

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xiapex 0,9 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka proszku zawiera 0,9 mg kolagenazy *clostridium histolyticum**.

*Postać leku zawierająca dwie kolagenazy podlegające wspólnej ekspresji, pozyskiwane z beztlenowej fermentacji wyselekcjonowanych pod względem fenotypu szczepów bakterii *Clostridium histolyticum*.

Substancje pomocnicze:

Ilość sodu wstrzykiwanego jednorazowo do stawu:

stawy śródręczno-paliczkowe: 0,0009 g,

stawy międzypaliczkowe bliższe: 0,0007 g.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
(Proszek do wstrzykiwań)

Proszek jest białym liofilizowanym proszkiem.

Rozpuszczalnik jest klarownym, bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Xiapex jest wskazany w leczeniu przykurczu Dupuytrena u pacjentów dorosłych z wyczuwalnym dotykowo pasmem włóknistym rozciągniętego dłoniowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Xiapex musi być podawany przez lekarza przeszkolonego w prawidłowym podawaniu produktu leczniczego i mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu choroby Dupuytrena.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Xiapex to 0,58 mg na każde wstrzyknięcie w wyczuwalne dotykowo pasmo włókniste rozciągniętego dłoniowego. Objętość roztworu po rekonstytucji (sporządzeniu) produktu leczniczego Xiapex podawana do pasma włóknistego różni się zależnie od rodzaju lezonego stawu (patrz Tabela 1).

Po upływie około 24 godzin po wstrzyknięciu produktu, można w razie potrzeby, wykonać zabieg wyprostowania palców, aby ułatwić rozerwanie pasma włóknistego. W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie, wstrzyknięcie i wyprostowania palca można powtórzyć po upływie około 4 tygodni. Zabiegi wstrzyknięcia produktu i wyprostowania palca można stosować do 3 razy na każde pasmo włókniste w odstępach około 4-tygodniowych. Za każdym razem można leczyć tylko jedno pasmo włókniste. Jeśli choroba doprowadziła do kilku przykurczy, leczenie każdego pasma włóknistego należy podejmować kolejno, według ustaleń lekarza. Doświadczenia z badań

klinicznych produktu leczniczego Xiapex są obecnie ograniczone maksymalnie do 3 wstrzyknięć na pasmo włókniste i maksymalnie do 8 wstrzyknięć łącznie.

Pacjentom należy zalecić, aby następnego dnia zgłosili się na wizytę do lekarza prowadzącego, w celu zbadania ręki, w którą wykonano wstrzyknięcie oraz wyprostowania palca w celu rozerwania pasma włóknistego.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na to, że ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt Xiapex jest niemierzalna, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Nie obserwowano jakichkolwiek różnic pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi pacjentami, pod względem bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności produktu.

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

Ze względu na to, że ekspozycja ogólnoustrojowa na lek jest niemierzalna, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Osoby z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na to, że ekspozycja ogólnoustrojowa na lek jest niemierzalna, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Populacja dzieci i młodzieży

Nie ma odpowiednich wskazań do zastosowania produktu leczniczego Xiapex w leczeniu przykurczu Dupuytren'a u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doogniskowe.

Produkt leczniczy do jednorazowego użycia.

Objętość roztworu po rekonstytucji (sporządzeniu)

Produkt leczniczy Xiapex musi być sporządzony wyłącznie z użyciem rozpuszczalnika dołączonego do opakowania; przed użyciem produkt należy rozpuścić w tym rozpuszczalniku do odpowiedniej objętości:

- w przypadku stawów śródręczno-paliczkowych stosować 0,39 ml rozpuszczalnika.
- w przypadku stawów międzypaliczkowych bliższych stosować 0,31 ml rozpuszczalnika (patrz tabela 1).

Objętość roztworu do wstrzykiwań

- w przypadku pasm włóknistych obejmujących stawy śródręczno-paliczkowe każdą dawkę wstrzykuje się w objętości 0,25 ml.
- w przypadku pasm włóknistych obejmujących stawy międzypaliczkowe bliższe, każdą dawkę wstrzykuje się w objętości 0,20 ml.

Tabela 1. Objętości konieczne do rozpuszczenia i podania leku

Leczony staw	Objętość rozpuszczalnika konieczna do sporządzenia roztworu	Objętość roztworu wstrzykiwanego w celu podania produktu leczniczego Xiapex w dawce 0,58 mg†
stawy śródręczno-paliczkowe	0,39 ml	0,25 ml
stawy międzypaliczkowe bliższe	0,31 ml	0,20 ml

†Należy zauważyć, że objętość wstrzykiwanego roztworu, w celu podania dawki 0,58 mg jest mniejsza niż całkowita objętość rozpuszczalnika użyta do rozpuszczenia leku.

Pacjentów należy pouczyć, aby:

- nie zginali i nie prostowali palców ręki, w którą wykonywano wstrzyknięcie, aby zmniejszyć wynaczynienia produktu leczniczego Xiapex poza pasmo włókniste, do czasu zabiegu prostowania palca
- nie próbowali w jakimkolwiek momencie rozrywać nastrzykiwanego pasma włóknistego w próbach samodzielnych manipulacji,
- w dniu po zabiegu prostowania palca trzymali rękę, w którą wykonywano wstrzyknięcie, jak najdłużej w gorze.

W punkcie 6.6 znajduje się szczegółowa instrukcja dla lekarza dotycząca sporządzania produktu leczniczego do wstrzyknięcia (procedury rozpuszczania leku).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje alergiczne

W części trzech badań klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo oraz prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u 17% pacjentów leczonych produktem Xiapex wystąpiły łagodne reakcje alergiczne (tj. świąd). Chociaż w badaniach dotyczących produktu leczniczego Xiapex nie obserwowano ciężkich reakcji alergicznych (np. związanych z zaburzeniem oddychania, niedociśnieniem lub niewydolnością narządów wewnętrznych), lekarze muszą być przygotowani na interwencję w przypadku wystąpienia jakichkolwiek ciężkich miejscowych lub ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym potencjalnego wstrząsu anafilaktycznego, do którego może dojść po wstrzyknięciu produktu leczniczego. Chociaż dane z badań klinicznych nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych w trakcie ponownego podawania produktu leczniczego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości ich wystąpienia.

Zerwanie ścięgna lub inny ciężki uraz nastrzykiwanej kończyny

Xiapex należy wstrzykiwać wyłącznie w rozciągnięto dłoniowe. Ponieważ lek powoduje lizę kolagenu, należy uważać, aby nie wstrzyknąć go w ścięgna, nerwy, naczynia krwionośne lub inne struktury ręki zawierające kolagen. Wstrzyknięcie produktu leczniczego Xiapex w struktury zawierające kolagen może spowodować ich uszkodzenie, a nawet trwały uraz w postaci zerwania ścięgna lub uszkodzenia więzadła. Podczas wykonywania wstrzyknięcia do pasma włóknistego powodującego przykurcz w stawie międzypaliczkowym bliższym piątego palca, igłę należy wkuwać na głębokość nie większą niż 2–3 mm i nie dalej niż 4 mm dystalnie w stosunku do bruzdy dłoniowo-palcowej. Pacjentów należy poinstruować, aby bezzwłocznie skontaktowali się z lekarzem w przypadku problemów ze zginaniem palca po ustąpieniu obrzęku (objawy zerwania ścięgna).

W wyniku działania farmakologicznego produktu leczniczego Xiapex i zabiegu wyprostowania palca, pacjenci z przykurczem Dupuytrena przylegającym do skóry mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zmian skórnych w okolicy nad nastrzykiwanym pasmem włóknistym.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi

Xiapex musi być stosowany ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub stosujących leki przeciwzakrzepowe. W trzech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy u 73% pacjentów leczonych produktem Xiapex zaobserwowano wybroczyny lub siniaki, a u 38% – krwotok w miejscu podania. Nie potwierdzono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xiapex u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe inne niż kwas acetylosalicylowy w dawce do 150 mg na dobę przed wstrzyknięciem produktu Xiapex. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xiapex u pacjentów, którzy otrzymywali leki przeciwzakrzepowe (z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego w dawce do 150 mg) w ciągu 7 dni przed wstrzyknięciem.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających białka pochodzenia innego niż ludzkie, pacjenci mogą wytworzyć przeciwciała przeciwko białku leczniczemu. W trakcie badań klinicznych próbki krwi pobrane od pacjentów z przykurczem Dupuytrena badano kilkakrotnie w różnym czasie pod kątem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko składnikom białkowym produktu leczniczego (AUX-I i AUX-II). Po 30 dniach od pierwszego wstrzyknięcia u 92% pacjentów wykrywano przeciwciała skierowane przeciwko AUX-I, a u 86% pacjentów – przeciwciała skierowane przeciwko AUX-II. Po trzecim lub czwartym wstrzyknięciu u wszystkich uczestników badań rozwinęły się przeciwciała przeciwko zarówno AUX-I, jak i AUX-II. Nie obserwowano żadnego widocznego związku pomiędzy powstaniem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi. Ponieważ enzymy w produkcie Xiapex wykazują pewne homologie sekwencyjne z ludzkimi metaloproteinazami macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, ang. *Matrix Metalloproteinases*), przeciwciała przeciwelektowe (ADA, ang. *Anti-drug Antibodies*) mogą teoretycznie oddziaływać na ludzkie metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej. Nie zaobserwowano żadnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa związanych z zahamowaniem działania endogennych ludzkich metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, w szczególności nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych wskazujących na rozwój lub zaostrzenie chorób autoimmunologicznych lub zespołu mięśniowo-szkieletowego (MSS, ang. *Musculoskeletal Syndrome*). Chociaż aktualne dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na rozwój zespołu mięśniowo-szkieletowego po podaniu produktu leczniczego Xiapex, nie można wykluczyć możliwości jego powstania. Gdyby zespół ten miał się rozwinąć, byłoby to postępującym procesem, który charakteryzuje się co najmniej jednym z następujących objawów podmiotowych i przedmiotowych: bóle stawowe, bóle mięśniowe, sztywność stawu, sztywność barków, obrzęk ręki, włóknienie dłoni i powstanie zgrubień lub guzków w obrębie ścięgien.

Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania

Nie scharakteryzowano w pełni profilu bezpieczeństwa dotyczącego długotrwałego stosowania produktu leczniczego Xiapex. Wpływ stosowania produktu leczniczego Xiapex na późniejszą operację chirurgiczną nie jest znany.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, w związku z czym należy uznać, że nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ze względu na brak możliwości pomiaru stopnia ekspozycji ogólnoustrojowej na produkt leczniczy Xiapex nie przeprowadzono standardowych badań interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Pomimo braku danych klinicznych wskazujących na występowanie interakcji między pochodnymi tetracyklin, antybiotykami antracyklinowymi i (lub) antrachinolonowymi oraz innymi pochodnymi

antrachinonu, a produktem leczniczym Xiapex, w warunkach *in vitro* wykazano, że pochodne te w istotnych farmakologicznych stężeniach hamują rozkład kolagenu zależny od metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowych. W związku z powyższym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xiapex u pacjentów, którzy otrzymywali antybiotyki tetracyklinowe (np. doksycylinę) w okresie 14 dni przed podaniem produktu leczniczego Xiapex.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Xiapex w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na płodność, przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) płodowy (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu produktu na przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy, ponieważ badania farmakokinetyczne z udziałem ludzi dowiodły, że po podaniu produktu leczniczego Xiapex do pasma włóknistego nie uzyskuje się mierzalnych stężeń leku we krwi (patrz punkt 5.1). Po wielokrotnych podaniach leku u pacjentów tworzą się przeciwciała przeciw lekowi, które mogą wchodzić w reakcję krzyżową z endogennymi metaloproteinazami macierzy zewnątrzkomórkowej odgrywającymi określoną rolę w przebiegu ciąży i porodu. Potencjalne ryzyko związane z porodem i rozwojem pourodzeniowym nie jest znane. W związku z powyższym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xiapex u kobiet w ciąży - leczenie nim należy wstrzymać do czasu zakończenia ciąży.

Karmienie piersią

Ze względu na ograniczoną ekspozycję ogólnoustrojową kobiety karmiącej piersią na produkt leczniczy Xiapex, nie powinien on wywierać wpływu na karmione piersią niemowlę lub noworodka. Xiapex może być stosowany u kobiet w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Xiapex może wywierać bardzo istotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn, ze względu na obrzęk i ból, które mogą utrudniać posługiwanie się leczoną ręką. Inne mniej istotne działania produktu Xiapex, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu są zawroty głowy, parestezje, niedoczulica i bóle głowy, które również obserwowano po podaniu produktu leczniczego Xiapex. Pacjenci muszą być poinformowani o tym, że należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn do czasu, gdy będzie to bezpieczne, lub zgodnie z zaleceniami lekarza.

4.8 Działania niepożądane

Działanie produktu leczniczego Xiapex 0,58 mg przebadano u pacjentów z przykurczem Dupuytren'a w trzech randomizowanych, kontrolowanych placebo oraz prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach klinicznych. Populacja uczestników badań wyniosła 409 pacjentów, z których 272 otrzymywało Xiapex w dawce 0,58 mg, a 137 otrzymywało placebo. Średni wiek mężczyzn stanowiących 80% pacjentów wynosił 63 lata (w przedziale od 33 do 89 lat).

W trakcie badań klinicznych produktu leczniczego Xiapex najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęki obwodowe (miejscowe, ograniczone do miejsca wstrzyknięcia), siniaki (w tym podbiegnięcia krwawe), krwotok i ból w miejscu podania. Odczyny w miejscu podania były bardzo częste, występowały u znacznej większości pacjentów, były łagodne do umiarkowanych i na ogół ustępowały w ciągu 1-2 tygodni po podaniu. Opisano ciężkie działania niepożądane związane z produktem leczniczym, takie jak: zerwanie ścięgna (3 przypadki), zapalenie ścięgna (1 przypadek), inny uraz ścięgna (1 przypadek) i zespół wieloobjawowego bólu miejscowego (1 przypadek).

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane grupując je według układów narządowych i częstości występowania na występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w trakcie badań klinicznych są działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oraz kontrolowanych placebo.

Tabela 2: Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie tkanki łącznej w miejscu podania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zaburzenia węzłów chłonnych	ból węzłów chłonnych	małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne			dezorientacja, pobudzenie ruchowe, bezsenność, drażliwość, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, niedoczulica, uczucie pieczenia, zawroty głowy, bóle głowy,	zespół wielobjawowego bólu miejscowego, monoplegia, omdlenie wazowagalne, drżenie
Zaburzenia oka			obrzęk powiek
Zaburzenia naczyniowe			krwihak, hipotonia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność, hiperwentylacja
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności	biegunka, wymioty, ból w górnej części brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wyborczyny,	pęcherze z krwią, pęcherze, wysypka, rumień, nadmierna potliwość,	wysypka rumieniowa, wysypka plamista, egzema, obrzęk twarzy, ból skóry, złuszczenie się skóry, zmiany skórne, zaburzenia skóry, tworzenie się strupów, przebarwienie skóry, naciągnięcie skóry,

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyny	bóle stawowe, obrzęk stawu, bóle mięśniowe,	guz w dole pachowym, ból ściany klatki piersiowej, ból w pachwinie, trzeszczenie w stawie, sztywność stawu, dyskomfort w obrębie kończyn, kurcze mięśniowe, osłabienie mięśniowe, dyskomfort w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, sztywność w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, ból szyi, ból barku,
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			tkliwość gruczołów piersiowych, przerost piersi,
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęki obwodowe,* krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, bolesność uciskowa,	ból w dole pachowym, stan zapalny, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, uczucie nadmiernego ciepła w miejscu wstrzyknięcia, pęcherze w miejscu wstrzyknięcia,	miejscowy obrzęk, gorączka, ból, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, uczucie gorąca, objawy grypopodobne, utrata czucia w miejscu wstrzyknięcia, złuszczenie skóry w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienia w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, guzki w miejscu wstrzyknięcia odczyny w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne			wyczuwalne palpacyjnie węzły chłonne, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie temperatury ciała,
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	wybroczyny	rana skóry	zerwanie ścięgna, uraz więzadła, uraz kończyny, otwarta rana, rozejście się rany,

* „Obrzęki obwodowe” obejmują „obrzęk w miejscu wstrzyknięcia” i „obrzęk”

4.9 Przedawkowanie

Podawanie produktu leczniczego Xiapex w dawkach większych niż zalecana może wiązać się ze zwiększeniem reakcji miejscowej w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku przedawkowania należy zastosować rutynowe leczenie wspomagające i objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego – enzymy, kod ATC: M09AB02

Xiapex jest liofilizowanym produktem do podawania pozajelitowego, zawierającym kolagenazę *Clostridium histolyticum*, która składa się z dwóch kolagenaz w określonym stosunku masowym. Kolagenazy te, oznaczane symbolami AUX-I i AUX-II, reprezentują dwie główne klasy kolagenaz (klasę I i klasę II) wytwarzanych przez *Clostridium histolyticum*. AUX-I i AUX-II mają budowę pojedynczych łańcuchów polipeptydowych, z których każdy składa się z około 1000 aminokwasów o znanej sekwencji, o masie cząsteczkowej odpowiednio 114 kDa i 113 kDa, ustalonej metodą spektrometrii masowej. Dwa polipeptydy są oczyszczane w kolejnych etapach chromatograficznych typowych dla rozdziału i izolowania białek bioterapeutycznych, dzięki czemu uzyskuje się niezmienną, dobrze scharakteryzowaną i kontrolowaną mieszaninę dwóch kolagenaz.

Ponieważ proces lizy kolagenu po podaniu produktu leczniczego Xiapex jest ograniczony do miejsca podania produktu i nie wymaga oznaczenia stężenia ogólnoustrojowego AUX-I i AUX-II, nie było możliwe ocenienie podstawowego działania farmakodynamicznego produktu leczniczego Xiapex w badaniach z udziałem pacjentów, w związku z czym badań takich nie przeprowadzono.

Mechanizm działania

Kolagenazy są proteinazami, które hydrolizują kolagen w warunkach fizjologicznych. Wstrzyknięcie produktu leczniczego Xiapex do pasma włóknistego, które składa się przede wszystkim ze śródkankowego kolagenu typu I i III, prowadzi do enzymatycznego rozerwania pasma włóknistego. Xiapex składa się z mieszaniny kolagenaz klasy I (AUX-I) i klasy II (AUX-II) bakterii *Clostridium*, w określonym stosunku masowym. Obie klasy kolagenaz wykazują podobną, aczkolwiek komplementarną swoistość substratową. Obie kolagenazy skutecznie rozszczepiają kolagen śródkankowy, jednak w różnych miejscach cząsteczki; dodatkowo wykazują preferencje w stosunku do odmiennych struktur (potrójna helisa - wobec białek zdenaturowanych lub rozszczepionych). Różnice te odpowiadają za zdolność dwóch klas enzymów do trawienia kolagenu w sposób uzupełniający się wzajemnie. Kolagenazy klasy I (α , β , γ i η) są produktami ekspresji genu *colG*, inicjują hydrolizę kolagenu w pobliżu N- i C- końcowych domen o strukturze potrójnej helisy i generują duże fragmenty proteolityczne. Natomiast kolagenazy klasy II (δ , ϵ , i ζ ,) są produktami ekspresji genu *colH*; ich początkowe miejsca cięcia są zlokalizowane we wnętrzu cząsteczki kolagenu i enzymy te generują mniejsze fragmenty tego białka. Kolagenazy obu klas łatwo hydrolizują żelatynę (zdenaturowany kolagen) i niewielkie peptydy kolagenu, przy czym kolagenazy klasy II wykazują większe powinowactwo do niewielkich fragmentów kolagenu. Kolagenazy klasy I rozszczepiają nierozpuszczalny kolagen o budowie potrójnej helisy z większym powinowactwem niż kolagenazy klasy II. Łącznie kolagenazy te zapewniają szerokie spektrum aktywności hydrolitycznej wobec kolagenu.

Wyniki badań klinicznych

Skuteczność produktu leczniczego Xiapex 0,58 mg oceniano w dwóch podstawowych randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oraz kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, CORD I (AUX-CC-857) i CORD II (AUX-CC-859), obejmujących dorosłych pacjentów z przykurczem Dupuytren'a. W chwili włączenia do badań klinicznych u pacjentów stwierdzano: (1) przykurcz zgięciowy palca z wyczuwalnym pasmem włóknistym, co najmniej

jednego palca (innego niż kciuk) wynoszący od 20° do 100° w stawie śródrečno-paliczkowym lub od 20° do 80° w stawie międzypaliczkowym bliższym i (2) dodatni wynik „próby blatu stołu”, określany jako niezdolność do równoczesnego położenia zmienionego palca lub zmienionych palców oraz dłoni na blacie stołowym. W pasmo włókniste powodujące przykurcz w wybranym stawie podstawowym wykonywano do 3 wstrzyknięć po 0,58 mg produktu leczniczego Xiapex lub placebo. W razie potrzeby, aby ułatwić rozerwanie pasma włóknistego, był wykonywany zabieg wyprostowania palca po około 24 godzinach po wstrzyknięciu leku. Wstrzyknięcia leku następowały w odstępach około 4-tygodniowych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym każdego badania było dokonanie oceny odsetka pacjentów ze zmniejszeniem przykurczu w wybranym stawie podstawowym (śródrečno-paliczkowym lub międzypaliczkowym bliższym) do 5° lub mniejszym, po upływie około 4 tygodni od ostatniego wstrzyknięcia leku do tego stawu. Inne punkty końcowe obejmowały $\geq 50\%$ redukcję stopnia przykurczu w porównaniu ze stanem wyjściowym, procentową zmianę stopnia przykurczu w stosunku do stanu wyjściowego, zmianę zakresu ruchów w stosunku do stanu wyjściowego, ogólną ocenę zadowolenia z leczenia przez pacjenta i ogólną ocenę ciężkości choroby przez lekarza.

Xiapex spowodował uzyskanie istotnych klinicznie korzyści w porównaniu z placebo u części pacjentów, u których osiągnięto podstawowy punkt końcowy w postaci zmniejszenia przykurczu we wszystkich leczonych stawach do 5° lub mniej po około 4 tygodniach od ostatniego podania leku (w stawach śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych, wyłącznie w stawach śródrečno-paliczkowych, wyłącznie w stawach międzypaliczkowych bliższych). W przypadku pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie przykurczu wybranego stawu do 5° lub mniej średnia liczba wstrzyknięć wymaganych do uzyskania tego wyniku wynosiła 1,5 w obu badaniach. Xiapex powodował również uzyskanie istotnych klinicznie korzyści w porównaniu z placebo pod względem zmniejszenia stopnia przykurczu i zwiększenia zakresu ruchu w stosunku do stanu wyjściowego we wszystkich leczonych stawach (w stawach śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych, wyłącznie w stawach śródrečno-paliczkowych, wyłącznie w stawach międzypaliczkowych bliższych), jak i pod względem ogólnej oceny zadowolenia z leczenia przez pacjentów.

W tabeli 3 przedstawiono charakterystykę demograficzną i wyjściową populacji badanej, a w tabelach 4-5 przedstawiono wyniki głównych punktów końcowych oceny skuteczności mierzonych w 2 badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo - CORD I (AUX-CC-857) i CORD II (AUX-CC-859).

Tabela 3.
Charakterystyka demograficzna i wyjściowa pacjentów uczestniczących w prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach III fazy (CORD I, CORD II)

ZMIENNA	Xiapex (N=249)	Placebo (N=125)
Wiek (lata)		
Średnia	62,7	64,2
Kategoria wiekowa (lata), n (%)		
< 45	9 (3,6)	5 (4,0)
45–54	33 (13,2)	17 (13,6)
55–64	103 (41,4)	44 (35,2)
65–74	82 (33,0)	40 (32,0)
≥ 75	22 (8,8)	19 (15,2)

Płeć, n (%)		
Mężczyźni	210 (84,3)	91 (72,8)
Kobiety	39 (15,7)	34 (27,2)
Choroba Dupuytrena w wywiadzie rodzinnym, n (%)		
Tak	107 (43,0)	62 (49,6)
Nie	142 (57,0)	63 (50,4)
Ocena ciężkości choroby na początku badania przez lekarza		
Łagodna	38 (15,4%)	21 (16,8%)
Umiarkowana	148 (59,9%)	71 (56,8%)
Ciężka	61 (24,7%)	33 (26,4%)
Brak danych ¹	2 (0,8%)	-

Uwaga: uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 wstrzyknięcie badanego produktu leczniczego podawanego metodą podwójnie ślepej próby (produktu leczniczego Xiapex w dawce 0,58 mg lub placebo).

¹ Nie wykorzystano do obliczenia wskaźnika procentowego wyjściowej oceny ciężkości choroby przez lekarza – wykorzystano rzeczywisty mianownik N=247.

Tabela 4.
Procent pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie przykurczu do 5° lub mniej (ostatnie wstrzyknięcie)

LECZONE STAWY PODSTAWOWE	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
	N=203 ^c	N=103 ^c	N=45	N=21
Wszystkie stawy poziom istotności (p)	64,0% <0,001	6,8% -	44,4% <0,001	4,8% -
Stawy ŚP ^a	N=133	N=69	N=20	N=11
	76,7% <0,001	7,2% -	65,0% 0,003	9,1% -
Stawy MPB ^b	N=70	N=34	N=25	N=10
	40,0% <0,001	5,9% -	28,0% 0,069	0,0% -

^aStawy śródrečno-paliczkowe; ^bStawy międzypaliczkowe bliższe; ^c2 podstawowe stawy wykluczono z analizy skuteczności (nie oceniano 1 stawu w grupie placebo i w 1 stawie w grupie produktu leczniczego Xiapex przykurcz wyjściowy wynosił 0 stopni przed leczeniem).

Tabela 5.
Średnie zwiększenie zakresu ruchów w stosunku do stanu wyjściowego
(ostatnie wstrzyknięcie)

LECZONE STAWY PODSTAWOWE	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Wszystkie stawy	N=203^c	N=103^c	N=45	N=21
Wartość średnia wyjściowa (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Wartość średnia końcowa (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Wartość średnia zwiększenia (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
Stawy ŚP^a	N=133	N=69	N=20	N=11
Wartość średnia wyjściowa (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Wartość średnia końcowa (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Wartość średnia zwiększenia (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
Stawy MPB^b	N=70	N=34	N=25	N=10
Wartość średnia wyjściowa (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Wartość średnia końcowa (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Wartość średnia zwiększenie (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^aStawy śródrečno-paliczkowe; ^bStawy międzypaliczkowe bliższe; ^c 2 podstawowe stawy wykluczono z analizy skuteczności (nie oceniano 1 stawu w grupie placebo i w 1 stawie w grupie produktu leczniczego Xiapex przykurcz wyjściowy wynosił 0 stopni przed leczeniem).

Poziom istotności dla wszystkich wartości $p < 0,001$ w odniesieniu do wszystkich porównań pomiędzy produktem Xiapex a placebo, z wyjątkiem stawów międzypaliczkowych bliższych w badaniu CORD II, które nie kwalifikowały się do testów statystycznych ze względu na hierarchiczną procedurę testowania.

U 86% i 80% pacjentów w grupie produktu leczniczego Xiapex w porównaniu z 3% i 5% pacjentów w grupie placebo odpowiednio w badaniach CORD I i CORD II ($p < 0,001$) lekarze zaobserwowali bardzo dużą lub dużą poprawę zmiany ciężkości przykurczu. Według kwestionariusza ogólnej oceny zadowolenia pacjentów z leczenie ponad 85% pacjentów w badaniach CORD I i CORD II podało, że byli albo dość zadowoleni, albo bardzo zadowoleni z leczenia produktem Xiapex, wobec około 30% w grupie placebo ($p < 0,001$). Większe zadowolenie pacjentów korelowało z poprawą zakresu ruchów ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Nawrót przykurczu oceniano w stawach, w których osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli zmniejszenie przykurczu do 5° lub mniej. Nawrót zdefiniowano jako zwiększenie przykurczu w stawie do co najmniej 20° , z obecnością wyczuwalnego palpacyjnie pasma włóknistego, w dowolnym momencie fazy badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby lub w fazie przedłużenia badań, utrzymującego się podczas ostatniego dostępnego pomiaru. W analizie połączonych danych z najważniejszych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo i otwartych badań fazy III uzyskano ogółem 838 skutecznie leczonych stawów. W obrębie tych stawów, w 28 z nich (7 śródrečno-paliczkowych i 21 międzypaliczkowych bliższych) doszło do nawrotu przykurczu, co daje współczynnik nawrotów 3,3% w okresie 12 miesięcy po zakończonym sukcesem leczeniu produktem Xiapex.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja ds. Leków odstąpiła od obowiązku składania wyników badań dotyczących produktu leczniczego Xiapex we wszystkich podgrupach populacji dzieci w leczeniu przykurczem Dupuytren'a (informacje na temat stosowania leku u dzieci: patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki 0,58 mg produktu leczniczego Xiapex 16 pacjentom z przykurczem Dupuytren'a nie wykryto w osoczu oznaczalnych stężeń produktu leczniczego Xiapex w okresie od 5 minut do 30 dni po wstrzyknięciu. Dotychczas nie stwierdzono objawów toksyczności ogólnoustrojowej w badaniach klinicznych, w których podawano produkt leczniczy Xiapex miejscowo we wstrzyknięciach do pasma włóknistego.

Metabolizm i eliminacja

Nie przeprowadzono badań metabolizmu, ponieważ Xiapex nie jest substratem cytochromu P450 ani innych szlaków enzymatycznych metabolizujących produkty lecznicze i nie należy spodziewać się powstania czynnych metabolitów leku.

Nie przeprowadzono formalnych badań wydalania produktu leczniczego Xiapex, ponieważ po jego pojedynczym wstrzyknięciu ekspozycja ogólnoustrojowa na lek jest niemierzalna.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xiapex u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, w związku z czym nie są dostępne żadne dane farmakokinetyczne.

Ze względu na brak mierzalnej ekspozycji ogólnoustrojowej na Xiapex nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u jakichkolwiek szczególnych grup pacjentów, np. u osób w podeszłym wieku, osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, w zależności od płci lub rasy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kancerogeneza, mutogeneza, wpływ na rozród

Nie przeprowadzono standardowych dwuletnich badań biologicznych na gryzoniach z użyciem produktu leczniczego Xiapex. W związku z tym ryzyko rakotwórczości jest nieznane.

Kolagenaza *clostridium histolyticum* nie była mutagenna w badaniu na bakteriiach *Salmonella typhimurium* (próba AMESA) i nie wykazywała właściwości klastogennych w badaniu zarówno na mikrojąderkach myszy *in vivo*, jak i w badaniu aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach *in vitro*.

Gdy Xiapex podawano dożylnie co drugi dzień samcom i samicom szczurzym przed kohabitacją i w trakcie parzenia się i implantacji, nie zaobserwowano jego wpływu na cykl rujowy, transport jajowodowy, implantację i rozwój przedimplantacyjny i (lub) na libido lub dojrzewanie plemników w najądrach po podawaniu dawek dożylnych do 0,13 mg/dawkę (około 11 razy większą od dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu mg/m²). Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu leku na wczesny rozwój zarodkowy (co wskazuje na brak teratogenności) u szczurów. W badaniu tym nie obserwowano żadnych ogólnoustrojowych objawów toksycznych bez względu na wielkość dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Trometamol

Kwas solny 2,4% w/w (do ustalenia pH)

Rozpuszczalnik

Wapnia chlorek dwuwodny

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Zaleca się natychmiastowe użycie produktu leczniczego po jego sporządzeniu (rozpuszczeniu). Przed podaniem gotowy roztwór produktu leczniczego Xiapex można przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C-25°C) przez 1 godzinę lub w lodówce - w temperaturze 2°C - 8°C przez 4 godziny. Jeśli gotowy roztwór jest przechowywany w lodówce, musi być wystawiony w celu ogrzania do temperatury pokojowej (20°C-25°C) na około 15 minut przed użyciem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji (sporządzeniu) opisano w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek Xiapex jest pakowany w przezroczystą szklaną fiolkę (3 ml, szkło typu I) zamykaną korkiem gumowym, aluminiowym uszczelnieniem i odchylanym kapsłem polipropylenowym.

Rozpuszczalnik: 3 ml roztworu w przezroczystej szklanej fiolce (5 ml, szkło typu I) zamykanej korkiem gumowym, aluminiowym uszczelnieniem i odchylanym kapsłem polipropylenowym.

Jedno opakowanie zawiera 1 fiolkę proszku i 1 fiolkę rozpuszczalnika.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do użycia, podawania lub implantacji

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe informacje na temat zabiegu wstrzyknięcia i zabiegu wyprostowania palca przedstawiono w ulotce.

Instrukcja użycia i sporządzania produktu leczniczego do stosowania

Procedura sporządzenia - rekonstytucji produktu leczniczego

Jednodawkowa fiolka zawierająca Xiapex i jednodawkowa fiolkę zawierającą rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, muszą być przechowywane w lodówce. Przed użyciem fiolka zawierająca Xiapex i fiolka zawierająca rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, muszą być wyjęte z lodówki i pozostawione w temperaturze pokojowej na co najmniej 15 minut, lecz nie dłużej niż na 60 minut.

Należy zastosować następującą procedurę rozpuszczania leku, z zachowaniem warunków aseptycznych:

1. Sprawdzić, jaki staw będzie leczony (śródręczno-palczkowy czy międzypalczkowy bliższy), ponieważ objętość rozpuszczalnika konieczna do sporządzenia produktu leczniczego, zależy od rodzaju stawu (w przypadku stawu międzypalczkowego bliższego jest wstrzykiwana mniejsza objętość).
2. Usunąć odchylane, zabezpieczające kapsle plastikowe z obu fiolek i przetrzeć korek gumowy oraz otaczającą powierzchnię fiolki zawierającej Xiapex oraz fiolki zawierającej rozpuszczalnik jałowym alkoholem (nie należy stosować żadnych innych środków antyseptycznych).
3. Stosować wyłącznie rozpuszczalnik dołączony do opakowania; zawiera on wapń, który jest konieczny do zadziałania produktu leczniczego Xiapex. Pobrać jałową strzykawką z podziałką co 0,01 ml właściwą ilość rozpuszczalnika dołączonego do opakowania, tak aby podać:
 - 0,39 ml rozpuszczalnika w przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz w stawie śródręczno-palczkowym lub
 - 0,31 ml rozpuszczalnika w przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz w stawie międzypalczkowym bliższym
4. Wstrzyknąć powoli rozpuszczalnik na ścianki fiolki zawierającej liofilizowany proszek produktu leczniczego Xiapex. Nie odwracać fiolki ani nie wstrząsać roztworu. Powoli zakręcić roztworem, tak aby zapewnić rozpuszczenie całego liofilizowanego proszku. Wyjąć i wyrzucić strzykawkę i igłę, które wykorzystano do sporządzenia roztworu.
5. Obejrzeć roztwór przed podaniem pod kątem obecności zanieczyszczeń stałych i przebarwień. Gotowy roztwór produktu leczniczego Xiapex musi być przezroczysty. Jeśli roztwór zawiera cząstki, jest mętny lub zmienił kolor, nie należy go wstrzykiwać.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJICZYNNIEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12, 2870 Puurs
Belgium

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić że produkt leczniczy Xiapex będzie przepisywany/podawany przez lekarza przeszkolonego w prawidłowym podawaniu tego produktu i doświadczonego w diagnostyce i leczeniu choroby Dupuytren'a.

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu podmiot odpowiedzialny w uzgodnieniu z odpowiednimi władzami państw członkowskich, powinien wdrożyć program edukacyjny dla lekarzy w celu zapewnienia właściwego podawania leku, zmniejszenia ilości działań niepożądanych związanych z podaniem oraz aby poinformować o spodziewanym i potencjalnym ryzyku związanym z leczeniem.

Program edukacyjny dla lekarzy powinien zawierać następujące, kluczowe elementy:

- Techniki wstrzykiwania oraz częstość wstrzykiwania.
- Odpowiednią, różną objętość roztworów po rekonstytucji (sporządzeniu), w przypadku wstrzykiwania do stawów śródrečno-palczkowych oraz międzypalczkowych bliższych.
- Rozpoznanie oraz leczenie ciężkich reakcji ze strony układu immunologicznego, w tym reakcji anafilaktycznej.
- Informację dotyczącą ryzyka wystąpienia krwawienia u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi oraz u pacjentów będących w trakcie terapii przeciwzakrzepowej.
- Informację dotyczącą potencjalnego ryzyka wystąpienia reakcji krzyżowej z metaloproteinazami macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, ang. *Matrix Metallproteinases*), rozwoju zespołu mięśniowo-szkieletowego oraz zaostrzenie i (lub) wywołanie zaburzeń immunologicznych.
- Przypomnienie o konieczności raportowania działań niepożądanych, włączając błędy medyczne.
- Konieczność informowania pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z leczeniem oraz o konieczności skontaktowania się lekarzem.
- Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz Ulotkę dla pacjenta.

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji {wstawić odwołanie do wersji} przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 6 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków .

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Kartonik zawierający 1 fiolkę proszku i 1 fiolkę rozpuszczalnika****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XIAPEX 0,9 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

kolagenaza *clostridium histolyticum*

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka proszku zawiera 0,9 mg kolagenazy *clostridium histolyticum*

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: zawiera sacharozę, trometamol, kwas solny

Rozpuszczalnik: zawiera wapnia chlorek dwuwodny, sodu chlorek, wodę do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka proszku

1 fiolka rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem rozpuścić z użyciem właściwej objętości rozpuszczalnika.

Wyłącznie podanie doogniskowe.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Produkt leczniczy do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Ltd.
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiolki z proszkiem XIAPEX

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

XIAPEX 0,9 mg, proszek do wstrzykiwań

kolagenaza *clostridium histolyticum*

Podanie doogniskowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta fiolki z rozpuszczalnikiem stosowanym z preparatem XIAPEX

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu leczniczego XIAPEX

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xiapex 0,9 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kolagenaza *clostridium histolyticum*

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek ten może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Xiapex i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xiapex
3. Jak stosować lek Xiapex
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xiapex
6. Inne informacje

1. CO TO JEST XIAPEX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Xiapex jest stosowany w leczeniu przykurczu Dupuytrena u dorosłych pacjentów z wyczuwalnym pasmem włóknistym rozciągniętego dłoniowego. Przykurcz Dupuytrena jest chorobą powodującą zgięcie palca lub palców ku środkowi ręki. Zgięcie to nazywa się przykurczem i jest spowodowane przez nieprawidłowe powstawanie pod skórą pasma włóknistego zawierającego kolagen. U wielu osób przykurcz powoduje istotne trudności w wykonywaniu codziennych zajęć, takich jak prowadzenie samochodu, podawanie ręki innym osobom, uprawianie sportów, otwieranie słoików, pisanie na komputerze lub trzymanie przedmiotów.

Substancją czynną leku jest kolagenaza *clostridium histolyticum*, która jest naturalnie wytwarzana przez bakterię o nazwie *Clostridium histolyticum*. Xiapex jest wstrzykiwany przez lekarza do pasma włóknistego i rozkłada kolagen w paśmie włóknistym. W ten sposób pomaga on w usunięciu przyczyny przykurczu, po to żeby można było wyprostować palec lub palce.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XIAPEX

Kiedy nie stosować leku Xiapex

Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na kolagenazę *clostridium histolyticum* lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xiapex (w punkcie 6 „Inne informacje” podano wykaz składników leku).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xiapex

Lek może być wstrzykiwany wyłącznie w kolagenowe pasmo włókniste ręki przez lekarza. Lekarz będzie uważał, aby nie wstrzyknąć leku w ścięgna, nerwy lub naczynia krwionośne. Nieprawidłowe wstrzyknięcie w ścięgna, nerwy lub naczynia krwionośne może doprowadzić do krwawienia lub uszkodzenia, a nawet trwałego urazu tych struktur. Jeśli leczone pasmo włókniste jest przytwierdzone do skóry, istnieje zwiększone ryzyko rozejścia się lub pęknięcia tej skóry podczas zabiegu wyprostowania palca po wstrzyknięciu leku Xiapex.

Nie wykazano zwiększonego ryzyka ciężkich reakcji alergicznych oraz rozwoju zespołu mięśniowo-szkieletowego podczas wielokrotnego stosowania leku Xiapex. Jednakże nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych. Objawem zespołu mięśniowo-szkieletowego może być ból mięśni, sztywność barku, obrzęk ręki, zwłóknienie dłoni, pogrubienie lub guzki ścięgien. W przypadku wystąpienia tych objawów należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Doświadczenia z badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Xiapex są obecnie ograniczone do maksymalnie 3 wstrzyknięć na pasmo włókniste i maksymalnie 8 wstrzyknięć w pasma włókniste rąk ogółem. Chociaż dotychczas nie uzyskano danych wskazujących na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji alergicznych po wielokrotnym zastosowaniu leku Xiapex, istnieje możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych. Istnieje zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mięśniowo-szkieletowego po wielokrotnym stosowaniu leku Xiapex, chociaż zespołu tego nie obserwowano nigdy w trakcie badań klinicznych. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli zauważy u siebie którykolwiek z następujących objawów: bolesność stawu lub mięśni, sztywność barków, obrzęk ręki, pogrubienie skóry lub ścięgien i (lub) pojawienie się guzków w skórze lub ścięgnach.

Przed zastosowaniem leku należy powiedzieć lekarzowi:

- jeśli pacjent miał w przeszłości problemy z prawidłowym krzepnięciem krwi lub jeśli przyjmuje jakiekolwiek leki pomagające w zapewnieniu prawidłowego krzepnięcia krwi (zwane lekami przeciwzakrzepowymi)
- jeśli pacjent stosuje aktualnie jakiekolwiek leki przeciwzakrzepowe, nie może otrzymać leku Xiapex w ciągu 7 dni po zastosowaniu ostatniej dawki leku przeciwzakrzepowego. Wyjątkiem jest kwas acetylosalicylowy (substancja występująca w wielu lekach stosowanych w celu zahamowania krzepnięcia krwi) który można przyjmować w dawce do 150 mg na dobę.

Dzieci

Nie badano stosowania leku Xiapex u dzieci, w związku z tym nie zaleca się jego stosowania u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, w tym lekach wpływających na krzepnięcie krwi (zwanym lekami przeciwzakrzepowymi), pochodnych antrachinonu, niektórych antybiotyków (tetracykliny i antracykliny/antrachinolony) stosowanych w leczeniu zakażeń i lekach wydawanych bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Ze względu na brak doświadczeń ze stosowaniem leku Xiapex u kobiet w ciąży, nie zaleca się stosowania tego leku w okresie ciąży, leczenie należy odłożyć na okres po zakończeniu ciąży.

Xiapex można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Donoszono o występowaniu bezpośrednio po wstrzyknięciu leku Xiapex takich działań niepożądanych, jak obrzęk i ból (mogą one utrudniać posługiwanie się leczoną ręką), drętwienie, zmiany czucia, zawroty głowy a także bóle głowy. Należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn, do czasu, gdy będzie to bezpieczne lub zgodnie z zaleceniami lekarza.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Xiapex

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tj. jest zasadniczo „bezsodowy”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK XIAPEX

Wszystkie wstrzyknięcia leku Xiapex zostaną wykonywane przez lekarza.

Zalecana dawka leku wynosi 0,58 mg.

Całkowita objętość wstrzykiwanego roztworu zależy od leczonego stawu. Lekarz starannie wybierze okolicę, w której kolagenowe pasmo włókniste rozciągnięte dłoniowego jest najlepiej dostępne i wykona zastrzyk do tego pasma.

Po wstrzyknięciu leku lekarz umieści na ręce opatrunek. Pacjent musi ograniczyć ruszanie leczonym palcem przez jeden dzień, przy czym niekiedy palec sam się prostuje u niektórych pacjentów. Nie należy zginać ani prostować palców ręki, w którą wykonywano zastrzyk, zanim lekarz nie zaleci wykonywania tych ruchów. Nie należy podejmować prób samodzielnego rozerwania nastrzykniętego pasma włóknistego w jakimkolwiek momencie. Rękę, w którą wykonywano zastrzyk należy trzymać, jak najdłużej w gorze przez cały dzień po zabiegu wyprostowania palca.

Lekarz zaleci pacjentowi, aby w celu wykonania zabiegu wyprostowania palca, zgłosił się na kolejną wizytę następnego dnia po wstrzyknięciu leku. Po wyprostowaniu palca lekarz przekaze pacjentowi szynę do noszenia na palcu w nocy maksymalnie do 4 miesięcy.

Jeśli podczas wizyty kontrolnej u lekarza nadal nie będzie możliwości wyprostowania palca, może być konieczne dodatkowe wstrzyknięcie produktu Xiapex, który może być podany około 4 tygodnie po pierwszym. Zabiegi wstrzyknięcia i wyprostowania palca można stosować do 3 razy na każde pasmo włókniste w odstępach około 4-tygodniowych. Za każdym razem można leczyć tylko jedno pasmo włókniste. Jeśli choroba doprowadziła do kilku przykurczy, leczenie każdego pasma włóknistego należy podejmować kolejno, według ustaleń lekarza.

Należy zapytać lekarza, kiedy po zastosowaniu leku Xiapex pacjent będzie mógł rozpocząć wykonywanie zwykłych zajęć. Zaleca się unikanie intensywniejszych ruchów palcem do czasu uzyskania od lekarza informacji, że jest to dozwolone. Lekarz może zalecić pacjentowi wykonywanie serii zgień i wyprostów palca kilka razy na dobę przez kilka miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xiapex

Ponieważ lek jest podawany pacjentowi przez lekarza, istnieje bardzo niewielkie prawdopodobieństwo otrzymania nieprawidłowej dawki przez pacjenta. W mało prawdopodobnym wypadku, gdyby lekarz podał większą dawkę niż zalecana, może wystąpić zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” niniejszej ulotki.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Badania kliniczne dotyczące stosowanie leku Xiapex są obecnie ograniczone do 3 wstrzyknięć w pasmo włókniste oraz do 8 (wszystkich) wstrzyknięć do dłoni.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Xiapex może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów ciężkiej reakcji alergicznej, np. rozlanego zaczerwienienia lub wysypki, obrzęku, uczucia ścisnięcia w gardle lub trudności z oddychaniem. **Pacjent nie może otrzymać leku Xiapex**, jeśli wystąpiła u niego w przeszłości ciężka reakcja alergiczna na kolagenazę lub na którykolwiek z pozostałych składników leku.

Większość działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie badań klinicznych, miała charakter łagodny lub umiarkowany i były one ograniczone do leczonej ręki.

Po zastosowaniu leku Xiapex obserwowano poniższe działania niepożądane.

Działania niepożądane występujące bardzo często: u więcej niż 1 na 10 pacjentów:

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak krwawienie, ból, obrzęk, bolesność uciskowa i siniak,
- swędzenie ręki,
- uczucie bólu w obrębie ręki, nadgarstka lub kończyny górnej,
- obrzęk lub powiększenie węzłów chłonnych w pobliżu łokcia lub w pod pachą,
- obrzęk ręki lub kończyny górnej,

Działania niepożądane występujące często: u 1 do 10 na 100 pacjentów:

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból, uczucie ciepła, obrzęk, obecność pęcherza, zaczerwienienie skóry i (lub) wysypka skórna,
- rana skóry w miejscu wstrzyknięcia,
- bolesne węzły chłonne w pobliżu łokcia lub w pod pachą,
- obrzęk stawu i ból,
- uczucie pieczenia, częściowa utrata czucia, uczucie mrowienia lub drętwienia,
- zawroty głowy, bóle głowy, nudności,
- zwiększona potliwość,

Działania niepożądane występujące niezbyt często: u 1 do 10 na 1000 pacjentów:

- rozerwanie ścięgna, uraz więzadła,
- zmniejszenie liczby płytek krwi,
- obrzęk powieki,
- reakcja alergiczna,
- przewlekły ból,
- uczucie dyskomfortu, uraz, porażenie kończyny,
- drżenia,
- omdlenie,
- wymioty, biegunka, ból w górnej części brzucha,
- wysypka, wyprysk,
- sztywność, trzeszczenia w stawach,
- skurcz mięśni, osłabienie mięśni, sztywność lub uczucie dyskomfortu w obrębie struktur mięśniowo-szkieletowych,
- uczucie bólu w pachwinie, barku, ścianie klatki piersiowej lub szyi,
- obrzęk,
- gorączka, uogólniony ból, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, uczucie gorąca, złe samopoczucie, objawy grypopodobne,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące złuszczenie skóry, przebarwienia skóry, zakażenie, ból, naciągnięcie skóry, drętwienie, podrażnienie lub guzki, powstanie strupa, rany
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,
- pobudzenie ruchowe, dezorientacja, drażliwość, niepokój ruchowy, trudności ze snem,
- uczucie braku tchu, hiperwentylacja,

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ XIAPEX

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Lekarz nie może zastosować leku Xiapex po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na etykiecie fiołki po sformułowaniu „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Xiapex należy przechowywać w lodówce, w temperaturze 2 °C – 8 °C. Nie zamrażać.

Zaleca się natychmiastowe użycie leku po jego sporządzeniu (rozpuszczeniu). Przed użyciem gotowy roztwór leku Xiapex można przechowywać w temperaturze pokojowej (20 °C – 25 °C) przez 1 godzinę lub w lodówce, w temperaturze 2°C-8°C, przez 4 godziny. Jeśli gotowy roztwór jest przechowywany w lodówce, musi być wystawiony w celu ogrzania do temperatury pokojowej (20 °C – 25 °C) na około 15 minut przed użyciem.

Lekarz nie może zastosować leku Xiapex, jeśli gotowy do podania roztwór jest przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki. Roztwór musi być klarowny, bezbarwny, bez widocznych grudek, płatków lub cząstek.

Lekarz musi zachować ostrożność podczas przechowywania, przygotowywania i usuwania pozostałości leku Xiapex. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Xiapex

Substancją czynną leku jest kolagenaza *clostridium histolyticum*.

Każda fiołka leku Xiapex zawiera 0,9 mg kolagenazy *clostridium histolyticum*.

Inne składniki leku to sacharoza, trometamol i kwas solny.

Rozpuszczalnik zawiera wapnia chlorek dwuwodny, sodu chlorek i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Xiapex i co zawiera opakowanie

Xiapex jest dostępny w postaci białego proszku w przezroczystej fiołce ze szkła typu I o pojemności 3 ml z korkiem gumowym, aluminiowym uszczelnieniem i odchylanym kapsłem polipropylenowym.

Rozpuszczalnik używany do rozpuszczenia proszku ma postać przezroczystego płynu w przezroczystej fiołce ze szkła typu I o pojemności 5 ml, z korkiem gumowym, aluminiowym uszczelnieniem i odchylanym kapsłem polipropylenowym.

Xiapex jest dostępny w jednorazowym opakowaniu zawierającym 1 fiołkę z lekiem Xiapex w proszku i 1 fiołkę z 3 ml rozpuszczalnika.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania.

Wytwórca
Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgia.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: + 356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421-2-3355 5500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd,
Τηλ: +35722818087

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcja użycia i sporządzania leku do stosowania**1. Procedura sporządzenia - rekonstytucji leku**

Fiolka zawierająca 1 dawkę leku Xiapex i fiolka zawierająca 1 dawkę rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, muszą być przechowywane w lodówce. Przed użyciem fiolka zawierająca Xiapex i fiolka zawierająca rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, muszą być wyjęte z lodówki i pozostawione w temperaturze pokojowej na co najmniej 15 minut, jednakże nie dłużej niż na 60 minut.

Należy zastosować następującą procedurę rozpuszczania leku, z zachowaniem warunków aseptycznych:

1. Sprawdzić, jaki staw będzie leczony (śródręczno-palczkowy czy międzypalczkowy bliższy), ponieważ objętość rozpuszczalnika konieczna do sporządzenia leku, zależy od rodzaju stawu (w przypadku stawu międzypalczkowego bliższego jest wstrzykiwana mniejsza objętość).
2. Usunąć odchylane, zabezpieczające kapsle plastikowe z obu fiolek i przetrzeć wacikiem nasączonym jałowym alkoholem korek gumowy oraz otaczającą powierzchnię fiolki zawierającej Xiapex i fiolki zawierającej rozpuszczalnik (nie należy stosować żadnych innych środków antyseptycznych).
3. Stosować wyłącznie rozpuszczalnik dołączony do opakowania leku; zawiera on wapń, który jest konieczny do zadziałania leku Xiapex. Pobrać jałową strzykawką z podziałką co 0,01 ml **właściwą ilość rozpuszczalnika** dołączonego do opakowania, tak aby podać:
 - **0,39 ml rozpuszczalnika w przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz stawu śródręczno-palczkowego lub**
 - **0,31 ml rozpuszczalnika w przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz stawu międzypalczkowego bliższego**
4. Wstrzyknąć powoli rozpuszczalnik na ścianki fiolki zawierającej liofilizowany proszek leku Xiapex. Nie odwracać fiolki ani nie wstrząsać roztworu. Powoli zakręcić roztworem, tak aby zapewnić rozpuszczenie całego liofilizowanego proszku. Wyjąć i wyrzucić strzykawkę i igłę, które wykorzystano do sporządzenia roztworu.

5. Obejrzeć roztwór przed podaniem pod kątem obecności zanieczyszczeń stałych i przebarwień. Gotowy roztwór leku Xiapex musi być przezroczysty. Jeśli roztwór zawiera cząstki, jest mętny lub zmienił kolor, nie należy go wstrzykiwać.
6. **Gotowy do podania roztwór leku Xiapex można przechowywać przed podaniem w temperaturze pokojowej (20 °C – 25 °C) przez 1 godzinę lub w lodówce, w temperaturze 2 °C – 8 °C, przez 4 godziny. Jeśli gotowy roztwór jest przechowywany w lodówce, należy wystawić go do ogrzania do temperatury pokojowej (20°C-25°C) na około 15 minut przed użyciem.**

2. Zabieg wstrzyknięcia leku

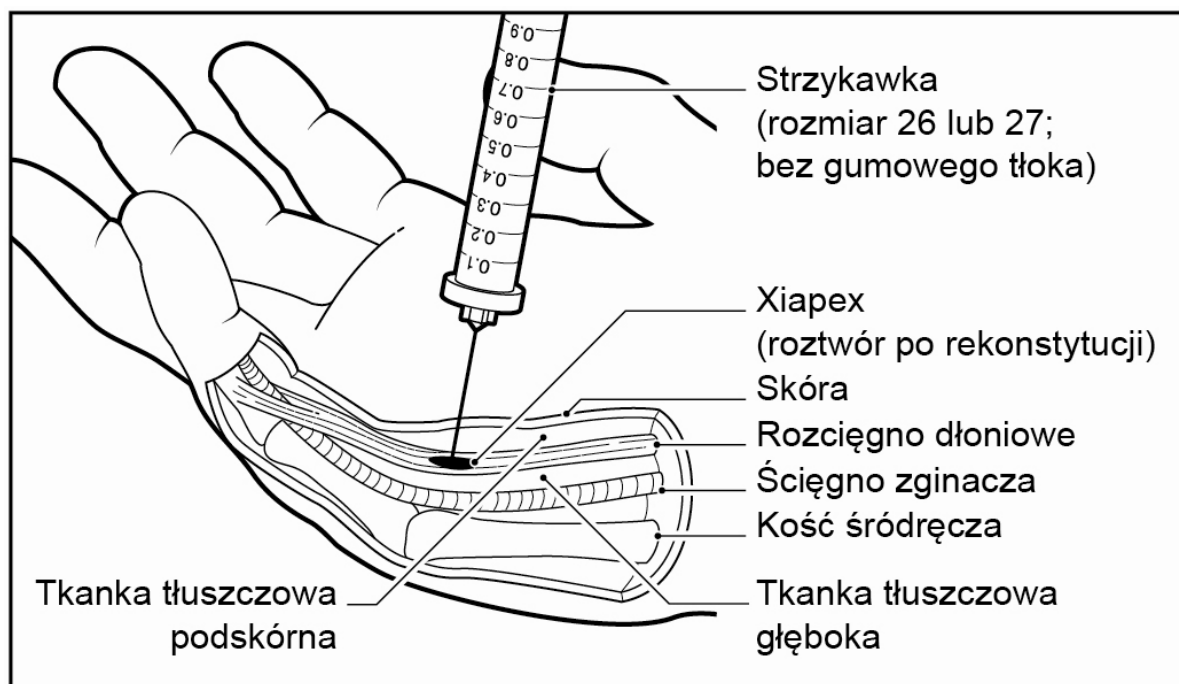
Nie zaleca się podawania miejscowego środka znieczulającego przed wstrzyknięciem leku Xiapex, ponieważ może on wpływać na właściwy wybór miejsca wstrzyknięcia leku.

1. Ponownie sprawdzić, w które pasmo włókniste będzie wstrzykiwany lek. Miejsce wybrane do wykonania wstrzyknięć musi być okolicą, w której powodujące przykurcz pasmo włókniste jest maksymalnie oddzielone od leżących pod nim ścięgien zginaczy, a skóra nie przylega ściśle do pasma włóknistego.
2. Przygotować (przetrzeć) skórę środkiem antyseptycznym i poczekać na jej wyschnięcie.
3. Za pomocą jałowej strzykawki bez nasadki z podziałką co 0,01 ml z osadzoną na stałe igłą rozmiaru 26 lub 27, o długości 12 lub 13 mm (niedołączonej do opakowania) pobrać właściwą **objętość gotowego roztworu leku**, tak aby podać dawkę 0,58 mg leku Xiapex wymaganą do podania we wstrzyknięciu:
 - **0,25 ml rozpuszczonego leku Xiapex w przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz w stawie śródrečno-paliczkowym lub**
 - **0,20 ml rozpuszczonego leku Xiapex w przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz w stawie międzypaliczkowym bliższym.**
4. Zachować ostrożność w przypadku pasm włóknistych w pobliżu okolicy bruzdy zgięciowej stawu międzypaliczkowego bliższego. W przypadku wstrzyknięcia do pasma włóknistego powodującego przykurcz w stawie międzypaliczkowym bliższym piątego (małego) palca, należy wykonać go jak najbliżej bruzdy dłoniowo-palcowej i nie należy wprowadzać igły na głębokość większą niż 2 do 3 mm. W przypadku stawów międzypaliczkowych bliższych nie należy wykonywać wstrzyknięcie dalej niż 4 mm dystalnie od bruzdy dłoniowo-palcowej.
5. Ręką niedominującą należy przytrzymywać poddawaną leczeniu rękę pacjenta, naciągając równocześnie pasmo włókniste. Ręką dominującą wprowadzić igłę w pasmo włókniste, starając się, aby igła pozostała w jego obrębie. Koniec igły nie powinien całkowicie wyjść przez pasmo włókniste na drugą stronę, aby zminimalizować możliwość wstrzyknięcia leku Xiapex w inne tkanki niż pasmo włókniste. Jeśli po wprowadzeniu igły będzie istniało podejrzenie, że znajduje się ona w ścięgnię zginacza, należy lekko poruszyć biernie stawem międzypaliczkowym dalszym. W przypadku podejrzenia wkłucia igły w ścięgno lub odczuwania parestezji przez pacjenta należy wycofać igłę i ponownie wprowadzić ją w pasmo włókniste. Jeśli igła znajdzie się we właściwym miejscu, będzie wyczuwalny pewien opór w trakcie zabiegu wykonywania wstrzyknięcia. Technikę wstrzyknięć zilustrowano na rycinie 1 poniżej.
6. Po potwierdzeniu właściwego wkłucia igły w pasmo włókniste wstrzyknąć około jednej trzeciej dawki.

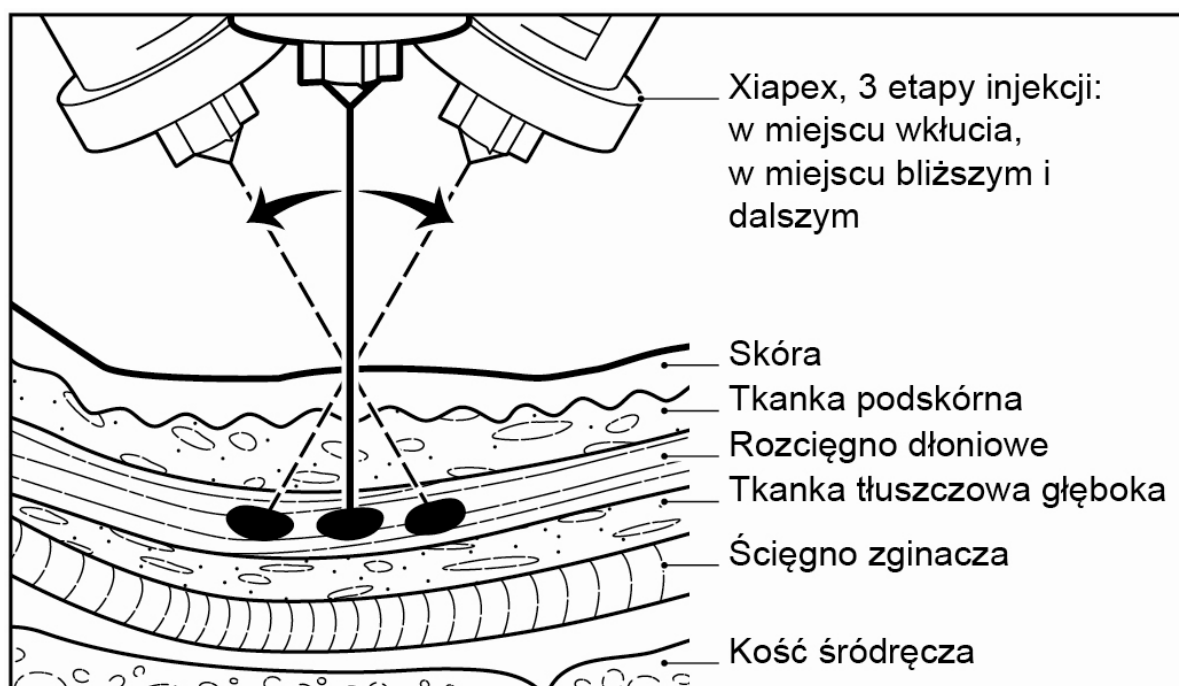
7. Następnie, trzymając przez cały czas igłę pod skórą, wycofać koniec igły z pasma włóknistego i wkuć go w nieco bardziej dystalne miejsce (w odległości około 2-3 mm) od początkowego miejsca wstrzyknięcia w obrębie pasma włóknistego i wstrzyknąć kolejną jedną trzecią dawki.
8. Ponownie, trzymając przez cały czas igłę pod skórą, wycofać koniec igły z pasma włóknistego i wkuć go po raz trzeci, bliżej w stosunku do początkowego wstrzyknięcia (w odległości około 2-3 mm) i wstrzyknąć ostatnią część dawki w pasmo włókniste (patrz rycina 2).

Ryciny 1 i 2 mają wyłącznie znaczenie poglądowe i nie odwzorowują precyzyjnie lokalizacji struktur anatomicznych u rzeczywistych pacjentów.

Rycina 1: Zobrazowanie techniki wstrzykiwania leku.



Rycina 2: Trzyetapowe wstrzyknięcie leku Xiapex w pasmo włókniste.



9. Owinąć lezoną rękę pacjenta miękkim, grubym opatrunkiem gazowym.
10. Należy usunąć niewykorzystaną część przygotowanego roztworu i rozpuszczalnika po wykonaniu wstrzyknięcia. Nie przechowywać, nie łączyć zawartości i nie używać jakichkolwiek fiolek zawierających niewykorzystany, gotowy roztwór lub rozpuszczalnik.
11. Pacjentom należy zalecić, aby:
 - nie zginali i nie prostowali palców ręki, w którą wykonywano wstrzyknięcie, aby zmniejszyć wynaczynienia leku Xiapex poza pasmo włókniste do zakończenia zabiegu prostowania palca
 - nie próbowali w jakimkolwiek momencie rozrywać nastrzykiwanego pasma włóknistego w próbach samodzielnych manipulacji
 - trzymali rękę, w którą wykonywano wstrzyknięcie, jak najdłużej w górze przez cały dzień po zabiegu prostowania palca
 - bezzwłocznie skontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów zakażenia (np. gorączki, dreszczy, zwiększonego zaczerwienienia lub obrzęku) bądź też trudności ze zginaniem palca po ustąpieniu obrzęku (objawy zerwania ścięgna)
 - zgłosili się na wizytę do lekarza następnego dnia w celu zbadania ręki, w którą wykonywano wstrzyknięcie, i ewentualnego wykonania zabiegu wyprostowania palca, aby doprowadzić do rozerwania pasma włóknistego.

3. Zabieg wyprostowania palca

1. Podczas wizyty kontrolnej w następnym dniu po wykonaniu wstrzyknięcia ustalić, czy przykurcz ustąpił. Jeśli przykurcz powodowany przez pasmo włókniste utrzymuje się, należy wykonać zabieg biernego wyprostowania palca, stanowiący próbę rozerwania pasma włóknistego.
2. W trakcie zabiegu wyprostowania palca można w razie potrzeby zastosować miejscowe leki znieczulające.
3. Podczas utrzymywania nadgarstka przez pacjenta w zgiętej pozycji wywrzeć umiarkowany ucisk rozciągający nastrzyknięte pasmo włókniste poprzez rozprostowanie palca przez około 10–20 sekund. W przypadku pasm włóknistych powodujących przykurcz w stawie międzypaliczkowym bliższym wykonać zabieg wyprostowania palca, gdy staw śródrečno-paliczkowy pozostaje w zgiętej pozycji.
4. Jeśli pierwszy zabieg wyprostowania palca nie doprowadzi do rozerwania pasma włóknistego, można podjąć drugą i trzecią próbę takiego zabiegu, w odstępach 5–10 minut. Nie zaleca się wykonania więcej niż 3 prób rozerwania pasma włóknistego.
5. Jeśli nie uda się zerwać pasma włóknistego po 3 próbach wyprostowania palca, można zaplanować kolejną wizytę po upływie około 4 tygodni po wstrzyknięciu. Jeśli podczas tej kolejnej wizyty będzie się utrzymywało przykurczone pasmo włókniste, można wykonać dodatkowe wstrzyknięcie leku i dodatkowy zabieg wyprostowania palca.
6. Po zabiegu wyprostowania palca lub palców oraz po przekazaniu pacjentowi szyny (maksymalnie prostującej lezony staw) należy go poinstruować, aby:
 - nie wykonywał intensywnych prac lezoną ręką do chwili otrzymania informacji, że może już je wykonywać
 - nosił szynę na noc przez maksymalnie 4 miesiące
 - wykonywał serię ćwiczeń polegających na zginaniu i prostowaniu palca kilka razy na dobę przez kilka miesięcy.