

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr XIAFLEX®

(collagénase de *Clostridium histolyticum*)

Poudre lyophilisée pour solution

0,9 mg/fiole

Collagénase de *Clostridium histolyticum*

XIAFLEX doit être administré par un professionnel de la santé :

- **Expérimenté dans les procédures d'injection de la main et dans le traitement des patients présentant une contracture de Dupuytren, ou**
- **Formé de façon appropriée pour l'administration convenable du médicament et expérimenté dans le diagnostic et traitement de maladies urologiques chez l'homme.**

Endo Ventures Ltd.
First Floor, Minerva House,
Simmons Court Road, Ballsbridge,
Dublin 4, Irlande

Distributeur :
Laboratoires Paladin
100 boul. Alexis Nihon, bureau 600
Montréal H4M 2P2
Québec, Canada

Date de révision :
30 mai 2019

Version 4.0

Numéro de contrôle: 225120

Date d'approbation :
6 juin 2019

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE.....	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	31
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
Partie II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE	45
RÉFÉRENCES	53
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT –	
Contracture de Dupuytren.....	55
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT –	
Maladie de La Peyronie.....	59

Pr XIAFLEX®
(collagénase de *Clostridium histolyticum*)
Poudre lyophilisée pour solution

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intralésionnelle	Poudre lyophilisée pour solution 0,9 mg/fiole	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

XIAFLEX® contient de la collagénase de *Clostridium histolyticum* formée de deux collagénases microbiennes ayant un indice de masse définie, soit la collagénase AUX-I et la collagénase AUX-II qui sont isolées et purifiées à partir de la fermentation de bactéries *Clostridium histolyticum*. Une collagénase est une enzyme qui reconnaît le collagène dans sa conformation native, s'y fixe et clive les liaisons peptidiques, entraînant une dégradation du collagène. La collagénase AUX-I est une chaîne polypeptidique unique composée d'environ 1 000 acides aminés de séquence connue. Elle a un poids moléculaire observé de 114 kilodaltons (kDa). Elle fait partie de la classe I des collagénases de *Clostridium histolyticum*. La collagénase AUX-II est une chaîne polypeptidique unique composée d'environ 1 000 acides aminés de séquence connue. Elle a un poids moléculaire observé de 113 kDa. Elle fait partie de la classe II des collagénases de *Clostridium histolyticum*.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

XIAFLEX (collagénase de *Clostridium histolyticum*) est indiqué pour :

- Le traitement de la contracture de Dupuytren chez les patients adultes ayant une corde palpable.
- Le traitement des hommes ayant la maladie de La Peyronie présentant une plaque palpable et avec une difformité de la courbure d'au moins 30 degrés au début du traitement.

L'innocuité et l'efficacité de XIAFLEX n'a pas été établie chez les patients présentant une plaque ventrale.

Gériatrie (> 65 ans) : L'expérience tirée des études cliniques indique qu'il n'existe globalement aucune différence d'innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes qui reçoivent XIAFLEX.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de XIAFLEX chez l'enfant n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

La collagénase de *Clostridium histolyticum* est contre-indiquée :

- Chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des composants, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- Pour le traitement de plaques de La Peyronie qui impliquent l'urètre pénien en raison du risque de dommages potentiels à cette structure.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Rupture du tendon ou autre lésion grave de l'extrémité recevant l'injection dans le traitement de la contracture de Dupuytren

Dans les parties contrôlées et non contrôlées des essais cliniques, une rupture du tendon fléchisseur s'est produite chez trois patients après l'injection de XIAFLEX (collagénase de *Clostridium histolyticum*) (voir EFFETS INDÉSIRABLES). L'injection de XIAFLEX dans des structures contenant du collagène, comme les tendons et les ligaments de la main, peut endommager ces structures et entraîner une lésion, telle qu'une rupture du tendon ou une lésion ligamentaire, qui pourrait être permanente, ou des lacérations de la peau. Par conséquent, XIAFLEX doit être injecté uniquement dans la corde de collagène d'une articulation métacarpo-phalangienne (MP) ou interphalangienne proximale (IPP) présentant une contracture. Il faut éviter d'injecter le médicament dans les tendons, les nerfs, les vaisseaux sanguins ou toute autre structure de la main contenant du collagène. Lorsqu'on pratique une injection dans une corde touchant une articulation IPP de l'auriculaire, l'aiguille ne doit pas être insérée à une profondeur de plus de 2 ou 3 mm et il faut éviter d'injecter le médicament plus de 4 mm en aval du pli digito-palmaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients qui présentent une contracture de Dupuytren qui adhère à la peau sont exposés à un risque plus élevé de lésions cutanées en raison de l'effet pharmacologique de XIAFLEX et de la procédure d'extension du doigt sur la peau qui recouvre la corde ciblée.

Les autres effets indésirables locaux graves associés à XIAFLEX observés dans les parties contrôlées et non contrôlées des essais cliniques comprenaient une lésion ligamentaire/rupture de poulie (1 patient), un syndrome douloureux régional complexe (1 patient) et une anomalie sensorielle de la main (1 patient).

Treize cas de déchirure de la peau ayant nécessité une greffe de peau ont été signalés après la commercialisation de XIAFLEX. La plupart des cas sont survenus pendant la procédure d'extension du doigt. La prudence est de mise pendant la libération de la contracture. Les sujets qui ont utilisé l'anesthésie étaient plus susceptibles de présenter une enflure au site d'injection, des lacerations de la peau et une douleur au site d'injection. Les sujets qui n'ont pas utilisé l'anesthésie étaient plus susceptibles de présenter un œdème périphérique et un prurit au site d'injection (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, Procédure d'extension du doigt, étape b).

La rupture corporelle (fracture du pénis) ou d'autres blessures graves du pénis lors du traitement de la maladie de La Peyronie

La rupture corporelle a été rapportée comme un effet indésirable grave après des injections de XIAFLEX chez 0,5 % des patients ayant la maladie de La Peyronie au cours des essais cliniques contrôlés et non contrôlés de Phase III.

Chez d'autres patients traités avec XIAFLEX (0,9 %), une combinaison d'ecchymoses ou d'hématomes sur le pénis, une détumescence pénienne soudaine et/ou un son ou une sensation «éclatante» au niveau du pénis ont été signalés, et dans ces cas, un diagnostic de rupture corporelle ne peut être exclu. Ces patients ont été traités sans intervention chirurgicale mais les conséquences à long terme sont inconnues.

Un hématome pénien sévère a également été rapporté chez 3,7 % des patients au cours des essais cliniques contrôlés et non contrôlés portant sur la maladie de La Peyronie.

Les signes ou symptômes qui peuvent refléter des blessures péniennes graves doivent être rapidement évalués pour exclure la présence de rupture corporelle ou d'hématome pénien sévère, qui peuvent nécessiter une intervention chirurgicale.

L'injection de XIAFLEX dans des structures contenant du collagène, comme le corps caverneux du pénis, peut endommager ces structures et entraîner une lésion, comme une rupture corporelle (fracture du pénis). Par conséquent, XIAFLEX doit être injecté uniquement dans la plaque de La Peyronie. Il faut éviter d'injecter le médicament dans l'urètre, les nerfs, les vaisseaux sanguins, le corps caverneux ou toute autre structure du pénis contenant du collagène. XIAFLEX n'est pas indiqué chez les patients présentant une plaque ventrale en raison de la proximité de celle-ci avec l'urètre.

Patients présentant une anomalie de la coagulation

Au cours des essais cliniques avec XIAFLEX portant sur la contracture de Dupuytren (études 1 et 2), des ecchymoses/contusions ou des hémorragies au point d'injection ont été observées à une fréquence significativement plus élevée chez les patients traités avec XIAFLEX que chez les patients recevant le placebo (70% et 38% respectivement).

Au cours des essais cliniques contrôlés avec XIAFLEX portant sur la maladie de La Peyronie (études 5 et 6), 75.7% des patients traités avec XIAFLEX ont développé un hématome pénien et 35.8% ont développé une ecchymose sur le pénis.

L'efficacité et l'innocuité de XIAFLEX chez les patients recevant un médicament anticoagulant (autre qu'une faible dose d'acide acétylsalicylique, p. ex. jusqu'à 150 mg par jour) dans les 7 jours précédant l'administration de XIAFLEX sont inconnues. Par conséquent, XIAFLEX doit être administré avec prudence aux patients atteints d'un trouble de la coagulation, incluant les patients recevant un anticoagulant de façon concomitante (sauf pour l'acide acétylsalicylique à faible dose).

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie

Au cours des essais cliniques contrôlés portant sur la contracture de Dupuytren (études 1 et 2), une proportion plus importante de patients traités avec XIAFLEX (15 %) que de patients recevant le placebo (1 %) ont présenté une réaction allergique légère (prurit), après un maximum de trois injections. La fréquence du prurit associé à l'administration de XIAFLEX a augmenté après un nombre plus élevé d'injections chez les patients atteints de la contracture de Dupuytren. Dans d'autres études cliniques de support, 3 patients ont présenté de l'urticaire (éruptions localisées) qui a disparu après un traitement à base d'antihistaminiques. Deux de ces patients ont reçu des injections supplémentaires de XIAFLEX sans prémédication et n'ont pas vu leur urticaire réapparaître.

Aucune réaction allergique grave n'a été observée au cours des études cliniques menées en vue de l'homologation de XIAFLEX pour la contracture de Dupuytren (p. ex., des réactions associées à un trouble respiratoire, à une hypotension ou à un dysfonctionnement de l'organe récepteur). Par contre, une réaction anaphylactique a été signalée suite à l'administration de deux doses simultanées chez un patient qui avait déjà été exposé à XIAFLEX pour traiter une contracture de Dupuytren au cours d'une étude clinique post-commercialisation, démontrant que des réactions graves, incluant une anaphylaxie, peuvent survenir après des injections de XIAFLEX.

Au cours des essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo portant sur la maladie de La Peyronie (études 5 et 6), une proportion plus importante de patients traités avec XIAFLEX (4.5%) que de patients recevant le placebo (0.4%) ont présenté un prurit localisé, après un maximum de 4 cycles de traitement (comprenant jusqu'à 8 procédures d'injection de XIAFLEX). L'incidence du prurit associé à XIAFLEX était similaire après chaque injection, peu importe le nombre d'injections administrées.

Puisque XIAFLEX contient des protéines étrangères, des réactions allergiques sévères à XIAFLEX peuvent se produire. Quelques patients présentant la contracture de Dupuytren ont développé des anticorps dirigés contre le médicament (anti-AUX-I et anti-AUX-II) après le traitement avec XIAFLEX, dans une proportion plus grande et à un titre plus élevé au fil des injections successives de XIAFLEX. La dynamique de la réponse immunitaire au médicament pour le traitement de la maladie de La Peyronie était similaire à celle observée pour la contracture de Dupuytren. Les professionnels de la santé doivent se préparer à traiter des réactions allergiques graves après des injections de XIAFLEX (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Immunogénicité).

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne dispose d'aucune donnée clinique sur les effets de XIAFLEX chez la femme enceinte.

Les patientes produisent des anticorps dirigés contre le médicament après l'administration répétée de XIAFLEX, dont la réaction croisée avec les MMP endogènes impliqués dans la grossesse et l'accouchement ne peut être exclue.

L'administration de XIAFLEX n'est pas recommandée au cours de la grossesse et le traitement devrait être retardé jusqu'après la grossesse.

Femmes qui allaitent : On ignore si la collagénase de *Clostridium histolyticum* est excrétée dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence s'impose lorsqu'on administre XIAFLEX à une femme qui allaite.

Gériatrie (> 65 ans) : Sur les 249 patients traités avec XIAFLEX au cours des essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo portant sur la contracture de Dupuytren (études 1 et 2), 42 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 9 % de 75 ans ou plus. Sur les 551 patients traités avec XIAFLEX au cours des essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo portant sur la maladie de La Peyronie (études 5 et 6), 18,1 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 0,9 % de 75 ans ou plus.

De façon générale, aucune différence au niveau de l'innocuité et de l'efficacité de XIAFLEX n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de XIAFLEX chez l'enfant n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Contracture de Dupuytren

Aperçu des effets indésirables du médicament pour la contracture de Dupuytren

Les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent (≥ 25 %) au cours des essais cliniques portant sur XIAFLEX (collagénase de *Clostridium histolyticum*) pour la contracture de Dupuytren comprenaient : œdème périphérique (principalement une enflure de la main ayant reçu les injections), contusion, hémorragie au point d'injection, réaction au point d'injection et douleur dans l'extrémité traitée.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques sur la contracture de Dupuytren

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Sur 1 082 patients ayant reçu 0,58 mg de XIAFLEX dans les études contrôlées et non contrôlées portant sur XIAFLEX pour la contracture de Dupuytren (2 630 injections de XIAFLEX), trois (0,3 %) ont présenté une rupture du tendon fléchisseur du doigt traité dans les sept jours suivant l'injection.

Les données présentées ci-dessous proviennent de données regroupées issues de deux essais cliniques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo menés jusqu'au jour 90 auprès de patients présentant une contracture de Dupuytren (études 1 et 2). Dans ces essais, les patients recevaient jusqu'à trois injections de 0,58 mg de XIAFLEX ou d'un placebo avec un intervalle d'environ quatre semaines entre les injections. Le lendemain de l'injection, une procédure d'extension du doigt était réalisée, au besoin, pour faciliter la rupture de la corde (voir ESSAIS CLINIQUES). Ces essais ont été menés auprès de 374 patients dont 249 recevant 0,58 mg de XIAFLEX et 125, le placebo. L'âge moyen des patients était de 63 ans, 80 % étaient des hommes et 20 % des femmes. Tous étaient de race blanche.

Dans les études 1 et 2 contrôlées par placebo, menées jusqu'au jour 90, 98 % des patients traités avec XIAFLEX et 51 % des patients recevant le placebo ont présenté un effet indésirable après un maximum de trois injections. Plus de 95 % des patients traités avec XIAFLEX pour la contracture de Dupuytren ont présenté un effet indésirable dans l'extrémité traitée après un maximum de trois injections. Environ 81 % de ces effets locaux ont disparu sans aucune intervention dans les 4 semaines suivant les injections de XIAFLEX. Le profil d'effets indésirables était similaire pour chaque injection, peu importe le nombre d'injections administrées. Cependant, la fréquence du prurit augmentait avec le nombre d'injections (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La Table 1 montre la fréquence des effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités avec XIAFLEX et plus fréquents que placebo après un maximum de trois injections dans les essais cliniques groupés, contrôlés par placebo, menés jusqu'au jour 90 (études 1 et 2) pour la contracture de Dupuytren.

Table 1 : Effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients traités avec XI AFLEX et à une fréquence plus élevée que chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques contrôlés par placebo menés jusqu'au jour 90, après un maximum de trois injections, dans les études 1 et 2 pour le traitement de la contracture de Dupuytren.

	XI AFLEX n = 249 N (%)	Placebo n = 125 N (%)
Tous les effets indésirables ^a	242 (89,0)	29 (21,2)
Troubles du système sanguin et du système lymphatique :		
Douleur des ganglions lymphatiques	21 (8,4)	0 (0,0)
Lymphadénopathie ^b	32 (12,9)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux :		
Nausées	3 (1,2)	0 (0,0)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration :		
Douleur axillaire	15 (6,0)	0 (0,0)
Inflammation	8 (3,2)	0 (0,0)
Hémorragie au point d'injection	95 (38,2)	4 (3,2)
Réaction au site d'injection ^c	87 (34,9)	7 (5,6)
Enflure au point d'injection ^d	61 (24,5)	8 (6,4)
Vésicules au point d'injection	6 (2,4)	1 (0,8)
Œdème périphérique ^e	183 (73,5)	6 (4,8)
Prurit ^f	37 (14,9)	1 (0,8)
Enflure	6 (2,4)	0 (0,0)
Sensibilité	60 (24,1)	0 (0,0)
Blessure, empoisonnement et complications liées aux interventions :		
Contusion ^g	173 (69,5)	4 (3,2)
Lacération de la peau	22 (8,8)	0 (0,0)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :		
Arthralgie	10 (4,0)	1 (0,8)
Enflure articulaire	6 (2,4)	0 (0,0)
Myalgie	3 (1,2)	0 (0,0)
Douleur dans le membre	85 (34,1)	4 (3,2)
Troubles du système nerveux :		
Sensation de brûlure	3 (1,2)	0 (0,0)
Étourdissements	3 (1,2)	0 (0,0)
Céphalée	5 (2,0)	2 (1,6)
Hypoesthésie	5 (2,0)	0 (0,0)
Paresthésie	6 (2,4)	1 (0,8)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :		
Ampoule	11 (4,4)	0 (0,0)
Pétéchie	10 (4,0)	0 (0,0)
Érythème	14 (5,6)	0 (0,0)
Hyperhidrose	3 (1,2)	0 (0,0)
Éruption cutanée	3 (1,2)	0 (0,0)
^a Effets indésirables graves chez les patients traités avec XI AFLEX : réaction au point d'injection, douleur dans le membre (2 %), œdème périphérique, contusion (1,6 %), hémorragie au point d'injection (1,2 %) et sensibilité, cellulite au point d'injection, lésion ligamentaire, lacération de la peau, rupture de tendon, douleur dans la paroi thoracique, irritabilité (< 1 %)		
^b Comprend les termes suivants : lymphadénopathie et masse axillaire		
^c Comprend les termes suivants : réaction au point d'injection, érythème au point d'injection, inflammation au point d'injection, irritation au point d'injection, douleur au point d'injection et sensation de chaleur au point d'injection		
^d Comprend les termes suivants : enflure au point d'injection et œdème au point d'injection		
^e La plupart étaient des cas d'enflure du membre traités.		
^f Comprend les termes suivants : prurit et prurit au point d'injection		
^g Comprend les termes suivants : contusion (tout appareil ou système) et ecchymose		

L'innocuité de deux injections de 0,58 mg XIAFLEX administrées dans des cordes de Dupuytren de la même main au cours d'une même séance a été évaluée au cours d'un essai multicentrique, ouvert, avec témoins historiques menés auprès de 715 patients adultes présentant une contracture de Dupuytren (étude 3). Dans l'étude 3, les procédures d'extension du doigt ont été réalisées approximativement 24 à 72 heures après l'injection. Les données démographiques sur les patients étaient similaires à celles des études 1 et 2.

Sur les 715 patients ayant reçu deux injections de XIAFLEX dans la même main au cours d'une même séance (1 450 injections de XIAFLEX) dans l'étude 3, un patient (0,1 %) a subi une rupture du tendon du doigt traité dans les trois jours suivant l'injection et un patient (0,1 %) qui avait déjà été traité avec XIAFLEX dans une autre étude a eu une réaction anaphylactique.

La fréquence des lacérations de la peau (29 %) était plus élevée chez les patients traités avec deux injections de XIAFLEX simultanées dans l'étude 3 portant sur la contracture de Dupuytren que chez les patients traités par un maximum de trois injections uniques dans les études 1 et 2 (lacérations de la peau [9 %]). Cette différence était probablement liée à une utilisation plus importante de l'anesthésie pendant la procédure de manipulation du doigt. Il est possible que la capacité de tendre d'avantage le doigt sous anesthésie ait mené à une rupture plus fréquente de la peau tendue et contractée. On a généralement jugé que les lacérations de la peau étaient d'intensité légère ou modérée (96 %) et aucune n'a été signalée comme étant un effet indésirable grave.

La Table 2 montre la fréquence des effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités avec XIAFLEX après deux injections de XIAFLEX administrées dans la même main simultanément jusqu'au jour 60 dans l'étude 3 portant sur la contracture de Dupuytren.

Table 2 : Effets indésirables observés chez au moins 1 % des patients traités avec XIAFLEX qui avaient reçu deux injections de collagénase de *Clostridium histolyticum* à 0,58 mg (une injection par articulation) dans la même main au cours d'une même séance dans l'étude 3 pour le traitement de la contracture de Dupuytren.

Système/appareil de l'organisme Terme privilégié	Deux injections de collagénase de <i>Clostridium histolyticum</i> dans la même main N =715 N (%)
Patients ayant eu au moins un effet indésirable	680 (95,1)
Troubles du système sanguin et du système lymphatique	
Douleur des ganglions lymphatiques	14 (2,0)
Lymphadénopathie	93 (13,0)
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	7 (1,0)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	
Douleur axillaire	51 (7,1)
Hématome au point d'injection	59 (8,3)
Hémorragie au point d'injection	45 (6,3)
Lacération au point d'injection	19 (2,7)
Œdème au point d'injection	15 (2,1)
Douleur au point d'injection	101 (14,1)
Prurit au point d'injection	28 (3,9)
Enflure au point d'injection	42 (5,9)
Vésicules au point d'injection	14 (2,0)

Œdème périphérique	552 (77,2)
Enflure	7 (1,0)
Blessure, empoisonnement et complications liées aux interventions	
Contusion	419 (58,6)
Lacération	160 (22,4)
Douleur liée à l'intervention	7 (1,0)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	
Arthralgie	14 (2,0)
Enflure articulaire	8 (1,1)
Raideur musculosquelettique	12 (1,7)
Douleur dans le membre	361 (50,5)
Troubles du système nerveux	
Paresthésie	15 (2,1)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Ampoule	10 (1,4)
Pétéchie	89 (12,4)
Ecchymose	37 (5,2)
Prurit	106 (14,8)
Troubles vasculaires	
Hématome	20 (2,8)

Dans l'ensemble, le profil d'effets indésirables était similaire, peu importe le moment où la procédure d'extension du doigt après injection était réalisée (c.-à-d. 24 heures, 48 heures ou 72 heures ou plus après l'injection) chez les patients qui avaient reçu deux injections de XI AFLEX simultanément dans l'étude 3.

Innocuité d'une nouvelle administration dans le cas de contractures récurrentes dans la contracture de Dupuytren

Une étude (étude 4) a été menée auprès de patients qui présentaient une contracture récurrente au niveau d'une articulation traitée efficacement avec XI AFLEX au cours d'une étude clinique précédente. Aucune nouvelle observation sur l'innocuité n'a été faite chez les patients ayant été traités une nouvelle fois avec XI AFLEX. La plupart des effets indésirables étaient non graves, d'intensité légère ou modérée et liés à l'administration locale de XI AFLEX ou à la procédure d'extension du doigt réalisée pour faciliter la rupture de la corde.

Les patients qui ont eu recours à l'anesthésie et ceux qui n'y ont pas eu recours ont manifesté des effets indésirables de façon similaire, même si le profil de ces effets était quelque peu différent (Table 3).

Table 3 : Effets indésirables les plus fréquents selon que les patients ont eu ou non recours à l'anesthésie au cours de l'étude 4 pour le traitement de la contracture de Dupuytren

Étude 4	Anesthésie utilisée	Anesthésie non utilisée
N (cycles)	50	20
Au moins un effet indésirable	43 (86 %)	17 (85 %)
Gèdème périphérique	21 (42 %)	17 (85 %)
Contusion	18 (36 %)	8 (40 %)
Douleur dans le membre	14 (28 %)	7 (35 %)
Douleur au point d'injection	13 (26 %)	1 (5 %)
Prurit	8 (16 %)	5 (25 %)
Hématome au point d'injection	10 (20 %)	2 (10 %)
Lymphadénopathie	5 (10 %)	3 (15 %)
Lacération de la peau	7 (14 %)	0 (0 %)
Prurit au point d'injection	2 (4 %)	3 (15 %)
Enflure au point d'injection	9 (18 %)	0 (0 %)

La Table 4 présente la fréquence des ruptures de tendons, des lésions ligamentaires et des lacérations de la peau dans les études 1, 2, 3 et 4 :

Table 4 : Fréquence des ruptures des tendons, des lésions ligamentaires et des lacérations de la peau dans les études 1, 2, 3 et 4 portant sur la contracture de Dupuytren

	Études 1 et 2	Étude 3	Étude 4
N	249	715	52
Ruptures tendineuses	2 (0,8 %)	1 (0,1 %)	0 (0 %)
Lésions ligamentaires	1 (0,4 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Lacération de la peau	22 (9 %)	208 (29 %)	7 (13 %)

L'effet du traitement avec XIAFLEX sur une intervention chirurgicale subséquente, si nécessaire, n'est pas connu.

Innocuité à long terme

Une étude observationnelle a été menée pour évaluer le profil d'innocuité à long terme de XIAFLEX. Aucun nouveau signal mettant en cause l'innocuité n'a été observé chez des patients suivis pendant cinq ans après leur première injection de XIAFLEX reçue au cours d'une étude clinique antérieure. La majorité des effets indésirables signalés pendant la période de suivi à long terme étaient non graves, d'intensité légère ou modérée et non liés à l'administration locale de XIAFLEX. Ces données appuient le profil d'innocuité à long terme de XIAFLEX en confirmant qu'aucun nouveau risque lié à l'innocuité n'a été recensé pendant la période de suivi de cinq ans.

Effets indésirables peu fréquents du médicament observés au cours des essais cliniques portant sur la contracture de Dupuytren (chez < 1 % des patients traités avec XIAFLEX et à une fréquence plus élevée que le placebo)

Troubles du système sanguin et du système lymphatique : thrombocytopénie

Troubles de la vue : œdème palpébral

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale haute, diarrhée, vomissements

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : gêne, fatigue, chaleurs, syndrome pseudo-grippal, desquamation au point d'injection, dyschromie au point d'injection, nodule au point d'injection, enflure localisée, malaise, œdème, douleur, pyrexie, réponse thérapeutique inattendue

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : bronchite, conjonctivite infectieuse, cellulite au point d'injection

Blessure, empoisonnement et complications liées aux interventions : lésion ligamentaire, blessure à un membre, plaie ouverte, rupture de tendon, déhiscence de plaie

Examens et analyses : élévation du taux d'alanine-aminotransférase, élévation du taux d'aspartate-aminotransférase, ganglions lymphatiques palpables

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : douleur dans la paroi thoracique, contracture de Dupuytren, douleur à l'aîne, crépitation articulaire, raideur articulaire, gêne des membres, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, gêne musculosquelettique, raideur musculosquelettique, douleur cervicale, douleur à l'épaule

Troubles du système nerveux : syndrome douloureux régional complexe, monoplégie, syncope vasovagale, tremblements

Troubles psychiatriques : agitation, désorientation, insomnie, irritabilité, nervosité

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : sensibilité des seins, hypertrophie des seins

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, épistaxis, hyperventilation

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : eczéma, douleur cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption maculaire, formation de croûtes, coloration anormale de la peau, trouble cutané, exfoliation de la peau, lésion cutanée, peau tendue, enflure du visage

Troubles vasculaires : hématome, hypertension, hypotension

Maladie de La Peyronie

Aperçu des effets indésirables du médicament pour la maladie de La Peyronie

Les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent (≥ 25 %) au cours des essais cliniques sur XIAFLEX chez les patients présentant la maladie de La Peyronie étaient : hématome pénien, gonflement pénien et douleur pénienne.

Effets indésirables peu fréquents du médicament observés au cours des essais cliniques portant sur la maladie de La Peyronie

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans les études cliniques contrôlées et non contrôlées portant sur XIAFLEX dans la maladie de La Peyronie, 1233 patients ont reçu un total de 8808 injections de XIAFLEX.

La rupture corporelle et d'autres graves blessures du pénis

- La rupture corporelle a été rapportée comme un effet indésirable après des injections de XIAFLEX chez 0,5 % des patients.
- Chez d'autres patients traités avec XIAFLEX (0,9 %), une combinaison d'ecchymoses ou d'hématomes sur le pénis, une détumescence pénienne soudaine et/ou un son ou une sensation «éclatante» au niveau du pénis ont été signalés, et dans ces cas, un diagnostic de rupture corporelle ne peut être exclu. Ces patients ont été traités sans intervention chirurgicale mais les conséquences à long terme sont inconnues.
- L'hématome pénien sévère a été également rapporté chez 3,7 % des patients au cours des essais cliniques contrôlés et non contrôlés portant sur la maladie de La Peyronie.

Les données présentées ci-dessous proviennent de données regroupées issues de deux essais cliniques identiques d'une durée de 1 an, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, portant sur des patients présentant la maladie de La Peyronie (études 5 et 6). Ces essais ont inclus 832 patients dont 551 ont reçu XIAFLEX et 281, un placebo. Dans ces essais cliniques, les patients ont reçu jusqu'à 4 cycles de traitement de XIAFLEX ou d'un placebo. Au cours de chaque cycle, deux injections de XIAFLEX ou de placebo ont été administrées à des intervalles de 1 à 3 jours. Une procédure de modélisation du pénis a été effectuée sur les patients, au site de l'étude, 1 à 3 jours après la deuxième injection du cycle. Le cycle de traitement a été répété jusqu'à trois fois à un intervalle d'environ 6 semaines, pour un maximum de 8 procédures d'injection et de 4 procédures de modélisation (voir ESSAIS CLINIQUES).

La majorité des patients atteints de la maladie de La Peyronie ont présenté au moins un effet indésirable (92.2 % des patients traités avec XIAFLEX et 61.2 % des patients traités avec le placebo). La plupart des effets indésirables étaient des incidents localisés sur la région pénienne et l'aine; la plupart de ces incidents étaient d'intensité légère ou modérée, la majorité (79 %) se réglant dans les 14 jours suivant l'injection sans intervention. Le profil d'effets indésirables était similaire après chaque injection, peu importe le nombre d'injections administrées.

La Table 5 montre la fréquence des effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités avec XIAFLEX et plus fréquents que placebo après un maximum de 8 injections dans les essais cliniques groupés, contrôlés par placebo, menés jusqu'au jour 365 (études 5 et 6.)

Table 5 : Effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients traités avec XIAFLEX présentant la maladie de La Peyronie et à une fréquence plus élevée que chez les patients recevant le placebo dans les essais cliniques contrôlés par placebo, après un maximum de quatre cycles de traitements, au cours des études 5 et 6 combinées.

Effets indésirables	XIAFLEX N=551 N(%)	Placebo N=281 N(%)
Tous les effets indésirables	508 (92,2)	172 (61,2)
Hématome pénien ^a	388 (70,4)	65 (23,1)
Gonflement pénien ^b	318 (57,7)	9 (3,2)
Douleur pénien ^c	267 (48,5)	29 (10,3)
Ecchymose pénien ^d	168 (30,5)	24 (8,5)
Pétéchie	26 (4,7)	0
Rhinopharyngite	19 (3,4)	6 (2,1)
Ampoule pénien	18 (3,3)	0
Érythème pénien	18 (3,3)	0
Prurit génital	18 (3,3)	1 (0,4)
Érection douloureuse	16 (2,9)	0
Céphalée	15 (2,7)	6 (2,1)
Dysfonction érectile	17 (3,1)	2 (0,7)
Sinusite	14 (2,5)	4 (1,4)
Douleur musculosquelettique	12 (2,2)	2 (0,7)
Décoloration de la peau	10 (1,8)	0
Douleur liée à l'intervention	12 (1,2)	2 (0,7)
Toux	8 (1,5)	3 (1,1)
Vésicules au point d'injection	8 (1,5)	0
Lacération de la peau	8 (1,5)	1 (0,4)
Œdème localisé	7 (1,3)	0
Dyspareunie	6 (1,1)	0
Excoriation	6 (1,1)	0
Prurit au point d'injection	6 (1,1)	0
Nodule	8 (1,5)	0
Douleur dans les extrémités	6 (1,1)	1 (0,4)
Hyperpigmentation cutanée	6 (1,1)	0
Douleur suprapubique	6 (1,1)	0

^a Comprend : hématome au site d'injection et hématome pénien rapporté avec le terme mot meurtrissure pénien ou meurtrissure du site d'injection dans 87 % des sujets.

^b Comprend : gonflement au site d'injection, œdème pénien, gonflement pénien, gonflement local, gonflement du scrotum et œdème au site d'injection

^c Comprend : douleur au site d'injection, douleur pénienne et inconfort

^d Comprend : contusion, ecchymoses, hémorragies pénienne et hémorragie au site d'injection

Des cas d'hématome pénien sévère ou d'hématome grave au site d'injection ont été signalés chez 6,0 % des patients traités avec XIAFLEX et chez 0 % des patients traités par placebo, dans les études 5 et 6 combinées.

Signalisation de son ou une sensation «éclatante» au niveau du pénis

Un son ou une sensation éclatante au niveau du pénis, parfois décrit comme claquement ou craquage, et parfois accompagné de détumescence, d'hématomes et/ou de douleur ont été signalés chez 13,2 % des patients traités avec XIAFLEX et chez 0,3 % patients traités avec placebo.

Il n'y avait pas de différence cliniquement significative au niveau de l'incidence des effets indésirables suite à un traitement avec XIAFLEX en fonction de la gravité de base de la dysfonction érectile ou l'utilisation concomitante de l'inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5).

XIAFLEX n'était pas associé à une réduction de la longueur du pénis au cours des essais cliniques menés sur le traitement de la maladie de La Peyronie.

Effets indésirables peu fréquents du médicament observés au cours des essais cliniques pour la maladie de La Peyronie (chez < 1 % des patients traités avec XIAFLEX et à une fréquence plus élevée que le placebo)

Troubles du système sanguin et du système lymphatique : anémie, douleur du nœud de lymphes, éosinophilie

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, flutter cardiaque, incompetence d'une valve cardiaque, cardiomyopathie hypertrophique

Affections congénitales, familiales et génétiques : syndrome de névrose dysplasique

Troubles endocriniens: masse surrénalienne

Troubles oculaires: hémorragie conjonctivale, conjonctivite, irritation de l'œil, ptose des paupières, hyperémie oculaire, photopsie, décollement de la rétine, décollement du corps vitré

Troubles gastro-intestinaux : adhérences abdominales, inconfort abdominal, distension abdominale, colite ulcéreuse, polype colique, maladie de Crohn, dyspepsie, fistule entéro-cutanée, trouble de reflux gastro-œsophagien, douleur gingivale, gingivite, glossodynie, hémorroïdes, perforation intestinale, sténose de l'artère mésentérique, ulcère de la bouche, nausée, mal de dents, hernie ombilicale

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : malaise de poitrine, douleur thoracique, syndrome de sevrage, fatigue, hernie, inflammation des muqueuses, œdème périphérique, hématome du site de ponction vasculaire, sensation de chaleur, réaction au site d'injection ou une décoloration, pyrexie, gonflement, frissons, kyste, induration, syndrome grippal, œdème, perte de sécrétion, sensibilité (au toucher)

Troubles hépatobiliaire: cholécystite aiguë, cholélithiase

Troubles du système immunitaire : allergie saisonnière

Infections et infestations : bactériémie, cellulite, infection fongique, infection fongique de la peau, gastro-entérite, gastro-entérite virale, infection localisée, maladie de Lyme, oreillons, onychomycose, herpès oral, otite moyenne, pharyngite, pneumonie primaire atypique, infection post-procédure, infection des voies respiratoires, fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, infection staphylococcique cutanée

Blessure, empoisonnement et complications liées aux interventions : fracture fibulaire, fracture du pied, fracture du pénis, blessure due à l'écrasement d'un membre, syndrome post-laminectomie, vertiges procéduraux, fracture des côtes, accident de la route, lésion du squelette, fracture spinale par compression, rupture du tendon, fracture du tibia, traumatisme pulmonaire, plaie, plaie ouverte, hématome scrotal, blessure aux articulations, blessure au pénis

Examens et analyses : diminution de la phosphatase alcaline sanguine, calcium sanguin anormal ou diminué, glycémie anormale, diminution du taux de fer sanguin, augmentation de la pression artérielle, augmentation de la pression systolique, sodium sanguin anormal, diminution du taux de testostérone sanguin, triglycérides sanguin anormal, augmentation du taux d'urée sanguin, taux sanguin d'acide urique augmenté, diminué ou anormal, augmentation de la température corporelle, présence d'urine cristalline, présence de glucose dans l'urine, diminution du nombre de lymphocytes, site

de biopsie anormal (non spécifié), diminution du poids corporel

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, déshydratation, rétention de fluide, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperlipidémie, hypoglycémie, hypertriglycéridémie, hyponatrémie, glucose à jeun altéré, déficience en vitamine B12

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : bursite, costochondrite, contracture de Dupuytren, protusion du disque intervertébral, raideur articulaire, spasmes musculaires, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur au cou, ostéite, arthrose, syndrome de la coiffe des rotateurs, sténose de la colonne vertébrale, syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire, sténose foraminale vertébrale, douleurs pubienne, trouble du ligament, douleur de ligament

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : lymphome à cellules B, carcinome basocellulaire, carcinome de la vessie à cellules transitionnelles, cancer du côlon, cancer du poumon métastatique, mélanome malin, cancer rectal métastatique, cancer de la peau, papillome de la peau

Troubles du système nerveux : agueusie, syndrome du canal carpien, encéphalomalacie, convulsion « grand mal », hypogueusie, hyposmie, paresthésie, brûlure, hyperesthésie, maladie de Parkinson, sinusite, syncope, céphalée de tension, accident ischémique transitoire, névralgie faciale

Troubles psychiatriques : Rêves anormaux, déficit de l'attention/hyperactivité, trouble bipolaire, insomnie, orgasme anormal, inhibition sexuelle

Troubles rénaux et urinaires : Dysurie, glycosurie, hématurie, vessie hypertonique, urgence de la miction, nycturie, hésitation urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : hémospemie, adhérence du pénis, trouble de pénis, maladie de La Peyronie, plaque pénienne, douleur prostatique, prostatomégalie, dysfonction sexuelle, érythème scrotal, inconfort dans la région génitale, hémorragie dans la région génitale, douleur pelvienne, réduction de la taille du pénis, thrombose veineuse du pénis, œdème scrotal, douleur scrotale, gonflement testiculaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : étouffement, maladie pulmonaire obstructive chronique, dyspnée, douleur pleurétique, pneumothorax, embolisme pulmonaire, rhinorrhée, congestion des sinus, éternuement

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : sueur froide, ulcère de décubitus, dermatite, érythème, boutons de chaleur, hypoesthésie faciale, poils incarnés, ulcération du pénis, éruption érythémateuse, sueurs nocturnes, désordre de peau, granulome, ampoule, éruption cutanée, cicatrice, nodule cutané, irritation ou œdème, trouble de la pigmentation

Procédures chirurgicales et médicales: réparation de la coiffe des rotateurs, réparation d'hernies ombilicales

Troubles vasculaires : artériosclérose, trouble vasculaire diabétiques, hématome, hémorragie, lymphangiopathie, hypotension orthostatique, thrombophlébite superficielle, thrombose

Contracture de Dupuytren et maladie de La Peyronie

Immunogénicité

Au cours des études cliniques de Phase III portant sur la contracture de Dupuytren et la maladie de La Peyronie, une recherche d'anticorps dirigés contre les composantes protéiques de XIAFLEX (AUX-I et AUX-II) a été effectuée à différents moments chez les patients.

Au cours des essais cliniques portant sur la contracture de Dupuytren (études 1 et 2), trente jours après la première injection de XIAFLEX administrée à raison de 0,58 mg, des anticorps dirigés contre l'AUX-I ont été décelés chez 92 % des patients et des anticorps dirigés contre l'AUX-II ont été décelés chez 86 % des patients. La proportion de patients présentant des anticorps dirigés contre le médicament augmentait avec le nombre d'injections; des anticorps dirigés à la fois contre l'AUX-I et l'AUX-II sont apparus chez tous les patients ayant reçu une troisième ou une quatrième injection. Cinq ans après l'injection initiale de XIAFLEX, 92,8 % et 93,4 % des patients étaient séropositifs pour les anticorps dirigés contre l'AUX-I et l'AUX-II, respectivement.

Le suivi prolongé de 634 patients ayant participé aux études cliniques sur la contracture de Dupuytren a montré qu'environ deux ans après la première injection de XIAFLEX, 7,7 % des patients (49/634) étaient séronégatifs pour AUX-I et 5,0 % des patients (32/634) étaient séronégatifs pour AUX-II. Sur les 49 patients qui étaient séronégatifs pour AUX-I lors du suivi de l'année 2, 44 patients présentaient des anticorps dirigés contre l'AUX-I pendant les études de phase III. Sur les 32 patients qui étaient séronégatifs pour AUX-II lors du suivi de l'année 2, 29 patients présentaient des anticorps dirigés contre l'AUX-II pendant les études de phase III.

Dans l'étude 1 sur la contracture de Dupuytren, des anticorps neutralisants dirigés contre l'AUX-I ou l'AUX-II ont été décelés chez 10 % et 21 % des patients traités avec XIAFLEX respectivement.

Bien qu'aucune donnée clinique probante n'indique l'apparition d'un syndrome musculosquelettique après l'administration de XIAFLEX, la possibilité qu'un tel syndrome se manifeste ne peut être exclue. Au cours de l'étude sur une nouvelle administration du traitement (étude 4) menée auprès de patients présentant une contracture de Dupuytren, 150 échantillons positifs pour les anticorps dirigés contre l'AUX-I et 149 échantillons positifs pour les anticorps dirigés contre l'AUX-II ont été évalués afin de déceler toute réaction croisée potentielle entre ces anticorps et les MMP-1, -2, -3, -8 et -13. Les résultats n'ont montré aucune réaction croisée entre les anticorps et les cinq MMP testés.

Dans l'étude 3 sur la contracture de Dupuytren, environ 10 % des patients n'ayant jamais été exposés au préalable à la collagénase ont obtenu, au début de l'étude, un résultat positif pour les anticorps anti-collagénase.

Dans les études 5 et 6 portant sur la maladie de La Peyronie, trente jours après le premier cycle de traitement de XIAFLEX administré à raison de 0,58 mg par injection, des anticorps dirigés contre l'AUX-I et contre l'AUX-II ont été décelés respectivement chez environ 75 % et 55 % des

patients. Six semaines après la huitième injection (quatrième cycle de traitement) de XIAFLEX, > 99 % des patients traités avec XIAFLEX ont développé des titres élevés d'anticorps à la fois contre AUX-I et AUX-II. Un sous-ensemble de 70 échantillons représentatifs de hauts et faibles titres de réponse à la liaison d'anticorps à la semaine 12 de traitement ont été testés pour des anticorps neutralisants. Pour chacun de ces sujets, les échantillons correspondants aux semaines 6, 18, 24, et 52 ont également été analysés pour déterminer s'ils étaient également positifs à la liaison de l'anticorps. Les anticorps neutralisants dirigés contre l'AUX-I ou l'AUX-II ont été décelés chez respectivement 60 % et 51,8 % des patients testés.

Chez les patients traités pour ces deux indications, il n'y avait pas de corrélation apparente entre le niveau de la fréquence d'anticorps, les titres d'anticorps ou l'état neutralisant et la réponse clinique ou l'apparition d'effets indésirables, bien qu'il ne puisse être exclu que la présence d'anticorps dirigés contre le médicament diminue son efficacité.

Comme il existe une certaine homologie de séquence entre les composantes protéiques de XIAFLEX (AUX-I et AUX-II) et les métalloprotéinases matricielles (MMP) humaines, les anticorps dirigés contre le médicament pourraient théoriquement interférer avec les MMP humaines. Des études *in vitro* n'ont montré aucun signe de réaction croisée entre le sérum de patients présentant des anticorps dirigés contre le médicament et une gamme de MMP pertinents. On n'a décelé aucun problème d'innocuité associé à l'inhibition de MMP endogènes indiquant l'apparition ou l'exacerbation de maladies auto-immunes ou l'apparition d'un syndrome musculosquelettique.

Les résultats des analyses d'immunogénicité dépendent largement de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé et peuvent être influencés par divers facteurs, notamment la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, l'emploi concomitant de médicaments et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, comparer la fréquence des anticorps dirigés contre la collagénase de *Clostridium histolyticum* à celle des anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeur.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Le pourcentage des patients dont les résultats d'analyse de laboratoire étaient significatifs sur le plan clinique était faible et similaire à celui observé chez les patients recevant le placebo.

Effets indésirables du médicament observés au cours de la surveillance après commercialisation

De rares cas de déchirure de la peau ayant nécessité une greffe de la peau ont été signalés après la mise sur le marché. La plupart de ces cas sont survenus pendant la procédure d'extension du doigt (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Rupture du tendon ou autres lésions graves de l'extrémité recevant l'injection).

De rares cas de lymphangite ont été signalés après la commercialisation de XIAFLEX. Compte tenu du lien temporel, il n'a pas été possible d'exclure une relation de cause à effet entre XIAFLEX et la lymphangite.

Aucune réaction allergique grave n'a été observée dans les études menées en vue de l'homologation de XIAFLEX pour la contracture de Dupuytren (p. ex., des réactions associées à un trouble respiratoire, à une hypotension ou à un dysfonctionnement de l'organe récepteur). Une réaction anaphylactique a par contre été signalée suite de l'administration de deux doses simultanées chez un patient qui avait déjà été exposé à XIAFLEX pour traiter une contracture de Dupuytren, au cours d'une étude clinique post-commercialisation, démontrant que des réactions graves, incluant une anaphylaxie, peuvent survenir après des injections de XIAFLEX.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

En raison de l'absence d'exposition systémique quantifiable de XIAFLEX (collagénase de *Clostridium histolyticum*) chez les patients ayant la maladie de Dupuytren et des durées d'exposition systémique minimales et courtes à XIAFLEX chez les patients ayant la maladie de La Peyronie, aucune étude sur des interactions médicamenteuses avec XIAFLEX n'a été réalisée.

Interactions médicament-médicament

Médicaments anticoagulants : XIAFLEX doit être administré avec prudence aux patients qui reçoivent un anticoagulant de façon concomitante (sauf pour l'acide acétylsalicylique à faible dose) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tétracycline, anthracycline et médicaments anthraquinones : Il n'y a pas de preuve clinique d'une quelconque interaction entre XIAFLEX d'une part et la tétracycline, l'anthracycline, l'anthraquinone ou leurs dérivés d'autre part. Cependant, il a été démontré que ces médicaments inhibent la dégradation du collagène par les métalloprotéinases matricielles à des concentrations supra pharmacologiques *in vitro*. XIAFLEX doit être administré avec prudence aux patients recevant de la tétracycline, de l'anthracycline, de l'anthraquinone ou leurs dérivés.

Interactions médicament-aliment

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions médicament-aliment.

Interactions médicament-herbe médicinales

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions médicament-herbes médicinales.

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire

Aucune étude officielle n'a été menée sur les effets du médicament sur les analyses de laboratoire.

Effets du médicament sur le style de vie

Les patients peuvent reprendre leurs activités habituelles après le traitement de la contracture de Dupuytren avec XIAFLEX. Il est recommandé d'éviter de pratiquer toute activité ardue avec le doigt traité jusqu'à ce que le professionnel de la santé en charge en décide autrement.

Les patients ne doivent pas avoir des rapports sexuels entre les première et deuxième injections

d'un cycle de traitement avec XIAFLEX pour la maladie de La Peyronie. Les patients doivent attendre au moins 4 semaines après la seconde injection d'un cycle de traitement avant de reprendre une activité sexuelle, à condition que la douleur et l'enflure aient disparu ou suite à la recommandation du professionnel de la santé en charge. Il est recommandé de ne pas utiliser des pompes à vide (pompes à érection) pendant le traitement avec XIAFLEX. Il est aussi recommandé d'éviter de faire des efforts abdominaux lors d'activités physiques et de la défécation (ex. : constipation).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Contracture de Dupuytren

Considérations posologiques pour la contracture de Dupuytren.

XIAFLEX (collagénase de *Clostridium histolyticum*) doit être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans les procédures d'injection de la main et dans le traitement des patients présentant une contracture de Dupuytren.

Des renseignements complémentaires sur la posologie et l'administration de XIAFLEX sont fournis dans le guide de formation sur l'administration de XIAFLEX et dans la vidéo de formation sur XIAFLEX que l'on peut se procurer à l'adresse www.xiaflex.ca ou en communiquant avec le distributeur, Laboratoires Paladin, au numéro 1-888-867-7426.

Posologie recommandée et ajustement posologique pour la contracture de Dupuytren

XIAFLEX, disponible sous forme de poudre lyophilisée dans une fiole à dose unique, **doit être reconstitué à l'aide du diluant stérile fourni avant d'être administré.** La dose recommandée de XIAFLEX est de 0,58 mg par injection administrée dans la corde palpable d'une articulation métacarpo-phalangienne (MP) ou d'une articulation interphalangienne proximale (IPP) présentant une contracture. Chaque fiole de XIAFLEX et de diluant stérile nécessaire à la reconstitution ne doit servir qu'à une seule injection. Si des cordes touchant deux articulations dans la même main doivent être traitées au cours d'une même séance de traitement, des fioles et des seringues distinctes doivent être utilisées pour chaque reconstitution et injection.

Administration pour la contracture de Dupuytren

La Table 6 présente un aperçu des volumes de diluant stérile nécessaires à la reconstitution et de solution de XIAFLEX reconstituée à administrer en injection intralésionnelle.

Table 6 : Volumes nécessaires pour la reconstitution et l'administration pour la contracture de Dupuytren

	Pour les cordes touchant une articulation MP	Pour les cordes touchant une articulation IPP
Diluant stérile servant à la reconstitution		
Volume	0,39 mL	0,31 mL
Solution de XIAFLEX reconstituée à injecter¹		
Volume	0,25 mL	0,20 mL

¹ Solution de XIAFLEX reconstituée à administrer en injection intralésionnelle contient 0,58 mg de XIAFLEX.

Remarque : L'entière solution de XIAFLEX reconstituée contient 0,9 mg de XIAFLEX. La solution de XIAFLEX reconstituée qui reste dans la fiole après l'injection doit être jetée.

Environ 24 à 72 heures après l'injection, une procédure d'extension du doigt doit être réalisée si la contracture persiste pour faciliter la rupture de la corde.

Quatre semaines après l'injection de XIAFLEX et la procédure d'extension du doigt, si une contracture de l'articulation MP ou IPP persiste, on peut réinjecter dans la corde une dose unique de 0,58 mg de XIAFLEX et refaire la procédure d'extension du doigt (environ 24 heures après l'injection). Les injections peuvent être administrées et les procédures d'extensions du doigt réalisées jusqu'à trois fois par corde à environ 4 semaines d'intervalle.

Pratiquez une injection dans un maximum de deux cordes ou de deux articulations atteintes dans la même main en suivant la procédure d'injection au cours d'une même séance de traitement. Une injection peut être pratiquée dans deux cordes palpables touchant deux articulations ou en deux endroits dans une corde palpable touchante deux articulations du même doigt au cours d'une même séance de traitement. Chaque injection contient une dose de 0,58 mg.

Si le patient présente d'autres cordes palpables avec contracture d'une articulation MP ou IPP, ces cordes peuvent recevoir une injection de XIAFLEX dans le cadre d'autres séances de traitement séparées par un intervalle d'environ 4 semaines, tel que déterminé par le professionnel de la santé.

Reconstitution de la poudre lyophilisée pour la contracture de Dupuytren

- Avant utilisation, retirez du réfrigérateur la ou les fioles contenant la poudre lyophilisée de XIAFLEX ainsi que la ou les fioles contenant le diluant stérile servant à la reconstitution et laissez les fioles à température ambiante pendant un minimum de 15 minutes et un maximum de 60 minutes. Inspectez visuellement la ou les fioles contenant XIAFLEX. La couche de poudre lyophilisée doit être intacte et de couleur blanche.
- Chaque fiole de XIAFLEX et de diluant stérile nécessaire à la reconstitution ne doit servir qu'à une seule injection. Si des cordes touchant deux articulations de la même main doivent être traitées au cours d'une même séance de traitement, des fioles et des seringues distinctes doivent être utilisées pour chaque reconstitution et injection.
- Confirmez la ou les articulations à traiter (MP ou IPP), car le type d'articulation détermine le volume de diluant nécessaire à la reconstitution (une articulation IPP nécessite un plus petit volume pour l'injection).
- Après avoir retiré la capsule amovible de chaque fiole, et en utilisant une technique aseptique, essayez à l'aide d'un tampon d'alcool stérile (aucun autre antiseptique ne doit être

utilisé) le bouchon de caoutchouc et la surface avoisinante de la fiole de XIAFLEX et la fiole contenant le diluant stérile servant à la reconstitution.

- e) Utilisez uniquement le diluant stérile fourni pour la reconstitution. Ce diluant stérile contient du calcium nécessaire à l'activité enzymatique de XIAFLEX.
- f) À l'aide d'une seringue stérile de 1 mL à graduations de 0,01 mL munie d'une aiguille d'un demi-pouce de calibre 26 ou 27 (non fournie), aspirez l'un des volumes suivants du **diluant stérile fourni** :
 - **0,39 mL pour les cordes touchant une articulation MP ou**
 - **0,31 mL pour les cordes touchant une articulation IPP.**
- g) Injectez lentement le diluant stérile contre la paroi de la fiole contenant la poudre lyophilisée de XIAFLEX. Ne retournez pas la fiole et n'agitez pas la solution. Faites tourner doucement la solution pour vous assurer que la poudre lyophilisée se dilue entièrement.
- h) Comme elle ne contient aucun agent de conservation, la solution de XIAFLEX reconstituée doit être utilisée immédiatement. La solution de XIAFLEX reconstituée peut être conservée à température ambiante (entre 20 et 25 °C) pendant un maximum d'une heure ou réfrigérée à une température de 2 à 8 °C pendant un maximum de trois heures avant d'être administrée. Si la solution de XIAFLEX reconstituée est réfrigérée, laissez-la revenir à la température ambiante pendant environ 15 minutes avant de l'utiliser.
- i) Jetez la seringue et l'aiguille utilisées pour la reconstitution ainsi que la fiole de diluant stérile.

Préparation avant l'injection pour la contracture de Dupuytren

- a) La solution de XIAFLEX reconstituée doit être limpide. Inspectez visuellement la solution pour déceler la présence de particules ou une coloration anormale avant l'administration. Si la solution reconstituée contient des particules, est trouble ou présente une couleur anormale, ne l'injectez pas.
- b) L'administration d'un anesthésique local avant l'injection n'est pas recommandée, car elle peut nuire au bon positionnement de l'injection de XIAFLEX.
- c) Si l'injection est pratiquée dans une corde touchant l'articulation IPP de l'auriculaire, il faut prendre soin d'injecter la solution aussi près que possible du pli digito-palmaire (aussi loin que possible en amont du pli de flexion de l'articulation IPP), et l'aiguille ne doit pas être insérée à une profondeur de plus de 2 ou 3 mm. Des ruptures du tendon se sont produites après des injections de XIAFLEX près du pli de flexion de l'articulation IPP (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- d) Reconfirmez la ou les cordes devant recevoir l'injection. Le point d'injection choisi doit être la zone où la corde qui se contracte est la plus éloignée des tendons fléchisseurs sous-jacents et où la peau n'adhère pas étroitement à la corde.
- e) Appliquez un antiseptique au point d'injection et laissez sécher la peau.

Procédure d'injection pour la contracture de Dupuytren

- a) À l'aide d'une nouvelle seringue stérile de 1 mL à graduations de 0,01 mL permettant une injection sans volume mort, munie d'une aiguille permanente d'un demi-pouce de calibre 26 ou 27 (non fournie), aspirez l'un des volumes suivants de **solution reconstituée (contenant 0,58 mg de XIAFLEX)** :
 - **0,25 mL pour les cordes touchant une articulation MP ou**
 - **0,20 mL pour les cordes touchant une articulation IPP.**

- b) Lorsque vous administrez deux injections dans la même main au cours d'une même séance de traitement, commencez par le doigt affecté dans la partie ulnaire la plus latérale de la main et continuez vers la partie médiane puis radiale (p. ex., de l'auriculaire à l'index). Pour chaque doigt, commencez par l'articulation touchée dans la partie la plus proximale du doigt et continuez vers la partie distale (p. ex., de l'articulation MP à l'articulation IPP). Pour chaque injection, suivez les étapes décrites ci-dessous.
- c) 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 ce qu'elle reste à l'intérieur de la corde. Évitez que la pointe de l'aiguille traverse la corde de part en part afin de réduire au minimum le risque d'injecter XIAFLEX ailleurs que dans la corde (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Une fois l'aiguille en place, si vous craignez de l'avoir insérée dans le tendon fléchisseur, imprimez un léger mouvement passif à l'articulation interphalangienne distale (IPD). Si vous soupçonnez que l'aiguille se trouve dans un tendon ou si le patient constate une paresthésie, retirez l'aiguille et replacez-la dans la corde.
- d) Si l'aiguille est au bon endroit, vous sentirez une certaine résistance pendant la procédure d'injection. Après vous être assuré(e) que l'aiguille est bien en place dans la corde, injectez environ un tiers de la dose.
- e) Ensuite, retirez la pointe de l'aiguille de la corde et repositionnez-la un peu plus en aval du point d'injection initial dans la corde (soit à environ 2 ou 3 mm de celui-ci), puis injectez un autre tiers de la dose.
- f) Encore une fois, retirez la pointe de l'aiguille de la corde et repositionnez-la une troisième fois en amont du point d'injection initial (à environ 2 ou 3 mm de celui-ci), puis injectez le reste de la dose dans la corde.
- g) Enveloppez la main traitée du patient dans un pansement de gaze épais et souple.
- h) Demandez au patient d'éviter de bouger le doigt traité et de garder la main ayant reçu l'injection surélevée jusqu'au coucher.
- i) Demandez au patient de ne pas tenter de rompre la ou les cordes traitées en les manipulant et de revenir au cabinet dans les 24 à 72 heures suivant chaque injection pour un suivi et une ou plusieurs procédures d'extension du doigt, au besoin.
- j) Jetez la portion inutilisée de la solution reconstituée et du diluant stérile après l'injection. Ne conservez, ne regroupez ou n'utilisez aucune fiole contenant de la solution reconstituée ou du diluant stérile non utilisés.

Procédure d'extension du doigt pour la contracture de Dupuytren

- a) **Durant la visite de suivi environ 24 à 72 heures après l'injection**, si une contracture persiste, réalisez une procédure passive d'extension du doigt (décrite ci-dessous) sur chaque articulation traitée pour faciliter la rupture de la ou des cordes. Si deux articulations d'un même doigt ont été traitées, réalisez une procédure d'extension du doigt sur l'articulation MP touchée d'abord et sur l'articulation IPP touchée ensuite.
- b) Un anesthésique local peut être utilisé. Évitez d'exercer une pression directe sur le point d'injection, car il risque d'être sensible. La prudence est de mise pendant la libération de la ou des contractures, une déchirure de la peau pouvant se produire chez certains patients. Si une déchirure survient, recouvrez la zone de gaze et appliquez une légère pression jusqu'à ce que

le saignement cesse. La plaie doit être traitée selon les normes de soins applicables et recouverte du type de pansement utilisé habituellement.

- c) Tandis que le poignet du patient est en position fléchie, appliquez une tension d'étirement modérée sur la ou les cordes ayant reçu l'injection en étendant le doigt pendant environ 10 à 20 secondes. Dans le cas d'une corde touchant l'articulation IPP, réalisez la procédure d'extension du doigt lorsque l'articulation MP est en position fléchie.
- d) Si la première procédure d'extension du doigt ne permet pas de rompre la corde, la procédure peut être réalisée une deuxième et une troisième fois à un intervalle de 5 à 10 minutes. Cependant, il n'est pas recommandé de faire plus de trois tentatives par articulation touchée pour rompre une corde.
- e) Si la corde n'a pas été rompue après trois tentatives d'extension, fixez une visite de suivi environ 4 semaines après l'injection. Si la contracture de la corde persiste à la visite subséquente, une injection supplémentaire de XIAFLEX peut être pratiquée suivie de procédures d'extension du doigt.
- f) Après la ou les procédures d'extension du doigt, mettez en place une attelle et demandez au patient de la porter pour dormir pendant un maximum de quatre mois pour garder le doigt en extension. Demandez également au patient de faire des exercices d'extension et de flexion du doigt plusieurs fois par jour pendant plusieurs mois.

Maladie de La Peyronie

Considérations posologiques pour la maladie de La Peyronie

XIAFLEX doit être administré par un professionnel de la santé ayant reçu une formation appropriée pour l'administration adéquate du médicament et ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de maladies urologiques chez l'homme.

Les patients présentant une courbure du pénis $> 90^\circ$ ou des plaques de La Peyronie ventrales n'étaient pas inclus dans les études cliniques. Le traitement pour ces groupes de patients n'est donc pas recommandé.

Des renseignements complémentaires sur la posologie et l'administration de XIAFLEX sont fournis dans le guide de formation sur l'administration de XIAFLEX et dans la vidéo de formation sur XIAFLEX que l'on peut se procurer à l'adresse www.xiaflex.ca ou en communiquant avec le distributeur, Laboratoires Paladin, au numéro 1-888-867-7426.

Posologie recommandée et ajustement posologique pour la maladie de La Peyronie

XIAFLEX, disponible sous forme de poudre lyophilisée dans une fiole à dose unique, **doit être reconstitué à l'aide du diluant stérile fourni avant d'être administré**. La dose recommandée de XIAFLEX est de 0,58 mg par injection administrée dans une plaque de La Peyronie. Si plus d'une plaque est présente, injectez dans la plaque causant la difformité de courbure.

La période de traitement se compose d'un maximum de 4 cycles de traitement. Chaque cycle de traitement est composé de deux procédures d'injection de XIAFLEX et d'une procédure de modélisation du pénis. La deuxième injection de XIAFLEX doit être effectuée 1 à 3 jours après la première. La procédure de modélisation de pénis doit être effectuée 1 à 3 jours après la deuxième injection du cycle de traitement. L'intervalle entre les cycles de traitement est

d'environ six semaines. Par conséquent, la période de traitement se compose d'un maximum de 8 procédures d'injection et de 4 procédures de modélisation.

Si la difformité de la courbure est inférieure à 15 degrés après le premier, deuxième ou troisième cycle de traitement, ou si le professionnel de la santé détermine qu'un traitement supplémentaire n'est pas cliniquement indiqué, alors les cycles de traitement ultérieurs ne doivent pas être administrés.

L'innocuité de plus d'une période de traitement avec XIAFLEX n'est pas connue.

Administration pour la maladie de La Peyronie

La Table 7 présente un aperçu des volumes de diluant stérile nécessaires à la reconstitution et de solution de XIAFLEX reconstituée à administrer en injection intralésionnelle.

Table 7 : Volumes nécessaires pour la reconstitution et l'administration pour la maladie de La Peyronie

Diluant stérile servant à la reconstitution	
Volume	0,39 mL
Solution de XIAFLEX reconstituée à injecter¹	
Volume	0,25 mL

¹ Solution de XIAFLEX reconstituée à administrer en injection intralésionnelle contient 0,58 mg de XIAFLEX.

Remarque : L'entière solution de XIAFLEX reconstituée contient 0,9 mg de XIAFLEX. La solution de XIAFLEX reconstituée qui reste dans la fiole après l'injection doit être jetée.

Reconstitution de la poudre lyophilisée pour la maladie de La Peyronie

- Avant utilisation, retirez du réfrigérateur la fiole contenant la poudre lyophilisée de XIAFLEX ainsi que la fiole contenant le diluant stérile nécessaire à la reconstitution et laissez les deux fioles à température ambiante pendant un minimum de 15 minutes et un maximum de 60 minutes. Inspectez visuellement la fiole contenant XIAFLEX. La couche de poudre lyophilisée doit être intacte et de couleur blanche.
- Après avoir retiré la capsule amovible de chaque fiole et en utilisant une technique aseptique, essuyez à l'aide d'un tampon d'alcool stérile (aucun autre antiseptique ne doit être utilisé) le bouchon de caoutchouc et la surface avoisinante de la fiole contenant XIAFLEX et la fiole contenant le diluant stérile servant à la reconstitution.
- Utilisez uniquement le diluant stérile fourni pour la reconstitution. Ce diluant stérile contient du calcium nécessaire à l'activité enzymatique de XIAFLEX.
- À l'aide d'une seringue stérile de 1 mL à graduations de 0,01 mL munie d'une aiguille d'un demi-pouce de calibre 26 ou 27 (non fournie), aspirez un volume de 0,39 mL du diluant stérile fourni.
- Injectez lentement le diluant stérile contre la paroi de la fiole contenant la poudre lyophilisée de XIAFLEX. Ne retournez pas la fiole et n'agitez pas la solution. Faites tourner lentement la solution pour vous assurer que la poudre lyophilisée se dilue entièrement.
- Comme elle ne contient aucun agent de conservation, la solution de XIAFLEX reconstituée doit être utilisée immédiatement. La solution de XIAFLEX reconstituée peut être conservée à température ambiante (entre 20 et 25 °C) pendant un maximum d'une heure ou réfrigérée à une température de 2 à 8 °C pendant un maximum de trois heures avant d'être administrée. Si

la solution de XIAFLEX reconstituée est réfrigérée, laissez-la revenir à la température ambiante pendant environ 15 minutes avant de l'utiliser.

- g) Jetez la seringue et l'aiguille utilisées pour la reconstitution ainsi que la fiole de diluant stérile.

Identification de la zone à traiter pour la maladie de La Peyronie

- a) Avant chaque cycle de traitement, identifier la zone à traiter comme suit :
- Induire une érection du pénis. Une seule injection intracaverneuse de 10 ou 20 microgrammes d'alprostadil peut être utilisée à cette fin. Appliquez un antiseptique au point d'injection et laissez sécher la peau avant l'injection intracaverneuse.
 - Localisez la plaque au point de concavité maximale (ou point focal) dans la courbure du pénis.
 - Marquez le point avec un marqueur chirurgical. Ceci indique la zone à cibler dans la plaque pour le dépôt de XIAFLEX.

Préparation avant l'injection pour la maladie de La Peyronie

- a) La solution de XIAFLEX reconstituée doit être limpide. Inspectez visuellement la solution pour déceler la présence de particules ou une coloration anormale avant l'administration. Si la solution reconstituée contient des particules, est trouble ou présente une couleur anormale, ne l'injectez pas.
- b) Appliquez un antiseptique au point d'injection et laissez sécher la peau.
- c) Administrez un anesthésique local, si nécessaire.

Procédure d'injection pour la maladie de La Peyronie

À l'aide d'une nouvelle seringue stérile à graduations de 0,01 mL permettant une injection sans volume mort, munie d'une aiguille permanente d'un demi-pouce de calibre 26 ou 27 (non fournie), aspirez un volume de 0,25 mL de **solution reconstituée (contenant 0,58 mg de XIAFLEX)**.

- a) Le pénis doit être à l'état flasque avant que XIAFLEX soit injecté. Placez l'extrémité de l'aiguille sur le côté de la plaque ciblée dans l'alignement du point de concavité maximale. Orientez l'aiguille afin qu'elle pénètre le bord de la plaque et faites avancer l'aiguille dans la plaque elle-même par le côté. **Ne faites pas avancer l'aiguille en dessous de la plaque ou perpendiculairement vers le corps caverneux.**
- b) Insérez et faites progresser l'aiguille transversalement à travers la largeur de la plaque, vers le côté opposé de la plaque sans passer complètement à travers. La position adéquate de l'aiguille est testée et confirmée par la résistance notée lors de la légère dépression du piston de la seringue.
- c) Avec l'extrémité de l'aiguille placée dans la plaque, amorcez l'injection et maintenez une pression constante pour injecter lentement XIAFLEX dans la plaque. Retirez l'aiguille lentement afin de déposer la dose complète tout au long du tracé de l'aiguille dans la plaque. Pour les plaques qui n'ont que quelques millimètres de largeur, la distance de retrait de la seringue peut être très minime. Le but est de toujours déposer la dose complète entièrement à l'intérieur de la plaque.
- d) Après le retrait complet de l'aiguille, appliquez une légère pression au site d'injection. Appliquez un pansement si nécessaire.

- e) Jetez la portion inutilisée de la solution reconstituée et du diluant stérile après chaque injection. Ne conservez, ne regroupez ou n'utilisez aucune fiole contenant de la solution reconstituée ou du diluant stérile non utilisés.
- f) La deuxième injection de chaque cycle de traitement devrait être effectuée à environ 2 à 3 mm du premier site d'injection.

Procédure de modélisation pour la maladie de La Peyronie

La modélisation du pénis aide à soulager la difformité de la courbure et à redresser le pénis. Lors d'une visite de suivi 1 à 3 jours après la deuxième injection de chaque cycle de traitement, effectuez une procédure de modélisation du pénis (comme décrit ci-dessous) sur le pénis flasque afin d'étirer et d'allonger la plaque traitée.

- Administrez un anesthésique local, si nécessaire.
- En portant des gants, saisissez la plaque ou la partie indurée du pénis flasque à environ 1 cm proximal et distal du site d'injection. Éviter une pression directe sur le site d'injection.
- En utilisant la plaque cible comme un point d'appui, utilisez les deux mains pour appliquer une pression constante et continue pour allonger et étirer la plaque. L'objectif est de créer une flexion opposée à la courbure du pénis du patient, avec des étirements jusqu'au point de résistance modérée. Maintenez la pression pendant 30 secondes puis relâchez.
- Après une période de repos de 30 secondes, répétez la technique de modélisation du pénis pour un total de 3 tentatives de modélisation d'une durée de 30 secondes chacune.

À chaque cycle de traitement, au moment de la visite de suivi pour la procédure de modélisation du pénis, les patients doivent être instruits d'effectuer eux-mêmes des séances de modélisation de leur pénis à la maison chaque jour pour les 6 semaines suivantes, comme suit :

- Lors d'érections spontanées, tenter doucement de redresser le pénis sans produire de douleur et tenir le pénis dans une position redressée pendant 30 secondes.
- Le pénis flasque doit être doucement étiré trois fois par jour. Une pression douce et lente doit être exercée, sans produire de douleur.

Le «guide du patient à domicile» devrait être fourni à chaque patient.

SURDOSAGE

On ignore les effets d'une surdose de XIAFLEX. Il est possible que plusieurs doses simultanées ou excessives de XIAFLEX puissent causer des effets locaux plus graves, notamment des réactions indésirables graves dans les zones injectées (p. ex. des ruptures de tendons ou ruptures corporelles dépendantes du site d'injection), que les doses recommandées. Dans ces circonstances, le recours à des soins de soutien et le traitement des symptômes sont recommandés.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Ce résumé pharmacologie discute à la fois de la contracture de Dupuytren et la maladie de La Peyronie étant donné que le mécanisme d'action, la digestion du collagène et des réponses systémiques sont similaires pour les deux indications.

Mode d'action

Les collagénases sont des protéinases qui, dans des conditions physiologiques, reconnaissent le collagène, s'y fixent et hydrolysent les liaisons peptidiques du collagène dans sa conformation native en triple hélice, ce qui entraîne la lyse des dépôts de collagène.

L'injection de XIAFLEX dans une corde de Dupuytren, laquelle est composée principalement de collagène, peut provoquer une rupture enzymatique de la corde.

Les signes et symptômes de la maladie de La Peyronie sont causés par une plaque de collagène. L'injection de XIAFLEX dans une plaque de La Peyronie, laquelle est composée principalement de collagène, peut provoquer une rupture enzymatique de la plaque. Suite à cette rupture de la plaque, la difformité de la courbure du pénis et le désagrément causé au patient par la maladie de La Peyronie peuvent être réduits.

Les résultats d'études *in vitro* indiquent que les collagénases (AUX-I et AUX-II) travaillent de façon synergique pour hydrolyser le collagène. Cependant, il n'existe aucune donnée clinique sur la façon dont chacune des collagénases (AUX-I et AUX-II) contribue à l'efficacité de XIAFLEX dans le traitement de la contracture de Dupuytren ou de la maladie de La Peyronie.

Les résultats d'études *in vitro*, incluant ceux des tissus d'explant issus de plaques de La Peyronie, suggèrent que XIAFLEX perturbe le collagène prédominant trouvé dans les plaques (types I et III). Aux doses plus élevées et temps d'incubation plus longs, le collagène de Type IV non fibrillaire était affecté, causant la lyse du collagène dans les petites veines, mais ne causant aucun dommage structurel aux artères, aux nerfs ou aux grosses veines qui contiennent du collagène de Type IV dans des études *in vitro* ou *in vivo*.

Il a été démontré que les fragments de collagène produits par l'action de la collagénase clostridienne entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire, des réponses inflammatoires et des modifications régénératrices. Cependant, on ignore les effets de la formation des fragments de collagène à partir de la plaque de collagène.

Pharmacodynamique

Aucune étude pharmacodynamique n'a été menée.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution :

- Dans le traitement de la contracture de Dupuytren : Après l'administration d'une dose unique de 0,58 mg de XIAFLEX dans une corde de Dupuytren chez 20 patients ou de deux injections concurrentes de 0,58 mg de XIAFLEX dans des cordes de Dupuytren d'une même main au cours d'une même séance chez 12 patients, aucun niveau quantifiable de XIAFLEX

(AUX-I ou AUX-II) n'a été décelé dans le plasma jusqu'à 30 jours après l'injection.

- Dans le traitement de la maladie de La Peyronie : À la suite de chacune des deux administrations par voie intralésionnelle, séparées de 24 heures, de 0,58 mg de XIAFLEX dans la plaque du pénis chez 19 sujets atteints de la maladie de La Peyronie, les taux plasmatiques d'AUX-I et d'AUX-II chez les sujets ayant des niveaux quantifiables étaient minimales et de courte durée (79 % et 40 % pour AUX-I et AUX-II respectivement). Les concentrations plasmatiques maximales d'AUX-I et d'AUX-II étaient <29 ng/mL et <71 ng/mL respectivement, et étaient observées approximativement 10 minutes après l'injection. Tous les niveaux plasmatiques étaient inférieurs aux limites de quantification dans les 30 minutes suivant l'administration. Il n'y avait aucun signe d'accumulation après deux injections séquentielles de XIAFLEX effectuées à 24 heures d'intervalle. Aucun sujet n'avait des niveaux plasmatiques quantifiables 15 minutes après la modélisation de la plaque au jour 3 (c.-à-d., 24 heures après l'injection 2 au jour 2).

Métabolisme et Excrétion : Étant donné que XIAFLEX n'est pas un substrat pour le cytochrome P450 ni pour d'autres voies enzymatiques métabolisant des produits médicamenteux et puisqu'aucune formation de métabolite actif n'est prévue, aucune étude portant sur le métabolisme n'a été réalisée. Étant donné qu'il n'y a pas d'exposition systémique quantifiable après une injection unique de XIAFLEX pour le traitement de la contracture de Dupuytren et seulement une exposition systémique minimale et de courte durée chez les patients ayant la maladie de La Peyronie, aucune étude formelle sur l'excrétion n'a été réalisée.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Il n'y a aucun facteur particulier à considérer.

Insuffisance hépatique : En raison de l'absence d'exposition systémique quantifiable chez les patients présentant la contracture de Dupuytren et puisqu'il y a une exposition systémique minimale et de courte durée chez les patients présentant la maladie de La Peyronie, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale : En raison de l'absence d'exposition systémique quantifiable chez les patients présentant la contracture de Dupuytren et puisqu'il y a une exposition systémique minimale et de courte durée chez les patients présentant la maladie de La Peyronie, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de XIAFLEX chez l'enfant n'ont pas été établies.

Sexe : Il n'y a aucun facteur particulier à considérer.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Avant la reconstitution, les fioles de XIAFLEX (collagénase de *Clostridium histolyticum*) et de diluant stérile doivent être conservées au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Ne pas congeler.

Comme elle ne contient aucun agent de conservation, la solution de XIAFLEX reconstituée doit être utilisée immédiatement. La solution de XIAFLEX reconstituée peut être conservée à température ambiante (entre 20 et 25 °C) pendant un maximum d'une heure ou réfrigérée à une température de 2 à 8 °C pendant un maximum de trois heures avant d'être administrée.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Toutes les fioles, y compris celles qui sont périmées, doivent être jetées avec les mêmes précautions que tous les déchets médicaux.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

XIAFLEX (collagénase de *Clostridium histolyticum*) est fourni dans une fiole de verre à usage unique contenant 0,9 mg de collagénase de *Clostridium histolyticum* sous forme de poudre lyophilisée stérile devant être reconstituée. La fiole contient également 18,5 mg de sucrose et 1,1 mg de trométhamine ainsi que de l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

Le diluant stérile servant à la reconstitution, contenu dans l'emballage, est fourni dans une fiole de verre à usage unique contenant 3 mL de chlorure de calcium dihydraté à 0,3 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 %.

Partie II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	collagénase de <i>Clostridium histolyticum</i>
Formule moléculaire et masse moléculaire :	La collagénase AUX-I a un poids moléculaire observé de 114 kilodaltons (kDa). La collagénase AUX-II a un poids moléculaire observé de 113 kDa.
Formule développée :	La collagénase de <i>Clostridium histolyticum</i> est formée de deux collagénases microbiennes ayant un indice de masse définie, soit la collagénase AUX-I et la collagénase AUX-II qui sont isolées et purifiées à partir de la fermentation de bactéries <i>Clostridium histolyticum</i> . La collagénase AUX-I est une chaîne polypeptidique unique composée d'environ 1 000 acides aminés de séquence connue. Elle fait partie de la classe I des collagénases de <i>Clostridium histolyticum</i> . La collagénase AUX-II est une chaîne polypeptidique unique composée d'environ 1 000 acides aminés de séquence connue. Elle fait partie de la classe II des collagénases de <i>Clostridium histolyticum</i> .
Propriétés physicochimiques :	La substance pharmaceutique appelée collagénase de <i>Clostridium histolyticum</i> est un mélange purifié de collagénases clostridiennes dérivées de la bactérie <i>Clostridium histolyticum</i> non recombinante. Les collagénases se lient au collagène et le dégradent. Le produit pharmaceutique est une poudre lyophilisée blanche. Les collagénases sont solubles dans une solution aqueuse. La réaction enzymatique qui permet la digestion du collagène nécessite du calcium et du zinc. Le concentré de la substance pharmaceutique appelée collagénase de <i>Clostridium histolyticum</i> a un coefficient d'extinction mesuré d'environ 1,50. Le pI observé de l'AUX-I est de 5,65 et celui de l'AUX-II, de 5,56.

Caractéristiques du produit

XIAFLEX est une poudre lyophilisée stérile (couche de poudre blanche).

ESSAIS CLINIQUES

Contracture de Dupuytren

L'efficacité de XIAFLEX (collagénase de *Clostridium histolyticum*) a été évaluée au cours de 4 études cliniques menées chez des patients présentant la contracture de Dupuytren; trois études ont évalué le traitement initial et une étude a évalué les patients présentant une récurrence.

L'efficacité de XIAFLEX dosé à 0,58 mg a été évaluée dans deux essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, menés auprès de 374 patients adultes présentant une contracture de Dupuytren (études 1 [Hurst, et al., 2009] et 2 [Gilpin, et al., 2010]). Au moment de leur admission à l'étude, les patients devaient présenter : 1) une contracture en flexion de 20° à 100° dans une articulation métacarpo-phalangienne (MP) ou de 20° à 80° dans une articulation interphalangienne proximale (IPP) avec corde palpable touchante au moins un doigt (autre que le pouce) et 2) un résultat positif au « test de la table » défini comme l'incapacité de poser le(s) doigt(s) atteint(s) et la paume à plat sur une table. Les patients ne devaient avoir subi aucune intervention chirurgicale (p. ex., fasciectomy, fasciotomie) de l'articulation principale choisie dans les 90 jours précédant la première injection du médicament à l'étude et ils ne devaient avoir reçu aucun médicament anticoagulant (à l'exception d'une dose maximale de 150 mg d'acide acétylsalicylique par jour) dans les 7 jours précédant la première injection du médicament à l'étude.

Jusqu'à trois injections de 0,58 mg de XIAFLEX ou d'un placebo ont été pratiquées dans la corde touchant l'articulation principale choisie les jours 0, 30 et 60. Environ 24 heures après chaque injection du médicament à l'étude, au besoin, l'investigateur manipulait (étendait) le doigt traité pour essayer de faciliter la rupture de la corde (procédure d'extension du doigt). Après la manipulation, une attelle était mise en place; on demandait alors aux patients de porter une attelle pour dormir pendant une période allant jusqu'à quatre mois et de faire tous les jours une série d'exercices de flexion et d'extension du doigt. Chaque injection se faisait à intervalle d'environ 4 semaines.

Veillez consulter la Table 8 pour connaître les caractéristiques de la maladie au début de l'étude chez les patients présentant une contracture de Dupuytren dans les études 1 et 2.

Table 8 : Caractéristiques de la maladie au début de l'étude chez les patients présentant une contracture de Dupuytren

	Étude 1	Étude 2
Proportion de patients ayant déjà subi une intervention chirurgicale pour traiter une contracture de Dupuytren ¹	38 %	53 %
Proportion de patients ayant déjà subi une intervention chirurgicale pour traiter une contracture de Dupuytren dans le même doigt que celui où se trouve l'articulation principale ¹	8 %	18 %
Nombre moyen d'articulations atteintes	3,0	3,3

¹ L'intervention chirurgicale déjà subie pour traiter une contracture de Dupuytren était une fasciotomie ou une fasciectomie.

Dans les études 1 et 2, le paramètre principal d'évaluation était la proportion de patients ayant obtenu une diminution de la contracture de l'articulation principale (MP ou IPP) se rapprochant de 0 à 5° de la normale, 30 jours après la dernière injection pratiquée dans cette articulation le jour 30, 60 ou 90 (après un maximum de trois injections).

Sur le plan statistique, une proportion significativement plus élevée de patients traités avec XIAFLEX que de patients ayant reçu le placebo ont atteint le paramètre principal d'évaluation (voir la Table 9).

Table 9 : Pourcentage des patients qui ont présenté une diminution de la contracture de l'articulation principale se rapprochant de 0 à 5° de la normale après un maximum de trois injections dans les études 1 et 2^a

Articulation traitée	Étude 1		Étude 2	
	XIAFLEX ^b	Placebo	XIAFLEX ^b	Placebo
Toutes les articulations (MP et IPP) ^{c, d}	n = 203	n = 103	n = 45	n = 21
Différence (IC ^e)	64 % 57 % (47 %, 67 %)	7 % -	44 % 40 % (14 %, 62 %)	5 % -
Articulations MP ^c	n = 133	n = 69	n = 20	n = 11
Différence (IC ^e)	77 % 69 % (57 %, 79 %)	7 % -	65 % 56 % (19 %, 83 %)	9 % -
Articulations IPP ^d	n = 70	n = 34	n = 25	n = 10
Différence (IC ^e)	40 % 34 % (14 %, 52 %)	6 % -	28 % 28 % (- 10 %, 61 %)	0 % -

^a Les patients pouvaient avoir reçu jusqu'à trois injections du médicament à l'étude dans les cordes associées à la contracture des articulations principales les jours 0, 30 et 60. Les évaluations ont été faites 30 jours après la dernière injection (pratiquée le jour 30, 60 ou 90).

^b Chez les patients traités avec XIAFLEX, le nombre moyen (\pm ET) d'injections pratiquées dans la corde associée à la contracture était de 1,7 (\pm 0,8) dans la période contrôlée de 90 jours de chaque essai.

^c Les articulations MP sont les articulations métacarpo-phalangiennes.

^d Les articulations IPP sont les articulations interphalangiennes proximales

^e Intervalle de confiance à 95 %

La proportion des patients ayant présenté une diminution de la contracture de l'articulation principale se rapprochant de 0 à 5° de la normale après la première injection était de 39 % et 1 % dans l'étude 1 et de 27 % et 5 % dans l'étude 2, chez les patients traités avec XIAFLEX et chez les patients recevant le placebo, respectivement.

Comparativement aux patients recevant le placebo, les patients traités avec XIAFLEX ont présenté une plus grande augmentation de l'amplitude de mouvement des articulations MP et IPP par rapport au début de l'étude (voir la Table 10).

Table 10 : Augmentation moyenne en degrés de l'amplitude de mouvement par rapport au début de l'étude après un maximum de trois injections dans les études 1 et 2^a

Articulation traitée	Étude 1		Étude 2	
	XIAFLEX	Placebo	XIAFLEX	Placebo
Toutes les articulations^{b, c}	n = 196	n = 102	n = 45	n = 21
Début de l'étude	44 (20)	45 (19)	40 (15)	44 (16)
Final	80 (20)	50 (22)	76 (18)	52 (20)
Augmentation	36 (21)	4 (15)	35 (18)	8 (15)
Articulations MP^b	n = 129	n = 68	n = 20	n = 11
Début de l'étude	43 (20)	46 (19)	40 (12)	41 (21)
Final	83 (16)	50 (21)	80 (11)	50 (22)
Augmentation	41 (20)	4 (13)	40 (13)	9 (15)
Articulations IPP^c	n = 67	n = 34	n = 25	n = 10
Début de l'étude	46 (20)	44 (18)	41 (18)	47 (10)
Final	75 (24)	49 (24)	73 (21)	54 (18)
Augmentation	28 (22)	5 (19)	32 (20)	7 (16)

^a Les patients pouvaient avoir reçu jusqu'à trois injections du médicament à l'étude dans les cordes associées à la contracture des articulations principales les jours 0, 30 et 60. Les évaluations ont été faites 30 jours après la dernière injection (pratiquée le jour 30, 60 ou 90). Les valeurs en degrés de l'amplitude de mouvement au début et à la fin de l'étude sont exprimées sous forme de moyenne (ÉT).

^b MP = métacarpo-phalangiennes

^c IPP = interphalangiennes proximales

L'amplitude de mouvement est le degré de flexion complète moins le degré d'extension fixe.

Chez certains patients, les valeurs relatives à l'amplitude de mouvement n'ont pas été mesurées aux deux moments prévus.

Dans l'étude 3, le paramètre principal d'évaluation était l'évaluation de la contracture en flexion fixe dans le sous-groupe de pair d'articulations traitées. Un résumé de l'atténuation entre le début de l'étude et le jour 31 de la contracture en flexion fixe après une seule injection par articulation touchée, par sous-groupe de pair d'articulations traitées est présenté dans la Table 11.

Table 11 : Atténuation en pourcentage et atténuation entre le début de l'étude et le jour 31 de la contracture en flexion fixe totale après l'administration de deux injections de 0,58 mg de XIAFLEX (une injection par articulation) dans la même main au cours d'une même séance, par sous-groupe de pair d'articulations traitées – population mITT^a de l'étude 3

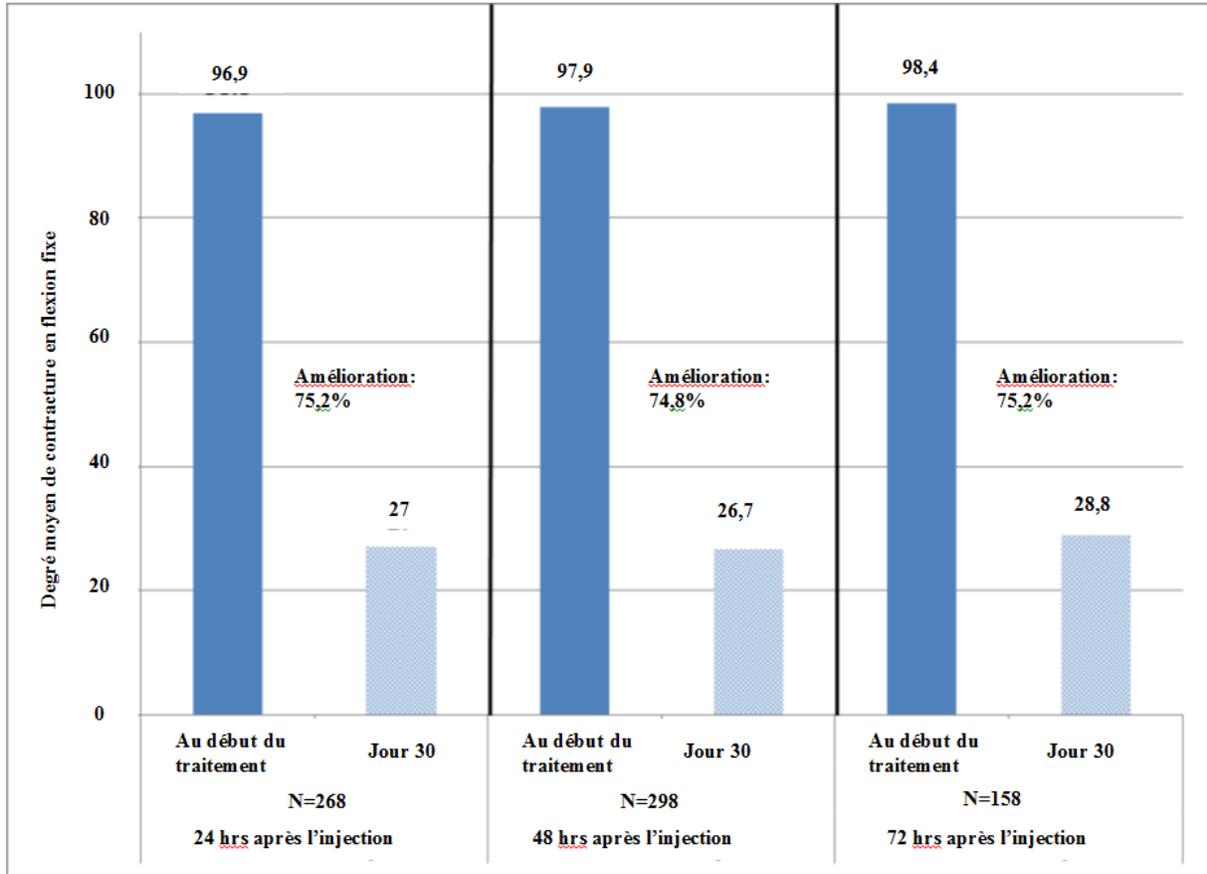
Moment de l'évaluation	Paires d'articulations traitées				
	Chacun des doigts/ Les deux MP n = 244	Doigts différents/ Les deux PIP n = 72	Doigts différents/ Un MP et un PIP n = 58	Même doigt/ Un MP et un PIP n = 350	Nombre total n = 724
Début de l'étude					
Moyenne (ÉT)	89,3 (30,91)	108,5 (37,27)	95,9 (27,58)	101,5 (31,09)	97,6 (32,04)
Médiane	85,0	105,0	95,0	100,0	95,0
Min., max.	20, 175	40, 201	50, 170	40, 185	20, 201
Jour 31					
Moyenne (ÉT)	16,9 (27,68)	46,5 (38,81)	30,8 (28,84)	29,9 (27,09)	27,3 (30,05)
Médiane	5,0	37,5	25,0	25,0	20,0
Min., max.	0, 180	0, 153	0, 155	0, 170	0, 180
Atténuation par rapport au début de l'étude					
Moyenne (ÉT)	72,4 (29,10)	61,9 (32,27)	65,1 (33,77)	71,6 (29,24)	70,4 (30,02)
Médiane	70,0	60,0	62,5	70,0	70,0
Min., max.	-5, 170	-5, 165	-25, 135	-5, 165	-25, 170
IC à 95 %	68,7-76,1	54,3-69,5	56,3-74,0	68,5-74,7	68,2-72,6
Atténuation en pourcentage par rapport au début de l'étude					
Moyenne (ÉT)	83,85 (23,164)	60,48 (28,934)	67,72 (27,178)	71,80 (22,283)	74,41 (24,834)
Médiane	95,65	59,63	73,33	76,45	79,81
Min., max.	-2,9, 100,0	-5,6, 100,0	-33,3, 100,0	-7,1, 100,0	-33,3, 100,0
IC à 95 %	80,9-86,8	53,7-67,3	60,6-74,9	69,5-74,1	72,6-76,2

IC = intervalle de confiance; ÉT = écart type.

Remarque : Chez le patient 5610-5211, les articulations MP de l'annulaire et du majeur ont été traitées; dans les deux cas, la contracture en flexion fixe au début de l'étude était 10°. On a noté dans le rapport de surveillance clinique qu'un sous-investigateur avait traité d'autres articulations que celles que l'investigateur principal avait prévu traiter au moment de la sélection.

^a mITT = intention de traiter modifiée

Figure 1 : Degré moyen de contracture en flexion fixe totale au début de l'étude et 30 jours après l'administration de deux injections de 0,58 mg de XIAFLEX (une injection par articulation) dans la même main au cours d'une même séance selon le moment de la réalisation de la procédure d'extension du doigt –population mITT^a de l'étude 3



^a mITT = intention de traiter modifiée

Une réussite clinique (une diminution de la contracture à 5° ou moins) dans les 30 jours suivant les deux injections de XIAFLEX (une par articulation) dans la même main au cours d'une même séance a été obtenue pour la majorité des articulations MP (64,6 %), comparativement aux articulations IPP (28,6 %) après une seule injection par articulation touchée. Le délai entre la procédure d'extension du doigt et l'injection n'a eu aucune incidence sur le taux de réussite clinique obtenue pour les articulations MP et pour les articulations IPP.

Une étude de suivi à long terme sans traitement allant de l'année 2 à l'année 5 a été menée pour évaluer la récurrence des contractures chez des patients ayant reçu jusqu'à 8 injections uniques de 0,58 mg de XIAFLEX dans une précédente étude de phase III ouverte ou au cours d'une étude à double insu suivie d'une période de prolongation ouverte. La récurrence était évaluée dans les articulations traitées avec succès (c.-à-d. que les patients présentaient une diminution de la contracture à 5° ou moins au moment de l'évaluation au jour 30 après la dernière injection de XIAFLEX lors d'une précédente étude) et elle était définie comme une augmentation de la contracture articulaire d'au moins 20° en présence d'une corde palpable ou l'articulation avait

subi une intervention médicale ou chirurgicale pratiquée principalement pour y corriger l'apparition ou l'aggravation d'une contracture de Dupuytren. Les taux de récurrence cumulatifs durant la période de suivi aux années 1, 2, 3, 4 et 5 étaient respectivement de 3 %, 19,6 %, 35,2 %, 42,4 % et 46,7 %; sur cinq ans, ce taux était de : 48,8 %.

On a fait une autre analyse en utilisant une augmentation de la contracture à 30° comme définition de la récurrence. Au jour 1 825 après un traitement réussi, une récurrence correspondant à cette définition a été observée dans 198 des 623 articulations traitées avec succès dans une étude précédente et évaluées pour le rapport de l'année 5. Les taux de récurrence nominaux cumulatifs aux années 1, 2, 3, 4 et 5 étaient respectivement de 2,1 %, 12,4 %, 21,7 %, 27,6 % et 31,8 %.

Nouvelle administration dans les cas de contractures de Dupuytren récurrentes

L'étude 4 a été menée auprès de 52 patients chez qui une contracture de Dupuytren avait été traitée avec XIAFLEX avec succès dans l'une des études de phase III, qui avaient signalé une contracture récurrente pendant l'étude de suivi de cinq ans et chez qui la contracture a ensuite été traitée de nouveau avec XIAFLEX dans l'étude 4. Les participants à l'étude étaient principalement des hommes (96 %), tous de race blanche, et leur âge moyen était de 66 ans. Un participant a été retiré de la population sur laquelle a porté l'analyse de l'efficacité parce que l'investigateur a traité une articulation autre que celle présentant la contracture récurrente. Globalement, 31 articulations MP et 20 articulations IPP ont été traitées (deux participants ayant chacun une articulation MP atteinte et une articulation IPP atteinte ont présenté une rupture spontanée de la corde et n'ont pas eu à subir de manipulation du doigt). Avant que les patients soient admis à l'étude 4, une récurrence de la contracture avait eu tendance à survenir dans ces articulations dans les deux années suivant la réussite du traitement (médiane de 736 jours) et à être présente pendant environ 2,5 ans (médiane de 840 jours). La plupart des articulations (63 %) ont reçu une seule injection de XIAFLEX au cours de l'étude de phase III (Table 12).

Table 12 : Efficacité selon que les patients ont eu ou non recours à l'anesthésie au cours de l'étude 4 portant sur la contracture de Dupuytren

Étude 4	Anesthésie utilisée*	Anesthésie non utilisée**
N (MP/IPP)	35 (21/14)	14 (9/5)
Réussite	22 (63 %)	7 (50 %)
Atténuation, en pourcentage, par rapport au début de l'étude	78,5 %	79,6 %
1 injection	26 (74 %)	8 (57 %)
2 injections	7 (20 %)	4 (29 %)
3 injections	2 (6 %)	2 (14 %)
Nombre moyen d'injections	1,31	1,57

*Comprend un participant qui a reçu deux injections et qui a eu recours à l'anesthésie après la deuxième injection, mais pas après la première.

** Comprend un participant qui a reçu deux injections et qui n'a pas eu recours à l'anesthésie après la deuxième injection, mais qui y a eu recours après la première, ainsi qu'un participant qui a reçu trois injections et qui n'a pas eu recours à l'anesthésie après la troisième injection, mais qui y a eu recours après les deux premières.

MP = articulation métacarpo-phalangienne; N = nombre; IPP = articulation interphalangienne proximale.

L'efficacité clinique dans l'étude 4 était similaire à celle signalée dans les études 1 et 2. Dans l'étude 4, une réussite clinique a été obtenue pour 64,5 % des articulations MP présentant une contracture récurrente et 45,0 % des articulations IPP présentant une contracture récurrente après une nouvelle administration du traitement à raison d'un maximum de trois injections de XIAFLEX.

Veillez-vous référer à la section EFFETS INDÉSIRABLE, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques.

Maladie de La Peyronie

L'efficacité de XIAFLEX a été évaluée au cours de deux essais à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, étude 5 (AUX-CC-803) et étude 6 (AUX-CC-804), chez les mâles adultes présentant la maladie de La Peyronie. La population de l'étude à double insu était composée de 832 patients mâles, dont 551 ont reçu XIAFLEX et 281 un placebo. Au moment de leur admission à l'étude, les patients devaient présenter une difformité de la courbure du pénis d'au moins 30 degrés dans la phase stable de la maladie de La Peyronie. Les patients étaient exclus s'ils avaient une difformité de la courbure ventrale, une difformité en forme de sablier isolée ou une plaque calcifiée qui auraient pu interférer avec la technique d'injection. Au début du traitement, la douleur au pénis n'était pas présente ou était modérée pour la plupart des patients (98 %). Les caractéristiques de la maladie au début du traitement sont présentes dans la Table 13.

Dans ces études, les patients ont reçu jusqu'à 4 cycles de traitement de XIAFLEX ou du placebo (semaines 0, 6, 12, 18), et ont été observés pendant une période de suivi sans traitement (semaines 24 - 52). Dans chaque cycle traitement, deux injections de 0,58 mg XIAFLEX ou deux injections de placebo ont été administrées à des intervalles de 1 à 3 jours. Une procédure de modélisation du pénis a été effectuée sur les patients au site de l'étude 1 à 3 jours après la deuxième injection du cycle. Le cycle de traitement a été répété à un intervalle d'environ six semaines jusqu'à trois fois additionnelles, pour un maximum de 8 procédures d'injection et 4 procédures de modélisation au total. De plus, les patients ont reçu comme instruction d'effectuer une modélisation de leur pénis à la maison pendant six semaines après chaque cycle de traitement.

Les 2 co-paramètres d'évaluation principaux pour les deux études sont :

- Le pourcentage de changement dans la difformité de la courbure du pénis entre le début de l'étude et la semaine 52, et
- L'évolution par rapport à la semaine 52 du désagrément basé sur le Questionnaire de la Maladie de La Peyronie (PDQ)

Le score du désagrément est un composite des éléments suivants rapportés par les patients: préoccupation au sujet de la douleur lors d'érection, l'apparence de l'érection et l'impact de la maladie de La Peyronie sur les rapports sexuels et leurs fréquences.

Les résultats d'efficacité sont présents dans la Table 14.

Le traitement avec XIAFLEX a amélioré considérablement la difformité de la courbure du pénis chez les patients souffrant de la maladie de La Peyronie comparativement au placebo. XIAFLEX a réduit considérablement le désagrément associé à la maladie de La Peyronie qui est rapporté par les patients comparativement au placebo. L'effet du traitement pour ces deux paramètres n'a pas été affecté par le degré de la difformité de courbure.

Table 13 : Caractéristiques de la maladie au début du traitement des patients atteints de la maladie de La Peyronie

	Étude 5		Étude 6	
	XIAFLEX n = 277	Placebo n = 140	XIAFLEX n = 274	Placebo n = 141
Age médian (ans) (Min-Max)	59,0 (28-79)	59,0 (30-81)	58,0 (23-84)	58,0 (33-78)
Durée moyenne de PD (ans) (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)
Difformité de courbure de pénis moyenne (degrés) (Min-Max)	48,8 (30-85)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Questionnaire de la Maladie de La Peyronie (PDQ) ^b – Score moyen du désagrément signalé par le patient (plage : 0-16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Histoire de la dysfonction érectile N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Les sujets issus de la population ITT et ayant au moins une dose du médicament à l'étude dans l'étude 5 ou 6.

^b Chaque évaluation PDQ nécessitait que les sujets aient eu des rapports sexuels vaginaux pendant les 3 mois précédant l'évaluation.

^c Les scores les plus élevés représentent les symptômes les plus aggravés.

Table 14 : Le pourcentage moyen de changement de la difformité de la courbure du pénis et le changement moyen du désagrément basé sur le PDQ entre le début du traitement et la semaine 52 pour les études 5 et 6

	Étude 5		Étude 6	
	XIAFLEX n = 277	Placebo n = 140	XIAFLEX n = 274	Placebo n = 141
Changement de la difformité de la courbure du pénis				
Moyenne au début du traitement (degrés)	48,8 °	49,0 °	51,3 °	49,6 °
Changement moyen en pourcentage ^a	-47, 47,2 %	-29, 29,7 %	-44, 44,9 %	-30, 30,7 %
Différence de traitement	-17, 17,5 %		-14, 14,3 %	
valeur <i>p</i>	< 0,0001		< 0,0001	
Changement du désagrément dans la maladie de La Peyronie				
Moyenne au début du traitement	7,5	7,4	7,4	8,2
Changement moyen ^b	-4,6	-3,3	-3,3	-2,4
Différence de traitement	-1,4		-0,8	
valeur <i>p</i>	< 0,0001		0,0213	

^a Le changement moyen, en pourcentage, de la difformité de la courbure du pénis, la différence entre les traitements et la valeur *p* étaient fondés sur un modèle mixte à mesures répétées pour la population intention-de-traiter (ITT). Le modèle mixte de régression linéaire multiple inclut des variables de classe – état tabagique initial, consommation d'alcool initiale, sévérité de raccourcissement pénien, sévérité de la douleur lors d'une érection, calcification de la plaque et détresse liée à la maladie – et les covariables suivantes : durée de la maladie, l'âge, nombre de cycle de traitement reçu et la courbure pénienne initiale, à l'exception du groupe de traitement, de la visite (répétition du temps) et leur interactions.

^b Le changement moyen du désagrément dans la maladie de La Peyronie, la différence entre les traitements, et la valeur *p* étaient fondés sur un modèle mixte à mesures répétées pour la population intention-de-traiter (ITT). Le modèle mixte de régression linéaire multiple inclut des variables de classe – état tabagique initial, consommation d'alcool initiale, sévérité de raccourcissement pénien, sévérité de la douleur lors d'une érection, calcification de la plaque et détresse liée à la maladie – et les covariables suivantes : durée de la maladie, l'âge, nombre de cycle de traitement reçu et le niveau de désagrément initial, à l'exception du groupe de traitement, de la visite (répétition du temps) et leur interactions.

XIAFLEX n'était pas associée à la réduction de la longueur du pénis dans les essais cliniques dans le traitement de la maladie de La Peyronie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ce résumé de la pharmacologie présente à la fois la contracture de Dupuytren et la maladie de La Peyronie puisque le mécanisme d'action, la digestion du collagène et des réponses systémiques sont similaires pour les deux indications.

Mécanisme d'action

Les collagénases sont des protéinases qui, dans des conditions physiologiques, reconnaissent le collagène, s'y fixent et hydrolysent les liaisons peptidiques du collagène dans sa conformation native en triple hélice, ce qui entraîne la lyse des dépôts de collagène.

L'injection de XIAFLEX (collagénase de *Clostridium histolyticum*) dans une corde de Dupuytren ou dans une plaque de La Peyronie, laquelle est composée principalement de collagène, peut provoquer une rupture enzymatique de la corde/plaque.

Les résultats d'études *in vitro* indiquent que les collagénases (AUX-I et AUX-II) travaillent de façon synergique pour hydrolyser le collagène. Cependant, il n'existe aucune donnée clinique sur la façon dont chacune des collagénases (AUX-I et AUX-II) contribue à l'efficacité de XIAFLEX dans le traitement de la contracture de Dupuytren.

Les résultats d'études *in vitro*, incluant ceux des tissus d'explant issus de plaques de La Peyronie, suggèrent que XIAFLEX perturbe le collagène prédominant trouvé dans les plaques (types I et III). Aux doses plus élevées et temps d'incubation plus long, le collagène de Type IV non fibrillaire a été affecté, causant la lyse du collagène dans les petites veines, mais ne causant aucun dommage structurel aux artères, aux nerfs ou aux grosses veines qui contiennent du collagène de Type IV dans des études *in vitro* ou *in vivo*.

Pharmacodynamique

Les renseignements sur l'activité pharmacodynamique primaire de la collagénase de *Clostridium histolyticum* proviennent principalement d'articles évalués par les pairs décrivant la structure, l'activité, les exigences relatives aux cofacteurs et la spécificité des substrats de la collagénase clostridienne purifiée. Le collagène (particulièrement les types I et III) est la cible la plus pertinente dans la maladie de Dupuytren, puisqu'il est la principale composante des cordes au stade avancé de la maladie.

Comme il n'existe aucun modèle animal approprié, l'efficacité de la collagénase clostridienne purifiée ou de la collagénase de *Clostridium histolyticum* dans le traitement des états morbides fibreux a été évaluée dans des cultures d'explants de tissus pathologiques (corde de Dupuytren ou plaque de La Peyronie) et/ou de tissus humains sains (pour établir une comparaison). La vitesse de digestion du collagène était plus rapide au moment des premières évaluations (quatre premières heures d'incubation des plaques de La Peyronie ou de l'albuginée), et aucune différence n'a été observée entre les différents tissus en ce qui concerne la vitesse digestion. Aucune lésion des tissus non collagéniques (fibres élastiques, artères, artérioles, fibres nerveuses et fibroblastes) n'a été décelée après leur exposition à la collagénase de *Clostridium histolyticum*, mise à part une rupture des petites veinules et du périnée est apparue dans les tissus ayant reçu l'injection. La digestion du collagène occasionnée par l'injection de collagénase de *Clostridium histolyticum* dans les cordes de Dupuytren a augmenté l'élasticité du tissu restant (diminution de 93 % du module d'élasticité en traction moyen 24 heures après l'injection de 3 600 U) et a diminué la force nécessaire pour entraîner la rupture du tissu à un niveau physiologiquement réalisable (environ 2,7 à 4,1 mégapascals, soit la force d'extension normale estimée pour le doigt humain, dans les cordes traitées par au moins 300 U).

L'évaluation de l'activité pharmacologique primaire pertinente de la collagénase de *Clostridium histolyticum* a été effectuée dans les tissus d'explant de plaques de patients atteints de la maladie de la Peyronie. La viabilité cellulaire a indiqué que l'exposition à la collagénase de *Clostridium histolyticum* était bien tolérée. Le schéma temporel de l'activité collagénolytique de la collagénase de *Clostridium histolyticum* sur le tissu de la plaque de La Peyronie et les explants de la corde de Dupuytren était similaire, avec une dégradation rapide survenant dans les 4 premières heures suivies d'un ralentissement de la vitesse de dégradation de 4 à 12 heures. La dose maximale efficace était de 1 500 U (0,087 mg); une dose de 750 U a produit 78 % de l'activité maximale.

Conformément aux résultats d'analyse de la digestion du collagène, la digestion du collagène détectée de manière histologique était presque complète après 12 heures dans les explants de plaques de La Peyronie et de tissus de la corde de Dupuytren. La lyse du collagène par la collagénase de *Clostridium histolyticum* est sélective pour le collagène des types I et III. Le collagène de type IV, qui est associé aux vaisseaux sanguins/membranes basales capillaires, muscle lisse et au périnée/épinèvre de nerfs, n'est pas affecté, sauf à des doses plus élevées de collagénase de *Clostridium histolyticum* (3000 U/0,17mg) et à des temps d'incubation plus longs. La collagénase de *Clostridium histolyticum* était sans effet observable sur l'histomorphologie de vaisseaux sanguins, sur les nerfs et les fibroblastes à toutes les doses et temps d'incubation évalués.

Pharmacocinétique

L'administration de collagénase de *Clostridium histolyticum* par injection locale (dose unique ou doses répétées) à des rats, des cobayes, des chiens, des lapins ou des porcs miniatures n'induit aucune toxicité systémique ou exposition systémique importante aux composantes de la collagénase de *Clostridium histolyticum*, peu importe le point d'injection ou la dose. L'absence d'exposition systémique après l'administration de collagénase de *Clostridium histolyticum* à la dose clinique chez des patients présentant une contracture de Dupuytren a aussi été confirmée dans les essais cliniques. Après l'administration d'une dose unique de 0,58 mg de XIAFLEX dans une corde de Dupuytren chez 20 patients, aucun taux quantifiable de XIAFLEX (AUX-I ou AUX-II) n'a été décelé dans le plasma jusqu'à 30 jours après l'injection.

À la suite de chacune des deux administrations par voie intralésionnelle de 0,58 mg de XIAFLEX, à 24 heures d'intervalle, dans la plaque du pénis de 19 sujets ayant la maladie de La Peyronie, les taux plasmatiques d'AUX-I et d'AUX-II chez les sujets ayant des niveaux quantifiables étaient minimes et de courte durée (79 % et 40 % pour AUX-I et AUX-II, respectivement). Les concentrations plasmatiques maximales d'AUX-I et d'AUX-II étaient de < 29 ng/mL et < 71 ng/mL, respectivement, et ont été observées environ 10 minutes après l'injection. Tous les niveaux plasmatiques étaient inférieurs aux limites de quantification dans les 30 minutes suivant l'administration. Il n'y avait aucun signe d'accumulation après deux injections séquentielles de XIAFLEX administrées à des intervalles de 24 heures. Aucun patient n'avait des niveaux plasmatiques quantifiables 15 minutes après la modélisation de la plaque au jour 3 (c.-à-d., 24 heures après l'injection 2 au jour 2).

Les cinétiques plasmatiques après une administration locale ou intraveineuse de collagénase de *Clostridium histolyticum* sont compatibles avec l'inactivation de la collagénase de *Clostridium histolyticum* par les protéines plasmatiques, résultant de la formation d'un complexe avec des α -2 macroglobuline (α 2M) (inhibiteur de protéase endogène, sécrété localement ou provenant du sérum) ou d'autres protéases plasmatiques, suivies de l'élimination rapide des complexes par des phagocytes tissulaires immobiles au point d'injection, dans le foie et/ou la rate. La capacité de la α 2M humaine à inactiver l'AUX-I et l'AUX-II a été directement étudiée et l'inactivation de la collagénase commerciale purifiée de qualité contrôlée pour la recherche par la fraction sérique d' α 2M de nombreuses espèces ou par l' α 2M humaine purifiée a été démontrée.

Les études *in vitro* permettent de confirmer la base d'une circulation systémique limitée de l'AUX-I et de l'AUX-II en montrant qu'à des concentrations physiologiques 1) le plasma humain entraîne une inhibition de l'activité enzymatique de l'AUX-I et de l'AUX-II allant jusqu'à 32 % et 65 % respectivement, et 2) l' α -2-macroglobuline, un inhibiteur de protéase du protéome plasmatique humain, entraîne une inhibition de cette activité de l'ordre de 90 % et de 88 % respectivement.

TOXICOLOGIE

Veillez noter que le terme AA4500 réfère à la collagénase de *Clostridium histolyticum*.

Études de toxicité aiguë

Espèce/souche	Nbre – sexe/ groupe	Voie d'administration	Durée	Doses (U/dose)	Dose létale approximative (U/dose)	Résultats
Souris/ Swiss-Webster	4 M/groupe	i.m.	Dose unique	80, 160, 320, 640 ou 1 200	640	La mort est survenue en 24 à 72 heures à une dose égale ou supérieure à 640 unités par animal. Des réactions locales (ulcération de la peau, hémorragie et nécrose musculaire se sont manifestées à une dose égale ou supérieure à 160 unités/animal.
Souris/ Swiss-Webster	4 M/groupe	i.p.	Dose unique	20, 40, 80, 160 ou 320	40	La mort est survenue en moins de 4 heures à une dose égale ou supérieure à 160 unités/animal. Observations connexes : dyspnée, horripilation, posture voûtée, hémorragie dans les cavités pleurale et péritonéale à l'autopsie.
Souris/ Swiss-Webster	5 M/groupe	i.p.	Dose unique	80, 99, 104, 122, 129, 150, 159, 185, 196 ou 241	80	Mort survenue d'emblée (dans les 24 à 48 heures) chez la majorité des animaux à une dose égale ou supérieure à 150 unités/animal; signes cliniques indésirables (horripilation, hyperpnée) observés à toutes les doses; hémorragie (cavités pleurale et péritonéale) et congestion des poumons, du foie et des reins à l'autopsie à toutes les doses.
Souris/ Swiss-Webster	5 M/groupe	i.p.	Dose unique	80, 99, 122, 150, 185, 228 ou 281	150	La majorité des morts sont survenues dans les 24 à 46 heures suivant l'administration; signes cliniques indésirables observés (horripilation, hyperpnée) (doses non précisées); hémorragie (cavités pleurale et péritonéale) et congestion des poumons, du foie et des reins à l'autopsie (doses non précisées)
Rats/ Sprague- Dawley CrI:CD(SD)	3 F/groupe	i.v.	3 jours	5 000; 10 000 ou 20 000 (0,29, 0,58, ou 1,16 mg/dose)	10 000	Mort survenue d'emblée (entre 1 et 24 heures) après l'administration de la première dose égale ou supérieure à 10 000 U/animal. Hyperpnée, sécrétion et écoulement de larmes, substance rouge autour de la gueule et du museau, convulsions, dyschromie de la queue, liquide/matière gélatineuse rouge dans la cavité pleurale ou péritonéale, foie friable (corrélation histologique de nécrose sous-capsulaire et d'hémorragie capsulaire et multifocale aiguë à 10 000 U/dose); poumons marbrés ou spongieux de couleur rouge foncé (corrélation histologique d'hémorragie aiguë, d'œdème alvéolaire et [ou] d'emphysème à au moins 10 000 U/dose); perte de la queue (point d'injection) à une dose de 5 000 U/animal.
Rats/ Sprague- Dawley CrI:CD)	3 F/groupe	i.v.	3 jours	50, 150, 500 ou 2240	Non déterminée	Aucun résultat significatif

Études de toxicité liée à l'administration de doses répétées

Espèce/souche	Nbre – sexe/ groupe	Voie d'administration	Doses (U/dose)	Durée de l'étude	Doses Régime	Résultats
Rats/ Sprague- Dawley CrI:CD(SD)	10	i.v.	0, 50, 150, ou 500	16 jours	Une fois tous les deux jours	Aucun effet général lié à AA4500. Dyschromie du point d'injection; inflammation périvasculaire chronique minime ou légère et hémorragie périvasculaire. Des anticorps dirigés contre AA4500 ont été décelés chez la majorité des animaux. Les concentrations du médicament dans la circulation générale étaient faibles, de courte durée (une heure ou moins) et (ou) non proportionnelles à la dose. Local NOEL : 150 U/dose/animal Local NOAEL : 500 U/dose/animal
Rats/ Sprague- Dawley	10-15	i.v.	0, 500, 2 240 ou 5 000 (0, 0,029, 0,13, ou 0,29 mg/an- imal	16 jours	Une fois tous les deux jours	Quelques morts (10/108) survenues à dose élevée (probablement causées par une hémorragie péritonéale), foie et (ou) rate friables; effets sur le foie liés à la dose, notamment un hématome, une fibrose et une nécrose focale avec augmentation du taux d'enzymes hépatiques. Dyschromie au point d'injection correspondant à un œdème, une hémorragie, une inflammation, une fibrose et (ou) une nécrose périvasculaire. Un rétablissement partiel ou complet a été observé. Les concentrations du médicament dans la circulation générale étaient faibles et de courte durée ($t_{1/2} < 1$ h). Des anticorps dirigés contre AA4500 ont été décelés chez la majorité des animaux. La concentration sans effet local ni général observé était de 0,029 mg/dose/animal.
Rats/ Sprague- Dawley CrI:CD(SD)	15	s.c. (plantaire)	0, 258, 517, ou 776	13 semaines	Une fois toutes les deux semaines	Aucun effet général lié à AA4500. Enflure locale liée à la dose, dyschromie du membre ayant reçu l'injection ou du point d'injection, enflure passagère et (ou) ecchymoses adjacentes au point d'injection, hémorragie, inflammation aiguë à subaiguë évoluant vers une inflammation chronique (mononucléaire) et prolifération néovasculaire observée à l'examen histologique. Des anticorps dirigés contre AA4500 ont été décelés chez la majorité des animaux. Les concentrations du médicament dans la circulation générale étaient faibles, sporadiques et (ou) non proportionnelles à la dose. La concentration sans effet nocif général observé était de 776 U/dose/animal; la concentration sans effet observé n'a pas été déterminée.

Études de toxicité liée à l'administration de doses répétées (suite)

Espèce/souche	Nbre – sexe/ groupe	Voie d'administration	Doses (U/dose)	Durée de l'étude	Doses Régime	Résultats
Chiens/ Beagle	De 3 à 6 M/groupe	Intrapé- nie	0, env. 140, env. 430 ou env. 1 430/	62 jours	3 fois/sem. (toutes les 48 h) toutes les 4 sem. (3 sem. entre les cycles de traitement pour un total de 3 cycles; 9 doses en tout)	Aucun effet général lié à AA4500. Réactions locales au point d'injection : dyschromie, ecchymoses, œdème, inflammation, hémorragie, prolifération néovasculaire (un chien ayant reçu la dose intermédiaire a été euthanasié en raison d'effets toxiques consécutifs à une réaction locale). Un rétablissement partiel ou complet a été observé. Les concentrations du médicament dans la circulation générale étaient faibles, sporadiques et (ou) non proportionnelles à la dose. Les concentrations du médicament dans la circulation générale étaient faibles, sporadiques et (ou) non proportionnelles à la dose. Des anticorps dirigés contre AA4500 ont été décelés chez la majorité des animaux. La concentration sans effet nocif local observé était d'environ 140 U/dose/animal (0,008 mg/kg/animal).
Chiens/ Beagle	5	s.c. (palmaire)	0, 2586, 3879, ou 6466	13 semaines	Une fois tous les 28 jours, 4 doses en tout	Aucun effet général lié à AA4500. Les réactions au site local : Dyschromie, œdème, inflammation, hémorragie, fibroplasie/néovascularisation ou fibrose de l'hypoderme et fibrose tendineuse, effets locaux sur les ganglions lymphatiques (infiltration de polynucléaires neutrophiles, érythrocytose dans le sinus) consécutifs à une inflammation et à une hémorragie. Des anticorps dirigés contre AA4500 ont été décelés chez la majorité des animaux. Les concentrations du médicament dans la circulation générale étaient faibles, sporadiques et (ou) non proportionnelles à la dose. La concentration sans effet nocif général observé était de 6 646 U/dose/animal; la concentration sans effet nocif local observé n'a pas été déterminée.

Études de toxicité sur la reproduction

Type d'étude	Espèce/souche	Nbre – sexe/ groupe	Voie d'adminis- tration	Doses (U/dose)	Période/schéma posologique Régime	Résultats
Fertilité et premier stade embryonnaire	Rats Sprague-Dawley CrI:CD(SD)	25	Bolus i.v.	0, 250, 750 ou 2240	M : de 61 à 64 jours 61-64 jours F : jusqu'à 21 jours (dernière dose administrée le 7 ^e jour de la gestation); tous les deux jours	Il n'y a eu aucune mort ni aucune euthanasie prématurée liée à AA4500. Effets locaux au point d'injection : enflure et dyschromie. Légère diminution de la prise de poids et (ou) de la consommation d'aliments à 2 240 U/dose. Aucun effet observé sur le cycle œstral, la numération et la motilité des spermatozoïdes, le comportement reproducteur ou les paramètres de la fertilité chez les deux sexes. De même, aucun effet lié à AA4500 n'a été constaté sur le nombre moyen de ratons par portée, les implantations et les embryons viables et non viables. La concentration sans effet nocif observé en ce qui concerne la toxicité parentale générale était de 250 U/dose chez les deux sexes (d'après les réactions au point d'injection). La concentration sans effet observé en ce qui concerne la toxicité génésique chez le mâle et la femelle était de 2 240 U/dose.
Développement embryofœtal	Rats Sprague-Dawley CrI:CD(SD)	25F/grp	Bolus i.v.	0, 250, 750 ou 2240	F : jours 7 et 17 de la gestation); tous les deux jours	Aucune mort ni aucun effet lié à AA4500 sur le poids corporel et la consommation d'aliments. Réactions locales au point d'injection : enflure et (ou) dyschromie à au moins 750 U/dose. Une gestation a été observée chez 24 ou 25 animaux par groupe posologique. Aucun effet sur l'utérus, les ovaires et les caractéristiques des portées ni aucune altération (malformation ou variation) de l'aspect extérieur, des tissus mous et du squelette des fœtus. La concentration sans effet nocif observé en ce qui concerne à la fois la toxicité pour la mère et pour le développement du fœtus était de 2 240 U/dose.

Études de tolérance locale

Espèce/souche	Nbre – sexe/ groupe	Voie d'adminis- tration	Doses (U/dose)	Durée de l'étude	Résultats
Rats/ Zucker CrI:(ZUC) FA/FA	7 F/ groupe	s.c.	0, 1 000 ou 2 000	Un jour	Aucun effet général. Effets locaux au point d'injection 48 heures après l'administration : dyschromie, hémorragie et inflammation (observées aux deux doses) et rupture des cellules adipeuses rupture des cellules à 2000 U/animal
Rats/ Sprague-Dawley CrI:CD(SD)	15	s.c. (plantaire)	0, 258, 517, 1034 ou 2586	Dose unique	Euthanasie prématurée de deux mâles et d'une femelle à 2 586 U/animal en raison de lacérations de la peau (surface dorsale de la patte, du côté opposé du point d'injection). Aucun effet général lié à AA4500. Réactions locales au point d'injection : enflure et (ou) dyschromie observées à toutes les doses (tous les effets avaient disparu au jour 19). Autres effets observés à au moins 1 034 U/animal : formation de croûtes, gêne dans l'utilisation du membre traité, inflexion des orteils (effets disparus chez tous les animaux, sauf 1, au jour 19); augmentation de volume et coloration rouge foncé du ganglion lymphatique poplité à toutes les doses à l'autopsie (aucune relation dose-réponse). Observations histologiques au point d'injection : hémorragie, œdème, inflammation subaiguë (qui s'étend parfois au périoste des os métacarpiens à au moins 1 034 U/animal), nécrose des muscles squelettiques, fibroplasie/néovascularisation, hémorragie artérielle intramurale sporadique, nécrose artérielle fibrinoïde et exsudat à la surface de l'épiderme observé à toutes les doses. Observations histologiques dans le ganglion de drainage (poplité) (érythrocytose dans le sinus à toutes les doses), hémorragie à au moins 517 U/animal et inflammation aiguë chez les animaux euthanasiés prématurément à 2 586 U/animal. Disparition partielle à complète des effets à la fin de la période de récupération de 4 semaines.

Études de tolérance locale (suite)

Espèce/souche	Nbre – sexe/ groupe	Voie d'adminis- tration	Doses (U/dose)	Durée de l'étude	Résultats
Chiens/ Beagle	4-5	Intratendine use et s.c. (palmaire)	Intratendon : 0, 1293, 2586, ou 5172 SC : 0, 2586, 7759, ou 12931	Dose unique	Aucun effet général lié à AA4500. Réactions locales au point d'injection : enflure, dyschromie et gêne dans l'utilisation du membre traité observées à toutes les doses; ces réactions sont généralement plus graves lorsque AA4500 est administré par voie sous-cutanée; lacérations de la peau observées à au moins 2 586 U/animal. Toutes les réactions avaient disparu au jour 42 de l'étude. Augmentation de volume et coloration rouge foncé des ganglions lymphatiques de l'aisselle droite à tous les niveaux de doses. Observations à l'examen histopathologique : hémorragie, œdème, inflammation subaiguë et (ou) lyse du collagène dans l'interstitium et le tendon fléchisseur superficiel des doigts et, à l'occasion, hémorragie artérielle intramurale et (ou) ulcération de l'épiderme palmaire. Que le médicament ait été administré par l'une ou l'autre des voies, la lyse du collagène dans les tendons n'a pas entraîné une rupture complète des tendons. Aucun effet sur le collagène des artères et des nerfs périphériques n'a été observé dans les tissus atteints. Les modifications secondaires constatées comprenaient une hémorragie de la peau des aisselles et (ou) du thorax ainsi que des muscles squelettiques et une érythrocytose dans le sinus des ganglions lymphatiques axillaires connexes. Une disparition partielle (accompagnée de signes indiquant que la disparition se poursuit) à complète de tous les effets observés à l'examen histologique a été constatée à la fin de la période de récupération de 8 semaines.
Porcs miniatures/ Göttingen	3	s.c.	844 U/animal, divisés en 12 différentes injections faites à des concentrations variant de 26 à 2 586 U/mL (volumes posologiques de 0,05, 0,1 ou 0,2 mL)	Un jour	Aucun effet général lié à AA4500. Effets locaux aux points d'injection : enflure aux points d'injection traités à des concentrations égales ou supérieures à 259 U/mL, coloration rouge foncé du tissu sous-cutané constaté à l'autopsie à toutes les doses. Observations à l'examen histologique : lyse du collagène, hémorragie et (ou) inflammation aiguë à toutes les doses, nécrose des muscles squelettiques (pannicule charnu) à au moins 52 U/mL; œdème périvasculaire et intramural sporadique, néovascularisation/fibrose, nécrose vasculaire et (ou) thrombose à au moins 155 U/mL; hémorragie artérielle intramurale sporadique à au moins 517 U/mL. La lyse collagène étant supérieure ou égale à 259 U/mL est généralement proportionnelle à la dose injectée de volume par opposition à la dose totale, la formulation ou à la concentration.

Études de tolérance locale (suite)

Espèce/souche	Nbre – sexe/ groupe	Voie d'adminis- tration	Doses (U/dose)	Durée de l'étude	Résultats
Cochons d'Inde/ Non spécifié	3	Intradermique	0 ou 300 U/animal	Dose unique	Un érythème minime à léger s'est manifesté dans la demi-heure suivant l'administration. Cet érythème a complètement disparu chez tous les animaux (sauf chez un mâle) dans les 24 heures suivant l'injection
Chiens/ Beagle	3 à 5 M/groupe	Intrapénienne (tunique albuginée (TA)), corpus caverneux (CC), complexe veine- artère-nerf (VAN), urètre (UR)	0, env. 1 430 ou env.2 570	Dose unique	La décoloration/contusion du pénis/l'enflure de la peau adjacente du Pénis remarqué à tous les niveaux de dose, dans tous les sites (faible réponse aux doses). La gravité des observations histologiques à 72 heures (hémorragie, œdème, nécrose, inflammation et prolifération néovasculaire) était davantage liée au point d'injection qu'à la dose (CC/UR/VAN > TA). Lyse minime du collagène du TA après l'injection dans le TA ou le CC, seulement à 72 heures (effet non apparent pendant la période de récupération). Aucun effet sur les artères, les veines, les nerfs ou la muqueuse urétrale. Disparition complète des effets sur le TA et disparition partielle des effets sur le CC, le VAN et l'UR. Faibles concentrations d'AUX-I et d'AUX-II (< 40 ng/mL) décelées seulement à 5 min lorsque l'injection était pratiquée dans le tissu vasculaire (CC, UR).

Autres études de toxicité

Type d'étude	Espèce/souche	Nbre – sexe/ groupe	Voie d'administration	Doses (U/dose)	Durée de l'étude	Résultats
Antigénicité	Cochons d'Inde/ Non spécifié	2-3	IP (doses 1-4), IC (5 ^{ème} dose)	0 ou 300	21 j (3 doses D1-D7, 4 ^{ème} dose D14, 5 ^{ème} dose D21)	Aucun effet après l'administration des doses 1 à 4 par voie i.p. Hyperémie passagère des oreilles, hyperventilation et hyperréactivité à 300 U/dose après l'injection par voie i.c.; réactions attribuables aux effets directs de l'enzyme administrée par voie i.c. et non une réponse à l'immunisation.
Antigénicité	Cochons d'Inde/ Non spécifié	2-3	IP (doses 1-4), IC (5 ^{ème} dose)	0 ou 300	21 j (3 doses D1-D7, 4 ^{ème} dose D14, 5 ^{ème} dose D21)	Aucun effet quelle que soit la dose administrée

Études de génotoxité

Type d'étude	Espèce/souche	Nbre – sexe/ groupe	Voie d'administration	Doses (U/dose)	Durée de l'étude	Résultats
Mutation inverse bactérienne (Ames) – <i>in vitro</i>	Salmonella typhimurium / TA1535, TA1537, TA98, TA100	--	In vitro	De 0 à 3 400 U/boîte de Petri	72 heures	AA4500 n'a montré aucun pouvoir mutagène en présence ou en l'absence d'un système d'activation métabolique (S9).
Aberrations chromosomiques – <i>in vitro</i>	Lymphocyte humain	--	In vitro	De 0 à 1 700 U/mL	24 heures (sans S9) ou 2 heures (avec S9)	AA4500 n'a montré aucun pouvoir clastogène en présence ou en l'absence d'un système d'activation métabolique (S9).
Micronoyau chez la souris – <i>in vivo</i>	Souris/ Swiss CD-1	5	i.p.	0, 1 070 ou 2 140 U/kg	24, 48 ou 72 heures après l'administration d'une dose unique	AA4500 n'a montré aucun pouvoir clastogène <i>in vivo</i> .

Études de Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité de la collagénase de *Clostridium histolyticum* n'a été menée.

RÉFÉRENCES

1. Badalamente MA, Hurst L. Enzyme injection as a nonoperative treatment for Dupuytren's disease. *Drug Delivery*. 1996; 3:35-40.
2. Bond MD, van Wart HE. Characterization of the individual collagenases from *Clostridium histolyticum*. *Biochemistry* 1984; 23 (13):3085-3091.
3. French MF, Mookhtiar KA, van Wart HE. Limited proteolysis of type I collagen at hyperreactive sites by Class I and II *Clostridium histolyticum* collagenases: complementary digestion patterns. *Biochemistry*. 1987; 26:681-687.
4. Gelbard MK, Walsh DR, Kaufman JJ. Collagenase for Peyronie's disease experimental studies. *Urol Res*. 1982;10:135-140.
5. Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Jone N. Injectable collagenase *clostridium histolyticum*: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg* 2010; 35:2017-2038.
6. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J et Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res*. 1998; 12:12-26.
7. Hurst L, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FTD, Meals RA, et al. Injectable collagenase *clostridium histolyticum* for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 2009; 361:968-979.
8. Matsushita O, Koide T, Kobayashi R, Nagata K, Okabe A. Substrate recognition by the collagen-binding domain of *Clostridium histolyticum* Class I collagenase. *J Biol Chem*. 2001; 276:8761-8770.
9. Melling M, Karimian-Teherani D, Mostler S, Benham M, Sobal G, Menzel EJ. Changes of biochemical and biomechanical properties in Dupuytren disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124:1275-1281.
10. Mookhtiar, KA, Van Wart HE. *Clostridium histolyticum* collagenases: a new look at some old enzymes. *Matrix* 1992; Suppl.1: 116-126.
11. Seifter S, Gallop PM, Klein L, Meilman E. Studies on collagen. II. Properties of purified collagenase and its inhibition. *J Biol Chem*. 1959; 234(2):285-293.
12. Sottrup-Jensen L, Birkedal-Hansen H. Human fibroblast collagenase- α -macroglobulin interaction. *J Biol Chem*. 1989; 264(1):393-401.
13. Starkweather KD, Lattuga S, Hurst LC, Badalamente MA, Guilak F, Sampson SP, Dowd A, Wisch D. Collagenase in the Treatment of Dupuytren's disease: an *In Vitro* Study. *The Journal of Hand Surgery*. 1996; 21A (No. 3): 490-495.
14. Steinbrink DR, Bond MD, van Wart HE. Substrate specificity of β -collagenase from *Clostridium histolyticum*. *J Biol Chem*. 1985; 260: 2771-2776.
15. Toyoshima T, Matsushita O, Minami J, Nishi N, Okabe A. Itano T. Collagen-binding domain of a *Clostridium histolyticum* collagenase exhibits a broad substrate spectrum both in vitro and in vivo. *Connect Tissue Res*. 2001; 42(4):281-90.
16. Werb Z, Burleigh MC, Barrett AJ, Starkey PM. The interaction of α 2-macroglobulin with proteinases. Binding and inhibition of mammalian collagenases and other metal proteinases. *Biochem J*. 1974; 139:359-368.

17. Traore EJ, Wang W, Yafi FA, Hellstrom WJ. Collagenase Clostridium histolyticum in the management of Peyronie's disease: a review of the evidence. *Therapeutic Advances in Urology*. 2016; 8(3):192-202.
18. Lipshultz LI, Goldstein I, Seftel AD, Kaufman GJ, Smith TM, Tursi JP, Burnett AL. Clinical efficacy of collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease by subgroup: results from two large, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III studies. *BJU International*. 2015; 116: 650-656

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

Pour la contracture de Dupuytren

Pr **XIAFLEX**[®]

Collagénase de *Clostridium histolyticum*

Poudre lyophilisée pour solution

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre XIAFLEX et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de XIAFLEX.

Pourquoi XIAFLEX est-il utilisé?

XIAFLEX est un médicament sous ordonnance utilisé pour traiter deux conditions différentes :

- les adultes présentant la contracture de Dupuytren lorsqu'une «corde» peut être ressentie.
- les hommes adultes avec la maladie de La Peyronie qui ont une «plaque» qui peut être ressentie et une courbe de leur pénis plus grande que 30 degrés au début du traitement.

L'utilisation pour le traitement de la contracture de Dupuytren est décrite dans ce feuillet de renseignements. L'utilisation pour le traitement de la maladie de La Peyronie est décrite dans un feuillet de renseignements séparé.

Comment XIAFLEX agit-il?

Les personnes ayant une contracture de Dupuytren présentent un épaissement anormal de la peau et des tissus de la paume de la main. Au fil du temps, ce tissu épaissi peut former une corde dans votre paume. Ceci provoque une courbure d'un ou plusieurs de vos doigts vers la paume, vous ne pouvez donc pas les redresser. Les protéines contenues dans XIAFLEX aident à «briser» cette corde de tissus qui provoque le repli du doigt.

Quels sont les ingrédients de XIAFLEX?

Ingrédient médicamenteux : collagénase de *Clostridium histolyticum*

Ingrédients non médicamenteux : acide chlorhydrique, saccharose et trométhamine. Le diluant stérile contient du chlorure de calcium dihydraté et du chlorure de sodium.

XIAFLEX est offert sous les formes posologiques suivantes :

En fiole contenant 0,9 mg de poudre lyophilisée pour solution.

Ne prenez pas XIAFLEX si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à XIAFLEX ou à l'un de ses ingrédients. Voir la section 'Quels sont les ingrédients de XIAFLEX' ci-dessus qui liste tous les ingrédients de XIAFLEX.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre XIAFLEX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous manifestez :

- **Un dommage au tendon ou aux ligaments :** L'injection de XIAFLEX peut causer une lésion à un tendon ou à un ligament de la main, qui peut se rompre ou s'affaiblir. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour réparer le tendon ou le ligament atteint. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous avez du mal à replier (vers le poignet) le doigt ayant reçu l'injection une fois que l'enflure s'est résorbée ou si vous avez de la difficulté à utiliser la main traitée après la visite de suivi.
- **Une lésion nerveuse ou d'autres blessures graves à la main :** Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous ressentez un engourdissement, des picotements ou une douleur plus forte dans le doigt traité ou la main après avoir reçu l'injection ou après la visite de suivi.
- **Une réaction allergique :** Une réaction allergique peut se produire chez les personnes qui reçoivent XIAFLEX, car il contient des protéines étrangères. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes de réaction allergique suivants après une injection de XIAFLEX : urticaire, enflure du visage, difficulté à respirer, douleur à la poitrine.

Autres mises en garde à connaître :

Avant de recevoir XIAFLEX, informez votre professionnel de la santé si vous :

- avez déjà eu une réaction allergique à la suite d'une injection de XIAFLEX;
- êtes atteint(e) de troubles hémorragiques;
- avez reçu XIAFLEX pour traiter une autre condition;
- présentez tout autre trouble médical;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si XIAFLEX peut causer du tort au fœtus;
- vous allaitez. On ignore si XIAFLEX passe dans le lait maternel. Consultez votre professionnel de la santé sur la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous recevez XIAFLEX.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits alternatifs.

Les éléments suivants peuvent interagir avec XIAFLEX :

- les anticoagulants tels que l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel (PLAVIX[®]), le chlorhydrate de prasugrel (EFFIENT[®]) ou la warfarine sodique (COUMADIN[®]). Si votre professionnel de la santé vous demande de cesser de prendre votre anticoagulant avant l'injection de XIAFLEX, il doit vous dire quand recommencer à le prendre;
- les antibiotiques ou les anticancéreux contenant de la tétracycline, de l'anthracycline, de l'anthraquinone ou leurs dérivés.

Comment prendre XIAFLEX :

XIAFLEX doit être injecté dans une corde par un professionnel de la santé expérimenté dans les procédures d'injection de la main et dans le traitement des personnes présentant une contracture de Dupuytren.

Votre professionnel de la santé injectera XIAFLEX dans la corde qui fait replier votre doigt. Après l'injection à XIAFLEX, la main traitée sera enveloppée d'un pansement. Vous devrez alors limiter les mouvements et l'utilisation du doigt traité.

- Ne pas plier ou déplier les doigts de la main traitée jusqu'à ce que votre professionnel de la santé dise que c'est correct de le faire. Cela évitera au médicament de fuir de la corde.
- N'essayez pas de déplier vous-même le doigt traité.

Gardez la main ayant reçu l'injection en position surélevée jusqu'au coucher. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous :

- présentez des signes d'infection après l'injection, comme une fièvre, des frissons, une rougeur accrue ou une enflure;
- ressentez un engourdissement ou des picotements dans le doigt traité;
- avez de la difficulté à plier le doigt traité une fois l'enflure résorbée.

Retournez voir votre professionnel de la santé comme prévu, 24 à 72 heures après l'injection. Pendant la première visite de suivi, si la corde est toujours là, votre professionnel de la santé pourrait tenter d'étendre le doigt traité pour « briser » la corde et essayer de déplier votre doigt. Votre professionnel de la santé vous fournira une attelle pour soutenir le doigt traité. Posez l'attelle selon ses directives, au coucher, pour garder votre doigt bien droit. Faites chaque jour les exercices prescrits pour votre doigt. Suivez les directives de votre professionnel de la santé concernant la reprise de vos activités régulières avec la main traitée.

Dose habituelle :

La dose habituelle de XIAFLEX est de 0,58 mg par injection dans la corde palpable.

Surdose :

Si vous pensez avoir reçu trop de XIAFLEX, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Le traitement avec XIAFLEX est administré par un professionnel de la santé. Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé si vous avez manqué une visite ou si la contracture persiste sur votre doigt.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XIAFLEX?

En prenant XIAFLEX, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez aussi voir mises en garde et précautions.

Les effets secondaires les plus courants avec XIAFLEX comprennent :

- une enflure au point d'injection ou de la main;
- un saignement ou des ecchymoses («bleus») au point d'injection;
- une douleur ou une sensibilité au point d'injection ou à la main;
- une enflure des ganglions (glandes) lymphatiques du coude ou de l'aisselle;
- des démangeaisons;
- une déchirure de la peau;
- une rougeur ou une chaleur de la peau;
- une douleur à l'aisselle.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez l'aide médicale immédiate
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE			
Difficulté à plier le doigt traité une fois l'enflure résorbée		√	
Engourdissement ou picotements dans le doigt traité		√	
Déchirures de la peau		√	
Inflammation des canaux lymphatiques (lymphangite) avec des symptômes comprenant des ganglions lymphatiques élargis qui provoque un rougissement, une chaleur et une sensibilité de la peau et une élévation des contours dans la zone atteinte, habituellement accompagnée d'une strie rouge.		√	
Réaction allergique comme urticaire, gonflement du visage, difficultés respiratoires, douleurs à la poitrine		√	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut aider à identifier de nouveaux effets secondaires et modifier les renseignements liés à la sécurité des produits. **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au MedEffect;
- En composant le 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un formulaire de déclaration d'effets secondaires du consommateur en l'envoyant par :
 - Télécopieur (sans frais) au 1-866-678-6789, ou
 - Adresse postale Programme Canada Vigilance
Health Canada, Postal Locator 0701E
Ottawa, ON
K1A 0K9

Des étiquettes port payé et le formulaire sont disponibles à MedEffect.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Pour en savoir d'avantage au sujet de XIAFLEX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme les renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site Web de Santé Canada; le site Web du distributeur <http://www.paladinlabs.com> ou en composant le 1-888-867-7426.

Ce dépliant a été rédigé par Endo Ventures Ltd., Dublin 4, Irlande.

Dernière révision 6 juin 2019

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

Pour la maladie de La Peyronie

Pr **XIAFLEX**[®]

Collagénase de *Clostridium histolyticum*

Poudre lyophilisée pour solution

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre XIAFLEX et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de XIAFLEX.

Pourquoi XIAFLEX est-il utilisé?

XIAFLEX est un médicament sous ordonnance utilisé pour traiter deux conditions différentes :

- les adultes présentant la contracture de Dupuytren lorsqu'une «corde» peut être ressentie.
- les hommes adultes avec la maladie de La Peyronie qui ont une « plaque » qui peut être ressentie et une courbe dans leur pénis plus grande que 30 degrés au début du traitement.

L'utilisation pour le traitement de la maladie de La Peyronie est décrite dans ce feuillet de renseignement. L'utilisation pour le traitement de la contracture de Dupuytren est décrite dans un feuillet de renseignement séparé.

Comment XIAFLEX agit-il?

Chez les hommes avec la maladie de La Peyronie, il y a du tissu cicatriciel appelé plaque qui se forme à l'intérieur du pénis. Cela peut faire courber le pénis vers le haut ou sur le côté. Les protéines contenues dans XIAFLEX aident à «briser» la plaque qui fait courber le pénis.

Quels sont les ingrédients de XIAFLEX ?

Ingrédient médicamenteux : collagénase de *Clostridium histolyticum*

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, sucrose et trométhamine. Le diluant stérile contient du chlorure de calcium dihydraté et du chlorure de sodium.

XIAFLEX est offert sous les formes posologiques suivantes :

En fiole contenant 0,9 mg de poudre lyophilisée pour solution.

Ne prenez pas XIAFLEX si :

- vous avez déjà eu une allergie à XIAFLEX ou à l'un de ses ingrédients. Voir la section 'Quels sont les ingrédients de XIAFLEX' ci-dessus qui liste tous les ingrédients de XIAFLEX.
- vous avez été informé par votre professionnel de la santé que la plaque de la Peyronie à traiter implique le tube à travers lequel votre urine passe (l'urètre).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre XIAFLEX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament
Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous manifestez :

- **Une fracture du pénis (rupture corporelle) ou d'autres blessures graves sur le pénis.**
 - Une injection de XIAFLEX peut endommager les tubes dans votre pénis appelés le corpus. Après le traitement avec XIAFLEX, un des tubes peut se briser lors d'une érection. Cela s'appelle une rupture corporelle ou une fracture du pénis. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour réparer la zone atteinte. Une blessure à votre pénis pourrait ne pas s'améliorer après une rupture corporelle.
 - D'autres blessures graves pourraient inclure des vaisseaux sanguins éclatés dans votre pénis, causant une accumulation de sang sous la peau (hématome). Une procédure peut être nécessaire pour retirer le sang sous la peau.
 - Les symptômes d'une rupture corporelle ou d'autres blessures graves à votre pénis peuvent inclure :
 - un son ou une sensation éclatante du pénis lors d'une érection
 - perte soudaine de la capacité à maintenir une érection
 - une douleur dans le pénis
 - des ecchymoses violettes et une enflure sur votre pénis
 - difficulté à uriner ou du sang dans l'urine

Appelez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez un de ces symptômes de rupture corporelle ou autres blessures graves sur le pénis tels que listés ci-dessus. **N'ayez aucun rapport sexuel ou toute autre activité sexuelle entre les première et deuxième injections d'un cycle de traitement. N'ayez aucun rapport sexuel ou toute autre activité sexuelle pendant au moins 4 semaines** après la deuxième injection d'un cycle de traitement par XIAFLEX et après que toute douleur et enflure aient disparu. N'utilisez pas de pompes à vide (pompes à érection) pendant le traitement avec XIAFLEX. Évitez les situations qui pourraient faire forcer vos muscles du ventre (abdominaux), par exemple lors d'activités physiques et lorsque vous allez à la selle (ex. : constipation).

- **Une réaction allergique :** Une réaction allergique peut se produire chez les personnes qui reçoivent XIAFLEX, car il contient des protéines étrangères. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes de réaction allergique suivants après une injection de XIAFLEX : urticaire, enflure du visage, difficulté à respirer, douleur à la poitrine.

Autres mises en garde à connaître :

XIAFLEX peut ne pas vous convenir. Avant de recevoir XIAFLEX, informez votre professionnel de la santé si vous :

- avez déjà eu une réaction allergique à la suite d'une injection de XIAFLEX;
- êtes atteint de troubles hémorragiques;
- avez reçu XIAFLEX pour traiter une autre condition;
- vous présentez tout autre trouble médical.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y

compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits alternatifs.

Les éléments suivants peuvent interagir avec XIAFLEX :

- les anticoagulants tels que l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel (PLAVIX[®]), le chlorhydrate de prasugrel (EFFIENT[®]) ou la warfarine sodique (COUMADIN[®]). Si votre professionnel de la santé vous demande de cesser de prendre votre anticoagulant avant l'injection de XIAFLEX, il doit vous dire quand recommencer à le prendre;
- les antibiotiques ou les anticancéreux contenant de la tétracycline, de l'anthracycline, de l'antraquinone ou leurs dérivés.

Comment prendre XIAFLEX

XIAFLEX doit être injecté dans une plaque par un professionnel de la santé expérimenté dans les procédures d'injection et dans le traitement des personnes présentant la maladie de La Peyronie. Votre professionnel de la santé injectera XIAFLEX dans la plaque qui fait courber votre pénis.

XIAFLEX est donné dans le cadre d'un cycle de traitement. Au cours de chaque cycle de traitement, vous recevrez une injection de XIAFLEX, suivie d'une seconde injection 1 à 3 jours plus tard.

- Après chaque injection de XIAFLEX, votre pénis pourra être couvert d'un pansement. Votre professionnel de la santé vous dira quand le retirer.
- 1 à 3 jours après la deuxième injection de XIAFLEX d'un cycle de traitement, vous retournerez voir votre professionnel de la santé pour apprendre deux procédures manuelles qui aideront :
 - 1) à étirer votre pénis (voir « **Comment étirer doucement votre pénis** »), et
 - 2) à redresser votre pénis (voir « **Comment redresser doucement votre pénis** »).
- Votre professionnel de la santé vous dira quand revenir pour apprendre ces procédures.
- Votre professionnel de la santé vous dira à quel moment reprendre une activité sexuelle après chaque cycle de traitement.
- Votre professionnel de la santé vous dira quand revenir si d'autres cycles de traitement sont nécessaires.

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez des difficultés à étirer ou allonger votre pénis, ou si vous avez des douleurs ou d'autres préoccupations.

1) Comment étirer doucement votre pénis :

En suivant les instructions fournies par votre professionnel de la santé et décrites ci-dessous, étirez doucement votre pénis 3 fois par jour pendant 6 semaines après chaque cycle de traitement. Étirez votre pénis seulement si votre pénis n'est pas dur (érection).

- Avec 1 main, tenir le bout de votre pénis avec vos doigts. Avec votre autre main, tenir la base de votre pénis avec vos doigts (voir la figure A).
- Tirez doucement votre pénis loin de votre corps sur toute sa longueur et maintenez l'étirement pendant 30 secondes.
- Relâchez le bout de votre pénis et laissez le retourner à sa longueur normale.



(Figure A)

2) Comment redresser doucement votre pénis :

En suivant les instructions fournies par votre professionnel de la santé et décrites ci-dessous, redressez doucement votre pénis 1 fois par jour pendant 6 semaines après chaque cycle de traitement. Redressez votre pénis seulement si vous avez une érection induite par aucune activité sexuelle (érection spontanée). Redresser votre pénis ne devrait pas causer de douleur ou de inconfort.

- Avec une main, tenez votre pénis. Avec votre autre main, courbez doucement votre pénis dans le sens inverse de la courbe (voir figure B). Tenir le pénis dans la position la plus redressée pendant 30 secondes, puis relâchez-le.



(Figure B)

Dose habituelle :

La dose habituelle de XIAFLEX est de 0,58 mg par injection dans une plaque de la Peyronie.

Surdose :

Si vous pensez avoir reçu trop de XIAFLEX, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Le traitement avec XIAFLEX est administré par un professionnel de la santé. Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé si vous avez manqué une visite ou si la courbure de votre pénis persiste.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XIAFLEX?

En prenant XIAFLEX, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez aussi voir mises en garde et précautions.

Les effets secondaires les plus fréquents comprennent :

- enflure, douleur, démangeaisons et/ou ampoules sur le pénis ou au site de l'injection;
- gonflement ou nodule au site d'injection;
- érections douloureuses, ou problèmes d'érection et/ou de la douleur durant les rapports sexuels.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez l'aide médicale immédiate
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE			
Réaction allergique comme urticaire, gonflement du visage, difficultés respiratoires, douleurs à la poitrine		√	
Hématome : saignements ou ecchymoses au point d'injection, ou collecte de sang hors des vaisseaux sanguins		√	
Les fractures/ruptures corporelles ou d'autres blessures graves au pénis: Les symptômes sont: bruit/sensation éclatante indiquant une fracture, une perte soudaine de la capacité à maintenir une érection, des ecchymoses et une enflure, difficulté à uriner ou du sang dans l'urine		√	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut aider à identifier de nouveaux effets secondaires et modifier les renseignements liés à la sécurité des produits. **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au MedEffect;
- En composant le 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un formulaire de déclaration d'effets secondaires du consommateur et en l'envoyant par :
 - Télécopieur (sans frais) au 1-866-678-6789, ou
 - Adresse postale Programme Canada Vigilance
Health Canada, Postal Locator 0701E
Ottawa, ON
K1A 0K9

Des étiquettes port payé et le formulaire sont disponibles à MedEffect.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Pour en savoir d'avantage au sujet de XI AFLEX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie de produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme les renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site Web de Santé Canada; le site Web du distributeur <http://www.paladinlabs.com> ou en composant le 1-888-867-7426.

Ce dépliant a été rédigé par Endo Ventures Ltd., Dublin 4, Irlande.

Dernière révision 6 juin 2019