos aleatorizados que tenían tanto una medida de la deformidad de la curvatura del pene como una evaluación de PDQ al inicio y en uno o más momentos posteriores.

**Dado que el IC 95% de la media no incluía el valor cero, el cambio medio con respecto a la situación inicial se consideró estadísticamente significativo.

Como análisis exploratorio, las parejas sexuales femeninas contestaron dos cuestionarios en la visita de selección y en la 36.^a semana: el PDQ para parejas sexuales femeninas (una adaptación de los dominios de síntomas psicológicos y de malestar de la enfermedad de Peyronie del PDQ para los varones, puntuación de 0 a 12) y el Índice de función sexual femenina (FSFI, escala de 2 a 36, en la que una puntuación más alta representa una función sexual mejor). En el estudio participaron un total de 30 parejas femeninas. La media (SD) de la puntuación del PDQ femenino fue de 4,7 (3,61) al inicio y de 2,7 (3,06) en la 36.^a semana, lo que supone un cambio con respecto al valor inicial de -2,0. La media (SD) de la puntuación del FSFI fue de 20,56 (10,08) al inicio y de 26,72 (7,73) en la 36.^a semana, con un cambio con respecto al valor inicial de 7,54.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Xiapex en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Peyronie (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de o bien una dosis única de 0,58 mg de Xiapex a 16 pacientes con contractura de Dupuytren, o bien dos inyecciones simultáneas de 0,58 mg de Xiapex en la misma mano en 12 pacientes con contractura de Dupuytren, no se detectaron niveles cuantificables de Xiapex en plasma entre los 5 minutos y los 30 días después de la inyección.

Tras cada una de las dos administraciones intralesionales, separadas entre sí 24 horas, de Xiapex 0,58 mg en la placa del pene de 19 pacientes con enfermedad de Peyronie, los niveles plasmáticos de AUX-I y AUX-II en los pacientes con niveles cuantificables (82% y 40% para AUX-I y AUX-II respectivamente) fueron mínimos y breves. Las concentraciones máximas individuales en plasma de AUX-I y AUX-II fueron de <29 ng/ml y <71 ng/ml, respectivamente. Todos los niveles plasmáticos se encontraban por debajo de los límites de cuantificación en el plazo de 30 minutos después de la dosificación. No se encontraron pruebas de acumulación después de dos inyecciones secuenciales de Xiapex administradas con un intervalo de 24 horas. Ningún paciente mostraba niveles cuantificables en plasma a los 15 minutos después del modelado de la placa el 3.º día (es decir, 24 horas después de la 2.ª inyección en el 2.º día).

Distribución

Hasta la fecha, no ha habido indicios de toxicidad sistémica en los estudios clínicos realizados con Xiapex, administrado mediante una inyección localizada en la cuerda de Dupuytren o en la placa de Peyronie.

Biotransformación

Puesto que Xiapex no es un sustrato del citocromo P450 u otras vías enzimáticas metabolizadoras de medicamentos, y puesto que no se prevén metabolitos activos, no se han realizado estudios de metabolismo.

Eliminación

No se han realizado estudios formales de eliminación. No existe una exposición sistémica cuantificable tras una inyección única de Xiapex en pacientes con contractura de Dupuytren, y solamente una mínima y breve exposición sistémica a Xiapex en pacientes con enfermedad de Peyronie.

Poblaciones especiales

No es necesario realizar ajustes de dosis en ninguna población especial de pacientes, ej. pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal o hepática, según sexo o raza.

Población pediátrica

No se ha estudiado Xiapex en niños y adolescentes de 0-18 años de edad, por lo que no se dispone de datos farmacocinéticos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

En un estudio de dosis única o de dosis repetidas de 61 días (3 veces a la semana cada 3 semanas durante 3 ciclos) con administración intrapeneana de colagenasa de *clostridium histolyticum* en perros con exposiciones inferiores o iguales a la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m², no hubo ninguna evidencia de toxicidad sistémica.

Toxicidad relacionada con la reproducción

Cuando se administró Xiapex a dosis de hasta 0,13 mg/dosis (aproximadamente 11 veces la dosis humana expresada en mg/m²) por vía intravenosa, en días alternos, a ratas macho y hembra antes de la cohabitación y a lo largo del apareamiento y la implantación, no se observaron efectos sobre el ciclo estral, el transporte tubárico, la implantación o el desarrollo preimplantación, ni tampoco sobre la libido o la maduración de los espermatozoides en el epidídimo. No hubo reacciones adversas en el desarrollo embrionario temprano (lo que indica que no hubo indicios de teratogenia) en la rata. En este estudio, no se observó toxicidad sistémica con ningún nivel de dosis.

Mutagénesis

La colagenasa de *clostridium histolyticum* no fue mutagénica en *Salmonella typhimurium* (test de AMES) y no fue clastógena en el estudio de micronúcleos de ratón *in vivo* ni en el estudio de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos.

Carcinogénesis

No se han realizado bioestudios estándar de dos años en roedores con Xiapex. Por tanto, se desconoce el riesgo carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Sacarosa

Trometamol

Ácido clorhídrico al 2,4%, p/p (para ajuste de pH)

Disolvente

Cloruro de calcio dihidrato

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Después de la reconstitución, se recomienda su uso inmediato. Xiapex una vez reconstituido puede conservarse a temperatura ambiente (20°C-25°C) durante un máximo de una hora o refrigerado a una temperatura de 2°C-8°C durante un máximo de 4 horas antes de su administración. Si se encuentra refrigerada, se debe dejar que la solución reconstituida vuelva a temperatura ambiente (20°C-25°C) durante aproximadamente 15 minutos antes de su uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Xiapex polvo se suministra en un vial de vidrio transparente (3 ml, vidrio de tipo I) con tapón de goma, cápsula de aluminio y tapa de plástico (polipropileno) flip-off.

Disolvente: 3 ml de solución suministrada en un vial de vidrio transparente (5 ml, vidrio de tipo I) con tapón de goma, cápsula de aluminio y tapa de plástico (polipropileno) flip-off.

Envase con 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso y manipulación

Preparación - Procedimiento de reconstitución

El vial de Xiapex y el vial de disolvente para solución inyectable para reconstitución deben estar en nevera. Antes de su uso, el vial con Xiapex y el vial con el disolvente para solución para reconstitución deben retirarse de la nevera y dejarse a temperatura ambiente durante un mínimo de 15 minutos y un máximo de 60 minutos. Cada vial de Xiapex y de disolvente estéril para reconstitución se debe usar solamente para una única inyección. Si fuera preciso tratar dos cuerdas de articulaciones afectadas de la misma mano en una misma visita de tratamiento, se deben usar viales y jeringas separados para cada reconstitución e inyección.

Empleando una técnica aséptica, se deberá seguir el siguiente procedimiento para la reconstitución:

1. Contractura de Dupuytren: se debe confirmar la articulación que se va a tratar (MF o IFP), ya que el volumen de disolvente necesario para la reconstitución viene determinado por el tipo de articulación (la articulación IFP precisa un menor volumen de inyección).
Enfermedad de Peyronie: se debe identificar el área a tratar y marcarla con un rotulador quirúrgico en el pene erecto.
2. Se deben retirar las tapas de plástico de ambos viales. Se debe limpiar con alcohol estéril (no deben utilizarse otros antisépticos) el tapón de goma y la superficie circundante del vial de Xiapex y del vial con el disolvente para la reconstitución.
3. Únicamente se debe utilizar el disolvente para reconstitución suministrado; contiene calcio, que es necesario para la actividad de Xiapex. Con una jeringa estéril calibrada con graduaciones de 0,01 ml, se debe extraer la cantidad adecuada de disolvente suministrado, siendo ésta:

Tabla 13. Volúmenes necesarios para la administración

Área a tratar	Disolvente necesario para la reconstitución	Volumen de inyección para administrar la dosis de Xiapex 0,58 mg†
Articulaciones MF de Dupuytren	0,39 ml	0,25 ml
Articulaciones IFP de Dupuytren	0,31 ml	0,20 ml
Placa de Peyronie	0,39 ml	0,25 ml

†Nótese que el volumen de inyección para administrar una dosis de 0,58 mg es menor que el volumen total de disolvente utilizado para la reconstitución.

4. El disolvente se debe inyectar lentamente en los lados del vial que contiene el polvo liofilizado de Xiapex. No se debe dar la vuelta ni agitar el vial que contiene la solución. La solución se debe remover lentamente con movimientos circulares para asegurar que se disuelve todo el polvo liofilizado. La jeringa y la aguja utilizadas para la reconstitución se deben retirar y desechar posteriormente.
5. La solución se debe inspeccionar visualmente en busca de partículas y color antes de la administración. La solución reconstituida de Xiapex debe ser transparente. Si la solución contiene partículas, está turbia o coloreada, no se debe inyectar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/671/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 febrero 2011
Fecha de la última renovación: 18 enero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Auxilium Pharmaceuticals, LLC
102 Witmer Road, Horsham, PA 19044.
Estados Unidos

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Suiza

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá asegurar que todos los médicos que se espera que puedan prescribir/utilizar Xiapex, son adecuadamente entrenados en la correcta administración del medicamento, y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la contractura de Dupuytren y la enfermedad de Peyronie.

El TAC, de acuerdo con las autoridades nacionales competentes de cada Estado Miembro, deberá implementar, antes de la comercialización del medicamento, un programa educacional dirigido a los médicos con objeto de asegurar la correcta administración de la inyección de modo que se minimice la aparición de reacciones adversas asociadas a la misma, e informar de los posibles riesgos asociados al tratamiento con Xiapex así como de los que potencialmente se podrían presentar.

El programa educacional dirigido a los médicos deberá incluir los siguientes elementos esenciales:

- Técnica de la inyección e intervalo de dosis.
- Volumen necesario para la reconstitución y posterior inyección en las distintas articulaciones, metacarpofalángica (MF) e interfalángica proximal (IFP) para la contractura de Dupuytren y para la placa de la enfermedad de Peyronie.
- Identificación y tratamiento de reacciones inmunológicas severas, incluyendo anafilaxia.
- Información relativa al riesgo de hemorragia en pacientes que presenten trastornos de coagulación, incluyendo aquellos que se encuentren en tratamiento con medicamentos anticoagulantes.
- Información relativa al riesgo potencial de reacción cruzada con las metaloproteinasas de la matriz (MMP) humanas, incluyendo el desarrollo de un síndrome musculoesquelético y aparición o exacerbación de trastornos autoinmunes.
- Recordatorio sobre la necesidad de notificar reacciones adversas, incluyendo errores de medicación.
- La necesidad de informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con el tratamiento y de cuándo sería necesario que solicitaran atención de un profesional sanitario.
- La ficha técnica o resumen de las características del producto y la información del prospecto dirigido al paciente.
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche conteniendo 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xiapex 0,9 mg polvo y disolvente para solución inyectable
colagenasa de *clostridium histolyticum*

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de polvo contiene 0,9 mg de colagenasa de *clostridium histolyticum*

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: contiene sacarosa, trometamol, ácido clorhídrico
Disolvente: contiene cloruro de calcio dihidrato, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable
1 vial de polvo
1 vial de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sólo para vía intralesional.

Antes de administrar el medicamento, se ha de reconstituir con el volumen adecuado de disolvente.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Envase para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/671/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial de polvo de Xiapex

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Xiapex 0,9 mg polvo para inyectable
colagenasa de *clostridium histolyticum*
Vía intralesional

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial de disolvente a utilizar con Xiapex

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Xiapex.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Xiapex 0,9 mg polvo y disolvente para solución inyectable colagenasa de *clostridium histolyticum*

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xiapex y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Xiapex
3. Cómo se usa Xiapex
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xiapex
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xiapex y para qué se utiliza

Xiapex se utiliza para el tratamiento de dos afecciones diferentes: **la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presentan cuerda palpable** y **la enfermedad de Peyronie en hombres adultos**.

• Contractura de Dupuytren

Es una enfermedad que hace que uno o varios dedos se curven hacia dentro. Esta curvatura se llama contractura y se debe a la formación anormal de una cuerda debajo de la piel que contiene colágeno. Para muchas personas, la contractura provoca dificultades importantes para realizar actividades cotidianas, como conducir, estrechar la mano, hacer deporte, abrir tarros, mecanografiar o sujetar objetos.

• Enfermedad de Peyronie

Es una afección por la que los hombres adultos tienen una ‘placa’ que se puede palpar y una curva en el pene. La enfermedad puede causar un cambio en la forma del pene erecto debido a una acumulación anormal de tejido cicatricial, conocida como placa, entre las fibras elásticas del pene. La placa puede interferir en la capacidad de conseguir una erección recta porque la placa no se estirará tanto como el resto del pene. Los hombres con enfermedad de Peyronie pueden tener una erección curvada o doblada.

El principio activo de Xiapex es colagenasa de *clostridium histolyticum*, y esta colagenasa se produce utilizando el microorganismo *Clostridium histolyticum*. Su médico inyecta Xiapex en esta cuerda del dedo o mano, o en la placa de su pene, que actúa rompiendo el colágeno de la cuerda o la placa.

En la enfermedad de Dupuytren, Xiapex descompone el colágeno que forma la cuerda, liberando la contractura completa o parcialmente y permitiendo que su(s) dedo(s) esté(n) más recto(s).

En la enfermedad de Peyronie, Xiapex descompone el colágeno de la placa que está causando la curvatura de su pene erecto, lo que puede ayudar a que la erección antes curvada sea ahora más recta y le permita sentirse menos molesto por su enfermedad. La reducción de la curva que se consigue varía de un individuo a otro.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Xiapex

No le deben administrar Xiapex:

- Si es alérgico a la colagenasa de *clostridium histolyticum* o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Para la enfermedad de Peyronie si el tratamiento de la placa abarca al tubo (llamado uretra) por el que pasa la orina.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de que se le administre Xiapex.

Reacciones alérgicas

Pueden ocurrir reacciones alérgicas severas en pacientes que reciben Xiapex porque contiene proteínas extrañas al cuerpo humano.

Llame a su médico inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas de reacción alérgica después de una inyección de Xiapex:

- urticaria
- cara hinchada
- dificultad para respirar
- dolor en el pecho

No se puede excluir la posibilidad de una reacción alérgica grave o de desarrollo de síndrome musculoesquelético con el uso repetido de Xiapex. Los síntomas de un síndrome musculoesquelético pueden ser dolor en las articulaciones o músculos, rigidez en el hombro, hinchazón de la mano, fibrosis palmar, y engrosamiento o formación de nódulos en los tendones. Si nota estos síntomas, debe informar a su médico.

Antes de que se le administre este medicamento, asegúrese de que su médico conoce:

- si ha tenido una reacción alérgica a una inyección de Xiapex anterior.
- si tiene antecedentes de problemas de coagulación normal de la sangre o si está tomando algún medicamento para ayudar a controlar la coagulación normal de la sangre (medicamentos anticoagulantes).
- si está tomando actualmente algún medicamento anticoagulante, ya que no se le debe administrar Xiapex en los 7 días siguientes a la última dosis de su anticoagulante. Una excepción es el uso de una dosis máxima al día de hasta 150 mg de ácido acetilsalicílico (una sustancia presente en muchos medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre), que sí se puede tomar.

Si está recibiendo tratamiento para la contractura de Dupuytren

Únicamente su médico debe inyectar este medicamento en la cuerda de colágeno de la mano. Su médico tendrá cuidado para evitar la inyección en tendones, nervios o vasos sanguíneos. La inyección incorrecta en tendones, nervios o vasos sanguíneos podría provocar hemorragia o lesiones y la posibilidad de daños permanentes en estas estructuras. Si la cuerda que se le va a tratar está adherida a la piel, tendrá mayor riesgo de que se le agriete o desgarre la piel durante el procedimiento de extensión del dedo que se realiza tras la inyección de Xiapex.

Informe a su médico si ha recibido anteriormente o tiene pensado recibir Xiapex para tratar una dolencia conocida como enfermedad de Peyronie. Esta dolencia afecta a hombres adultos que tienen una 'placa' que se puede palpar y una curva con el pene en erección.

Si está recibiendo tratamiento para la enfermedad de Peyronie

Únicamente su médico debe inyectar este medicamento en la placa del pene.

Fractura del pene (ruptura del cuerpo) u otra lesión grave del pene

Recibir una inyección de Xiapex puede dañar los tubos del pene llamados *corpora* o cuerpos. Después del tratamiento con Xiapex, uno de estos tubos se puede romper durante una erección. Esto se denomina ruptura del cuerpo o fractura del pene.

Después del tratamiento con Xiapex, los vasos sanguíneos del pene también se pueden romper, haciendo que la sangre se acumule debajo de la piel (lo que se llama hematoma).

Los síntomas de la fractura del pene (ruptura del cuerpo) y de otras lesiones graves del pene pueden incluir:

- un sonido o sensación “de chasquido” con el pene erecto
- pérdida repentina de la capacidad de mantener la erección
- dolor del pene
- hematoma morado e hinchazón del pene
- dificultad para orinar o sangre en la orina

Llame a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas de fractura del pene o de lesión grave del pene enumerados más arriba, debido a que pueden requerir intervención quirúrgica.

No mantenga relaciones sexuales ni ninguna actividad sexual durante al menos 2 semanas después de la segunda inyección de un ciclo de tratamiento con Xiapex y de que todo dolor e hinchazón haya desaparecido.

Informe a su médico si ha recibido anteriormente o tiene pensado recibir Xiapex para tratar una dolencia conocida como contractura de Dupuytren. En esta dolencia, se forma una cuerda en el tejido de la palma de la mano que hace que uno o más dedos se doblen hacia la palma de la mano y no se puedan enderezar.

Niños y adolescentes

Xiapex no debe utilizarse en niños y adolescentes de 0-18 años para el tratamiento de la contractura de Dupuytren ni para la enfermedad de Peyronie.

Otros medicamentos y Xiapex

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos para ayudar a controlar la coagulación normal de la sangre (medicamentos anticoagulantes), derivados de antraquinonas y algunos antibióticos (tetraciclinas y antraciclínicas/antraquinolonas) utilizados para tratar infecciones. No existen interacciones conocidas por el uso simultáneo de medicamentos para la disfunción eréctil y el tratamiento con Xiapex.

Embarazo y lactancia

Contractura de Dupuytren

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de que se le administre este medicamento.

No hay experiencia con Xiapex en mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda el uso de Xiapex en el embarazo, debiendo posponerse el tratamiento hasta después del embarazo.

No hay experiencia con Xiapex en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto, no se recomienda el uso de Xiapex durante el periodo de lactancia.

Enfermedad de Peyronie

Esta enfermedad no se presenta en mujeres.

Conducción y uso de máquinas

Si experimenta mareo, entumecimiento o alteración de la sensibilidad y dolor de cabeza inmediatamente después de una inyección de Xiapex, debe evitar realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o usar máquinas hasta que estos efectos hayan desaparecido o se lo indique su médico.

La hinchazón y el dolor pueden dificultar el uso de la mano tratada en la enfermedad de Dupuytren.

Xiapex contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se usa Xiapex

Solamente están autorizados a tratarle médicos debidamente formados en el uso correcto de Xiapex y con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren o de Peyronie.

Se le administrará Xiapex en forma de inyección aplicada directamente en el área que está causando que su dedo o pene se doble (inyección intralesional). Su médico le administrará todas las inyecciones de Xiapex.

La dosis recomendada del medicamento que se le ha recetado es de 0,58 mg.

• Contractura de Dupuytren

El volumen total de la inyección depende de la articulación que se vaya a tratar. Su médico elegirá cuidadosamente una zona en la que tenga el mejor acceso a la cuerda de colágeno y administrará la inyección en la cuerda.

Después de la inyección, el médico le colocará un vendaje en la mano. Debe limitar el movimiento del dedo tratado durante un día, y no es infrecuente que el dedo se extienda por sí solo en algunos pacientes. No doble ni extienda los dedos de la mano tratada, hasta que su médico se lo indique. No intente en ningún momento romper por sí mismo la cuerda inyectada. Eleve la mano la mano tratada todo lo posible hasta el día siguiente al procedimiento de extensión del dedo.

Su médico le pedirá que vuelva 24 a 72 horas después de la inyección aproximadamente para intentar extender el dedo y ponerlo recto. Después de la extensión del dedo, su médico le preparará una férula para que se la ponga por la noche durante un máximo de 4 meses.

Si todavía no se le puede extender el dedo en la visita de seguimiento con su médico, podría necesitar más tratamientos con Xiapex, que le podrían administrar aproximadamente 4 semanas después del primer tratamiento. Pueden administrarse inyecciones y realizarse procedimientos de extensión del dedo un máximo de 3 veces por cuerda, a intervalos de unas 4 semanas. Durante una visita de tratamiento se pueden administrar inyecciones hasta en dos cuerdas o dos articulaciones afectadas de la misma mano. Si la enfermedad ha provocado varias contracturas, se pueden tratar las cuerdas adicionales en otras visitas de tratamiento separadas por intervalos de unas 4 semanas, en el orden determinado por su médico.

Asegúrese de preguntar a su médico cuándo puede reanudar sus actividades normales después del tratamiento con Xiapex. Se recomienda evitar realizar esfuerzos con el dedo hasta recibir instrucciones de su médico al respecto. Su médico le podría recomendar que realice una serie de ejercicios de flexión y extensión del dedo varias veces al día durante varios meses.

La experiencia en estudios clínicos con Xiapex se limita actualmente a 3 inyecciones por cuerda y hasta un total de 8 inyecciones en las manos.

• Enfermedad de Peyronie

Su médico inyectará Xiapex en la placa que está causando que su pene se curve.

- Xiapex se administra como parte de un ciclo de tratamiento. En cada ciclo de tratamiento recibirá una inyección de Xiapex, seguida de una segunda inyección otro día (1 a 3 días después).
- Después de cada inyección de Xiapex, se podrá envolver su pene en un vendaje. Su médico le indicará cuándo debe quitárselo.

- De uno a tres días después de la segunda inyección de Xiapex de un ciclo de tratamiento, tendrá que volver a acudir a su médico para un procedimiento manual que ayudará a estirar y enderezar su pene. Su médico le indicará cuándo debe volver para ello.
- Su médico le mostrará cómo estirar y enderezar suavemente el pene de forma correcta. Para obtener más información vea **“Instrucciones sobre cómo estirar suavemente el pene”** e **“Instrucciones sobre cómo enderezar suavemente el pene”** al final del prospecto.
- **Solo debe estirar suavemente el pene cuando no tenga una erección.** Deberá estirar suavemente el pene 3 veces al día durante 6 semanas después de cada ciclo de tratamiento.
- **Solo debe enderezar suavemente el pene cuando tenga una erección que aparezca sin ninguna actividad sexual (erección espontánea).** Deberá enderezar suavemente el pene 1 vez al día durante 6 semanas después de cada ciclo de tratamiento.
- Su médico le indicará cuándo puede reanudar la actividad sexual después de cada ciclo de tratamiento.
- Su médico también le indicará cuándo debe volver a la consulta si se requieren más ciclos de tratamiento.

La experiencia en estudios clínicos con Xiapex se limita actualmente a cuatro ciclos de tratamiento en los que se pueden administrar 8 inyecciones en la placa que causa la curvatura.

Informe a su médico inmediatamente si tiene problemas al estirar o enderezar su pene, o si tiene dolor u otras inquietudes.

Si recibe más Xiapex del que debe

Puesto que este medicamento se lo administra su médico, es muy improbable que reciba una dosis incorrecta. En el improbable caso de que su médico le administre una dosis mayor de la recomendada, podría presentar un aumento de gravedad de los posibles efectos adversos que se enumeran en la sección 4 “Posibles efectos adversos”.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacción alérgica

Se ha comunicado reacción alérgica grave con poca frecuencia (1 caso). Consulte con un médico inmediatamente si presenta algún signo o síntoma de reacción alérgica grave, por ejemplo, enrojecimiento o erupción generalizada, hinchazón, opresión de garganta o dificultad para respirar. **No se le debe administrar Xiapex** si sabe que ha presentado una reacción alérgica grave a la colagenasa o a cualquiera de los demás componentes.

- **Contractura de Dupuytren**

La mayoría de los efectos adversos producidos en los estudios clínicos fueron de intensidad leve o moderada y se localizaron en la mano tratada.

Se han visto los siguientes efectos adversos con Xiapex cuando se administró hasta en dos cuerdas o articulaciones por visita de tratamiento:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reacciones en el lugar de inyección tales como hemorragia, dolor, hinchazón, dolor a la palpación y cardenales
- picor en la mano
- sensación de dolor en la mano, la muñeca o el brazo

- hinchazón o aumento de tamaño de los ganglios situados cerca del codo o debajo del brazo
- hinchazón en la mano o el brazo

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reacciones en el lugar de inyección tales como dolor, calor, hinchazón, una ampolla, enrojecimiento de la piel y/o erupción en la piel
- herida en la piel en el lugar de inyección
- herida en la piel, ampolla con sangre
- dolor de los ganglios situados cerca del codo o debajo del brazo
- hinchazón y dolor de la articulación
- sensación de quemazón, pérdida parcial de la sensibilidad, sensación de hormigueo o entumecimiento
- mareo, dolor de cabeza, náuseas
- aumento de la sudoración

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- rotura de un tendón, lesión de ligamento
- disminución en el recuento de plaquetas
- hinchazón de los párpados
- reacción alérgica
- dolor crónico
- malestar, lesión, parálisis de la extremidad
- temblor/convulsiones, mayor sensibilidad a los estímulos
- desmayo
- vómitos, diarrea, dolor en la zona superior del abdomen
- erupción cutánea, eccema
- rigidez, crujidos de las articulaciones
- espasmos musculares, debilidad muscular, rigidez o molestias musculoesqueléticas
- sensación dolorosa de ingle, hombro, pared torácica o cuello
- hinchazón
- fiebre, dolor generalizado, malestar, cansancio, sensación de calor, malestar general, síndrome pseudogripal
- intolerancia al frío en los dedos tratados
- reacciones en el lugar de inyección incluyendo descamación de la piel, decoloración de la piel, infección, dolor, tirantez en la piel, entumecimiento, irritación o nódulos, costras, herida
- aumento de las enzimas hepáticas
- agitación, desorientación, irritabilidad, inquietud, dificultad para dormir
- dificultad para respirar, hiperventilación
- inflamación de los ganglios linfáticos (linfadenitis), inflamación de los canales linfáticos (linfangitis) que provoca el enrojecimiento de la piel con bordes elevados, dolor a la palpación y calor, normalmente acompañado de una estría roja y ganglios linfáticos agrandados

- **Enfermedad de Peyronie**

Fractura del pene (ruptura del cuerpo) u otra lesión grave del pene

Se han dado casos poco frecuentes de fractura del pene (ruptura del cuerpo) u otra lesión grave del pene.

Llame a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas de fractura del pene o de lesión grave del pene que son los siguientes: un sonido o sensación “de chasquido” con el pene erecto, pérdida repentina de la capacidad de mantener la erección, dolor del pene, hematoma morado e hinchazón del pene, dificultad para orinar o sangre en la orina o una acumulación de sangre debajo de la piel en el lugar de la inyección.

La mayor parte de los efectos adversos que ocurrieron en los estudios clínicos fueron de intensidad leve a moderada, y la mayor parte desapareció en un plazo de 2 semanas después de la inyección.

Se han visto los siguientes efectos adversos con Xiapex:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- hematoma o hinchazón en el pene y dolor de pene
- una pequeña acumulación de sangre debajo de la piel en el lugar de la inyección

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reacciones en el lugar de inyección, como una ampolla, hinchazón, picor o un área sólida elevada debajo de la piel
- dolor en el lugar de la inyección y por encima del pene
- ampolla o enrojecimiento/cambio de coloración del pene
- comezón genital
- erección dolorosa, relaciones sexuales dolorosas y disfunción eréctil

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- dolor en los ganglios linfáticos y ganglios linfáticos hinchados
- aumento de glóbulos blancos
- ritmo cardíaco acelerado
- zumbido en el oído
- hinchazón abdominal
- estreñimiento
- sensación de calor
- erupción en el lugar de la inyección
- fiebre
- debilidad
- escalofríos
- enfermedad de tipo gripal
- drenaje de una ampolla del pene
- dolor a la palpación
- reacción alérgica
- infección fúngica de la piel
- infección
- infección de las vías respiratorias altas
- corte en la piel
- herida abierta
- acumulación de sangre fuera de un vaso sanguíneo en el escroto
- lesión articular
- sonido o sensación “de chasquido” que indica fractura del pene
- aumento del azúcar en sangre
- aumento de la presión sanguínea
- retención de agua
- dolor de espalda
- dolor e incomodidad en la ingle
- engrosamiento cerca del ligamento en la base del pene
- dolor a la palpación en el ligamento en la base del pene
- dolor de cabeza
- mareo
- sabor desagradable
- sensación anormal
- sensación de quemazón
- sensibilidad mayor o menor a los estímulos sensoriales
- sueños anormales
- depresión

- evitación de las relaciones sexuales
- micción dolorosa o aumentada
- tejido cicatricial en el pene
- trastorno del pene
- empeoramiento de la enfermedad de Peyronie
- disfunción sexual
- enrojecimiento, hinchazón y dolor del escroto
- incomodidad y hematoma genital
- dolor pélvico
- reducción del tamaño del pene
- formación de un coágulo de sangre en la vena del pene
- tos
- área pequeña de inflamación
- sudoración nocturna
- llaga en la piel del pene
- erupción cutánea que produce enrojecimiento
- trastorno o irritación cutánea
- acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos
- moretones
- enfermedad de los vasos linfáticos
- inflamación superficial venosa

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xiapex

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Su médico no debe utilizar este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Tras la reconstitución, se recomienda el uso inmediato del medicamento. Xiapex una vez reconstituido puede conservarse a temperatura ambiente (20°C-25°C) durante un máximo de una hora o refrigerado a una temperatura de 2°C-8°C durante un máximo de 4 horas antes de su administración. Si se encuentra refrigerada, se debe dejar que la solución reconstituida vuelva a temperatura ambiente (20°C-25°C) durante aproximadamente 15 minutos antes de su uso.

Su médico no debe utilizar Xiapex si la solución reconstituida está coloreada o contiene partículas. La solución debe ser transparente, incolora y sin grumos, copos ni partículas.

Su médico se ocupará de la conservación, manipulación y eliminación de Xiapex. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xiapex

- El principio activo es colagenasa de *clostridium histolyticum*. Cada vial de Xiapex contiene 0,9 mg de colagenasa de *clostridium histolyticum*.
- Los demás componentes son sacarosa, trometamol y ácido clorhídrico al 2,4% p/p (para el ajuste del pH).
- El disolvente contiene cloruro de calcio dihidrato, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Xiapex es un polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo blanco liofilizado se suministra en un vial de vidrio transparente de tipo I, de 3 ml, con tapón de goma, cápsula de aluminio y tapa de plástico flip-off.

El disolvente que se utiliza para disolver el polvo es un líquido límpido incoloro. 3 ml de disolución se suministran en un vial de vidrio transparente de tipo I, de 5 ml, con tapón de goma, cápsula de aluminio y tapa de plástico flip-off.

Xiapex se suministra en un envase que contiene 1 vial de Xiapex polvo y 1 vial de disolvente

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Estocolmo, Suecia

Responsable de la fabricación

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Estocolmo, Suecia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Esta información está destinada únicamente a pacientes con enfermedad de Peyronie:

Instrucciones sobre cómo estirar suavemente el pene

Estire suavemente el pene 3 veces al día. Estire el pene solamente si el pene no está duro (erecto).

- Con una mano, sujete la punta del pene con los dedos. Con la otra mano, sujete la base del pene con los dedos (vea la ilustración más abajo).
- Tire suavemente del pene en dirección opuesta al cuerpo en toda su longitud y mantenga el estiramiento durante 30 segundos.
- Suelte la punta del pene y deje que el pene retorne a su longitud normal.



Instrucciones sobre cómo enderezar suavemente el pene

Enderece suavemente el pene una vez al día. Solo debe enderezar el pene cuando tenga una erección que aparezca sin ninguna actividad sexual (erección espontánea). Al doblar el pene no debe sentir ningún dolor o molestia.

- Sujete el pene con una mano. Con la otra mano, doble suavemente el pene en la dirección opuesta a la curva (vea la ilustración más abajo). Mantenga el pene en esta posición más recta durante 30 segundos y luego suelte.



Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso y manipulación

Contractura de Dupuytren

1. Preparación - Procedimiento de reconstitución

El vial de un solo uso de Xiapex y el vial de un solo uso del disolvente para solución inyectable para reconstitución deben estar en nevera.

1. Antes de su uso, sacar de la nevera el vial que contiene el polvo liofilizado de Xiapex y el vial que contiene el diluyente para reconstitución, y dejar ambos viales a temperatura ambiente durante 15 minutos por lo menos, y no más de 60 minutos. Inspeccionar visualmente el vial de Xiapex. El polvo liofilizado debe estar intacto y tener color blanco.
2. Confirmar la articulación que se va a tratar (metacarpofalángica [MF] o interfalángica proximal [IFP]), ya que el volumen de disolvente necesario para la reconstitución viene determinado por el tipo de articulación (la articulación IFP precisa un menor volumen de inyección).
3. Después de retirar la tapa de plástico flip-off de cada vial, limpiar con alcohol estéril (no deben utilizarse otros antisépticos), empleando una técnica aséptica, el tapón de goma y la superficie circundante del vial de Xiapex y del vial con el disolvente para reconstitución.
4. Utilizar únicamente el diluyente para reconstitución suministrado. El diluyente contiene calcio, que es necesario para la actividad de Xiapex.
5. Con una jeringa estéril de 1 ml con graduaciones de 0,01 ml y una aguja fija de calibre 27 y de 12-13 mm (no suministrada), extraer la cantidad adecuada del diluyente suministrado:
 - **0,39 ml de disolvente para las cuerdas que afectan a una articulación MF en la contractura de Dupuytren**
 - **0,31 ml de disolvente para las cuerdas que afectan a una articulación IFP en la contractura de Dupuytren**
6. Inyectar el disolvente lentamente en los costados del vial que contiene el polvo liofilizado de Xiapex. No dar la vuelta al vial ni agitar la solución. Remover lentamente la solución con movimientos circulares para asegurar que se disuelva todo el polvo liofilizado.
7. La solución de Xiapex reconstituida puede conservarse a temperatura ambiente (20°C-25°C) durante un máximo de una hora o refrigerada (2°C-8°C) durante un máximo de 4 horas antes de su administración. Si la solución de Xiapex se encuentra refrigerada, se debe dejar que la solución reconstituida vuelva a la temperatura ambiente (20°C-25°C) durante aproximadamente 15 minutos antes de su uso.
8. Desechar la jeringa y la aguja utilizadas para la reconstitución y el vial del diluyente.
9. Cuando se administren dos inyecciones en la misma mano durante una visita de tratamiento, utilizar una nueva jeringa y un vial aparte de solución reconstituida (con 0,58 mg de Xiapex) para la segunda inyección. Repetir los pasos 1 a 8.

2. Identificación del área a tratar

1. Antes de cada ciclo de tratamiento, identificar el área a tratar como sigue:

Confirmar la articulación que se va a tratar (metacarpofalángica [MF] o interfalángica proximal [IFP]), ya que el volumen de disolvente necesario para la reconstitución viene determinado por el tipo de articulación (la articulación IFP precisa un menor volumen de inyección).

3. Procedimiento de inyección

No se recomienda la administración de un anestésico local antes de la inyección de Xiapex, ya que podría interferir en la localización adecuada de la inyección.

1. La solución reconstituida de Xiapex debe ser transparente. Inspeccionar visualmente la solución en busca de partículas y color antes de la administración. Si la solución contiene partículas, está turbia o coloreada, no debe administrarse.
2. Volver a confirmar la cuerda que se va a tratar. El lugar elegido para la inyección debe ser la zona en la que la cuerda contraída muestre la máxima separación de los tendones flexores subyacentes y la piel no se encuentre adherida íntimamente a la cuerda.
3. Cuando se administren dos inyecciones en la misma mano durante una visita de tratamiento, comenzar con el dedo afectado situado en la parte más cubital de la mano y continuar hacia la parte radial (p. ej. Desde el dedo meñique al dedo índice). En cada dedo, comenzar con la articulación afectada en la parte más proximal del dedo y continuar hacia la distal (p. ej. MF a IFP). Para cada inyección, seguir los pasos 4 a 10.
4. Aplicar antiséptico al lugar de la inyección y dejar que la piel se seque.
5. Mediante una jeringa estéril nueva sin cono con graduaciones de 0,01 ml, y una aguja fija de calibre 26 o 27 y de 12 o 13 mm (no suministradas), extraer el **volumen de solución reconstituida** preciso para administrar una dosis de 0,58 mg de Xiapex, siendo este volumen de:
 - **0,25 ml de solución reconstituida de Xiapex para las cuerdas que afectan a las articulaciones MF o**
 - **0,20 ml de solución reconstituida de Xiapex para las cuerdas que afectan a las articulaciones IFP.**
6. Tenga cuidado con las cuerdas situadas en las proximidades de la zona del pliegue palmar de la articulación IFP. Al realizar una inyección en una cuerda que afecte a la articulación IFP del quinto dedo (meñique), debe tenerse cuidado para inyectar la solución tan cerca del pliegue digital palmar como sea posible y no insertar la aguja a más de 2 o 3 mm de profundidad. En las articulaciones IFP, no inyectar a más de 4 mm distales respecto al pliegue digital palmar.
7. Con la mano no dominante, fijar la mano del paciente que se vaya a tratar y al mismo tiempo aplicar tensión a la cuerda. Con la mano dominante, colocar la aguja en la cuerda, teniendo cuidado de mantener la aguja dentro de la cuerda. Evitar que la punta de la aguja atraviese por completo la cuerda, de forma que se reduzca al mínimo la posibilidad de inyectar Xiapex en otros tejidos distintos a la cuerda. Después de colocar la aguja, ante la duda de si la aguja se encuentra en el tendón flexor, efectuar un pequeño movimiento pasivo en la articulación interfalángica distal (IFD). Si sospecha que se ha insertado la aguja en un tendón o el paciente nota parestesia, retire la aguja y vuélvala a colocar en la cuerda. Si la aguja se encuentra en la posición correcta, se apreciará cierta resistencia durante el procedimiento de inyección. Ver figura 1 con la ilustración de la técnica de inyección.
8. Tras confirmar que la aguja está situada correctamente en la cuerda, inyectar aproximadamente un tercio de la dosis.
9. A continuación, manteniendo en todo momento la aguja bajo la piel, retirar la punta de la aguja de la cuerda y situarla en un punto ligeramente más distal (aproximadamente 2-3 mm) respecto a la inyección inicial dentro de la cuerda e inyectar otro tercio de la dosis.

10. Manteniendo de nuevo la aguja bajo la piel en todo momento, retirar la punta de la aguja de la cuerda y situarla por tercera vez en un lugar proximal a la inyección inicial (aproximadamente 2-3 mm) e inyectar la porción final de la dosis en la cuerda (ver figura 2).

Las figuras 1 y 2 siguientes se presentan únicamente con fines ilustrativos y pueden no representar la localización precisa de las estructuras anatómicas de un paciente concreto.

Figura 1: Ilustración de la técnica de inyección.

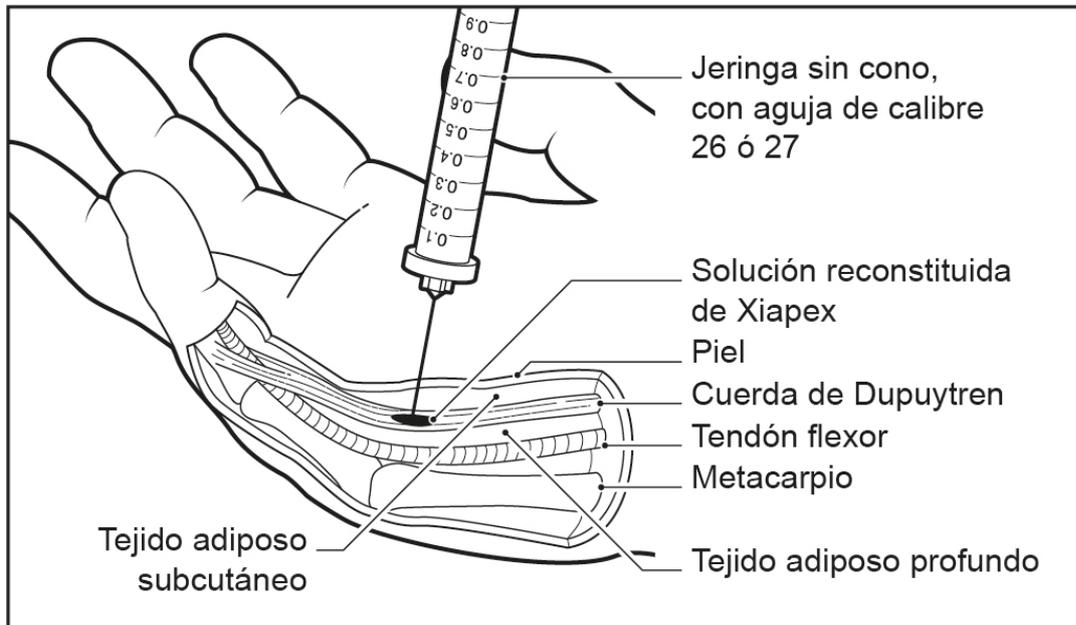
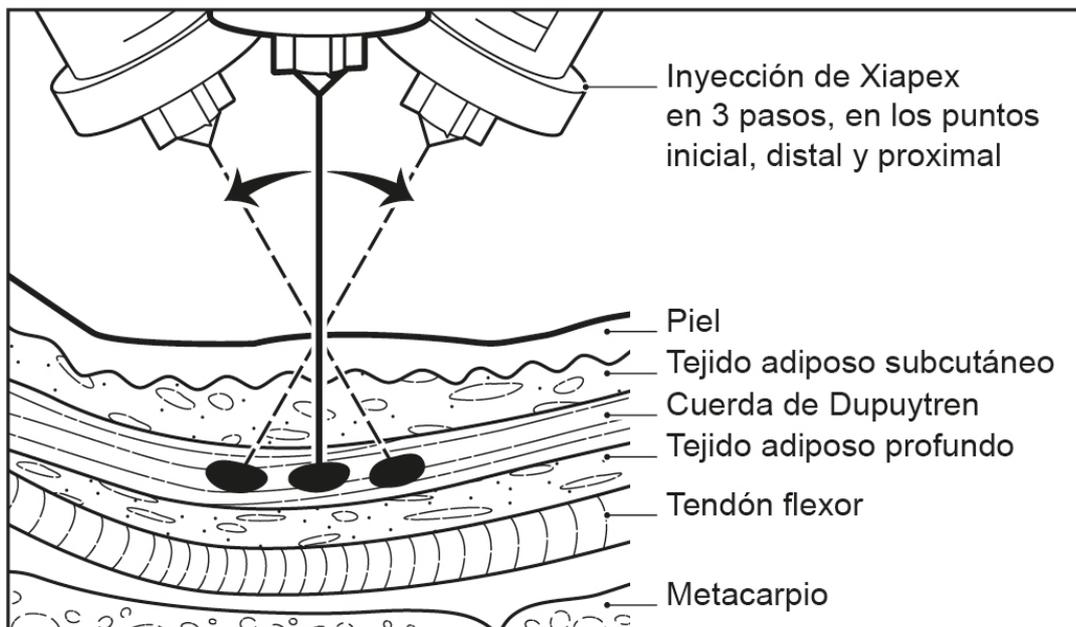


Figura 2: Inyección de Xiapex en tres pasos en la cuerda.



11. Vendar la mano tratada del paciente con bastante cantidad de gasa suave.

12. Después de la inyección, desechar la porción no utilizada de la solución reconstituida y del disolvente. No conservar, combinar ni utilizar ningún vial con solución reconstituida o con disolvente sin utilizar.
13. Se debe indicar a los pacientes lo siguiente:
 - No flexionar ni extender los dedos de la mano tratada hasta que se haya completado el procedimiento de extensión del dedo, de forma que se reduzca la extravasación de Xiapex fuera de la cuerda.
 - No intentar en ningún momento romper la cuerda inyectada por sí mismo.
 - Elevar la mano tratada todo lo posible hasta el día siguiente al procedimiento de extensión del dedo.
 - Contactar inmediatamente con su médico si aparecen indicios de infección (por ejemplo, fiebre, escalofríos, enrojecimiento creciente o edema) o problemas para doblar el dedo después de haber remitido la hinchazón (síntomas de rotura de tendón).
 - Volver a la consulta del médico 24 a 72 horas después de cada inyección aproximadamente para examinar la mano tratada y para realizarle un posible procedimiento de extensión del dedo para romper la cuerda.

4. Procedimiento de extensión del dedo

1. En la visita de seguimiento 24 a 72 horas después de la inyección aproximadamente, determinar si se ha resuelto la contractura. Si aún presenta contractura de la cuerda, se realizará un procedimiento de extensión pasiva del dedo, en un intento de romper la cuerda.
2. Si se han tratado las cuerdas de dos articulaciones afectadas de un mismo dedo, realizar el procedimiento de extensión del dedo en la cuerda que afecta a la articulación MF antes de llevar a cabo el procedimiento en la cuerda que afecta a la articulación IFP.
3. Durante el procedimiento de extensión del dedo puede utilizarse anestesia local, si fuera necesario.
4. Con la muñeca del paciente en posición flexionada, aplicar una presión de estiramiento moderada sobre la cuerda tratada mediante la extensión del dedo durante aproximadamente 10-20 segundos. En las cuerdas que afecten a la articulación IFP, realizar el procedimiento de extensión del dedo con la articulación MF en posición flexionada.
5. Si el primer procedimiento de extensión del dedo no logra romper la cuerda, se podrá efectuar un segundo y un tercer intento a intervalos de 5 a 10 minutos. No se recomiendan más de 3 intentos de rotura de una cuerda por articulación afectada.
6. Si la cuerda no se ha roto después de 3 intentos de extensión por cuerda, podrá programarse una visita de seguimiento aproximadamente 4 semanas después de la inyección. Si en la siguiente visita persiste la contractura de la cuerda, podría realizarse otra inyección y otro procedimiento de extensión del dedo.
7. Después del procedimiento o procedimientos de extensión del dedo, y tras ajustar al paciente una férula (con la articulación tratada en posición máxima de extensión), se darán al paciente las siguientes instrucciones:
 - No realizar actividades intensas con la mano tratada hasta que se le indique.
 - Llevar la férula por la noche durante un máximo de 4 meses.
 - Realizar una serie de ejercicios de flexión y extensión del dedo varias veces al día durante varios meses.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso y manipulación

Enfermedad de Peyronie

1. Preparación - Procedimiento de reconstitución

El vial de un solo uso de Xiapex y el vial de un solo uso del disolvente para solución inyectable para reconstitución deben estar en nevera.

- a) Antes de su uso, sacar de la nevera el vial que contiene el polvo liofilizado de Xiapex y el vial que contiene el diluyente para reconstitución, y dejar ambos viales a temperatura ambiente durante 15 minutos por lo menos, y no más de 60 minutos. Inspeccionar visualmente el vial de Xiapex. El polvo liofilizado debe estar intacto y tener color blanco.
- b) Después de retirar la tapa de plástico flip-off de cada vial, limpiar con alcohol estéril (no deben utilizarse otros antisépticos), empleando una técnica aséptica, el tapón de goma y la superficie circundante del vial de Xiapex y del vial con el disolvente para reconstitución.
- c) Utilizar únicamente el diluyente para reconstitución suministrado. El diluyente contiene calcio, que es necesario para la actividad de Xiapex.
- d) Con una jeringa estéril de 1 ml con graduaciones de 0,01 ml y una aguja fija de calibre 27 y de 12-13 mm (no suministrada), extraer la cantidad adecuada del **diluyente suministrado**:
 - **0,39 ml de disolvente para la placa del pene en la enfermedad de Peyronie**
- e) Inyectar el disolvente lentamente en los costados del vial que contiene el polvo liofilizado de Xiapex. No dar la vuelta al vial ni agitar la solución. Remover lentamente la solución con movimientos circulares para asegurar que se disuelva todo el polvo liofilizado.
- f) La solución de Xiapex reconstituida puede conservarse a temperatura ambiente (20°C-25°C) durante un máximo de una hora o refrigerada (2°C-8°C) durante un máximo de 4 horas antes de su administración. Si la solución de Xiapex se encuentra refrigerada, se debe dejar que la solución reconstituida vuelva a la temperatura ambiente (20°C-25°C) durante aproximadamente 15 minutos antes de su uso.
- g) Desechar la jeringa y la aguja utilizadas para la reconstitución y el vial del diluyente.

2. Identificación del área a tratar

- a) Antes de cada ciclo de tratamiento, identificar el área a tratar como sigue:
 - Inducir una erección del pene.
 - Localizar la placa en el punto de máxima concavidad (o punto focal) en la curva del pene.
 - Marcar el punto con un rotulador quirúrgico. El punto indica el área objetivo en la placa para la administración de Xiapex.

3. Procedimiento de inyección

- a) La solución reconstituida de Xiapex debe ser transparente. Inspeccionar visualmente la solución en busca de partículas y color antes de la administración. Si la solución contiene partículas, está turbia o coloreada, no debe administrarse.

- b) Aplicar un antiséptico en el lugar de la inyección y dejar que se seque.
- c) Administrar un anestésico local adecuado, si se desea.
- d) Mediante una jeringa estéril nueva sin cono con graduaciones de 0,01 ml, y una aguja fija de calibre 27 y de 12 o 13 mm (no suministrada), extraer un volumen de 0,25 ml de **solución reconstituida (que contiene 0,58 mg de Xiapex)**.
- e) El pene debe estar en estado flácido antes de inyectar Xiapex. Colocar la punta de la aguja en el lado de la placa objetivo alineada con el punto de concavidad máxima. Orientar la aguja de forma que penetre en la placa lateralmente, NO hacia abajo ni perpendicularmente en dirección al cuerpo cavernoso.
- f) Insertar y hacer avanzar la aguja transversalmente a través de la anchura de la placa, hacia el lado opuesto de la placa, sin atravesarla completamente. La posición correcta de la aguja se comprueba y confirma notando con cuidado resistencia a una depresión mínima del émbolo de la jeringa.
- g) Con la punta de la aguja colocada dentro de la placa, iniciar la inyección manteniendo una presión constante para inyectar lentamente el fármaco en la placa. Retirar la aguja lentamente para depositar toda la dosis a lo largo de la trayectoria de la aguja dentro de la placa. En las placas que solo tienen una anchura de pocos milímetros, la distancia de retirada de la aguja puede ser muy pequeña. El objetivo siempre es depositar toda la dosis completamente dentro de la placa.
- h) Después de retirar la aguja completamente, aplicar una suave presión en el lugar de la inyección. Colocar un vendaje si es necesario.
- i) Desechar la parte no usada de la solución reconstituida y del diluyente después de cada inyección. No guardar, mezclar, ni utilizar ningún vial que contenga disolución reconstituida o diluyente no usados.
- j) La segunda inyección de cada ciclo de tratamiento debe aplicarse separada aproximadamente 2 a 3 mm de la primera inyección.

4. Procedimiento de modelado del pene

El modelado del pene ayuda a reducir la deformidad de la curvatura y a enderezar el eje del pene. En la visita de seguimiento de 1 a 3 días después de la segunda inyección de cada ciclo de tratamiento, lleve a cabo un procedimiento de modelado del pene con el pene flácido para estirar y alargar la placa tratada que Xiapex ha alterado:

- Administrar un anestésico local adecuado, si se desea.
- Con guantes puestos, sujetar la placa o la parte con induración con el pene flácido a aproximadamente 1 cm proximal y distal del lugar de la inyección.
- Utilizando placa objetivo como punto de referencia, aplicar firmemente con ambas manos una presión constante para alargar y estirar la placa. El objetivo es crear gradualmente una flexión opuesta a la curvatura del pene del paciente, estirando hasta un punto de resistencia moderada. Mantener la presión durante 30 segundos y después relajarla.
- Tras un periodo de descanso de 30 segundos, repetir la técnica de modelado del pene realizando en total 3 intentos de modelado separados entre sí 30 segundos.

Se debe indicar después al paciente que realice él mismo actividades de modelado del pene cada día en su domicilio. Estas actividades se realizarán durante el periodo de 6 semanas después de la visita para modelado de la placa del pene por el médico en cada ciclo de tratamiento, de acuerdo con las instrucciones detalladas facilitadas en el prospecto.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe periódico de seguridad (IPS) para la colagenasa de *clostridium histolyticum* (tratamiento de la contractura de Dupuytren y tratamiento de la enfermedad de Peyronie), las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

El TAC presentó con este IPS una revisión acumulada de los casos notificados de intolerancia al frío correspondiente al periodo abarcado por este IPS. Se notificaron, de forma acumulada, 5 casos de intolerancia térmica, 5 casos de frialdad periférica, 3 casos de trastorno vascular periférico y 5 casos de fenómeno de Raynaud. Dos de estos casos mostraron una respuesta positiva a la retirada del fármaco, 8 mostraron una respuesta negativa a la retirada del fármaco/permanecieron sin resolver y en 8 casos se desconoce el desenlace. De la información disponible se desprende que los dedos tratados resultan afectados y que palidecen y/o se enfrían en respuesta a las bajas temperaturas climatológicas. En algunos casos, el fenómeno apareció varios meses después de la inyección. No obstante, la aparición de frialdad periférica se puede considerar un efecto adverso grave que influye sobre la capacidad para trabajar de algunos pacientes. Entre sus síntomas se pueden encontrar dolor, alteraciones de la sensibilidad o cambios de coloración y puede causar morbilidad debilitante que afecta a la vida de los pacientes. También se conoce para la fasciectomía y puede estar presente tras una intervención quirúrgica o un traumatismo en los miembros superiores. Además, se notificaron dos casos en la bibliografía médica tras el tratamiento con colagenasa de *clostridium histolyticum* de la contractura de Dupuytren, con intolerancia al frío de nueva aparición. La fisiopatología de la sensibilidad al frío como un complejo de síntomas que ocurren tras estas lesiones no se conoce bien y, hasta la fecha, no se sabe de ningún tratamiento que pueda prevenir la aparición del síndrome ni mantenerlo bajo control. Los síntomas tienden a desaparecer o a exacerbarse con el transcurso del tiempo. De acuerdo con los datos disponibles, el PRAC concluyó que se debe añadir “la intolerancia al frío en los dedos tratados” como nueva reacción adversa medicamentosa de categoría “poco frecuente” en la sección 4.8 de la Ficha Técnica o RCP y en la sección 4 del prospecto.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para la colagenasa de *clostridium histolyticum* (tratamiento de la contractura de Dupuytren y tratamiento de la enfermedad de Peyronie), el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene colagenasa de *clostridium histolyticum* (tratamiento de la contractura de Dupuytren y tratamiento de la enfermedad de Peyronie) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la autorización de comercialización.