

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xiapex 0,9 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre contient 0,9 mg de collagénase de *Clostridium histolyticum**.

*Formulation de deux collagénases, enzymes co-exprimées et récoltées à partir de la fermentation anaérobie d'une souche de la bactérie *Clostridium histolyticum* sélectionnée par phénotypage.

Excipients à effet notoire

Sodium injecté par articulation dans le traitement de la maladie de Dupuytren :

Pour les articulations métacarpo-phalangiennes (MP) : 0,9 mg.

Pour les articulations interphalangiennes proximales (IPP) : 0,7 mg.

Sodium injecté par plaque dans le traitement de la maladie de La Peyronie : 0,9 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est une poudre lyophilisée blanche.

Le solvant est une solution incolore transparente.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xiapex est indiqué dans :

- le traitement de la maladie de Dupuytren chez les patients adultes ayant une corde palpable ;
- le traitement de la maladie de La Peyronie chez les hommes adultes ayant une plaque palpable et un angle de courbure d'au moins 30 degrés en début de traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Maladie de Dupuytren

Xiapex doit être administré par un médecin formé de façon appropriée à la bonne administration du médicament et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Dupuytren.

Posologie

La dose recommandée de Xiapex est de 0,58 mg par injection dans une corde de Dupuytren palpable. Le volume de solvant nécessaire et le volume de Xiapex reconstitué à administrer dans la corde de Dupuytren diffèrent selon le type d'articulation traitée (pour les instructions concernant la reconstitution, voir rubrique 6.6, tableau 14).

- Pour les cordes affectant les articulations MP, chaque dose est administrée dans un volume d'injection de 0,25 mL.
- Pour les cordes affectant les articulations IPP, chaque dose est administrée dans un volume d'injection de 0,20 mL.

Au cours d'une visite de traitement, il est possible d'effectuer, selon la procédure d'injection, des injections dans un nombre maximal de deux cordes ou de deux articulations touchées dans la même

main. Au cours d'une visite de traitement, il est possible d'injecter le médicament à deux endroits différents, dans deux cordes palpables affectant deux articulations ou dans une corde palpable affectant deux articulations du même doigt. Chaque injection contient une dose de 0,58 mg. Si la maladie a provoqué de multiples flessums, les autres cordes pourront être traitées lors d'autres visites de traitement qui seront espacées d'environ 4 semaines.

Environ 24 à 72 heures après l'injection, une procédure d'extension du doigt peut être réalisée, si nécessaire, pour faciliter la rupture de la corde. En l'absence de réponse satisfaisante, les procédures d'injection et d'extension du doigt peuvent être répétées après environ 4 semaines. Les procédures d'injection et d'extension du doigt peuvent être réalisées jusqu'à 3 fois par corde à intervalles d'environ 4 semaines. Les études cliniques avec Xiapex sont actuellement limitées à l'évaluation de 3 injections maximum par corde et 8 injections maximum au total.

Maladie de La Peyronie

Xiapex doit être administré par un médecin formé de façon appropriée à la bonne administration du médicament et expérimenté dans le diagnostic et le traitement des maladies urologiques masculines. Les patients présentant une courbure pénienne > 90° n'ont pas été inclus dans les études cliniques. Par conséquent, ce traitement ne peut être recommandé à ce groupe de patients.

Posologie

La dose recommandée de Xiapex est de 0,58 mg par injection administrée dans une plaque de La Peyronie. Le volume de Xiapex reconstitué à administrer dans la plaque est de 0,25 mL (pour les instructions concernant la reconstitution, voir rubrique 6.6, tableau 14). Si plusieurs plaques sont présentes, l'injection devra être réalisée uniquement dans la plaque qui est responsable de la courbure anormale.

Le traitement complet sera composé d'un maximum de 4 cycles de traitement. Chaque cycle de traitement consiste en deux injections de Xiapex et une procédure de modelage du pénis. La seconde injection de Xiapex doit être administrée 1 à 3 jours après la première injection. La procédure de modelage du pénis sera effectuée 1 à 3 jours après la seconde injection lors de chaque cycle de traitement. Les cycles de traitement seront espacés d'environ six semaines.

Groupes particuliers de patients

Sujets âgés

Compte tenu de l'absence d'exposition systémique quantifiable à Xiapex chez les patients atteints de la maladie de Dupuytren et de l'exposition systémique minime et de courte durée à Xiapex chez les patients atteints de la maladie de La Peyronie, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. De manière générale, aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Compte tenu de l'absence d'exposition systémique quantifiable à Xiapex chez les patients atteints de la maladie de Dupuytren et de l'exposition systémique minime et de courte durée à Xiapex chez les patients atteints de la maladie de La Peyronie, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Compte tenu de l'absence d'exposition systémique quantifiable à Xiapex chez les patients atteints de la maladie de Dupuytren et de l'exposition systémique minime et de courte durée à Xiapex chez les patients atteints de la maladie de La Peyronie, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Xiapex chez les enfants âgés de 0 à 18 ans pour le traitement de la maladie de Dupuytren.

Étant donné que la maladie de La Peyronie survient exclusivement chez les patients hommes adultes, il n'existe pas d'utilisation justifiée de Xiapex chez les enfants âgés de 0 à 18 ans pour le traitement de la maladie de La Peyronie.

Mode d'administration

Voie intralésionnelle.

Xiapex doit être reconstitué avec le solvant fourni et avec un volume approprié avant injection intralésionnelle (voir rubrique 6.6).

Une seringue à usage unique portant des graduations de 0,01 mL et équipée d'une aiguille fixe de 12 ou 13 mm et de calibre 27 (non fournie) doit être utilisée pour prélever le volume de solution reconstituée. Il restera une petite quantité de solution reconstituée dans le flacon.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Maladie de Dupuytren

Procédure d'injection

L'administration d'un anesthésique local avant l'injection de Xiapex dans une corde de Dupuytren n'est pas recommandée car elle pourrait gêner le positionnement correct de l'injection.

L'articulation à traiter (métacarpo-phalangienne [MP] ou interphalangienne proximale [IPP]) doit être confirmée et le volume de solvant nécessaire pour la reconstitution doit être déterminé en fonction du type d'articulation (les articulations IPP nécessitent un volume d'injection plus faible). La procédure d'injection est décrite en détails dans la notice et la documentation de formation du médecin, et doit être suivie.

Les patients doivent être avisés :

- de retourner voir leur médecin environ 24 à 72 heures après l'injection pour examiner la main traitée et réaliser une procédure d'extension du doigt afin de rompre la corde si nécessaire ;
- de ne pas plier ou tendre les doigts de la main traitée afin de limiter l'extravasation de Xiapex en dehors de la corde jusqu'à la fin de la procédure d'extension du doigt ;
- de ne tenter à aucun moment de rompre la corde traitée par une auto-manipulation ;
- de surélèver la main traitée autant que possible jusqu'au lendemain de la procédure d'extension du doigt.

Procédure d'extension du doigt

Lors de la visite de contrôle, environ 24 à 72 heures après l'injection, il convient de déterminer si le flessum s'est résorbé. Si le flessum lié à une corde persiste, une procédure d'extension passive du doigt sera réalisée afin de tenter de rompre la corde. Une anesthésie locale pourra être utilisée si nécessaire lors de la procédure d'extension du doigt.

Tout en maintenant le poignet du patient en position fléchie, une pression d'étirement modérée sera appliquée à la corde traitée en tendant le doigt pendant environ 10 à 20 secondes. En cas de cordes affectant une articulation IPP, la procédure d'extension du doigt doit être réalisée en maintenant l'articulation MP en position fléchie. Si la première procédure d'extension du doigt ne permet pas de rompre la corde, une deuxième et une troisième tentative peuvent être effectuées à 5 à 10 minutes d'intervalle. Il est recommandé de ne pas dépasser 3 tentatives par articulation touchée pour rompre une corde.

Si la corde n'est toujours pas rompue après 3 tentatives d'extension, une visite de contrôle peut être programmée environ 4 semaines après l'injection. Si, lors de cette visite suivante, le flessum lié à la corde persiste, l'injection et la procédure d'extension du doigt peuvent être réalisées une nouvelle fois. Après la (les) procédure(s) d'extension du doigt et la mise en place d'une attelle chez le patient (avec l'articulation traitée tendue au maximum), il doit être indiqué au patient de :

- ne pas pratiquer d'activités intenses avec la main traitée jusqu'à indication contraire de la part du médecin ;
- porter l'attelle au cours de la nuit pendant une durée allant jusqu'à 4 mois ;
- effectuer une série d'exercices de flexion et d'extension du doigt plusieurs fois par jour pendant plusieurs mois.

Maladie de La Peyronie

Procédure d'injection

L'administration d'une anesthésie régionale (bloc pénien) ou topique est possible avant l'injection de Xiapex, si nécessaire. Au cours des études cliniques pivots, environ 30 % des patients ont reçu un bloc pénien avant l'injection.

La zone cible à traiter dans la plaque de La Peyronie doit être localisée au niveau du point de concavité maximale (ou point focal) sur le pénis en érection et marquée à l'aide d'un feutre chirurgical. Xiapex doit être injecté dans la plaque cible lorsque le pénis est flaccide (au repos). La procédure d'injection est décrite en détails dans la notice et la documentation de formation du médecin, et doit être suivie.

Procédure de modelage du pénis

Le modelage du pénis contribue à atténuer la courbure anormale et à redresser le corps du pénis. Lors de la visite de contrôle, 1 à 3 jour(s) après la seconde injection de chaque cycle de traitement, le médecin formé à cet effet doit pratiquer la procédure de modelage du rénis sur le pénis flaccide afin d'étirer et d'allonger la plaque traitée qui a été rompue par Xiapex. Une anesthésie locale peut être utilisée avant le modelage si nécessaire. Équipé de gants, le médecin doit saisir le pénis flaccide au niveau de la plaque ou de la zone indurée du pénis flaccide, à une distance proximale et distale d'environ 1 cm autour du site d'injection. Toute pression directe sur le site d'injection doit être évitée. La plaque cible est utilisée comme point d'appui avec les deux mains, pour exercer une pression ferme et constante de façon à allonger et étirer la plaque. Le but est d'obtenir progressivement une déviation dans la direction opposée à la courbure pénienne du patient, en étirant jusqu'à ressentir une résistance modérée.

La pression sur le pénis doit être maintenue pendant 30 secondes, puis relâchée le temps d'une pause de 30 secondes avant de répéter la manipulation de modelage du pénis pour un total de 3 tentatives de modelage de 30 secondes chacune.

En complément de la procédure de modelage du pénis effectuée en ambulatoire, il convient de fournir au patient les instructions nécessaires concernant la technique appropriée pour qu'il réalise lui-même le modelage du pénis à domicile chaque jour pendant les 6 semaines qui suivent la visite au cours de laquelle le médecin effectue le modelage du pénis lors de chaque cycle de traitement, conformément aux instructions détaillées fournies dans la notice.

Si la courbure est inférieure à 15 degrés après le premier, le deuxième ou le troisième cycle de traitement, ou si le médecin juge qu'il n'y a pas d'indication clinique pour la poursuite du traitement, les cycles de traitement suivants ne devront pas être administrés.

La sécurité d'un traitement comprenant plus d'une cure complète de Xiapex pour la maladie de La Peyronie n'est pas connue.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Traitement des plaques de La Peyronie affectant l'urètre, en raison du risque potentiel pour cette structure.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions allergiques

Après l'injection de Xiapex, une réaction allergique sévère peut se produire et les patients doivent être maintenus en observation pendant 30 minutes avant de quitter le cabinet ou l'hôpital afin de surveiller les éventuels signes ou symptômes d'une réaction allergique grave, p. ex. une rougeur ou une éruption cutanée étendue, un gonflement, une constriction de la gorge ou des difficultés à respirer. Il doit être indiqué aux patients de consulter un médecin immédiatement s'ils ressentent l'un de ces signes ou symptômes. Un traitement d'urgence pour les réactions allergiques potentielles doit être tenu à disposition.

Un cas de réaction anaphylactique a été signalé lors d'une étude clinique post-commercialisation chez un patient qui avait été exposé précédemment à Xiapex pour le traitement de la maladie de Dupuytren, ce qui montre que des réactions sévères, y compris anaphylactiques, peuvent se produire après les injections de Xiapex. Certains patients atteints de la maladie de Dupuytren ont développé des anticorps IgE anti-médicament dans des proportions plus importantes et à des titres plus élevés au fil des injections successives de Xiapex.

Dans la partie en double aveugle des trois études cliniques de phase III contrôlées contre placebo menées dans le cadre de la maladie de Dupuytren, 17 % des patients traités par Xiapex ont développé des réactions légères (par ex prurit) après un maximum de 3 injections. L'incidence des cas de prurit associé à Xiapex a augmenté avec le nombre d'injections de Xiapex chez les patients atteints de la maladie de Dupuytren.

Dans la partie en double aveugle des deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés dans le cadre de la maladie de La Peyronie, la proportion de patients ayant présenté un prurit localisé après un maximum de 4 cycles de traitement (soit un maximum de 8 injections de Xiapex) a été plus importante parmi les patients traités par Xiapex (4 %) que parmi les patients traités par le placebo (1 %). L'incidence du prurit associé à Xiapex a été similaire après chaque injection, indépendamment du nombre d'injections déjà administrées.

Rupture de tendon ou autre lésion grave du doigt/de la main traité(e) dans le cadre de la maladie de Dupuytren

Xiapex doit uniquement être injecté dans la corde de Dupuytren. Comme Xiapex lyse le collagène, il faut faire attention à ne pas injecter le produit dans les tendons, les nerfs, les vaisseaux sanguins ou les autres structures de la main contenant du collagène. L'injection de Xiapex dans des structures contenant du collagène peut entraîner des lésions et une atteinte définitive telle qu'une rupture tendineuse ou une lésion ligamentaire. Il convient de procéder avec prudence lors de l'injection de Xiapex dans des cordes contractant les articulations IPP car les études cliniques indiquent qu'un risque accru de rupture tendineuse et de lésion ligamentaire est associé au traitement des flessums IPP par Xiapex. Cela est particulièrement important pour les cordes situées au niveau de l'articulation IPP de l'auriculaire. En cas d'injection dans une corde affectant une articulation IPP de l'auriculaire, l'aiguille ne doit pas être insérée à plus de 2 ou 3 mm de profondeur et à plus de 4 mm en aval du pli digito-palmaire. Les patients doivent respecter les instructions relatives au traitement (voir rubrique 4.2) et contacter rapidement le médecin s'ils ont des difficultés à plier le doigt après la disparition du gonflement (symptôme de rupture de tendon).

La plupart des patients ayant souffert d'une rupture ou d'une lésion tendineuse/ligamentaire ont pu bénéficier avec succès d'une réparation chirurgicale. Il est important d'établir un diagnostic précoce et d'assurer une évaluation et un traitement rapides car les ruptures tendineuses/lésions ligamentaires peuvent potentiellement affecter la fonction globale de la main.

Les patients atteints d'une maladie de Dupuytren avec des cordes adhérentes à la peau peuvent présenter un risque plus élevé de lésions cutanées sur la peau sus-jacente à la corde ciblée, en rapport avec l'effet pharmacologique de Xiapex et de la procédure d'extension du doigt.

Des cas de laceration cutanée nécessitant une greffe de peau à la suite de procédures d'extension du doigt ont été signalés après la commercialisation. Les signes et symptômes évocateurs d'une lésion grave du doigt/de la main traité(e) après l'injection ou la manipulation doivent faire l'objet d'une évaluation rapide car une intervention chirurgicale pourrait être nécessaire. Un essai contrôlé post-commercialisation a montré un taux plus élevé de lacerations cutanées à la suite de deux injections simultanées dans la même main (voir également rubrique 4.8).

Des cas de nécrose digitale, ayant parfois conduit à l'amputation partielle du doigt, ont été signalés. Des troubles de la circulation périphérique préexistants, par exemple un syndrome de Raynaud, et l'utilisation d'adrénaline en association à des anesthésiques locaux chez ces patients pourraient contribuer à ce phénomène (voir également rubrique 4.8).

Des cas de fracture phalangienne ont été signalés à la suite de la procédure de manipulation du doigt. Il convient de procéder avec prudence lors de la réalisation de la procédure d'extension du doigt chez les patients présentant une fragilité osseuse pouvant prédisposer à une fracture phalangienne (par exemple, chez les patients atteints d'ostéopénie/ostéoporose). Il est recommandé de procéder à une imagerie diagnostique après la manipulation en cas de déformation, de douleur ou d'augmentation du gonflement au niveau du doigt (voir également rubrique 4.8).

Rupture des corps caverneux (fracture du pénis) ou autre lésion grave du pénis lors du traitement de la maladie de La Peyronie

L'injection de Xiapex dans des structures contenant du collagène, comme les corps caverneux du pénis, peut entraîner une dégradation de ces structures et de possibles lésions telles qu'une rupture des corps caverneux (fracture du pénis). Par conséquent, Xiapex doit être injecté uniquement dans la plaque de La Peyronie et il faut prendre soin d'éviter toute injection dans l'urètre, les nerfs, les vaisseaux sanguins, les corps caverneux ou autres structures du pénis contenant du collagène.

Des cas de rupture des corps caverneux ont été signalés en tant qu'effet indésirable grave après l'injection de Xiapex chez 5 des 1 044 patients (0,5 %) des essais cliniques contrôlés et non contrôlés menés dans le cadre de la maladie de La Peyronie. Chez d'autres patients traités par Xiapex (9 sur 1 044 ; 0,9 %), une combinaison d'ecchymoses ou hématomes péniens, de détumescence pénienne soudaine et/ou de bruit ou sensation de « claquement » du pénis a été signalée et, dans ces cas, un diagnostic de rupture des corps caverneux ne peut être exclu.

Des cas d'hématome pénien sévère ont également été signalés en tant que réaction indésirable chez 39 des 1 044 patients (3,7 %) des études cliniques contrôlées et non contrôlées menées dans le cadre de la maladie de La Peyronie.

Les médecins doivent conseiller au patient d'attendre au moins 4 semaines après la deuxième injection d'un cycle de traitement avant de reprendre une activité sexuelle – en prenant soin de s'assurer que la douleur et le gonflement ont disparu, le cas échéant – et d'être prudent en reprenant une activité sexuelle.

Les signes ou symptômes pouvant indiquer une lésion grave du pénis doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin de rechercher une éventuelle rupture des corps caverneux ou un hématome pénien sévère, ceux-ci pouvant nécessiter une intervention chirurgicale.

Utilisation chez les patients ayant des troubles de la coagulation

Xiapex doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des troubles de la coagulation ou les patients sous anticoagulants. Dans les trois études de phase III en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées dans le cadre de la maladie de Dupuytren, 73 % des patients traités par Xiapex présentaient une ecchymose ou une contusion et 38 % une hémorragie au site d'injection. Dans les deux études de phase III en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées dans le cadre de la maladie de La Peyronie, 65,5 % des patients traités par Xiapex ont développé un hématome pénien et 14,5 % ont développé une ecchymose pénienne. L'efficacité et la tolérance de Xiapex chez les patients recevant des anticoagulants autres que l'acide acétylsalicylique jusqu'à 150 mg par jour, avant l'administration de Xiapex, ne sont pas connues. L'utilisation de Xiapex chez les patients qui ont reçu

des anticoagulants (à l'exception de l'acide acétylsalicylique jusqu'à 150 mg par jour) au cours des 7 jours précédent une injection de Xiapex n'est pas recommandée.

Immunogénicité

Comme avec tout médicament contenant des protéines non humaines, les patients peuvent développer des anticorps dirigés contre la protéine thérapeutique. Au cours des études cliniques, des prélèvements sanguins de patients atteints de la maladie de Dupuytren et de la maladie de La Peyronie ont été testés à plusieurs reprises afin de rechercher la présence d'anticorps dirigés contre les composants protéiques du médicament (AUX-I et AUX-II).

Dans les essais cliniques sur la maladie de Dupuytren, 30 jours après la première injection, des anticorps circulants anti-AUX-I ont été détectés chez 92 % des patients et des anticorps anti-AUX-II chez 86 % des patients. Cinq ans après l'injection initiale de Xiapex, 92,8 % et 93,4 % des patients étaient séropositifs aux anticorps anti-AUX-I et anti-AUX-II, respectivement.

Pratiquement tous les patients présentaient des titres positifs d'anticorps anti-AUX-I (97,9 %) et anti-AUX-II (97,5 %) 60 jours après deux injections simultanées.

Dans les études cliniques sur la maladie de La Peyronie, 6 semaines après le premier cycle de traitement par Xiapex, environ 75 % des patients présentaient des anticorps anti-AUX-I et environ 55 % des patients présentaient des anticorps anti-AUX-II. Six semaines après la nuitième injection (quatrième cycle de traitement) de Xiapex, > 99 % des patients traités par Xiapex avaient développé des titres élevés d'anticorps à la fois anti-AUX-I et anti-AUX-II. La capacité de neutralisation des anticorps a été mesurée dans un sous-ensemble de 70 échantillons sélectionnés pour être représentatifs des réponses en matière de titres élevés et faibles d'anticorps de la 12^{ème} semaine du traitement. Pour chaque sujet chez lequel un échantillon de la 12^{ème} semaine avait été sélectionné, les échantillons correspondants des 6^{ème}, 18^{ème}, 24^{ème} et 52^{ème} semaines ont également été analysés s'ils étaient positifs pour les anticorps. Des anticorps neutralisants anti-AUX-I ou anti-AUX-II ont été détectés respectivement chez 60,0 % et 51,8 % des patients testés. Cinq ans après l'injection initiale de Xiapex, la majorité des sujets (> 90 %) étaient séropositifs aux anticorps anti-AUX-I et anti-AUX-II. Par ailleurs, la séropositivité aux anticorps neutralisants anti-AUX-I et anti-AUX-II s'est maintenue.

Chez les patients traités pour ces deux indications, aucune corrélation apparente n'a été observée entre la fréquence des anticorps, les titres d'anticorps ou la présence ou non d'anticorps neutralisants et la réponse clinique ou la survenue d'effets indésirables.

Etant donné que les enzymes contenues dans Xiapex ont une certaine homologie de séquence avec les métalloprotéinases de la matrice (MMP) humaines, les anticorps anti-médicament (AAM) pourraient théoriquement interférer avec les MMP humaines. Aucun problème de tolérance lié à l'inhibition des MMP endogènes n'a été observé, en particulier aucun événement indésirable évoquant l'apparition ou l'exacerbation de maladies auto-immunes ou le développement d'un syndrome musculo-squelettique (SMS). Bien que les données actuelles de sécurité n'aient pas mis en évidence l'apparition d'un syndrome musculo-squelettique après l'administration de Xiapex, cette possibilité ne peut être exclue. Si un tel syndrome devait se développer, son apparition serait de manière progressive et il se manifesterait par un ou plusieurs des signes et symptômes suivants : arthralgie, myalgie, raideur articulaire, rigidité des épaules, œdème de la main, fibrose palmaire et épaississement ou formation de nodules dans les tendons.

Chirurgie post-traitement

L'impact du traitement par Xiapex sur une intervention chirurgicale ultérieure, si celle-ci s'avère nécessaire, n'est pas connu.

Affections/pathologies péniques particulières non étudiées dans les essais cliniques

Le traitement par Xiapex n'a pas été étudié et doit donc être évité chez les patients présentant une plaque calcifiée susceptible d'interférer avec la procédure d'injection, une couture du pénis en présence ou en l'absence d'hypospadias, une thrombose de l'artère et/ou de la veine dorsale du pénis, une infiltration par une tumeur bénigne ou maligne entraînant une courbure du pénis, une infiltration

par un agent infectieux tel que dans la lymphogranulomatose vénérienne, une courbure ventrale quelle qu'en soit la cause ou une déformation en sablier du pénis isolée.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse avec Xiapex n'a été réalisée. Aucune exposition systémique quantifiable n'est observée après une injection unique de Xiapex chez les patients atteints de la maladie de Dupuytren et seule une exposition systémique minime et de courte durée à Xiapex est observée chez les patients atteints de la maladie de La Peyronie.

Aucune différence cliniquement significative n'a été constatée au niveau de l'incidence des effets indésirables après le traitement par Xiapex en fonction de la sévérité de la dysfonction érectile initiale ou de l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5).

Même s'il n'existe aucune preuve clinique d'une interaction entre les tétracyclines, les anthracyclines et les antibiotiques dérivés des quinolones, les dérivés de l'anthraquinone et Xiapex, ces dérivés ont inhibé la dégradation du collagène médiée par les métalloprotéinases de la matrice à des concentrations pharmacologiquement actives *in vitro*. L'utilisation de Xiapex chez les patients ayant reçu des antibiotiques de la famille des tétracyclines (par exemple, doxycycline) au cours des 14 jours précédent une injection de Xiapex n'est donc pas recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de Xiapex chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la grossesse ou le développement embryonnaire ou foetal (voir rubrique 5.3). Aucune étude n'a évalué les effets du produit sur la parturition ou le développement postnatal chez l'animal car les études de pharmacocinétique chez l'homme montrent que les taux de Xiapex ne sont pas quantifiables dans la circulation systémique après injection dans une corde de Dupuytren (voir rubrique 5.1). Une réactivité croisée des anticorps anti-Xiapex développés chez les patients après administration répétée n'est pas exclue avec les métalloprotéinases endogènes de la matrice impliquées dans la grossesse et le travail. Le risque potentiel sur la parturition et le développement postnatal chez l'homme n'est pas connu. L'utilisation de Xiapex n'est donc pas recommandée pendant la grossesse et le traitement doit être différé après la grossesse.

La maladie de La Peyronie survient exclusivement chez les patients hommes adultes et il n'existe donc aucune information pertinente concernant l'utilisation chez la femme dans cette indication. De faibles concentrations de Xiapex ont pu être mesurées dans le plasma des patients masculins évaluables jusqu'à 30 minutes après l'administration de Xiapex dans la plaque pénienne de patients atteints de la maladie de La Peyronie (voir rubrique 5.2).

Allaitement

On ne sait pas si la collagénase de *Clostridium histolyticum* est excrétée dans le lait maternel. Il convient de procéder avec prudence lors de l'administration de Xiapex chez une femme qui allaite.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xiapex peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison du gonflement et des douleurs qui peuvent gêner l'utilisation de la main traitée en cas de maladie de Dupuytren. Des étourdissements, une paresthésie, une hypoesthésie et des céphalées ont également été rapportés après l'injection de Xiapex et peuvent avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut informer les patients qu'ils

doivent éviter des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines jusqu'à ce qu'ils puissent les exercer en toute sécurité ou selon les conseils de leur médecin.

4.8 Effets indésirables

Maladie de Dupuytren

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques avec Xiapex (chez 272 des 409 patients ayant reçu jusqu'à trois injections uniques de Xiapex et chez 775 patients ayant reçu deux injections simultanées dans la même main) étaient des réactions locales au site d'injection : œdème périphérique (réaction locale au site d'injection), contusion (dont ecchymose), hémorragie et douleur au site d'injection. Les réactions au site d'injection étaient très fréquentes, survenant chez la grande majorité des patients, principalement d'intensité légère à modérée avec une disparition en général 1 à 2 semaines après l'injection. Des effets indésirables graves imputables au médicament ont été rapportés : rupture de tendon (6 cas), tendinite (1 cas), autre lésion ligamentaire (2 cas) et syndrome douloureux régional complexe (1 cas). Une réaction anaphylactique a été signalée chez un patient ayant déjà été traité par Xiapex (1 cas).

Liste des effets indésirables

Le Tableau 1 présente les effets indésirables listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables rapportés au cours du programme clinique sont ceux qui sont survenus au cours des études de phase III en double aveugle, contrôlées contre placebo pour le traitement de la maladie de Dupuytren chez les patients adultes ayant une corde palpable (AUX-CC-857 et AUX-CC-859) et des études cliniques réalisées après la commercialisation (AUX-CC-864, AUX-CC-867) pour deux injections simultanées dans la même main.

Tableau 1 · Liste des effets indésirables.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Cellulite au site d'injection Lymphangite	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Adénopathie	Douleurs ganglionnaires	Thrombocytopénie Lymphadénite	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité Réaction anaphylactique	
Affections psychiatriques			Désorientation Agitation Insomnie Irritabilité Impatience	
Affections du système nerveux		Paresthésie Hypoesthésie Sensation de brûlure Étourdissements Céphalées	Syndrome douloureux régional complexe Monoplégié Syncope vasovagale Tremblement Hyperesthésie	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections oculaires			Œdème palpébral	
Affections vasculaires			Hématome Hypotension artérielle	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Hyperventilation	
Affections gastro-intestinales		Nausées	Diarrhée Vomissements Douleurs abdominales hautes	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit Ecchymose	Bulle de sang ^a Bulle Rash Érythème Hyperhidrose	Rash érythémateux ou maculaire Eczéma Gonflement du visage Troubles cutanés, tels qu'exfoliation, lésions, douleur, tension, coloration anormale ou croûte	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs des extrémités	Arthralgie Masse axillaire Gonflement articulaire Myalgie	Douleurs dans la paroi thoracique, l'aine, le cou ou l'épaule Gêne ou raideur musculo-squelettique, raideur ou crépitation articulaire Gêne dans les membres Tendinite Spasmes ou faiblesse musculaires	
Affections des organes de reproduction et du sein			Tension douloureuse des seins Hypertrophie mammaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique ^c Hémorragie, au site d'injection douleur ou gonflement Sensibilité	Douleurs axillaires Inflammation Chaleur, érythème, inflammation, vésicules ou prurit au site d'injection Gonflement	Gonflement local Pyrexie Douleurs Gêne Fatigue Sensation de chaleur Syndrome pseudo-grippal Réaction, malaise, irritation, anesthésie, desquamation, nodule ou coloration anormale au site d'injection Intolérance au froid des doigts traités	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Investigations			Ganglion palpable Augmentation de lalanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation de la température corporelle	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Lacération cutanée ^{a, b}	Rupture de tendon Lésion ligamentaire Lésion des membres Plaie ouverte Déhiscence de plaie	Nécrose digitale ^d Fracture de doigt ^d

a effets indésirables signalés avec une incidence plus élevée (très fréquent) chez les patients ayant reçu deux injections simultanées de Xiapex dans la même main que chez les patients ayant reçu jusqu'à trois injections uniques dans les études pivots de phase III contrôlées contre placebo dans la maladie de Dupuytren.

b « lacération cutanée » inclut « lacération au site d'injection » et « lacération ».

c « œdème périphérique » inclut « œdème au site d'injection » et « œdème ».

d voir également rubrique 4.4.

Chez les patients traités par deux injections simultanées de Xiapex dans l'étude clinique contrôlée contre groupe témoin historique AUX-CC-867, l'incidence des lacérations cutanées (29,1 %) a été supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu jusqu'à trois injections uniques dans les études pivots de phase III contrôlées contre placebo dans la maladie de Dupuytren (CORD I et CORD II) (8,8 %). La majorité des lacérations cutanées se sont produites le jour de la manipulation. L'incidence plus élevée des lacérations cutanées peut être due à des procédures d'extension du doigt réalisées plus vigoureusement chez les patients ayant reçu une anesthésie de la main. Dans l'étude AUX-CC-867, la plupart (85 %) des patients ont reçu une anesthésie locale avant la procédure d'extension du doigt. Il n'y a pas eu d'autres différences pertinentes sur le plan clinique quant aux différents types d'effets indésirables signalés entre les patients ayant reçu deux injections simultanées de Xiapex dans la même main et ceux ayant reçu jusqu'à trois injections uniques de Xiapex (c.-à-d. que la plupart des effets indésirables étaient des effets locaux survenant au niveau de l'extrémité traitée et d'intensité légère ou modérée).

Parmi les patients ayant reçu deux injections simultanées de Xiapex dans l'étude AUX-CC-867, le profil de sécurité global a été similaire indépendamment du moment où la procédure d'extension du doigt post-injection a été réalisée (c.-à-d. 24 heures, 48 heures et ≥ 72 heures après l'injection).

Maladie de La Peyronie

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global s'est avéré similaire au cours des deux études de phase 3 en double aveugle, contrôlées versus placebo (832 patients de sexe masculin, 551 patients ayant reçu Xiapex) et au cours d'une étude de phase 3 en ouvert (189 patients de sexe masculin) chez des patients ayant précédemment reçu le placebo au cours des études contrôlées. Au cours des deux études de phase 3 en double aveugle, contrôlées versus placebo, la plupart des réactions indésirables ont été des événements localisés au niveau du pénis et de l'aine, et ces événements étaient majoritairement de sévérité légère ou modérée et se sont le plus souvent (79 %) résorbés dans les 14 jours suivant l'injection. Le profil des effets indésirables a été similaire après chaque injection, indépendamment du nombre d'injections administrées. Les réactions indésirables au médicament signalées le plus fréquemment ($\geq 25\%$) au cours des études cliniques contrôlées sur Xiapex ont été les hématomes péniens, le gonflement du

pénis et les douleurs péniques. Les hématomes péniens sévères, incluant les hématomes sévères au site d'injection, ont été signalés comme très fréquents.

Au cours des études cliniques contrôlées et non contrôlées sur Xiapex dans le cadre de la maladie de La Peyronie, des cas de rupture des corps caverneux et autres lésions graves du pénis ont été signalés de façon peu fréquente (voir rubrique 4.4).

Un bruit ou une sensation de claquement dans le pénis, parfois décrits comme un « bruit sec » ou un « craquement », et parfois accompagnés d'une détumescence, d'un hématome et/ou d'une douleur, ont été signalés chez 73 sur 551 (13,2 %) des patients traités par Xiapex et 1 sur 281 (0,3 %) des patients traités par le placebo dans les études 1 et 2 combinées.

Liste des effets indésirables

Le tableau 2 présente les effets indésirables listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables rapportés au cours du programme clinique sont ceux qui sont survenus au cours des études de phase III en double aveugle, contrôlées contre placebo.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations			Infection fongique cutanée Infection Infection des voies aériennes supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique			Douleurs ganglionnaires Éosinophilie Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité au médicament Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Rétention d'eau
Affections psychiatriques			Rêves anormaux Dépression Inhibition sexuelle
Affections du système nerveux			Céphalées Étourdissements Dysgueusie Paresthésie Sensation de brûlure Hyperesthésie Hypoesthésie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes
Affections cardiaques			Tachycardie
Affections vasculaires			Hématome Hypertension Hémorragie Lymphadénopathie Thrombophlébite superficielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Toux

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales			Distension abdominale Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Bulle de sang Coloration anormale de la peau	Érythème Ulcération pénienne Rash érythémateux Sueurs nocturnes Trouble cutané, nodule, granulome, phlyctène, irritation ou œdème Trouble de la pigmentation Hyperpigmentation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Douleur dans le dos, le pubis ou l'aine Trouble ligamentaire Douleur ligamentaire Gêne musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Impériosité mictionnelle
Affections des organes de reproduction et du sein	Hématome ^a , gonflement ^b , douleur ^c ou ecchymoses ^d	Phlyctène du pénis Prurit génital Érection douloureuse Dysfonction érectile Dyspareunie Erythème pénien	Adhérence pénienne Trouble pénien Progression de la maladie de La Peyronie Dysfonctionnement sexuel Érythème scrotal Gêne génitale Hémorragie génitale Douleur pelvienne Diminution de la taille du pénis Thrombose de la veine pénienne Œdème scrotal Douleur scrotale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Vésicules ou prurit au site d'injection Œdème localisé Nodule Douleur supra-pubienne	Sensation de chaleur Réaction ou coloration anormale au site d'injection Pyrexie Gonflement Asthénie Frissons Kyste Induration Syndrome pseudo-grippal Œdème Écoulement de sécrétions Sensibilité
Investigations			Augmentation de la glycémie Augmentation de la pression artérielle systolique Augmentation de la température corporelle

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Douleur liée à la procédure	Fracture du pénis Lacération cutanée Plaie ouverte Hématome scrotal Lésion articulaire Lésion du pénis

- a Inclut : hématomes au site d'injection et hématomes péniens qui ont été signalés sous la désignation de contusion pénienne ou contusion au site d'injection chez 87 % des patients.
- b Inclut : gonflement au site d'injection, œdème pénien, gonflement pénien, gonflement local, gonflement scrotal et œdème au site d'injection.
- c Inclut: douleur au site d'injection, douleur pénienne et gêne au site d'injection.
- d Inclut: contusion, ecchymose, hémorragie pénienne et hémorragie au site d'injection.
- * signalée au cours d'une étude clinique post-commercialisation chez un patient exposé précédemment à Xiapex pour le traitement de la maladie de Dupuytren.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'administration de Xiapex à des doses supérieures aux doses recommandées est susceptible d'entraîner une augmentation des réactions locales au site d'injection. En cas de surdosage, une prise en charge et un traitement symptomatique doit être mis en œuvre.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments pour les affections du système musculo-squelettique - Enzymes, Code ATC : M09AB02

Xiapex est un produit lyophilisé pour administration parentérale contenant la collagénase de *Clostridium histolyticum*, qui est composée de deux collagénases selon un rapport de masses défini. Ces collagénases, appelées AUX-I et AUX-II, sont représentatives des deux grandes classes de collagénases (Classe I et Classe II) produites par *Clostridium histolyticum*. AUX-I et AUX-II sont des chaînes polypeptidiques uniques composées d'environ 1000 acides aminés de séquence connue, avec un poids moléculaire de respectivement 114 kDa et 113 kDa, tel que déterminé par spectrométrie de masse. Les deux polypeptides sont purifiés par les étapes chromatographiques habituelles de séparation et d'isolement des protéines biothérapeutiques afin de produire un mélange contrôlé, bien caractérisé et constant de deux enzymes collagénases.

Étant donné que le processus de lyse du collagène après administration de Xiapex est localisé et ne nécessite pas ni n'entraîne un taux systémique quantifiable d'AUX-I et d'AUX-II, il n'est pas possible d'évaluer l'activité pharmacodynamique principale de Xiapex. Par conséquent, il n'a pas été réalisé d'étude de pharmacodynamie avec Xiapex.

Mécanisme d'action

Les collagénases sont des protéinases qui hydrolysent le collagène dans les conditions physiologiques. Xiapex est composé d'un mélange de collagénases clostridiennes de Classe I (AUX-I) et de Classe II (AUX-II) selon un rapport de masses défini. Les deux classes de collagénases ont une spécificité de substrat similaire mais complémentaire. Elles clivent efficacement le collagène interstitiel mais en des sites différents de la molécule ; par ailleurs, les conformations qu'elles préfèrent sont différentes (triple

hélice *versus* dénaturée ou clivée). Ces différences expliquent la capacité des deux classes d'enzymes à digérer le collagène de manière complémentaire. Les collagénases de Classe I (α , β , γ et η) sont les produits du gène *colG*, elles initient l'hydrolyse du collagène à proximité des terminaisons amine et carboxyl des domaines triple hélice et génèrent de volumineux fragments protéolytiques. En revanche, les collagénases de Classe II (δ , ϵ et ζ) sont des produits du gène *colH*, leurs sites de clivage initial sont situés à l'intérieur de la molécule de collagène et elles génèrent des fragments plus petits de collagène. Les deux types de collagénases hydrolysent facilement la gélatine (collagène dénaturé) et les petits peptides de collagène, tandis que la Classe II a une affinité plus élevée pour les petits fragments de collagène. La Classe I clive le collagène triple hélice insoluble avec une affinité plus élevée que la collagénase de Classe II. Ces deux collagénases exercent ensemble une large activité hydrolytique sur le collagène.

Maladie de Dupuytren

L'injection de Xiapex dans une corde de Dupuytren, principalement composée de collagène interstitiel de types I et III, provoque la rupture enzymatique de la corde.

Maladie de La Peyronie

Les signes et symptômes de la maladie de La Peyronie sont dus à la présence d'une plaque de collagène. L'injection de Xiapex dans une plaque de La Peyronie, principalement composée de collagène, peut provoquer la rupture enzymatique de la plaque. Après cette rupture de la plaque, la courbure anormale du pénis et la gêne occasionnée par la maladie de La Peyronie chez le patient sont réduites.

Efficacité et sécurité cliniques

Maladie de Dupuytren

L'efficacité de Xiapex 0,58 mg a été évaluée dans le cadre de deux études pivots randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, CORD I (AUX-CC-857) et CORD II (AUX-CC-859), chez des patients adultes atteints de la maladie de Dupuytren. La population des études en double aveugle était composée de 409 patients, dont 272 ont reçu 0,58 mg de Xiapex et 137 ont reçu le placebo. L'âge moyen était de 63 ans (intervalle : 33 à 89 ans) et 80 % des patients étaient des hommes. Au moment de l'inclusion, les patients des études cliniques présentaient : (1) un flessum des doigts, avec une corde palpable à au moins un des doigts (autre que le pouce), de 20° à 100° pour une articulation MP ou de 20° à 80° pour une articulation IPP et (2) un "test de la table" positif, défini comme l'incapacité à poser simultanément le(s) doigt(s) affecté(s) et la paume de la main à plat sur une table. La corde affectant l'articulation principale traitée a reçu jusqu'à 3 injections de 0,58 mg de Xiapex ou de placebo. Une procédure d'extension du doigt a été mise en œuvre, si nécessaire, 24 heures environ après l'injection pour faciliter la rupture de la corde. Les injections ont été réalisées à environ 4 semaines d'intervalle.

Le critère principal de chaque étude consistait à évaluer la proportion de patients ayant obtenu une réduction du flessum de l'articulation principale sélectionnée (MP ou IPP) à 5° ou moins par rapport à la normale, environ 4 semaines après la dernière injection dans cette articulation. Les autres critères d'évaluation étaient une réduction $\geq 50\%$ du degré de flessum par rapport à la valeur initiale, la modification en pourcentage du degré de flessum par rapport à la valeur initiale, la modification de l'amplitude de mouvement par rapport à la valeur initiale, l'évaluation globale par le patient de sa satisfaction vis-à-vis du traitement et l'évaluation globale par le médecin de la sévérité de la maladie.

Xiapex a démontré un bénéfice cliniquement significatif *versus* placebo parmi les patients atteignant le critère principal d'évaluation, à savoir une réduction du flessum de toutes les articulations traitées à 5° ou moins, environ 4 semaines après la dernière injection (MP plus IPP, MP uniquement, IPP uniquement). Le nombre moyen d'injections nécessaires pour parvenir à un flessum réduit à 5° ou moins de l'articulation traitée a été de 1,5 dans les 2 études. Xiapex a également démontré un bénéfice cliniquement significatif *versus* placebo en termes de diminution du degré de flessum et d'augmentation à la fois de l'amplitude de mouvement de toutes les articulations traitées (MP plus IPP, MP uniquement, IPP uniquement) par rapport à la valeur initiale et de l'évaluation globale par le patient de sa satisfaction vis-à-vis du traitement.

Le Tableau 3 présente les caractéristiques démographiques initiales de la population étudiée et les Tableaux 4-5 présentent les résultats des principaux critères d'efficacité évalués dans les 2 études en double aveugle, contrôlées contre placebo CORD I (AUX-CC-857) et CORD II (AUX-CC-859).

Tableau 3.
Caractéristiques démographiques initiales
Etudes de phase III, en double aveugle, contrôlées contre placebo (CORD I, CORD II)

VARIABLE	Xiapex (N = 249)	Placebo (N = 125)
Age (ans)		
Moyenne	62,7	64,2
Tranche d'âge (ans), 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)
Sexe, n (%)		
Homme	210 (84,3)	91 (72,8)
Femme	39 (15,7)	34 (27,2)
Antécédent familial de maladie de Dupuytren, n (%)		
Oui	107 (43,0)	62 (49,6)
Non	142 (57,0)	63 (50,4)
Évaluation initiale par le médecin de la sévérité de la maladie		
Légère	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Modérée	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Sévère	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Manquante ¹	2 (0,8 %)	-

Remarque : inclut tous les patients ayant reçu au moins 1 injection du médicament d'une étude en double aveugle (Xiapex 0,58 mg ou placebo).

¹ Non utilisée pour calculer le pourcentage d'évaluation initiale par le médecin de la sévérité de la maladie - dénominateur réellement utilisé, N = 247.

Tableau 4.
Pourcentage de patients ayant atteint une réduction du flessum à 5° ou moins
(Dernière injection)

ARTICULATIONS PRINCIPALES TRAITÉES	CORD I		CORD II	
	Xiapex N = 203 ^c	Placebo N = 103 ^c	Xiapex N = 45	Placebo N = 21
Toutes les articulations Valeur de p	64,0 %	6,8 %	44,4 %	4,8 %
	< 0,001	-	< 0,001	-
Articulations MP^a Valeur de p	N = 133	N = 69	N = 20	N = 11
	76,7 %	7,2 %	65,0 %	9,1 %
Articulations IPP^b Valeur de p	N = 70	N = 34	N = 25	N = 10
	40,0 %	5,9 %	28,0 %	0,0 %
	< 0,001	-	0,069	-

^a Articulation métacarpo-phalangienne ; ^b Articulation interphalangienne proximale ; ^c 2 articulations principales ont été exclues de l'analyse d'efficacité (1 articulation du groupe placebo n'a pas été évaluée et 1 articulation du groupe traité par Xiapex avait un flessum initial de 0 degré avant le traitement).

Tableau 5.
Augmentation moyenne de l'amplitude de mouvement par rapport à la valeur initiale
(Dernière injection)

ARTICULATIONS PRINCIPALES TRAITÉES	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Toutes les articulations	N = 203^c	N = 103^c	N = 45	N = 21
Valeur initiale moyenne (ET)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Valeur finale moyenne (ET)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Augmentation moyenne (ET)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
Articulations MP^a	N = 133	N = 69	N = 20	N = 11
Valeur initiale moyenne (ET)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Valeur finale moyenne (ET)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Augmentation moyenne (ET)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
Articulations IPP^b	N = 70	N = 34	N = 25	N = 10
Valeur initiale moyenne (ET)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Valeur finale moyenne (ET)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Augmentation moyenne (ET)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Articulation métacarpo-phalangienne ; ^b Articulation interphalangienne proximale ; ^c 2 articulations principales ont été exclues de l'analyse d'efficacité (1 articulation du groupe placebo n'a pas été évaluée et 1 articulation du groupe traité par Xiapex avait un flessum initial de 0 degré avant le traitement).

Valeurs de *p* toutes < 0,001 pour toutes les comparaisons entre Xiapex et le placebo, à l'exception des articulations IPP dans l'étude CORD II, qui n'ont pas été éligibles pour les tests statistiques en raison d'une procédure de test hiérarchique

Le degré de sévérité du flessum évalué par le médecin a été très fortement amélioré ou fortement amélioré chez 86 % et 80 % des patients du groupe Xiapex versus 3 % et 5 % des patients du groupe placebo respectivement dans les études CORD I et CORD II (*p* < 0,001). Sur la base de l'évaluation globale par le patient de sa satisfaction vis-à-vis du traitement, plus de 85 % des patients des études CORD I et CORD II ont rapporté être soit entièrement satisfaits soit très satisfaits de leur traitement par Xiapex versus environ 30 % des patients ayant reçu le placebo (*p* < 0,001). Une plus grande satisfaction des patients a été corrélée à une amélioration de l'amplitude de mouvement (*r* = 0,51, *p* < 0,001).

Traitement par deux injections simultanées

L'administration de deux injections simultanées de Xiapex dans des cordes de Dupuytren de la même main a été évaluée dans l'étude clinique AUX-CC-867, un essai multicentrique en ouvert contrôlé contre un groupe témoin historique mené chez 715 patients adultes (1 450 injections de Xiapex) atteints de la maladie de Dupuytren. Les procédures d'extension du doigt ont été réalisées environ 24 à 72 heures après l'injection.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le flessum fixe dans le sous-groupe où deux articulations ont été traitées. Entre le début de l'étude et le jour 31, une amélioration moyenne significative (74,4 %) a été globalement observée au niveau du flessum fixe après l'administration de deux injections simultanées de 0,58 mg de Xiapex (une injection par articulation) dans la même main, voir le tableau 6.

L'amélioration a été observée indépendamment du type d'articulation ou de l'atteinte du doigt (intervalle : 60,5 % à 83,9 %). L'amélioration du flessum fixe total a également été observée indépendamment du moment où l'extension du doigt a été réalisée (24, 48 ou 72 heures après l'injection), avec une amélioration moyenne au jour 31 de 75,2 %, 74,8 % et 72,4 %, respectivement. Une amélioration par rapport aux valeurs initiales a également été observée au niveau de l'amplitude de mouvement au jour 31 dans tous les sous-groupes où deux articulations ont été traitées ; voir le tableau 6.

Tableau 6.
Flessum fixe total et amplitude de mouvement après administration de deux injections simultanées de 0,58 mg de Xiapex dans la même main, population en ITTm, étude AUX-CC-867 (premier cycle de traitement)

	Même doigt, 1 MP, 1 IPP (n = 350)	Différents doigts, MP et MP (n = 244)	Différents doigts, IPP et IPP (n = 72)	Différents doigts, 1 MP, 1 IPP (n = 58)	Total (n = 724)
FF total (°)					
Moyenne au début de l'étude (ET)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Moyenne au jour 31 (ET)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Variation moyenne (ET)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% moyen de variation (ET)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
AM totale (°)					
Moyenne au début de l'étude (ET)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Moyenne au jour 31 (ET)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Variation moyenne (ET)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FF = flessum fixe

AM = amplitude de mouvement

Le succès clinique (une réduction du flessum à $\leq 5^\circ$ dans les 30 jours) après deux injections simultanées de Xiapex (une par articulation) dans la même main a été obtenu pour la majorité des articulations MP (64,6 %), contre 28,6 % des articulations IPP après une injection unique par articulation touchée. Le moment où l'extension du doigt a été réalisée après l'injection n'a pas eu d'impact sur le taux de succès clinique, que ce soit pour les articulations MP ou les articulations IPP. Une amélioration cliniquement significative de la fonction de la main, telle que déterminée par le score URAM (Unité Rhumatologique des Affections de la Main), a été observée au jour 31 (-11,3) et au jour 61 (-12,3).

Efficacité et sécurité à long terme

Une étude de suivi à long terme, sans traitement, de l'année 2 à l'année 5 (AUX-CC-860) a été entreprise pour évaluer la récidive du flessum et la sécurité à long terme chez des patients ayant reçu jusqu'à 8 injections uniques de Xiapex 0,58 mg au cours d'une précédente étude de phase 3 menée en ouvert ou en double aveugle avec étude d'extension en ouvert. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été détecté parmi les patients qui ont été suivis pendant 5 ans après leur injection initiale de Xiapex au cours d'une précédente étude clinique. La majorité des effets indésirables signalés durant la période de suivi à long terme étaient non graves et d'intensité légère ou modérée, et n'étaient pas liés à l'administration locale de Xiapex. Ces données, qui indiquent qu'aucun nouveau risque en matière de sécurité n'a été constaté au cours de la période de suivi de 5 ans, viennent confirmer le profil de sécurité à long terme de Xiapex.

La récidive a été évaluée au niveau des articulations ayant été traitées avec succès (c.-à-d. les patients chez lesquels une réduction du flessum à 5° ou moins a été observée lors de l'évaluation au jour 30 après la dernière injection de Xiapex effectuée dans le cadre d'une étude précédente) et a été définie comme une augmentation du flessum articulaire d'au moins 20° en présence d'une corde palpable, ou la réalisation d'une intervention médicale ou chirurgicale au niveau de l'articulation visant principalement à corriger l'apparition ou l'aggravation d'une maladie de Dupuytren au niveau de cette

articulation. Les données sur les taux de récidive à long terme après un traitement efficace par XIAPEX sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7.
Taux de récidive à long terme pour les articulations ayant été traitées avec succès par XIAPEX

Intervalle de suivi (jours)	Nombre (%) d'articulations évaluées pendant chaque intervalle ^a	Nombre (%) d'articulations récidivantes pendant chaque intervalle ^b	Taux de récidive global cumulé par type d'articulation (%)		Taux de récidive global cumulé (%) ^c	Évolution globale du taux de récidive par rapport à l'année précédente (%)
			MP	IPP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1 095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1 096-1 460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1 461-1 825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1 825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Une articulation était incluse dans un intervalle donné si la période d'évaluation tombait au cours de cet intervalle. La période d'évaluation débutait le jour où le traitement avait été jugé efficace (c.-à-d. la visite après la dernière injection durant laquelle un flessum de 0° à 5° a été mesuré pour la première fois). La période d'évaluation se terminait le jour de la dernière mesure disponible ou le jour de l'intervention médicale pour les articulations non récidivantes ou le jour de récidive pour les articulations récidivantes.

^b Une articulation était considérée comme récidivante si l'investigateur diagnostiquait une aggravation de la maladie de Dupuytren en raison d'une corde palpable. Le jour de récidive correspondait à la visite au cours de laquelle la récidive avait été enregistrée ou au jour de l'intervention si une articulation avait été traitée pour une aggravation de la maladie de Dupuytren. Pour les articulations décrites comme récidivantes au cours d'une étude précédente, le jour de la récidive correspondait à la première visite au cours de laquelle un flessum fixe de 20° ou plus avait été mesuré après que la récidive a été signalée.

^c Le taux de récidive global correspond au nombre total de récidives survenues avant le dernier jour de l'intervalle, divisé par le nombre total d'articulations ($\times 100$).

Renouvellement du traitement sur les flessums récidivants

Une étude (AUX-CC-862) a été menée chez des patients atteints de la maladie de Dupuytren présentant une récidive de flessum dans une articulation qui avait été efficacement traitée par Xiapex au cours d'une étude clinique précédente. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été détecté parmi les sujets qui ont été à nouveau traités par Xiapex. La plupart des effets indésirables ont été sans gravité, d'intensité légère ou modérée, et liés à l'administration locale de Xiapex ou à la procédure d'extension du doigt destinée à faciliter la rupture de la corde. L'efficacité clinique observée dans l'étude AUX-CC-862 a été similaire à celle décrite dans les études CORD I et CORD II. Au cours de l'étude AUX-CC-862, un succès clinique a été obtenu, après renouvellement du traitement avec un maximum de trois injections de Xiapex, pour 64,5 % des articulations MP récidivantes et pour 45,0 % des articulations IPP récidivantes.

Au cours de l'étude de renouvellement du traitement AUX-CC-862, 150 échantillons positifs aux anticorps anti-AUX-I et 149 échantillons positifs aux anticorps anti-AUX-II ont été analysés afin de rechercher une éventuelle réactivité croisée avec les MMP-1, 2, 3, 8 et 13 humains. Les résultats n'ont pas montré d'aucune réactivité croisée avec les cinq MMP testées.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xiapex dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la maladie de Dupuytren (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Maladie de La Peyronie

L'efficacité de Xiapex a été évaluée dans le cadre de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, l'étude 1 (AUX-CC-803) et l'étude 2 (AUX-CC-804), chez des hommes adultes atteints de la maladie de La Peyronie. La population des études en double aveugle était composée de 832 hommes, dont 551 ont reçu Xiapex et 281 ont reçu le placebo. L'âge médian était de 58 ans (intervalle : 23 à 84 ans). Au moment de l'inclusion, les patients devaient présenter une courbure pénienne d'au moins 30 degrés à la phase stable de la maladie de La Peyronie. Les patients étaient exclus si la déformation consistait en une courbure ventrale, s'ils présentaient une déformation en sablier isolée ou une plaque calcifiée susceptible d'interférer avec la procédure d'injection.

Initialement, les douleurs péniques étaient soit absentes soit d'intensité légère chez la plupart des patients (98 %).

Au cours de ces études, les patients ont reçu un maximum de 4 cycles de traitement par Xiapex ou le placebo (semaines 0, 6, 12, 18) et ont été suivis dans le cadre d'une période de suivi sans traitement (semaines 24-52). Lors de chaque cycle de traitement, deux injections de 0,58 mg de Xiapex ou deux injections de placebo ont été administrées à 1 à 3 jours d'intervalle. Une procédure de modelage pénien a été réalisée chez les patients au centre d'étude 1 à 3 jours après la seconde injection du cycle. Le cycle de traitement a été répété à six semaines d'intervalle environ jusqu'à trois fois supplémentaires, soit un maximum de 8 procédures d'injection au total et 4 procédures de modelage au total. Par ailleurs, les patients ont reçu pour instruction d'effectuer eux-mêmes la procédure de modelage pénien à domicile pendant six semaines après chaque cycle de traitement.

Dans les études 1 et 2, les deux principaux critères d'évaluation étaient :

- la variation de la courbure pénienne entre le début de l'étude et la semaine 52, exprimée en pourcentage, et
- l'évolution, entre le début de l'étude et la semaine 52, de la gêne occasionnée par la maladie telle qu'évaluée par la partie concernée du questionnaire PDQ (*Peyronie's Disease Questionnaire*)

Le score d'évaluation de la gêne liée à la maladie est un score composite rassemblant les éléments suivants rapportés par le patient : inquiétude concernant la douleur lors de l'érection, apparence de l'érection et impact de la maladie de La Peyronie sur les rapports sexuels et sur leur fréquence.

Le traitement par Xiapex a abouti à une amélioration significative de la courbure pénienne chez les patients atteints de la maladie de La Peyronie par comparaison avec le placebo (Tableau 9).

L'amélioration de la courbure a été numériquement similaire chez les patients qui présentaient une déformation initiale comprise entre 30 et 60 degrés et ceux qui présentaient une déformation initiale comprise entre 61 et 90 degrés.

Xiapex a réduit significativement la gêne rapportée par les patients en lien avec la maladie de La Peyronie par comparaison avec le placebo (Tableau 10). La réduction du score d'évaluation de la gêne a été numériquement similaire dans les différents groupes de patients stratifiés en fonction du degré de courbure initial (30 à 60 degrés ou 61 à 90 degrés).

Le Tableau 8 présente les caractéristiques initiales de la maladie au sein de la population des études et les Tableaux 9 et 10 présentent les résultats de l'évaluation des principaux critères d'efficacité mesurés dans les 2 études en double aveugle, contrôlées contre placebo, AUX-CC-803 et AUX-CC-804.

Tableau 8. Caractéristiques initiales de la maladie chez les patients^a atteints de la maladie de La Peyronie

	Étude 1		Étude 2	
	XIAPEX N = 277	Placebo N = 140	XIAPEX N = 274	Placebo N = 141
Âge moyen (années) (min-max)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Durée moyenne de la maladie (années) (min-max)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Courbure pénienne moyenne (degrés) (min-max)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Score de gêne moyen rapporté par le patient dans le questionnaire PDQ (<i>Peyronie's Disease Questionnaire</i>) ^b (échelle de 0 à 16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Antécédents de dysfonction érectile (N [%])	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Il s'agit des sujets appartenant à la population en intention de traiter (ITT) et ayant reçu au moins une dose du médicament de l'étude dans l'étude 1 ou 2.

^b Lors de chaque évaluation à l'aide du questionnaire PDQ, les sujets devaient avoir eu des rapports sexuels avec pénétration vaginale dans les 3 mois précédents.

^c Les scores les plus élevés correspondent aux symptômes les plus importants.

**Tableau 9. Variation moyenne, exprimée en pourcentage, de la courbure pénienne
entre le début d'étude et la semaine 52 – études 1 et 2**

	Étude 1		Étude 2	
	XIAPEX N = 199	Placebo N = 104	XIAPEX N = 202	Placebo N = 107
Courbure initiale moyenne (degrés)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Variation moyenne (pourcentage) ^a	-35,0 %	-17,8 %	-33,2 %	-21,8 %
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	-17,2 % ^b (-26,7 %, -7,6 %)		-11,4 % ^b (-19,5 %, -3,3 %)	

^a Le pourcentage de variation moyen, la différence entre les traitements, l'IC à 95 % et la valeur de *p* ont été établis sur la base d'un modèle ANOVA avec pour facteurs le traitement, la stratification selon la courbure pénienne initiale et leur interaction, et en utilisant la dernière observation reportée (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) au sein de la population en intention de traiter modifiée (ITTm). La population en ITTm était définie comme l'ensemble des sujets randomisés pour lesquels une mesure de la courbure pénienne et une évaluation PDQ avaient été réalisées initialement et à une ou plusieurs reprise(s) par la suite.

^b Valeur de *p* < 0,01

Tableau 10. Variation moyenne du score de gêne liée à la maladie de La Peyronie entre le début de l'étude et la semaine 52 – études 1 et 2

	Étude 1		Étude 2	
	XIAPEX N = 199	Placebo N = 104	XIAPEX N = 202	Placebo N = 107
Score initial moyen	7,5	7,4	7,4	8,2
Variation moyenne ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Différence entre les traitements (IC à 95 %)		-1,2 ^b (-2,4 ; -0,03)		-1,1 ^b (-2,1 ; -0,002)

^a La variation moyenne, la différence entre les traitements, l'IC à 95 % et la valeur de *p* ont tous été établis sur la base d'un modèle ANOVA avec pour facteurs le traitement, la stratification selon la courbure pénienne initiale et leur interaction, et en utilisant la dernière observation reportée (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) au sein de la population en intention de traiter modifiée (ITTm). La population en ITTm était définie comme l'ensemble des sujets randomisés pour lesquels une mesure de la courbure pénienne et une évaluation PDQ avaient été réalisées initialement et à une ou plusieurs reprise(s) par la suite.

^b Valeur de *p* < 0,05

Xiapex n'a pas été associé à un raccourcissement du pénis au cours des essais cliniques menés dans le cadre du traitement de la maladie de La Peyronie.

Une étude de phase 3 en ouvert, l'étude AUX-CC-806, a évalué la sécurité et l'efficacité de Xiapex. Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ainsi que le calendrier de traitement et les principaux critères d'efficacité étaient les mêmes que dans les études pivots AUX-CC-803 et AUX-CC-804. Cependant, les patients ont été suivis sur une durée allant jusqu'à 36 semaines. Au total, 189 patients ont été recrutés et traités par Xiapex. Tous les patients avaient participé jusqu'à la fin aux études AUX-CC-803 ou AUX-CC-804, au cours desquelles ils avaient reçu le placebo.

L'âge médian des patients inclus était de 60 ans, les âges s'échelonnant de 33 ans à 77 ans. La durée médiane de la maladie était de 4,9 ans (intervalle : 2,0 à 27,9 ans). Une dysfonction érectile a été décrite chez 52,9 % des patients et un traumatisme pénien antérieur, chez 27,5 %.

Les tableaux 11 et 12 présentent les résultats de l'évaluation des principaux critères d'efficacité mesurés au cours de l'étude de phase 3 AUX-CC-806 menée en ouvert.

Tableau 11. Variation moyenne, exprimée en pourcentage, de la courbure pénienne entre le début de l'étude et la semaine 36 (LOCF) (population en ITTm*) – étude AUX-CC-806

	Xiapex N = 126
Mesure initiale	
Moyenne (ET)	46,9 (12,00)
Min ; max	30 ; 85
Mesure à la semaine 36 (LOCF)	
Moyenne (ET)	29,9 (15,56)
Min ; max	0 ; 80
% de variation par rapport au début de l'étude	
Moyenne (ET)	-36,3 (30,72)
Min ; max	-100 ; 100
IC à 95 % de la moyenne**	-41,6 ; -30,9

* La population en ITTm était définie comme l'ensemble des sujets randomisés pour lesquels une mesure de la courbure pénienne et une évaluation PDQ avaient été réalisées initialement et à une ou plusieurs reprise(s) par la suite.

** L'IC à 95 % de la moyenne ne comprenant pas le zéro, le pourcentage de variation par rapport au début de l'étude a été considéré comme statistiquement significatif.

Tableau 12. Variation moyenne du score de gêne liée à la maladie de La Peyronie entre le début de l'étude et la semaine 36 (LOCF) (population en ITTm*) – étude AUX-CC-806

	Xiapex N = 126
Mesure initiale	
Moyenne (ET)	6,3 (3,60)
Min ; max	1 ; 15
Mesure à la semaine 36 (LOCF)	
Moyenne (ET)	3,9 (3,65)
Min ; max	0 ; 16
Variation par rapport au début de l'étude	
Moyenne (ET)	-2,4 (3,34)
Min ; max	-12 ; 7
IC à 95 % de la moyenne**	-3,0 ; -1,8

* La population en ITTm était définie comme l'ensemble des sujets randomisés pour lesquels une mesure de la courbure pénienne et une évaluation PDQ avaient été réalisées initialement et à une ou plusieurs reprise(s) par la suite.

** L'IC à 95 % de la moyenne ne comprenant pas le zéro, la variation moyenne par rapport au début de l'étude a été considérée comme statistiquement significative.

En vue d'une analyse exploratoire, les partenaires sexuelles des patients ont répondu à deux questionnaires lors de la visite de sélection et à la semaine 36 : le questionnaire PDQ pour les partenaires sexuelles (une adaptation du questionnaire PDQ pour les hommes afin d'évaluer la gêne et les symptômes psychologiques liés à la maladie de La Peyronie, avec un score allant de 0 à 12) et le questionnaire d'évaluation de la fonction sexuelle féminine FSFI (*Female Sexual Function Index*, sur une échelle de 2 à 36, les scores plus élevés correspondant à un meilleur fonctionnement sexuel). Au total, 30 partenaires féminines ont participé à l'étude. Le score moyen (ET) au questionnaire PDQ pour les femmes était de 4,7 (3,61) au début de l'étude et de 2,7 (3,06) à la semaine 36, soit une variation par rapport au début de l'étude de -2,0. Le score moyen (ET) au questionnaire FSFI était de

20,56 (10,08) au début de l'étude et de 26,72 (7,73) à la semaine 36, soit une variation par rapport au début de l'étude de 7,54.

Efficacité et sécurité à long terme

Une étude de suivi à long terme, de phase IV, sans traitement (AUX-CC-810) a été entreprise pour évaluer l'efficacité et la sécurité jusqu'à 5 ans après la première injection de Xiapex réalisée au cours des études pivots de phase III, contrôlées contre placebo et menées en double aveugle sur 12 mois ou au cours des études de phase III menées en ouvert sur 9 mois. Tout au long des 5 années de la période de suivi (tableau 13), les sujets ont montré une amélioration de la courbure pénienne et du score de gêne PDQ par comparaison avec la dernière valeur observée au cours des précédentes études de phase III. Aucune modification n'a été notée au niveau des scores de fonction érectile IIEF (*International Index of Erectile Function*). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période de suivi de 5 ans.

Tableau 13. Variables d'efficacité à long terme – étude AUX-CC-810

	Début d'étude ^a	Référence ^b	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Courbure* (degrés)	N = 247 Moyenne±ET Médiane Min ; Max	N = 247 31,0±16,10 50,0 0 ; 81	N = 51 25,8±12,99 26,0 0 ; 55	N = 43 25,2±13,31 27,0 0 ; 50	N = 225 29,1±17,21 30,0 0 ; 85	N = 180 27,0±16,13 29,5 0 ; 70
Gêne PDQ**	N = 183 Moyenne±ET Médiane Min ; Max	N = 183 3,4±3,30 2,0 0 ; 14	N = 34 3,2±3,30 2,5 0 ; 14	N = 29 2,7±2,84 1,0 0 ; 9	N = 154 2,5±3,01 1,0 0 ; 12	N = 123 2,4±2,89 1,0 0 ; 13
Fonction érectile IIEF**	N = 181 Moyenne±ET Médiane Min ; Max	N = 183 24,9±6,12 27,0 3 ; 30	N = 37 22,9±7,70 26,0 3 ; 30	N = 31 22,9±8,13 26,0 1 ; 30	N = 167 23,3±7,54 27,0 3 ; 30	N = 134 23,6±7,48 27,0 1 ; 30

^a La valeur de début d'étude était définie comme la dernière observation avant la première injection de Xiapex au cours de la précédente étude de phase III (c.-à-d. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 ou AUX-CC-806).

^b La valeur de référence était définie comme la dernière valeur non manquante observée après le début d'étude au cours de la précédente étude de phase III (c.-à-d. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 ou AUX-CC-806).

* Remarque : 29 sujets ont été exclus de cette analyse. Neuf sujets ont reçu le médicament Xiapex commercialisé et 2 sujets ont reçu un implant pénien au cours de l'étude sans traitement (AUX-CC-810) et 18 sujets avaient fait l'objet d'une intervention chirurgicale antérieure pour le traitement de la maladie de La Peyronie.

** Remarque : 22 sujets ont été exclus de cette analyse. Neuf sujets ont reçu le médicament Xiapex commercialisé et 1 sujet a reçu un implant pénien au cours de l'étude sans traitement (AUX-CC-810) et 12 sujets avaient fait l'objet d'une intervention chirurgicale antérieure pour le traitement de la maladie de La Peyronie.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xiapex dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la maladie de La Peyronie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'une dose unique de 0,58 mg de Xiapex à 16 patients atteints de la maladie de Dupuytren ou deux injections simultanées de 0,58 mg de Xiapex dans la même main à 12 patients atteints de la maladie de Dupuytren, aucun taux quantifiable de Xiapex n'a été détecté dans le plasma entre 5 minutes et 30 jours après l'injection.

Après chacune des deux administrations intralésionnelles de 0,58 mg de Xiapex, espacées de 24 heures, dans la plaque pénienne de 19 patients atteints de la maladie de La Peyronie, les taux plasmatiques d'AUX-I et d'AUX-II chez les patients présentant des taux quantifiables (82 % et 40 %, respectivement, pour l'AUX-I et l'AUX-II) ont été minimes et de courte durée. Les concentrations plasmatiques individuelles maximales d'AUX-I et d'AUX-II ont été respectivement < 29 ng/mL et < 71 ng/mL. Tous les taux plasmatiques ont atteint des niveaux inférieurs au seuil de quantification dans les 30 minutes après l'administration. Aucune accumulation n'a été mise en évidence après deux injections consécutives de Xiapex administrées à 24 heures d'intervalle. Aucun patient n'a présenté de taux plasmatiques quantifiables 15 minutes après le modelage de la plaque le jour 3 (c.-à-d. 24 heures après l'injection 2 du jour 2).

Distribution

Il n'y a eu aucun signe de toxicité systémique à ce jour dans les études cliniques conduites avec Xiapex administré par injection locale dans la corde de Dupuytren ou dans la plaque de La Peyronie.

Biotransformation

Étant donné que Xiapex n'est pas un substrat du cytochrome P450 ou d'autres voies enzymatiques métabolisant les médicaments et comme aucun métabolite actif n'est attendu, aucune étude de métabolisme n'a été réalisée.

Élimination

Aucune étude formelle d'élimination n'a été réalisée. Aucune exposition systémique quantifiable n'est observée après une injection unique de Xiapex chez les patients atteints de la maladie de Dupuytren et seule une exposition systémique minime et de courte durée est observée chez les patients atteints de la maladie de La Peyronie.

Populations particulières

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire quel que soit le type de patients, par exemple, patients âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques, selon le sexe ou l'origine ethnique.

Population pédiatrique

Xiapex n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans, aucune donnée pharmacocinétique n'est donc disponible.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie en administration répétée

Lors d'une étude avec une phase d'administration à dose unique ou une phase d'administration répétée sur 61 jours (3 fois par semaine toutes les 3 semaines pendant 3 cycles) d'injections intra-pénienne de collagénase de *Clostridium histolyticum* chez le chien à des niveaux d'exposition inférieurs ou égaux à la dose maximale recommandée en pratique clinique (en mg/m²), aucun signe de toxicité systémique n'a été observé.

Toxicité sur les fonctions de reproduction

Lorsque Xiapex est administré par voie intraveineuse un jour sur deux à des rats mâles et femelles avant la cohabitation et tout au long de l'accouplement et de l'implantation, aucun effet sur le cycle œstral, le transport tubaire, l'implantation et le développement pré-implantation et/ou sur la libido ou la maturation épидidymaire des spermatozoïdes n'a été observé avec des doses intraveineuses allant

jusqu'à 0,13 mg/dose (environ 11 fois la dose humaine, en mg/m²). Il n'y a eu aucun effet indésirable sur le développement embryonnaire précoce (indiquant l'absence de signe de tératogénicité) chez le rat. Aucune toxicité systémique n'a été observée dans cette étude quelle que soit la dose.

Mutagénicité

La collagénase de *Clostridium histolyticum* n'est pas mutagène chez *Salmonella typhimurium* (test d'AMES) et n'est pas clastogène sur un test du micronoyau *in vivo* chez la souris et sur un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains.

Cancérogénèse

Les tests biologiques standards de 2 ans chez le rongeur n'ont pas été réalisés avec Xiapex. Le risque cancérogène n'est donc pas connu.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose

Trométamol

Acide chlorhydrique 2,4 % m/m (pour l'ajustement du pH)

Solvant

Chlorure de calcium dihydraté

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution, une utilisation immédiate du produit est recommandée. Xiapex une fois reconstitué peut être conservé à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant au maximum une heure ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant au maximum 4 heures avant l'administration. Si réfrigérée, la solution reconstituée doit être amenée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant environ 15 minutes avant utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre de Xiapex est présentée dans un flacon en verre transparent (3 mL, verre de type I), muni d'un bouchon en caoutchouc, d'un opercule en aluminium et d'un capuchon amovible (en polypropylène).

Solvant : 3 mL de solution en flacon en verre transparent (5 mL, verre de type I), muni d'un bouchon en caoutchouc, d'un opercule en aluminium et d'un capuchon amovible (en polypropylène).

Boîte de 1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Procédure de préparation – reconstitution

Le flacon contenant Xiapex et le flacon contenant le solvant de reconstitution pour solution injectable doivent être conservés au réfrigérateur. Avant utilisation, le flacon contenant Xiapex et le flacon contenant le solvant de reconstitution doivent être retirés du réfrigérateur et laissés à température ambiante pendant au moins 15 minutes et au maximum 60 minutes. Chaque flacon de Xiapex et de solvant stérile de reconstitution ne doit être utilisé que pour une seule injection. Si deux cordes affectant des articulations de la même main doivent être traitées au cours d'une visite de traitement, il convient d'utiliser des flacons et des seringues distincts pour chaque reconstitution et injection.

Au moyen d'une technique aseptique, la procédure de reconstitution suivante doit être mise en œuvre :

1. Maladie de Dupuytren : L'articulation à traiter (MP ou IPP) doit être confirmée car le volume de solvant nécessaire pour la reconstitution dépend du type d'articulation (l'articulation IPP nécessite un volume d'injection plus faible).
Maladie de La Peyronie : La zone à traiter doit être repérée et marquée à l'aide d'un feutre chirurgical sur le pénis en érection.
2. Le capuchon en plastique amovible des deux flacons doit être enlevé. Les bouchons en caoutchouc et la surface autour du flacon contenant Xiapex ainsi que celle autour du flacon contenant le solvant pour reconstitution doivent être nettoyés avec un tampon d'alcool stérile (aucun autre antiseptique ne doit être utilisé).
3. Seul le solvant fourni doit être utilisé pour la reconstitution ; il contient du calcium qui est nécessaire à l'activité de Xiapex. La quantité appropriée de solvant fourni doit être prélevée au moyen d'une seringue stérile graduée tous les 0,01 mL comme suit :

Tableau 14. Volumes requis pour l'administration

Région traitée	Volume de solvant requis pour la reconstitution	Volume d'injection requis pour délivrer une dose de 0,58 mg de Xiapex†
Maladie de Dupuytren, articulations MP	0,39 mL	0,25 mL
Maladie de Dupuytren, articulations IPP	0,31 mL	0,20 mL
Plaque de La Peyronie	0,39 mL	0,25 mL

† Il est à noter que le volume d'injection correspondant à la délivrance d'une dose de 0,58 mg est inférieur au volume total de solvant utilisé pour la reconstitution.

4. Le solvant doit être injecté lentement sur les parois du flacon contenant la poudre lyophilisée de Xiapex. Le flacon contenant la solution ne doit pas être retourné ni agité. Il convient de faire

tourner lentement la solution pour s'assurer que toute la poudre lyophilisée est dissoute. La seringue et l'aiguille utilisées pour la reconstitution doivent ensuite être retirées et jetées.

5. La solution doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules et de coloration avant l'administration. La solution reconstituée de Xiapex doit être transparente. Si la solution contient des particules, est trouble ou colorée, elle ne doit pas être injectée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/671/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 février 2011
Date du dernier renouvellement : 18 janvier 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A FABRICANT(S) DE LA SUSBTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Auxilium Pharmaceuticals, LLC
102 Witmer Road, Horsham, PA 19044.
États-Unis

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire/utiliser Xiapex ont été formés de façon appropriée à la bonne administration du médicament

et sont expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Dupuytren et de la maladie de La Peyronie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en place, avant la commercialisation, et en accord avec les autorités compétentes des Etats Membres, un programme d'éducation destiné aux médecins afin :

- d'assurer un positionnement approprié de l'injection pour minimiser la survenue d'effets indésirables relatifs à l'injection et
- d'informer sur les risques attendus et potentiels associés au traitement.

Ce programme d'éducation devra comporter les éléments clés suivants :

- La technique d'injection et l'intervalle à respecter entre chaque dose.
- Les volumes nécessaires pour la reconstitution et l'injection spécifiques de l'articulation à traiter (métacarpo-phalangienne [MP] et interphalangienne proximale [IPP]) pour la maladie de Dupuytren et de la plaque traitée pour la maladie de La Peyronie.
- L'identification et le traitement d'une réaction immunitaire sévère, y compris une réaction anaphylactique.
- Des informations concernant les risques d'hémorragie chez les patients ayant des troubles de la coagulation, y compris chez ceux ayant un traitement anticoagulant en cours.
- Des informations sur le risque potentiel de réactions croisées avec les métalloprotéinases de la matrice (MMP), y compris le développement d'un syndrome musculo-squelettique et l'exacerbation/l'apparition de désordres immunitaires.
- Un rappel sur la nécessité de notifier les effets indésirables, y compris les erreurs médicamenteuses.
- La nécessité d'informer le patient sur les signes et symptômes associés au traitement et quand en avertir son professionnel de santé.
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit et la Notice.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Sans objet

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte contenant 1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xiapex 0,9 mg poudre et solvant pour solution injectable
collagénase de *Clostridium histolyticum*

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de poudre contient 0,9 mg de collagénase de *Clostridium histolyticum*

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : contient du saccharose, du trométamol, de l'acide chlorhydrique

Solvant : contient du chlorure de calcium dihydraté, du chlorure de sodium, de l'eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre

1 flacon de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intralésionnelle uniquement.

Reconstituer avec le volume approprié avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/671/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17 IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18 IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}

SN : {numéro}

NN : {numéro}

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE

Étiquette du flacon de poudre de Xiapex

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xiapex 0,9 mg poudre pour solution injectable
collagénase de *Clostridium histolyticum*
Voie intralésionnelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE

Étiquette du flacon de solvant pour utilisation avec Xiapex

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Xiapex

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Xiapex 0,9 mg poudre et solvant pour solution injectable collagénase de *Clostridium histolyticum*

Veuillez lire attentivement cette notice avant que l'on ne vous administre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xiapex et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Xiapex
3. Comment Xiapex est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xiapex
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xiapex et dans quels cas est-il utilisé

Xiapex est utilisé pour traiter deux maladies différentes : **la maladie de Dupuytren chez les patients adultes ayant une corde palpable et la maladie de La Peyronie chez les hommes adultes.**

Maladie de Dupuytren

Cette maladie provoque une flexion de votre doigt ou de vos doigts vers l'intérieur de la main. Cette flexion appelée flessum (ou contracture) est due à la formation anormale d'une corde contenant du collagène sous votre peau. Pour de nombreuses personnes, un flessum se traduit par des difficultés importantes à réaliser certaines tâches de la vie quotidienne comme conduire, serrer la main de quelqu'un, faire du sport, ouvrir un bocal, utiliser un clavier ou tenir des objets.

Maladie de La Peyronie

Cette maladie affecte les hommes adultes et provoque l'apparition d'une « plaque », qui peut être détectée au toucher, et associée à une courbure du pénis. La maladie peut entraîner un changement de forme du pénis en érection en raison d'une accumulation anormale de tissu cicatriciel, formant ce que l'on appelle une plaque, au sein des fibres élastiques du pénis. La plaque peut empêcher l'obtention d'une érection droite car elle ne s'étire pas autant que le reste du pénis. Chez les hommes atteints de la maladie de La Peyronie, le pénis en érection peut être courbé ou tordu.

La substance active contenue dans Xiapex est la collagénase de *Clostridium histolyticum* et cette collagénase est produite à l'aide du micro-organisme *Clostridium histolyticum*. Xiapex est injecté par votre médecin dans la corde présente au niveau de votre doigt/main ou dans la plaque présente au niveau de votre pénis et agit en dégradant le collagène de la corde ou de la plaque.

Dans la maladie de Dupuytren, Xiapex dégrade le collagène formant la corde, ce qui élimine totalement ou partiellement le flessum et permet à votre doigt ou vos doigts de se redresser.

Dans la maladie de La Peyronie, Xiapex dégrade le collagène présent dans la plaque responsable de la courbure de votre pénis en érection, ce qui peut aider à ce que votre érection auparavant courbée devienne plus droite et vous permettre de vous sentir moins incommodé par la maladie. La réduction de la courbure obtenue sera variable d'une personne à l'autre.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Xiapex

Vous ne devez jamais recevoir Xiapex :

- Si vous êtes allergique à la collagénase de *Clostridium histolyticum* ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- En cas de maladie de La Peyronie, si le traitement de la plaque fait intervenir l'urètre (le conduit par lequel passent les urines).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir Xiapex.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques sévères peuvent se produire chez les patients recevant Xiapex car ce médicament contient des protéines étrangères au corps humain.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes de réaction allergique suivants après une injection de Xiapex :

- urticaire
- gonflement du visage
- difficultés à respirer
- douleur dans la poitrine

Le risque potentiel de survenue d'une réaction allergique grave ou de développement d'un syndrome musculo-squelettique après utilisation répétée de Xiapex ne peut être exclu. Les symptômes de syndrome musculo-squelettique peuvent être des douleurs articulaires ou musculaires, une rigidité des épaules, un gonflement de la main, une fibrose palmaire et un épaississement des tendons ou l'apparition de nodules dans les tendons. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, vous devez en informer votre médecin.

Avant d'utiliser ce médicament, vérifiez que votre médecin sait :

- si vous avez déjà développé une réaction allergique lors d'une précédente injection de Xiapex.
- si vous avez un antécédent de problèmes de coagulation du sang ou si vous prenez des médicaments pour aider à contrôler la coagulation de votre sang (connus sous le nom d'anticoagulants).
- si vous prenez actuellement des anticoagulants, vous ne devez pas utiliser Xiapex au cours des 7 jours qui suivent l'administration de la dernière dose de votre anticoagulant. Il existe une exception, l'utilisation d'une dose quotidienne maximale de 150 mg d'acide acétylsalicylique (une substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour empêcher la coagulation du sang), est autorisée.

Si vous êtes traité(e) pour la maladie de Dupuytren

Ce médicament doit uniquement être injecté dans la corde de collagène de votre main par votre médecin. Celui-ci veillera à ne pas l'injecter dans les tendons, les nerfs ou les vaisseaux sanguins. Une injection accidentelle dans les tendons, les nerfs ou les vaisseaux sanguins pourrait provoquer des saignements ou des lésions, voire une atteinte permanente de ces structures. Si la corde à traiter adhère à la peau, vous présentez un risque plus élevé de fissure ou de déchirure de la peau pendant la procédure d'extension du doigt qui suivra l'injection de Xiapex.

Des dommages importants, tels qu'une nécrose ou une fracture du doigt, pourraient entraîner la perte partielle ou totale du doigt. Avant que la procédure de manipulation du doigt ne soit réalisée, informez votre médecin si vous êtes atteint(e) d'une affection touchant vos os, une ostéopénie ou une ostéoporose par exemple. Contactez votre médecin immédiatement si vous ressentez davantage de douleur ou de symptômes au niveau des doigts après le traitement.

Informez votre médecin si vous avez déjà reçu Xiapex par le passé ou prévoyez de recevoir Xiapex pour traiter une affection appelée maladie de La Peyronie. Cette maladie, qui affecte les hommes

adultes, provoque l'apparition d'une « plaque », qui peut être détectée au toucher, et une courbure du pénis en érection.

Si vous êtes traité pour la maladie de La Peyronie

Ce médicament doit uniquement être injecté par votre médecin dans la plaque présente au niveau de votre pénis.

Fracture du pénis (rupture des corps caverneux) ou autre lésion grave du pénis

L'injection d'une dose de Xiapex peut provoquer une dégradation des tubes du pénis appelés corps caverneux. Après le traitement par Xiapex, l'un de ces tubes pourrait se rompre au cours d'une érection. C'est ce que l'on appelle la rupture des corps caverneux ou fracture du pénis.

Après le traitement par Xiapex, il est également possible que survienne une rupture de vaisseaux sanguins dans le pénis, entraînant une accumulation de sang sous la peau (hématome).

Les symptômes d'une fracture du pénis (rupture des corps caverneux) ou autre lésion grave du pénis peuvent être notamment :

- un bruit ou une sensation de claquement dans le pénis en érection
- une soudaine incapacité à maintenir une érection
- une douleur dans le pénis
- une ecchymose violacée et un gonflement du pénis
- des difficultés à uriner ou la présence de sang dans les urines

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes de fracture du pénis ou de lésion grave du pénis mentionnés ci-dessus, ceux-ci pouvant nécessiter une intervention chirurgicale.

Abstenez-vous de tout rapport sexuel ou autre activité sexuelle pendant au moins 4 semaines après la seconde injection d'un cycle de traitement par Xiapex et après que la douleur et le gonflement a disparu, le cas échéant, soyez prudent en reprenant une activité sexuelle.

Informez votre médecin si vous avez déjà reçu Xiapex par le passé ou prévoyez de recevoir Xiapex pour traiter une affection appelée maladie de Dupuytren. Cette maladie provoque la formation d'une corde dans le tissu de la paume de la main, et une flexion d'un ou plusieurs doigt(s) en direction de la paume, de telle façon qu'il est impossible de tendre ces doigts.

Enfants et adolescents

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Xiapex chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans dans le traitement de la maladie de Dupuytren ou de la maladie de La Peyronie.

Autres médicaments et Xiapex

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend les médicaments pour aider à contrôler la coagulation de votre sang (connus sous le nom d'anticoagulants), les dérivés de l'antraquinone, certains antibiotiques (tétracyclines et anthracyclines/quinolones) pour traiter des infections. Il n'existe pas d'interactions connues lors de l'utilisation concomitante de médicaments traitant le dysfonctionnement érectile et le traitement par Xiapex.

Grossesse et allaitement

Maladie de Dupuytren

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce médicament.

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Xiapex chez la femme enceinte. L'utilisation de Xiapex n'est donc pas recommandée pendant la grossesse et le traitement doit être reporté après la grossesse.

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Xiapex au cours de l'allaitement. L'utilisation de Xiapex n'est donc pas recommandée pendant l'allaitement.

Maladie de La Peyronie

Cette maladie n'affecte pas les femmes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez des étourdissements, un engourdissement ou une altération des sensations et des maux de tête juste après une injection de Xiapex, vous devez éviter les tâches potentiellement dangereuses comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines jusqu'à ce que ces effets aient disparu ou que votre médecin vous l'ait indiqué.

Un gonflement et des douleurs peuvent gêner l'utilisation de la main traitée dans la maladie de Dupuytren.

Xiapex contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Xiapex est-il utilisé

Seuls des médecins ayant été formés de façon appropriée à la bonne utilisation de Xiapex et expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Dupuytren et de la maladie de La Peyronie sont autorisés à vous administrer le traitement.

Xiapex sera administré par injection directe dans la région responsable de la flexion de votre doigt/pénis (injection intralésionnelle). Votre médecin effectuera toutes les injections de Xiapex.

La dose recommandée de votre médicament prescrit est de 0,58 mg.

Maladie de Dupuytren

Le volume total de l'injection dépend de l'articulation à traiter. Votre médecin choisira soigneusement l'endroit où la corde de collagène est la plus accessible et il effectuera l'injection dans la corde.

Après l'injection, votre médecin placera un pansement sur votre main. Vous devrez limiter les mouvements du doigt traité pendant 24 heures et il n'est pas rare que le doigt se redresse de lui-même chez certains patients. Vous ne devez ni flétrir ni étendre les doigts de la main traitée tant que votre médecin ne vous a pas conseillé de le faire. Ne tentez à aucun moment de rompre la corde traitée en la manipulant vous-même. Sustenez la main traitée autant que possible jusqu'au lendemain de la procédure d'extension du doigt.

Votre médecin vous demandera de revenir le voir environ 24 à 72 heures après l'injection afin de tenter d'étendre votre doigt pour le redresser. Après l'extension de votre doigt, votre médecin vous mettra une attelle que vous devrez porter la nuit pendant 4 mois au maximum.

Si votre doigt ne s'est toujours pas redressé lors d'une visite de contrôle chez votre médecin, il se peut que vous ayez besoin de traitements supplémentaires par Xiapex, qui pourront être administrés 4 semaines environ après le premier traitement. Les procédures d'injection et d'extension du doigt peuvent être effectuées jusqu'à 3 fois par corde à intervalles d'environ 4 semaines. Au cours d'une visite de traitement, il est possible d'effectuer des injections dans un nombre maximal de deux cordes ou de deux articulations touchées dans la même main. Si la maladie a provoqué de multiples flessums, les autres cordes pourront être traitées lors d'autres visites de traitement qui seront espacées d'environ 4 semaines, comme déterminé par votre médecin.

N'oubliez pas de demander à votre médecin à quel moment vous pourrez reprendre vos activités quotidiennes après le traitement par Xiapex. Il est recommandé d'éviter les activités fatigantes pour votre doigt tant que votre médecin ne vous le permet pas. Votre médecin pourra vous recommander de pratiquer une série d'exercices de flexion et d'extension du doigt plusieurs fois par jour pendant plusieurs mois.

L'expérience acquise avec Xiapex dans les études cliniques se limite actuellement à un maximum de 3 injections par corde et un total de 8 injections maximum dans les mains.

Maladie de La Peyronie

Votre médecin injectera Xiapex dans la plaque responsable de la courbure de votre pénis.

- Xiapex est administré dans le cadre d'un cycle de traitement. Lors de chaque cycle de traitement, vous recevrez une première injection de Xiapex, suivie d'une seconde injection un autre jour (1 à 3 jour[s] plus tard).
- Après chaque injection de Xiapex, votre pénis pourra être enveloppé dans un bandage. Votre médecin vous indiquera quand retirer le pansement.
- Un à trois jour(s) après la seconde injection de Xiapex dans le cadre d'un cycle de traitement, vous devrez retourner voir votre médecin pour qu'il effectue une procédure manuelle visant à aider votre pénis à s'étirer et se redresser. Votre médecin vous indiquera quand revenir pour cette procédure.
- Votre médecin vous montrera comment vous y prendre pour étirer et redresser délicatement votre pénis. Pour plus d'informations, voir « **Instructions à suivre pour étirer délicatement votre pénis** » et « **Instructions à suivre pour redresser délicatement votre pénis** » **à la fin de la notice**.
- **La manipulation visant à étirer délicatement votre pénis doit être effectuée uniquement lorsque le pénis n'est pas en érection.** Vous devrez étirer délicatement votre pénis 3 fois par jour pendant 6 semaines après chaque cycle de traitement.
- **La manipulation visant à redresser délicatement votre pénis doit être effectuée uniquement lorsque vous avez une érection en dehors de toute activité sexuelle (érection spontanée).** Vous devrez redresser délicatement votre pénis 1 fois par jour pendant 6 semaines après chaque cycle de traitement.
- Votre médecin vous indiquera quand vous pourrez reprendre des activités sexuelles après chaque cycle de traitement.
- Votre médecin vous indiquera également quand revenir si des cycles de traitement supplémentaires sont nécessaires.

L'expérience acquise avec Xiapex dans les études cliniques se limite actuellement à quatre cycles de traitement, pour un total de 8 injections administrées dans la plaque responsable de la courbure.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous avez des difficultés à étirer ou redresser votre pénis ou si vous avez des douleurs ou d'autres soucis.

Si vous avez reçu plus de Xiapex que vous n'auriez dû

Comme ce médicament vous est administré par votre médecin, il est très peu probable que vous receviez une dose incorrecte. Dans le cas très improbable où votre médecin vous administrerait une dose supérieure à la dose recommandée, les effets indésirables éventuels mentionnés à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » pourraient être plus sévères.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réaction allergique

La survenue d'une réaction allergique sévère a été signalée de façon peu fréquente (1 cas). Veuillez consulter immédiatement un médecin si vous présentez des signes ou symptômes d'une réaction allergique grave, par exemple, rougeur ou rash, gonflement, sensation d'une boule dans la gorge ou

difficultés à respirer. **Vous ne devez pas recevoir Xiapex** si vous savez que vous avez eu une réaction allergique grave à la collagénase ou à l'un des autres composants du produit.

Maladie de Dupuytren

La plupart des effets indésirables qui se sont produits au cours des études cliniques ont été d'intensité légère ou modérée et ils ont été localisés au niveau de la main traitée.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec Xiapex lorsqu'il a été administré dans un nombre maximal de deux cordes ou articulations par visite de traitement :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

- réactions au site d'injection telles que saignements, douleurs, gonflement, sensibilité et ecchymoses
- démangeaisons dans la main
- sensation de douleurs dans la main, le poignet ou le bras
- ganglions gonflés ou volumineux près du coude ou sous le bras
- gonflement de la main ou du bras

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- réactions au site d'injection telles que douleurs, chaleur, gonflement, présence de bulles, rougeur de la peau et/ou éruption cutanée
- plaie cutanée au site d'injection
- plaie cutanée, bulle de sang
- ganglions douloureux près des coudes ou sous le bras
- gonflement et douleurs des articulations
- sensation de brûlure, perte partielle de sensibilité, sensation de picotements ou engourdissement
- étourdissements, maux de tête, nausées
- augmentation de la transpiration

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- rupture d'un tendon, lésion d'un ligament
- diminution du nombre de plaquettes
- gonflement de la paupière
- réaction allergique
- douleurs chroniques
- gêne, lésion, paralysie du membre
- tremblements/secousses, sensibilité accrue aux stimuli
- évanouissements
- vomissements, diarrhée, douleurs abdominales hautes
- rash, eczéma
- raideur, craquement des articulations
- spasme musculaire, faiblesse musculaire, raideur ou gêne musculo-squelettique
- sensation de douleurs dans l'aine, l'épaule, la paroi thoracique ou le cou
- gonflement
- fièvre, douleurs généralisées, gêne, fatigue, sensation de chaleur, malaise, syndrome pseudo-grippal
- intolérance au froid des doigts traités
- réactions au site d'injection, y compris desquamation de la peau, coloration anormale de la peau, infection, douleurs, tension de la peau, engourdissement, irritation ou nodules, escarre, plaie
- augmentation des enzymes hépatiques
- agitation, désorientation, irritabilité, impatience, difficultés à dormir
- essoufflement, hyperventilation

- inflammation des ganglions lymphatiques (lymphadénite), inflammation des canaux lymphatiques (lymphangite) conduisant à une rougeur de la peau avec œdème, sensibilité au toucher et chaleur, généralement accompagnée d'une marque rouge et de ganglions lymphatiques gonflés.

Effets indésirables de fréquence indéterminée

- fracture de doigt
- perte totale ou partielle du doigt

Maladie de La Peyronie

Fracture du pénis (rupture des corps caverneux) ou autre lésion grave du pénis

Des fractures du pénis (rupture des corps caverneux) ou autres lésions graves du pénis se sont produites de façon peu fréquente.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants de fracture du pénis ou autre lésion grave du pénis : un bruit ou une sensation de claquement dans le pénis en érection, une soudaine incapacité à maintenir une érection, une douleur dans le pénis, une ecchymose violacée et un gonflement du pénis, des difficultés à uriner ou la présence de sang dans les urines, une accumulation de sang sous la peau au niveau du site d'injection.

La plupart des effets indésirables survenus au cours des études cliniques ont été de sévérité légère ou modérée et se sont résorbés dans les 2 semaines suivant l'injection.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec Xiaflex :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

- ecchymose ou gonflement du pénis et douleur dans le pénis
- légère accumulation de sang sous la peau au niveau du site d'injection

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- réactions au site d'injection telles que présence de bulles, gonflement, démangeaisons ou formation d'une plaque dure sous la peau
- douleur au site d'injection et au-dessus du pénis
- bulle ou rougeur/coloration anormale du pénis
- démangeaison génitale
- érection douloureuse, rapports sexuels douloureux et dysfonction érectile

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- ganglions lymphatiques douloureux et enflés
- augmentation des globules blancs
- rythme cardiaque rapide
- acouphènes (siffllement dans l'oreille)
- gonflement abdominal
- constipation
- sensation de chaleur
- éruption cutanée au site d'injection
- fièvre
- faiblesse
- frissons
- syndrome pseudo-grippal
- écoulement d'une bulle (cloque) sur le pénis
- sensibilité
- réaction allergique
- infection fongique de la peau (champignon)
- infection

- infection des voies aériennes supérieures
- coupure de la peau
- plaie ouverte
- accumulation de sang issu d'un vaisseau sanguin dans le scrotum
- lésion articulaire
- bruit/sensation de claquement indiquant une fracture du pénis
- augmentation du taux de sucre dans le sang
- augmentation de la tension artérielle
- rétention d'eau
- douleur dans le dos
- douleur et gêne au niveau de l'aine
- épaississement à proximité du ligament à la base du pénis
- sensibilité du ligament à la base du pénis
- maux de tête
- étourdissements
- goût désagréable
- sensation anormale
- sensation de brûlure
- augmentation/diminution de la sensibilité aux stimuli sensoriels
- rêves anormaux
- dépression
- tendance à éviter les rapports sexuels
- douleur au moment d'urine/augmentation du volume des urines
- formation de tissu cicatriciel dans le pénis
- troubles du pénis
- aggravation de la maladie de La Peyronie
- dysfonctionnement sexuel
- rougeur, gonflement et douleur au niveau du scrotum
- gêne et ecchymose génitales
- douleur pelvienne
- diminution de la taille du pénis
- formation d'un caillot sanguin dans la veine du pénis
- toux
- petite zone d'inflammation
- sueurs nocturnes
- plaie sur la peau du pénis
- éruption cutanée produisant une rougeur
- trouble cutané/irritation
- accumulation de sang à l'extérieur de vaisseaux sanguins
- ecchymose
- affection des vaisseaux lymphatiques
- inflammation veineuse superficielle

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xiape

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Votre médecin ne doit pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Après reconstitution, une utilisation immédiate du produit est recommandée. Xiapex une fois reconstitué peut être conservé à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant au maximum une heure ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant au maximum 4 heures avant l'administration. Si réfrigérée, la solution reconstituée doit être amenée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant environ 15 minutes avant utilisation.

Votre médecin ne doit pas utiliser Xiapex si la solution reconstituée est colorée ou contient des particules. La solution doit être transparente, incolore, et exempte de grumeaux, flocons ou particules.

Votre médecin est responsable de la conservation, de la manipulation et de l'élimination de Xiapex. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xiapex

- La substance active est la collagénase de *Clostridium histolyticum*. Chaque flacon de Xiapex contient 0,9 mg de collagénase de *Clostridium histolyticum*.
- Les autres composants sont le saccharose, le trométamol et l'acide chlorhydrique 2,4 % m/m (pour l'ajustement du pH).
- Le solvant contient du chlorure de calcium hydraté, du chlorure de sodium et de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Xiapex et contenu de l'emballage extérieur

Xiapex est composé d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable. La poudre blanche lyophilisée est fournie dans un flacon de 3 mL en verre transparent de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc, d'un opercule en aluminium et d'un capuchon en plastique amovible.

Le solvant utilisé pour dissoudre la poudre est un liquide incolore transparent. Il est fourni sous la forme de 3 mL de solution dans un flacon de 5 mL en verre transparent de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc, d'un opercule en aluminium et d'un capuchon en plastique amovible.

Xiapex se présente sous forme d'une boîte contenant 1 flacon de poudre de Xiapex et 1 flacon de solvant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Suède

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Maladie de Dupuytren

1. Procédure de préparation - reconstitution

Le flacon unidose contenant Xiapex et le flacon unidose contenant le solvant pour reconstitution de la solution injectable doivent être conservés au réfrigérateur.

1. Avant utilisation, sortez du réfrigérateur le flacon contenant la poudre lyophilisée de Xiapex et le flacon contenant le solvant pour la reconstitution et laissez les deux flacons à température ambiante pendant au moins 15 minutes et au maximum 60 minutes. Inspectez visuellement le flacon contenant Xiapex. Le culot de poudre lyophilisée doit être intact et de couleur blanche.
2. Confirmez l'articulation à traiter (métacarpo-phalangienne [MP] ou interphalangienne proximale [IPP]) car le volume de solvant nécessaire pour la reconstitution dépend du type d'articulation (l'articulation IPP nécessite un volume d'injection plus faible).
3. Une fois le capuchon amovible de chaque flacon retiré, nettoyez le bouchon en caoutchouc et la surface autour du flacon contenant Xiapex et du flacon contenant le solvant pour reconstitution à l'aide d'un tampon d'alcool stérile en respectant les règles d'asepsie (aucun autre antiseptique ne doit être utilisé).
4. Utilisez uniquement le solvant fourni pour la reconstitution. Le solvant contient du calcium, qui est nécessaire à l'activité de Xiapex.
5. À l'aide d'une seringue de 1 mL portant des graduations de 0,01 mL et équipée d'une aiguille fixe de 12 ou 13 mm et de calibre 27 (non fournie), prélevez le volume approprié de solvant fourni :
 - **0,39 mL de solvant pour les cordes affectant une articulation MP dans la maladie de Dupuytren**
 - **0,31 mL de solvant pour les cordes affectant une articulation IPP dans la maladie de Dupuytren**
6. Injectez lentement le solvant sur les parois du flacon contenant la poudre lyophilisée de Xiapex. Ne retournez pas le flacon et n'agitez pas la solution. Faites tourner lentement la solution pour vous assurer que la poudre lyophilisée est entièrement dissoute dans la solution.
7. La solution de Xiapex reconstituée peut être conservée à température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant un maximum d'une heure ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de 4 heures avant administration. Si la solution de Xiapex reconstituée est conservée au réfrigérateur, laissez cette solution se réchauffer à température ambiante pendant environ 15 minutes avant utilisation.
8. Jetez la seringue et l'aiguille utilisées pour la reconstitution, ainsi que le flacon de solvant.
9. Lorsque vous administrez deux injections dans la même main au cours d'une visite de traitement, utilisez une nouvelle seringue et un autre flacon de solution reconstituée (contenant 0,58 mg de Xiapex) pour la seconde injection. Répétez les étapes 1 à 8.

2. Repérage de la zone à traiter

1. Avant chaque cycle de traitement, repérez la zone à traiter de la façon suivante : Confirmez l'articulation à traiter (métacarpo-phalangienne [MP] ou interphalangienne proximale [IPP]) car le volume de solvant nécessaire pour la reconstitution dépend du type d'articulation (l'articulation IPP nécessite un volume d'injection plus faible).

3. Procédure d'injection

L'administration d'un anesthésique local avant l'injection de Xiapex n'est pas recommandée, car cela pourrait gêner le positionnement correct de l'injection.

1. La solution reconstituée de Xiapex doit être transparente. Inspectez visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de coloration avant l'administration. Si la solution contient des particules, est trouble ou colorée, n'injectez pas la solution reconstituée.
2. Reconfirmez la corde à traiter. Le site choisi pour l'injection doit être l'endroit où la corde contractée est le plus loin possible des tendons fléchisseurs sous-jacents et où la peau n'adhère pas fortement à la corde.
3. Lorsque vous administrez deux injections dans la même main au cours d'une visite de traitement, commencez par le doigt qui est le plus situé du côté cubital de la main et poursuivez vers le côté radial (p. ex. de l'auriculaire à l'index). Pour un même doigt, commencez par l'articulation touchée qui est le plus située du côté proximal du doigt et poursuivez vers le côté distal (p. ex. MP puis IPP). Pour chaque injection, suivez les étapes 4 à 10.
4. Appliquez un antiseptique sur le site d'injection et laissez la peau sécher.
5. Au moyen d'une nouvelle seringue stérile permettant une injection sans volume mort (seringue hubless) graduée tous les 0,01 mL avec une aiguille fixe de 12 ou 13 mm et de calibre 26 ou 27 (non fournie), prélevez le **volume de solution reconstituée** nécessaire pour permettre l'injection d'une dose de 0,58 mg de Xiapex :
 - **0,25 mL de Xiapex reconstitué pour les cordes affectant une articulation MP ou**
 - **0,20 mL de Xiapex reconstitué pour les cordes affectant une articulation IPP.**
6. Faites attention avec les cordes proches de la zone du pli de flexion de l'articulation IPP. En cas d'injection dans une corde affectant l'articulation IPP de l'auriculaire (petit doigt), veillez à injecter le produit aussi près que possible du pli digito-palmaire et à ne pas insérer l'aiguille à plus de 2 ou 3 mm de profondeur. Pour les articulations IPP, ne pas injecter à plus de 4 mm en aval du pli digito-palmaire.
7. Avec votre main non dominante, maintenez fermement la main du patient à traiter tout en exerçant simultanément une pression sur la corde. Avec votre main dominante, insérez l'aiguille dans la corde, en veillant à la maintenir à l'intérieur de la corde. Évitez de traverser complètement la corde avec l'aiguille afin de minimiser le risque d'injection de Xiapex dans des tissus autres que la corde. Après positionnement de l'aiguille, si vous craignez de l'avoir placée dans le tendon fléchisseur, exercez un léger mouvement passif de l'articulation interphalangienne distale (IPD). Si vous craignez d'avoir placé l'aiguille dans un tendon ou que le patient remarque une paresthésie, retirez l'aiguille et repositionnez-la dans la corde. Si l'aiguille est bien positionnée, vous noterez une certaine résistance au cours de la procédure d'injection. Voir la Figure 1 ci-dessous pour l'illustration de la technique d'injection.
8. Après vous être assuré que l'aiguille est correctement positionnée dans la corde, injectez environ le tiers de la dose.

9. Puis, tout en maintenant en permanence l'aiguille sous la peau, retirez l'extrémité de l'aiguille de la corde et repositionnez-la légèrement plus en aval (à environ 2-3 mm) du site de l'injection initiale dans la corde et injectez à nouveau un tiers de la dose.
10. Toujours en maintenant l'aiguille sous la peau, retirez l'extrémité de l'aiguille de la corde et repositionnez-la une troisième fois en amont du site de l'injection initiale (à environ 2-3 mm) et injectez la quantité restante de produit dans la corde (voir la Figure 2).

Les figures 1 et 2 ci-dessous sont présentées uniquement à des fins illustratives et peuvent ne pas être représentatives de la localisation précise des structures anatomiques chez un patient en particulier.

Figure 1 : Illustration de la technique d'injection.

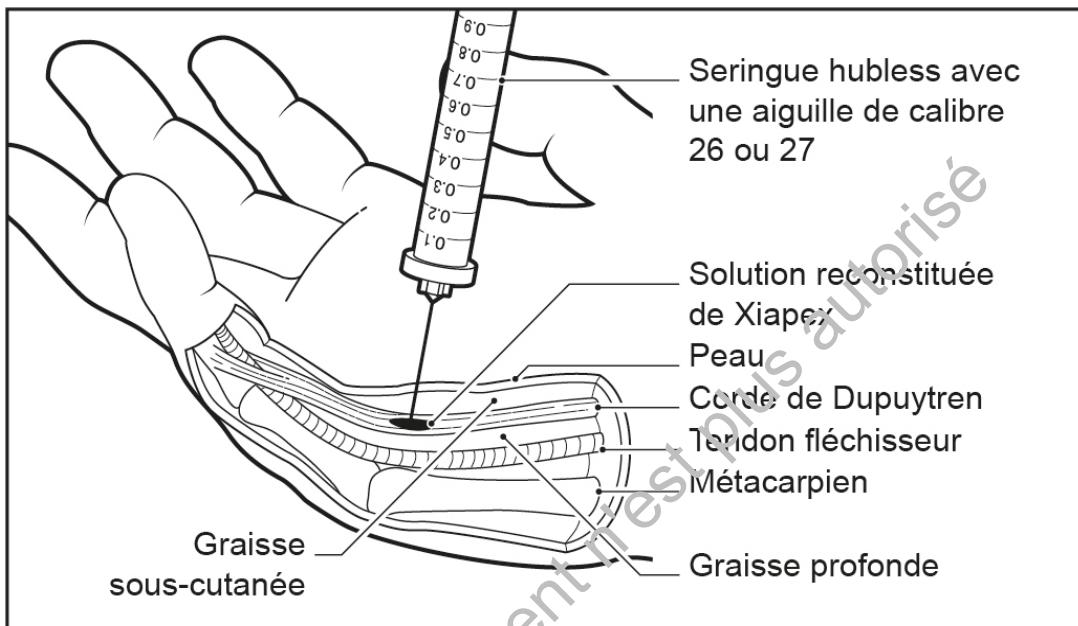
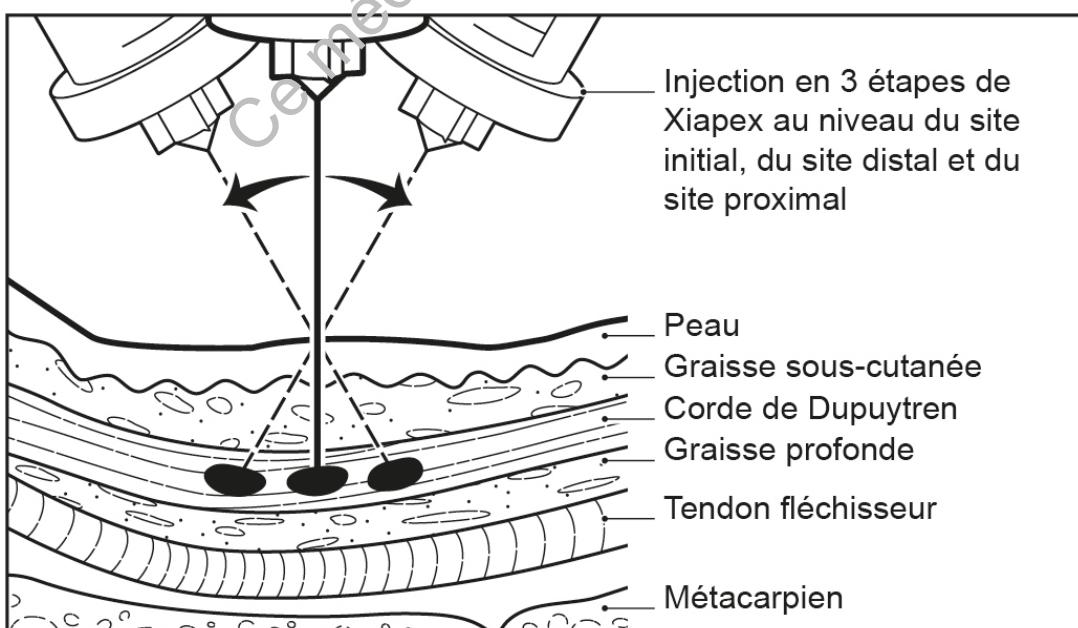


Figure 2 : Injection en trois étapes de Xiapex dans la corde.



11. Entourez la main traitée du patient avec un pansement de gaze doux et épais.

12. Une fois l'injection effectuée, jetez la quantité restante de la solution reconstituée et du solvant après l'injection. Ne pas conserver, mélanger ou utiliser des flacons contenant des quantités restantes de solution reconstituée ou de solvant non utilisé.
13. Les patients doivent être informés de :
 - Ne pas fléchir ou étendre les doigts de la main traitée afin de réduire l'extravasation de Xiapex en dehors de la corde jusqu'à la fin de la procédure d'extension du doigt.
 - Ne tenter à aucun moment de rompre la corde traitée eux-mêmes.
 - Surélever la main traitée autant que possible jusqu'au lendemain de la procédure d'extension du doigt.
 - Contacter rapidement leur médecin en présence de signes d'infection (par exemple, fièvre, frissons, augmentation de la rougeur ou œdème) ou de difficultés à plier le doigt après la disparition du gonflement (symptômes de rupture de tendon).
 - Retourner voir leur médecin environ 24 à 72 heures après chaque injection pour un examen de la main traitée et la mise en place éventuelle d'une procédure d'extension du doigt pour rompre la corde.

4. Procédure d'extension du doigt

1. Lors de la visite de contrôle, environ 24 à 72 heures après l'injection, vérifiez si le fessum a disparu. Si le fessum persiste, une procédure d'extension du doigt sera effectuée afin de tenter de rompre la corde.
2. Si les cordes de deux articulations touchées dans un même doigt ont été traitées, réalisez la procédure d'extension du doigt sur la corde affectant l'articulation MP avant de réaliser la procédure sur la corde affectant l'articulation IPP.
3. Une anesthésie locale peut être utilisée, si nécessaire, au cours de la procédure d'extension du doigt.
4. Avec le poignet du patient en position fléchie, exercez une tension d'étirement modérée sur la corde traitée en étendant le doigt pendant environ 10 à 20 secondes. Pour les cordes affectant l'articulation IPP, réalisez la procédure d'extension du doigt lorsque l'articulation MP est en position fléchie.
5. Si la première procédure d'extension du doigt n'entraîne pas de rupture de la corde, une deuxième et une troisième tentatives peuvent être faites à intervalles de 5 à 10 minutes. Il est recommandé de ne pas dépasser 3 tentatives de rupture d'une corde par articulation touchée.
6. Si la corde n'est pas rompue après 3 tentatives d'extension par corde, une visite de contrôle peut être programmée 4 semaines environ après l'injection. Si, lors de cette nouvelle visite, la corde contractée persiste, une nouvelle procédure d'injection et d'extension du doigt pourra être effectuée.
7. Après la ou les procédures d'extension du doigt et la mise en place d'une attelle (avec l'articulation traitée en extension maximale), les patients doivent être informés de :
 - Ne pas exercer d'activité fatigante avec la main traitée tant qu'il ne leur est pas conseillé de le faire.
 - Porter l'attelle la nuit pendant 4 mois maximum.
 - Réaliser une série d'exercices de flexion et d'extension du doigt plusieurs fois par jour pendant plusieurs mois.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux patients atteints de la maladie de La Peyronie :

Instructions à suivre pour étirer délicatement votre pénis

Étirez délicatement votre pénis 3 fois par jour. Effectuez cette manipulation uniquement lorsque votre pénis est au repos (pas en érection).

- D'une main, tenez le bout de votre pénis avec vos doigts. De l'autre main, tenez la base du pénis avec les doigts (voir la figure 3).
- Tirez délicatement sur votre pénis pour l'allonger jusqu'à son maximum et tenez-le ainsi étiré pendant 30 secondes.
- Relâchez le bout de votre pénis et laissez votre pénis retrouver sa longueur normale.

Figure 3 : illustration de l'étirement du pénis



Instructions à suivre pour redresser délicatement votre pénis

Redressez délicatement votre pénis une fois par jour. Effectuez cette manipulation uniquement lorsque vous avez une érection en dehors de toute activité sexuelle (érection spontanée). Le redressement du pénis ne doit pas provoquer de douleur ou d'inconfort.

- Tenez votre pénis d'une main. De l'autre main, poussez délicatement votre pénis dans le sens opposé à la courbure (voir la figure 4). Tenez le pénis dans cette position plus redressée pendant 30 secondes, puis relâchez.

Figure 4 : illustration du redressement du pénis



Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Maladie de La Peyronie

1. Procédure de préparation - reconstitution

Le flacon unidose contenant Xiapex et le flacon unidose contenant le solvant pour reconstitution de la solution injectable doivent être conservés au réfrigérateur.

- a) Avant utilisation, sortez du réfrigérateur le flacon contenant la poudre lyophilisée de Xiapex et le flacon contenant le solvant pour la reconstitution et laissez les deux flacons à température ambiante pendant au moins 15 minutes et au maximum 60 minutes. Inspectez visuellement le flacon contenant Xiapex. Le culot de poudre lyophilisée doit être intact et de couleur blanche.
- b) Une fois le capuchon amovible de chaque flacon retiré, nettoyez le bouchon en caoutchouc et la surface autour du flacon contenant Xiapex et du flacon contenant le solvant pour reconstitution à l'aide d'un tampon d'alcool stérile en respectant les règles d'asepsie (aucun autre antiseptique ne doit être utilisé).
- c) Utilisez uniquement le solvant fourni pour la reconstitution. Le solvant contient du calcium, qui est nécessaire à l'activité de Xiapex.
- d) À l'aide d'une seringue de 1 mL portant des graduations de 0,01 mL et équipée d'une aiguille fixe de 12 ou 13 mm et de calibre 27 (non fournie), prélevez le volume approprié de **solvant fourni** :
 - **0,39 mL de solvant pour la plaque pénienne dans la maladie de La Peyronie**
- e) Injectez lentement le solvant sur les parois du flacon contenant la poudre lyophilisée de Xiapex. Ne retournez pas le flacon et n'agitez pas la solution. Faites tourner lentement la solution pour vous assurer que la poudre lyophilisée est entièrement dissoute dans la solution.
- f) La solution de Xiapex reconstituée peut être conservée à température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant un maximum d'une heure ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de 4 heures avant administration. Si la solution reconstituée de Xiapex est réfrigérée, il faut que cette solution soit remise à la température ambiante pendant environ 15 minutes avant utilisation.
- g) Jetez la seringue et l'aiguille utilisées pour la reconstitution, ainsi que le flacon de solvant.

2. Repérage de la zone à traiter

- a) Avant chaque cycle de traitement, repérez la zone à traiter de la façon suivante :
 - Provoquez une érection du pénis.
 - Localisez la plaque au niveau du point de concavité maximale (ou point focal) sur la courbure du pénis.
 - Marquez ce point à l'aide d'un feutre chirurgical. Ce point correspond à la zone cible de la plaque où doit se faire le dépôt de Xiapex.

3. Procédure d'injection

- a) La solution reconstituée de Xiapex doit être transparente. Inspectez visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de coloration avant l'administration. Si la solution contient des particules, est trouble ou colorée, n'injectez pas la solution reconstituée.

- b) Appliquez un antiseptique sur le site d'injection et laissez la peau sécher.
- c) Administrez un anesthésique local adapté, si nécessaire.
- d) Au moyen d'une nouvelle seringue permettant une injection sans volume mort (seringue « hubless ») graduée tous les 0,01 mL avec une aiguille fixe de 12 ou 13 mm et de calibre 27 (non fournie), prélevez un volume de 0,25 mL de **solution reconstituée (contenant 0,58 mg de Xiapex)**.
- e) Le pénis doit être flaccide avant l'injection de Xiapex. Placez la pointe de l'aiguille sur le côté de la plaque cible, alignée sur le point de concavité maximale. Orientez l'aiguille de façon à qu'elle pénètre la plaque par le côté et NON vers le bas ou perpendiculairement aux corps caverneux.
- f) Piquez et introduisez l'aiguille de façon transversale sur la largeur de la plaque, en direction du côté opposé de la plaque, sans la traverser entièrement. Pour évaluer et confirmer le bon positionnement de l'aiguille, notez attentivement la résistance ressentie en tirant de façon minime sur le piston de la seringue.
- g) Une fois la pointe de l'aiguille placée à l'intérieur de la plaque, débutez l'injection en appliquant une pression constante pour injecter lentement le médicament dans la plaque. Retirez lentement l'aiguille de façon à déposer l'ensemble de la dose le long du trajet de l'aiguille à l'intérieur de la plaque. Lorsque la plaque a une largeur de quelques millimètres seulement, la distance couverte lors du retrait de l'aiguille peut être très limitée. Le but est dans tous les cas de déposer la totalité de la dose à l'intérieur de la plaque.
- h) Une fois l'aiguille entièrement retirée, exercez une légère pression sur le site d'injection. Appliquez un pansement, si nécessaire.
- i) Jetez la quantité restante de la solution reconstituée et du solvant après chaque injection. Il convient de ne pas conserver, mélanger, ou utiliser des flacons contenant des quantités restantes de solution reconstituée ou de solvant non utilisé.
- j) La seconde injection de chaque cycle de traitement doit être effectuée à environ 2 à 3 mm de distance de la première injection.

4. Procédure de modelage du pénis

Le modelage du pénis contribue à atténuer la courbure anormale et à redresser le corps du pénis. Lors de la visite de contrôle, 1 à 3 jours après la seconde injection de chaque cycle de traitement, pratiquez une procédure de modelage du pénis (telle que décrite ci-dessous) sur le pénis flaccide afin d'étirer et d'allonger la plaque qui a été rompue par Xiapex :

- Administrez une anesthésie locale adaptée, si nécessaire.
- Après avoir revêtu des gants, saisissez le pénis flaccide au niveau de la plaque ou de la zone indurée, à une distance proximale et distale de 1 cm autour du site d'injection. Évitez toute pression directe sur le site d'injection.
- Utilisez la plaque cible comme point d'appui et, avec les deux mains, exercez une pression ferme et constante de façon à allonger et étirer la plaque. Le but est d'obtenir progressivement une déviation dans la direction opposée à la courbure pénienne du patient, en étirant jusqu'à ressentir une résistance modérée. Maintenez la pression pendant 30 secondes, puis relâchez.
- Après une pause de 30 secondes, répétez la manipulation de modelage du pénis pour un total de 3 tentatives de modelage de 30 secondes chacune.

Il convient de fournir ensuite au patient les instructions nécessaires pour réaliser lui-même le modelage du pénis à domicile chaque jour pendant les 6 semaines qui suivent la visite au cours de

laquelle le médecin effectue le modelage du pénis lors de chaque cycle de traitement, conformément aux instructions détaillées fournies dans la notice.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le collagénase de *Clostridium histolyticum*, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

L'examen des données présentées dans le PSUR pour Xiapex, couvrant la période allant du 28 février 2018 au 27 février 2019, a permis d'identifier des cas, rapportés dans la littérature et après la commercialisation, de nécrose digitale et/ou d'amputation du doigt et de fracture du doigt chez des patients présentant une contracture de Dupuytren traitée par collagénase de *Clostridium histolyticum*. Prenant en compte la plausibilité du mécanisme du collagénase de *Clostridium histolyticum* et la procédure manipulation qui s'ensuit chez les patients présentant une contracture de Dupuytren, le PRAC considère que l'information du produit sur Xiapex doit être mise à jour afin d'y inclure un avertissement concernant la nécrose digitale qui, dans certains cas, entraîne une amputation du doigt et qu'un avertissement concernant la fracture phalangienne doit être inclus à la rubrique 4.4 de ce RCP. Une réduction de la circulation périphérique peut être un facteur contribuant à l'apparition d'une nécrose digitale. Pour les patients qui présentent un risque accru de fracture, par exemple, les patients souffrant d'ostéopénie/ostéoporose, il convient d'être particulièrement prudent lors de la procédure de manipulation. La rubrique 4.8 du RCP est mise à jour pour y inclure les effets indésirables « nécrose digitale » et « fracture de doigt » avec une « fréquence indéterminée ». La notice sera mise à jour en conséquence.

En outre, compte tenu de l'examen des cas rapportés après la commercialisation, de fracture du pénis chez des patients atteints de la maladie de Peyronie, le PRAC considère que l'information du produit sur Xiapex doit être mise à jour pour reformuler la rubrique 4.4 du RCP et la rubrique 2 de la notice en augmentant le délai minimal à respecter entre l'injection et la reprise de l'activité sexuelle à au moins 4 semaines et en exhortant à la prudence lors de la reprise de l'activité sexuelle.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au collagénase de *Clostridium histolyticum*, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du collagénase de *Clostridium histolyticum* demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.