

Edukační materiály

Xiapex

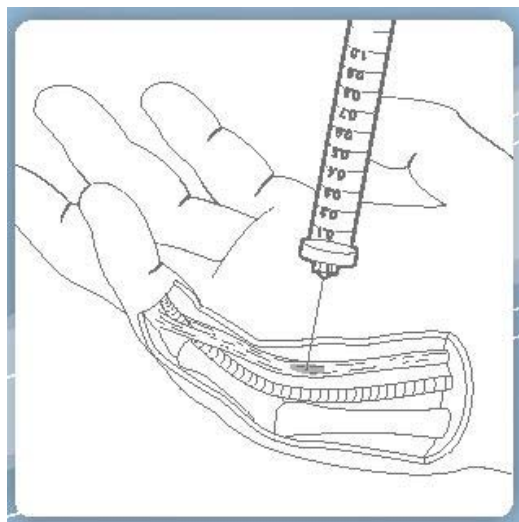
Kolagenáza clostridium histolyticum

ŠKOLICÍ BROŽURA K INJEKCI

ŠKOLICÍ BROŽURA K INJEKCI
DUPUYTRENOVA KONTRAKTURA

NÁSLEDUJÍCÍ ŠKOLICÍ BROŽURA JE NAVRŽENA TAK, ABY ZAJISTILA VHODNOU LÉČBU PACIENTŮ S DUPUYTRENOVOU KONTRAKTUROU POMOCÍ PŘÍPRAVKU XIAPEX

Před předepsáním a podáním přípravku prostudujte Souhrn údajů o přípravku.



**NÁSLEDUJÍCÍ ŠKOLICÍ BROŽURA JE NAVRŽENA
TAK, ABY ZAJISTILA VHODNOU LÉČBU PACIENTŮ
S DUPUYTRENOVOU KONTRAKTUROU POMOCÍ PŘÍPRAVKU
XIAPEX**

Dupuytrenova kontraktura a anatomie ruky

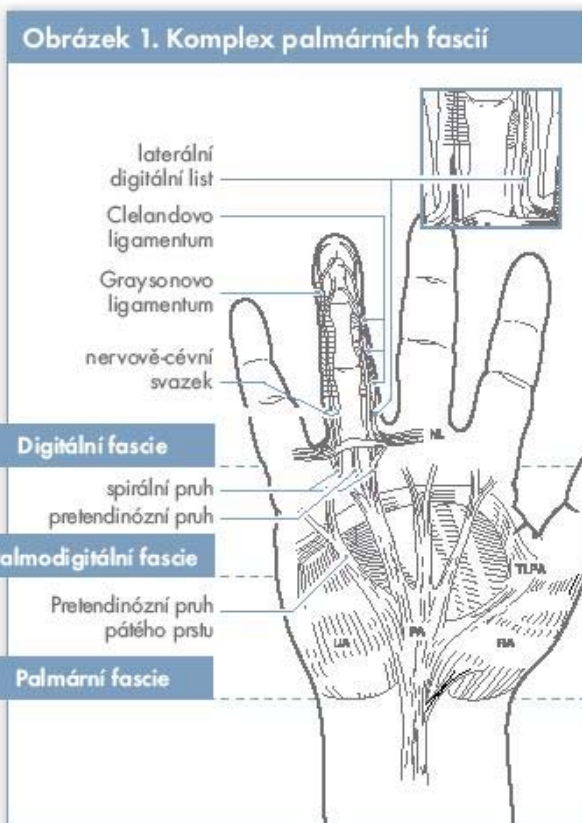
Dupuytrenova kontraktura je pomalu progredující onemocnění pojivové tkáně postihující palmární fascie ruky. Může vést ke flekčním kontrakturám prstů a následně k významnému funkčnímu poškození a omezení.

V počátečním proliferačním stádiu onemocnění se fibroblasty mění v myofibroblasty, což je doprovázeno depozicí kolagenu a tvorbou uzlů. V následném involučním stádiu se myofibroblasty seřadí podél linií tahu. Uzly se ztlušují, vytvářejí se pruhy a začínají vznikat kontraktury. V konečném reziduálním stádiu dojde k vymizení myofibroblastů, které na svém místě zanechávají tlusté kolagenní pruhy a progresivní kontraktury.

Dupuytrenovou kontrakturou jsou nejčastěji postiženy metakarpofalangeální (MP) a proximální interfalangeální (PIP) klouby, přičemž kontraktura se nejčastěji objevuje na čtvrtém a pátém prstu. Postižení prvního a druhého prstu není výjimečné, bývá ale mírnější. Nemoc je často bilaterální a může postihnout více prstů.

Přehled anatomie ruky^{1,2,3,4}

Centrem působení Dupuytrenovy kontraktury je komplex palmárních fascií. Skládá se z pěti anatomických komponent: radiální (thenarová) aponeuróza (RA), ulnární (hypothenarová) aponeuróza (UA), palmární (centrální) aponeuróza (PA), palmodigitální fascie a digitální fascie (obrázek 1).



Palmární aponeuróza se skládá ze tří typů vláken: longitudinálních vláken, transverzálních vláken a vertikálních neboli superficiálních vláken.

Vertikální vlákna probíhají obloukovitě ke kůži a u hlaviček metakarpů vytvářejí distální palmární rýhu. Kožní vtaženiny, které často pozorujeme u Dupuytrenovy kontraktury, vznikají díky pevnému zakotvení těchto vertikálních vláken do kůže. Longitudinální vlákna vytvářejí struktury nazývané snopce - fascikuly (výraz „snopce“, v anglosaské literatuře „bands“, se používá pro normální fascii, patologicky ztlustělé snopce se označují jako „pruhy“, neboli „cords“). V češtině však tato terminologie není zcela jednotná a výraz „pruhy“ se používá i pro normální fascii.

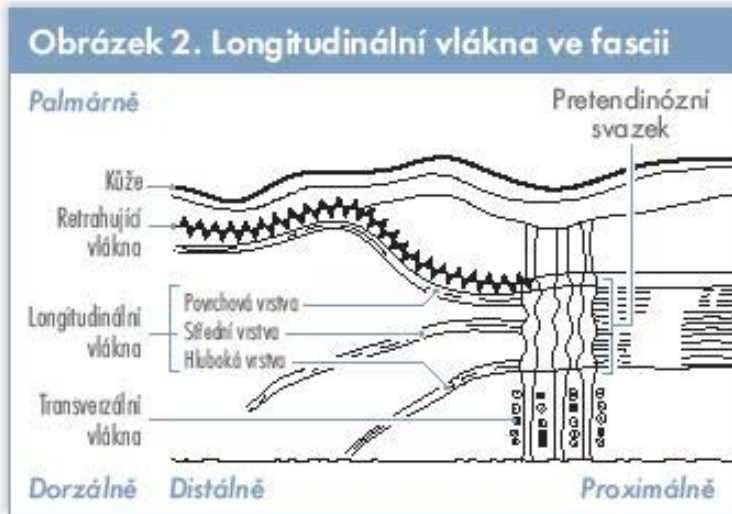
Palmární fascie

Longitudinální vlákna se vějířovitě rozbíhají a v úrovni hlaviček metakarpů se rozdělují do čtyř pretendinózních snopců (fasciculi praetendinosi), které vedou na druhý, třetí, čtvrtý a pátý prst. Další kratší pretendinózní snopec se upíná na první prst, tento snopec je ale slabý a není vždy přítomen. Pretendinózní longitudinální vlákna končí u hlaviček metakarpů (v palmodigitální fascii) a rozdělují se do tří vrstev (obrázek 2). Hluboká vrstva přechází dorzálně a téměř vertikálně. Povrchová vrstva se upíná do kůže v místě palmární digitální rýhy (rýha na bázi prstu na palmární straně ruky).

Digitální fascie

Střední vrstva pretendinózních longitudinálních vláken se rozděluje do dvou snopců přecházejících na každou stranu flexorových šlach. Ty pokračují distálně a dorzálně pod ligamentum metacarpale transversum superficiale, neboli starším názvem ligamentum

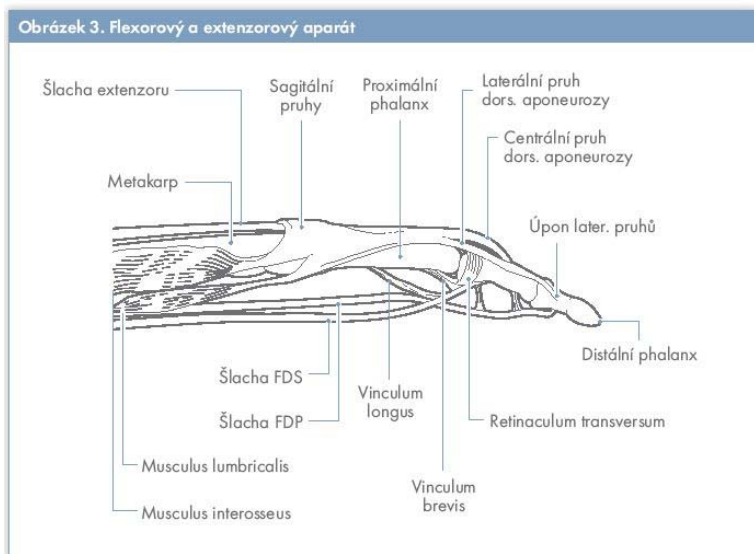
natatorium (obrázek 1). Vlákna rotují o 90 stupňů a distálně od ligamentum natatorium (natatory ligament, NL) se vnořují a pokračují jako laterální digitální listy.



Tyto listy se nacházejí laterálně od nervově-cévního svazku. Z laterálních digitálních listů vybíhají vlákna na každou stranu nervově-cévního svazku, na palmární stranu (Graysonovo ligamentum) a na dorzální stranu (Clelandovo ligamentum). Je důležité si uvědomit, že nervově-cévní svazek leží hluboko pod palmární fascií, ale směrem k prstům se dostává více povrchově.

Flexory prstů

Základními flexory prstů jsou musculus flexor digitorum profundus (FDP) a musculus flexor digitorum superficialis (FDS) a jejich šlachy (obrázek 3). V úrovni MP kloubu vstupuje šlacha FDS do flexorové pochvy spolu se šlachou FDP. V okamžiku vstupu do pochvy se začíná šlacha FDS zplošťovat. V proximální třetině proximální falangy se rozděljuje, obchází šlachu FDP a pokračuje dorzálně ke svému úponu na palmární straně báze střední falangy. Od úrovně PIP kloubu probíhá šlacha FDP palmárně od šlachy FDS a pokračuje distálně po úroveň distálního interfalangeálního kloubu (DIP). Tam se tvoří široký úpon na bázi proximální palmární třetiny distální falangy.



Patoanatomie Dupuytrenovy kontraktury^{1,2,3}

U Dupuytrenovy kontraktury se normální svazky mění v ztluštělé pruhy, které se zkracují a vedou ke kontrakturám v MP, PIP a někdy i v DIP kloubech. Kromě tvorby kontraktur mohou některé pruhy dislokovat nervově-cévní svazky, čímž vzniká riziko poškození těchto struktur při operativních zákrocích a při perkutánní fasciotomii jehlou. Kontrakce povrchové vrstvy pretendinózního pruhu, jenž se upíná do kůže, vede ve dlaní mezi distální palmární rýhou a palmo-digitální rýhou ke vzniku kožních vtaženin.



Druhy pruhů

Ačkoliv je pozorována variabilita, rozlišuje se několik hlavních druhů pruhů: **pretendinózní pruh**, **natatorní pruh**, **spirální pruh**, **centrální pruh** a **laterální pruh** (Obrázky 4 a 5).

Pretendinózní pruh který nalézáme u Dupuytrenovy kontraktury nejčastěji, vzniká z pretendinózního svazku. Typicky způsobuje MP kontraktury.

Natatorní pruh vzniká z ligamentum metacarpale transversum superficiale, neboli starším názvem ligamentum natatorium, a může vytvářet kontraktury 2., 3. a 4. meziprstního prostoru, což omezuje abdukci.

Spirální pruh se může vyvinout z pretendinózního svazku, laterálního digitálního listu a Graysonova ligamenta. Vede ke kontrakturám MP a PIP kloubů obvykle na pátém, ale také na jiných prstech. Ve dlaní je **spirální pruh** oproti nervově-cévnímu svazku uložen více povrchově. Na prstu se v počátečních stádiích Dupuytrenovy kontraktury spirálovitě obtáčí kolem nervově-cévního svazku, jak se ale fascie ztlušťuje a kontrahuje, pruh se vyrovnává. To vede k dislokaci svazku z původní pozice směrem ke střední čáře prstu (přičemž svazek se v této chvíli obtáčí kolem pruhu). Čím výraznější je kontraktura **spirálního pruhu**, tím více jsou

nervově-cévní struktury dislokovány povrchově a ke střední čáře, což zvyšuje riziko, že dojde k jejich poškození při chirurgickém zákroku nebo perkutánní fasciotomii jehlou. Ačkoliv je výskyt nižší, je třeba uvážit i možnost vzniku tzv. „spirálního nervu“. V některých případech mohou spirální pruhy, zejména pruhy vznikající hluboko ve dlani, zesponovat nervově-cévní svazek nebo pouze nerv (protože se dělí více proximálně než doprovázející tepna) a dislokovat ho proximálně a směrem ke střední čáře. To se může někdy projevit kruhovým okrskem houbovitě měkké „přebytečné kůže“ v dlani na libovolné straně pruhu v úrovni MP kloubu. Podobný jev byl pozorován i u axiálních digitopalmárních pruhů (tj. centrálních pruhů). Toto je taktéž důležité rozpoznat před jakýmkoliv operačním zákrokem.

Centrální pruh nemá obvykle žádný fasciální prekurzor a je obvykle pouze prodloužením pretendinózního pruhu na prsty. Objevuje se ve střední čáře a upíná se do pochvy flexorových šlach poblíž PIP kloubu. Obvykle nezpůsobuje dislokaci nervově-cévního svazku.

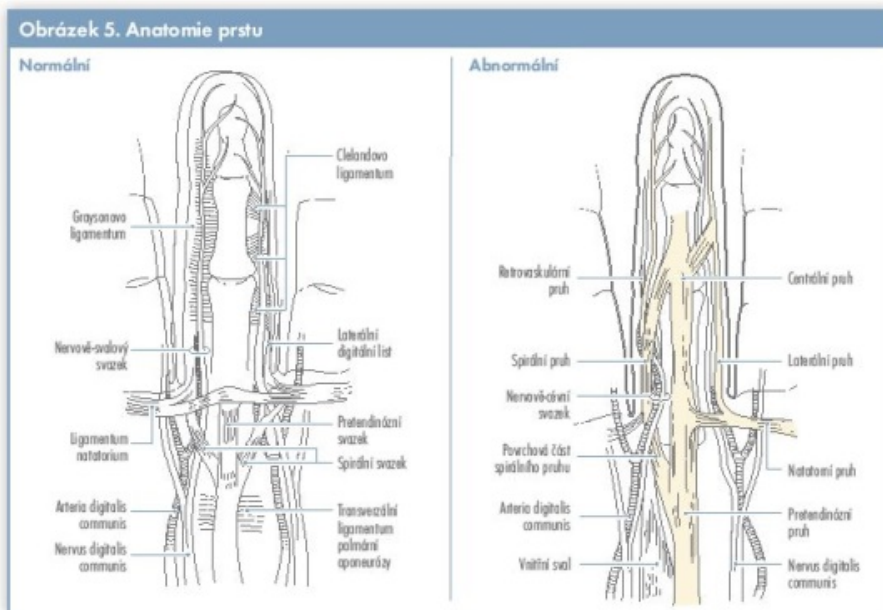
Laterální pruhy vznikají z laterálního digitálního listu a upínají se do kůže nebo pochvy flexorových šlach poblíž Graysonova ligamenta. Tyto pruhy vedou ke kontrakturám PIP kloubů a někdy ke kontrakturám DIP kloubů. Kvůli svému objemu mohou laterální pruhy dislokovat nervově-cévní svazek směrem ke střední čáře. Rovněž se mohou objevit jiné druhy pruhů.

Pruh musculus abductor digiti minimi, neboli **izolovaný digitální pruh**, vzniká na pátém prstu od svalu musculus abductor digiti minimi. Probíhá povrchově od nervově-cévního svazku, ale příležitostně ho může zachytit a dislokovat.

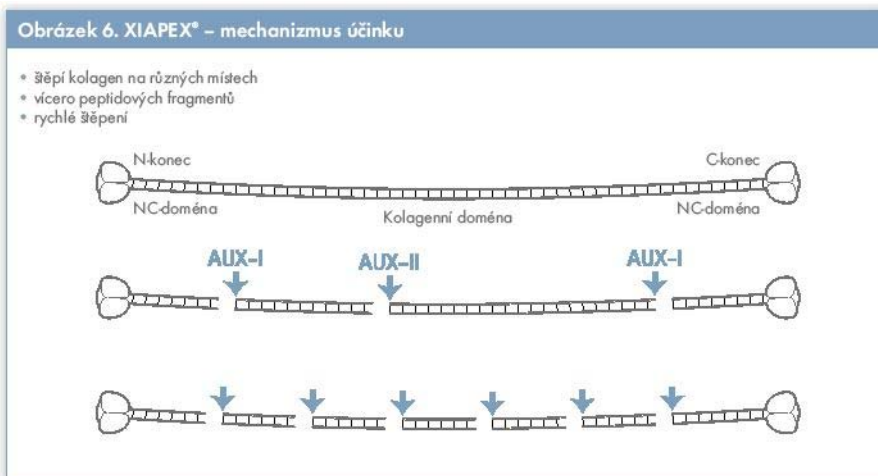
Zřídka se mohou manifestovat **retrovaskulární pruhy**, které nejsou dobře definované, a předpokládá se, že vznikají z retrovaskulárních snopců nacházejících se hluboko pod nervově-cévním svazkem. Nezpůsobují kontraktury PIP kloubů.

Komisurální pruhy se mohou vytvořit na prvním prstu z distálního komisarálního ligamenta (radiální prodloužení natatorního ligamenta) a z proximálních komisarálních ligament (radiální prodloužení transverzálního ligamenta palmární aponeurózy). Oba tyto pruhy způsobují kontrakturu prvního meziprstního prostoru. **Pretendinózní pruh** na prvním prstu není běžný, ale pokud vznikne, způsobuje flekční deformitu MP kloubu prvního prstu. Rozdíly mezi normální a abnormální anatomii prstu jsou zobrazeny níže (obrázek 5). Tyto náčrtky ukazují patologické změny, které se objevují při rozvoji Dupuytrenovy kontraktury na prstu.

Všechny náčrtky z této části byly překresleny podle referencí 1–4.



XIAPEX (kolagenáza clostridium histolyticum) byl vyvinut jako cílená terapie pro léčbu pacientů s Dupuytrenovou kontrakturou, která se projevuje hmatatelným pruhem. XIAPEX obsahuje dvě různé kolagenázy izolované a purifikované z bakterie *Clostridium histolyticum*. Farmakologickým účinkem je selektivní lýza kolagenu v místě injekce (tedy v místě Dupuytrenova pruhu). Jeho terapeutická aktivita je tedy lokalizovaná, a proto na účinek nevyžaduje systémovou expozici. Dvě kolagenázy se vzájemně doplňují, štěpí řetězce kolagenu a rozvolňují patologické kolagenové pruhy, které kontrakturu způsobují. AUX-I (kolagenáza I. třídy) štěpí terminální části řetězce kolagenu a AUX-II (kolagenáza II. třídy) štěpí vnitřní segment tohoto řetězce (obrázek 6). Dupuytrenovy pruhy sestávají převážně z kolagenu typu I a III, což jsou substráty jak pro AUX-I, tak i AUX-II. Protože jiné měkké tkáně ruky, včetně vazů a šlach, jsou taktéž citlivé k působení těchto kolagenáz, je důležité, aby odpovědný lékař pochopil mechanismus účinku a vhodný způsob aplikace přípravku XIAPEX. Je důležité zmínit, že podpůrné struktury nervů, arterií a vén obsahují hlavně kolagen typu IV, který je k působení přípravku XIAPEX rezistentní.⁵



Tato brožura obsahuje informace nezbytné pro:

- přípravu roztoku na injekci,
- injekci přípravku XIAPEX do pruhu ležícího nad postiženým MP nebo PIP kloubem,

- provedení extenze prstu za účelem přerušení pruhu,
- poskytnutí vhodné péče pacientům léčeným přípravkem XIAPEX.

XIAPEX smí podávat pouze lékař vhodně poučený o správné aplikaci přípravku a zkušený v diagnostice a léčbě Dupuytrenovy kontraktury.

Informace pro pacienta před aplikací

Před aplikací přípravku XIAPEX je důležité ujistit se, že pacient jasně chápe následující informace.

Postup výkonu a očekávaný výsledek léčby

Léčba přípravkem XIAPEX sestává z injekce a následné extenze prstu (1 den po aplikaci) za účelem přerušení patologického pruhu. V některých případech je možné dosáhnout uspokojivého výsledku již po jedné injekci. V jiných případech je potřeba další aplikace. Do stejného pruhu, pokud nedošlo k jeho ruptuře, se smějí aplikovat maximálně 3 injekce ve 4 týdenních intervalech. Je důležité poznamenat, že navzdory úspěšnému rozvolnění léčeného pruhu může dojít k rekurenci kontraktury.

Upozornění pro pacienty současně užívající jinou medikaci

Je třeba dbát zvláštní opatrnosti při použití přípravku XIAPEX u pacientů s poruchou srážení krve nebo pacientů užívajících antikoagulační léčbu. Použití přípravku XIAPEX se nedoporučuje u pacientů, kteří užili antikoagulantia (s výjimkou acetylsalicylové kyseliny v denní dávce do 150 mg) během předcházejících 7 dní před plánovanou aplikací injekce. Je třeba dbát zvláštní opatrnosti při podávání přípravku XIAPEX pacientům se současnou léčbou fluorchinolonovými antibiotiky. Léčba přípravkem XIAPEX se nedoporučuje u pacientů, kteří užili tetracyklinová antibiotika později než 14 dní před plánovanou injekcí.

Upozornění při graviditě

Pacientky by měly být upozorněny, že použití přípravku XIAPEX se nedoporučuje v těhotenství, a že by měla být léčba odložena na období po těhotenství.

Kontraindikace

XIAPEX je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na kolagenázu nebo jakoukoliv jinou složku přípravku.

Nežádoucí reakce spojené s léčbou

Po injekci a/nebo extenzi prstu se mohou objevit lokální nežádoucí reakce. Nejčastějšími reakcemi je lokální otok, tvorba modřin a bolest kolem oblasti vpichu na ošetřené ruce. Většina těchto reakcí ustoupí do dvou týdnů po injekci. Vznik těchto lokálních reakcí je očekávaný a nemusí nutně znamenat neúspěšný zákrok nebo trvalé poškození ruky.

Vážné nežádoucí reakce spojené s léčbou

Mohou se rovněž, ač zřídka, objevit vážné vedlejší účinky jako poškození šlachy, ruptura šlachy anebo poškození vazů. Pacienti by měli být poučeni, aby okamžitě vyhledali svého lékaře v případě prokázané infekce nebo příznaků ruptury šlachy.

Možná rizika

Po injekci přípravku XIAPEX se může objevit vážná alergická reakce, proto by měl být pacient před opuštěním zdravotnického zařízení pozorován po dobu 30 minut v zájmu sledování jakýchkoliv známek a symptomů vážné alergické reakce, tj. rozsáhlejší zčervenání nebo vyrážka, otok, zúžení hrdla anebo ztížené dýchání. Pacienti by měli být poučeni, aby při výskytu jakýchkoliv podobných známek a symptomů okamžitě kontaktovali lékaře. Rovněž existuje teoretické riziko zkřížené reaktivity s endogenními metaloproteinázami lidské matrix (MMPs) (včetně rozvoje muskuloskeletálního syndromu a rozvoje nebo exacerbace autoimunitních onemocnění). Doposud však nebyly pozorovány žádné klinické důkazy. Více informací o bezpečnosti najdete v poslední části brožury.

Je nutné informovat pacienta o možnosti hlášení nežádoucích účinků:

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.olecich.cz/hlaseni-pro-sukl/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Xiapex je biologický léčivý přípravek, na hlášení je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Tato informace může být také hlášena společnosti Swedish Orphan Biovitrum Drug Information Center: medical.info@sobi.com.

Příprava před aplikací

Dávkování

Určená dávka v jedné injekci představuje 0,58 mg přípravku XIAPEX.

XIAPEX může být najednou aplikován pouze do jednoho pruhu. V případě potřeby terapie dalších pruhů je nutné zachovat mezi aplikacemi odstup 30 dní.

XIAPEX musí být před použitím rekonstituován při zachování zásad aseptiky. Před rekonstitucí zkontrolujte expiraci a ujistěte se, že je balení v době použitelnosti. Je důležité si uvědomit, že XIAPEX musí být rekonstituován s použitím různého množství diluentu v závislosti na tom, zdali se bude podávat do pruhu kontrahujícího MP nebo PIP kloub.

Rekonstituce

XIAPEX je dodáván ve skleněných lahvičkách na jedno použití, které obsahují 0,9 mg sterilního lyofilizovaného prášku na rekonstituci (obrázek 7). Každá lahvička přípravku XIAPEX musí být rekonstituována pomocí sterilního diluentu, který je součástí balení. Diluent obsahuje 2 mm chloridu vápenatého v 0,9 % roztoku chloridu sodného (0,03 % chloridu vápenatého v 0,9% roztoku chloridu sodného). Balení obsahující XIAPEX a diluent uchovávejte v lednici při teplotách od 2 °C do 8 °C. Před rekonstitucí vyjměte lahvičky z lednice a nechte je odstát při pokojové teplotě (20 - 25 °C) alespoň 15 minut, ne však déle než 60 minut. Poté pokračujte rekonstitucí tak, jak je popsána na další straně (obrázek 8).

Rekonstituovaný roztok přípravku XIAPEX musí být průhledný a čistý. Před injekcí roztok prohlédněte a všimněte si, jestli neobsahuje nerozpuštěné částičky a nejeví změny barvy. Pokud je roztok zakalený, NEPOUŽÍVEJTE HO.

Rekonstituovaný XIAPEX můžete před upotřebením uchovávat při pokojové teplotě (20 - 25 °C) po dobu maximálně jedné hodiny anebo v lednici při teplotě od 2 °C do 8 °C po dobu až čtyř hodin. Po uskladnění v lednici musíte roztok před použitím nechat odstát při pokojové teplotě po dobu asi 15 minut.

Před rekonstitucí přípravku XIAPEX se ujistěte, že v místnosti, kde proběhne aplikace, je/jsou k dispozici:

1. dvě stříkačky se zatavenou jehlou délky 12,7 mm, velikosti 26 nebo 27 gauge a se stupnicí po 0,01 ml dílcích – jedna stříkačka je potřebná na rekonstituci a druhá na samotnou injekci přípravku
2. pohotovostní medikace pro léčbu případných alergických reakcí (injekční souprava adrenalinu (1:1000 pro s.c. injekci) a antihistaminika)
3. obvaz pro krytí prstu pacienta po injekci
4. výtisk této výukové brožury, která obsahuje pokyny k přípravě, injekci a provedení

Obrázek 7. Lahvičky
diluentu a přípravku XIAPEX®

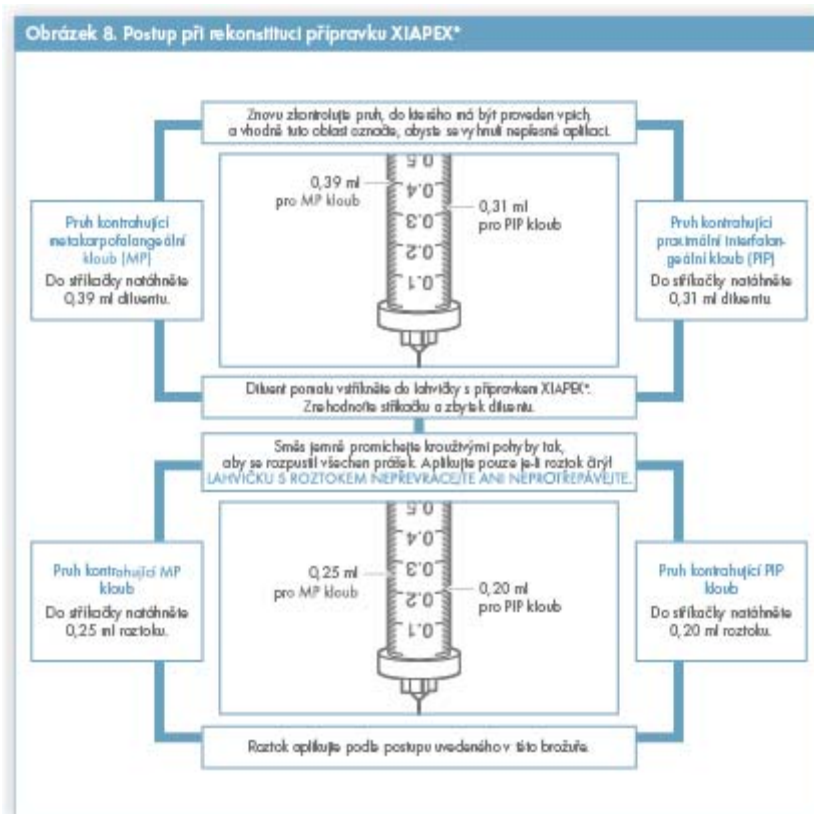


Postup při rekonstrukci

Všechny kroky rekonstituce přípravku XIAPEX provádějte podle zásad asepse, s použitím sterilního alkoholu a v souladu s aktuálním místním standardem péče.

Před rekonstitucí přípravku XIAPEX zkontrolujte datum použitelnosti přípravku.

Obrázek 8. Postup při rekonstrukci přípravku XIAPEX*



Léčba pruhů postihujících MP klouby

VÝBĚR A PŘÍPRAVA MÍSTA VPICHU

1. KROK

Objemy pro rekonstrukci a aplikaci se liší v závislosti na tom, který kloub je kontrahován pruhem, jenž má být léčen. U pruhů kontrahujících MP klouby musí být na rekonstrukci každé dávky použity 0,39 ml diluentu. Objem, jenž má být injikován do pruhů kontrahujících MP klouby, představuje 0,25 ml.

Postup aplikace

Optimálním místem vpichu je bod, v němž je pruh nejdál od flexorové šlachy nacházející se pod ním. To je obvykle bod na pruhu, jakoby „tětivě“, nejvzdálenější od vrstev pod ním, jakoby „rukověti“ luku. V místě vpichu nesmí pruh těsně naléhat na kůži (obrázek 9), což ulehčí správnou aplikaci a sníží riziko natržení kůže při provádění extenze prstu.

Znovu zkontrolujte pruh, který má být ošetřen, a ujistěte se, že je oblast vhodně označena. Při výběru místa vpichu zvažte pravděpodobnou pozici jiných necílových struktur ruky, abyste minimalizovali riziko expozice šlach a vazů přípravkem XIAPEX. Doporučená místa vpichu pro léčbu pruhů kontrahujících MP klouby jsou vyobrazena na obrázku 10.

V případech, kdy je na stejném prstu postižen MP i PIP kloub, by měl být nejprve léčen pruh kontrahující MP kloub, neboť úspěšné rozvolnění MP pruhu může na léčeném prstu povolit i PIP kontrakturu.

Těsně před podáním přípravku XIAPEX ošetřete kůži v místě aplikace antiseptickým přípravkem a nechte ji oschnout. Podání lokálního anestetika před injekcí přípravku XIAPEX

se **NEDOPORUČUJE**, neboť může ovlivnit schopnost rozpoznání parestézie v případě zavedení jehly do nervu.



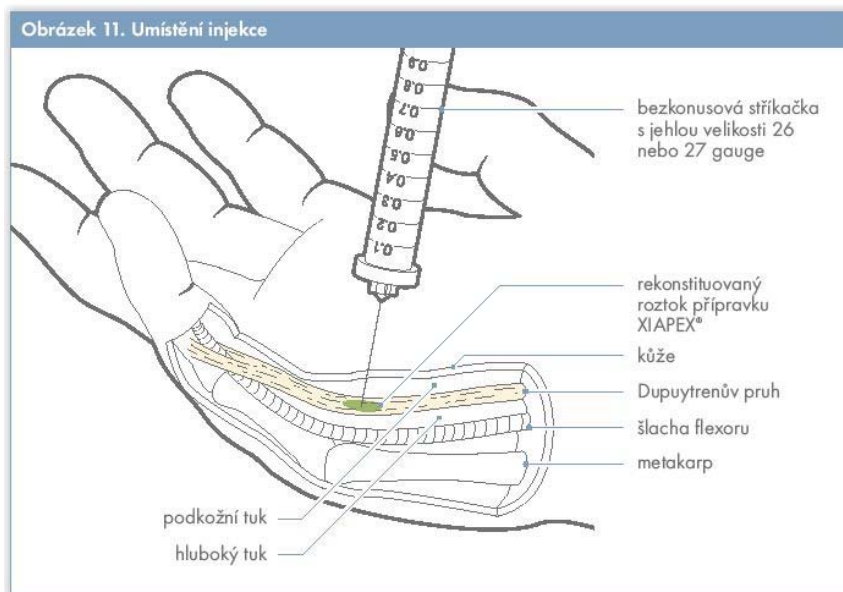
Rekonstituce přípravku XIAPEX® s lahvičkou na jedno použití

Léčený kloub	Množství sterilního diluentu potřebného pro rekonstituci	Objem, ve kterém bude podáno 0,58 mg přípravku XIAPEX®
MP kloub	0,39 ml	0,25 ml

VEDENÍ VPICHU

2. KROK

Do druhé stříkačky natáhněte 0,25 ml rekonstituovaného roztoku přípravku XIAPEX. Špičku jehly vpíchněte do daného pruhu a dbejte na to, aby jehla v pruhu zůstala (obrázek 11). Vhodné umístění jehly lze poznat podle zvýšené rezistence pruhu a zrnité konzistence. Vyvarujte se propíchnutí pruhu špičkou jehly, abyste minimalizovali možnost injekce přípravku XIAPEX do okolních tkání. Vpich nesmí být hlubší než 2-3 mm. Pokud jehla projde skrz pruh, nemusíte vždy ucítit změnu konzistence, a proto může být hloubka vpichu cenným vodítkem. Pokud vpich způsobí parestézii nebo je podezření, že se jehla nachází ve šlaše, jehlu povytáhněte a znovu zasuňte do pruhu. Pokud si nejste jistý(a) správným umístěním jehly, požádejte pacienta, aby pomalu a opatrně o několik stupňů flektoval a extendoval ošetřovaný prst v DIP a PIP kloubech. Pokud při tom zpozorujete pohyb jehly, je pravděpodobné, že se nachází ve šlaše, a je potřeba ji povytáhnout a znovu zasunout do jiného místa.



APLIKACE PŘÍPRAVKU XIAPEX

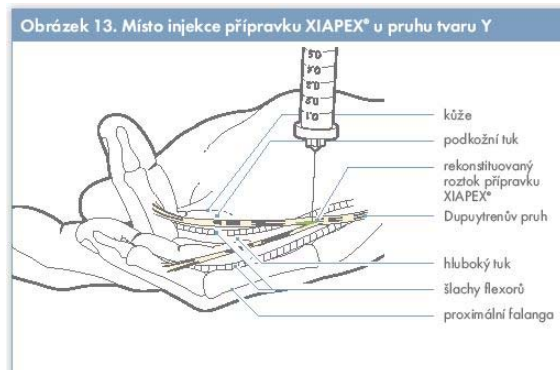
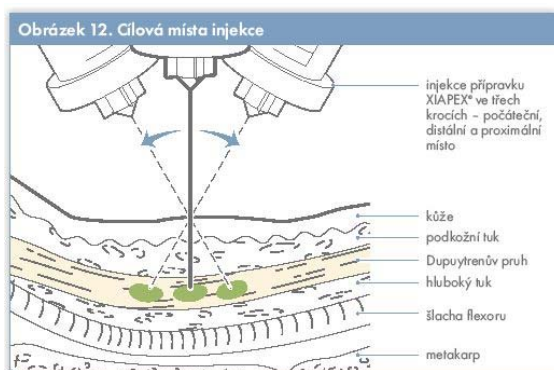
3. KROK

Ujistěte se, že se jehla nachází v pruhu. Poté zatlačte na píst stříkačky a dbejte na to, aby špička jehly neprošla daným pruhem. Do prvního místa injikujte jednu třetinu celkové dávky. Pokud se jehla nachází ve správném místě, v průběhu aplikace ucítíte jemnou rezistenci. Povyťáhněte jehlu směrem od pruhu, zatímco její špičku udržujete pod kůží, a přemístěte ji lehce distálně (přibližně 2-3 mm). Pokud jste si jistý(a), že se špička jehly nachází v pruhu, injikujte do místa další třetinu dávky (obrázek 12). Znovu povytáhněte špičku jehly směrem od pruhu (její špičku udržujete pod kůží) a přemístěte ji proximálně od prvního místa aplikace (přibližně 2-3 mm). Ujistěte se, že se špička jehly nachází v pruhu a injikujte poslední třetinu dávky (obrázek 12).

V případě, že se u pacienta vyskytuje komisurální pruh tvaru Y, který je vytvořen kombinací centrálního a natatorního pruhu, provedte vpich nad bifurkací tohoto pruhu (obrázek 13).

Nepoužitý roztok přípravku XIAPEX znehodnoťte.

Neskladujte jej, nemíchejte s jiným roztokem ani ho dále nepoužívejte.



Léčba pruhů postihujících PIP klouby VÝBĚR A PŘÍPRAVA MÍSTA VPICHU

1. KROK

Objemy pro rekonstituci a aplikaci se liší v závislosti na tom, který kloub je kontrahován pruhem, jenž má být ošetřen. U pruhů kontrahujících PIP klouby musí být na rekonstituci každé dávky použitých 0,31 ml diluentu. Objem, jenž má být injikován do pruhů kontrahujících PIP klouby, představuje 0,20 ml.

Při aplikaci přípravku XIAPEX do pruhů kontrahujících PIP klouby je potřeba zvýšené pozornosti a opatrnosti, neboť klinické studie poukazují na zvýšené riziko ruptur šlach a poškození vazů ve spojení s léčbou PIP kontraktur přípravkem XIAPEX.

Postup aplikace

Optimálním místem vpichu je bod, v němž je pruh nejdál od flexorové šlachy nacházející se pod ním. To je obvykle bod na pruhu, jakoby „těživě luku“, nejvzdálenější od vrstev pod ním, jakoby „rukověti luku“. V místě vpichu nesmí pruh těsně naléhat na kůži (obrázek 14), což ulehčí správnou aplikaci a sníží riziko natržení kůže při provádění extenze prstu.

Znovu zkontrolujte pruh, který má být léčen, a ujistěte se, že je oblast vhodně označena. Při výběru místa vpichu zvažte pravděpodobnou pozici jiných necílových struktur ruky, abyste minimalizovali riziko expozice šlach a vazů přípravkem XIAPEX. Doporučená místa vpichu pro léčbu pruhů kontrahujících PIP klouby jsou vyobrazena na obrázku 15.

V případech, kdy je na stejném prstu postižen MP i PIP kloub, by měl být nejprve léčen pruh kontrahující MP kloub, neboť úspěšné rozvolnění MP pruhu může na léčeném prstu povolit i PIP kontrakturu.

Těsně před podáním přípravku XIAPEX ošetřete kůži v místě aplikace antiseptickým přípravkem a nechte ji oschnout. Podání lokálního anestetika před injekcí přípravku XIAPEX se NEDOPORUČUJE, neboť může ovlivnit schopnost rozpoznání parestézie v případě zavedení jehly do nervu.

Při léčbě pruhu u PIP kloubu dbejte na to, aby se místo vpichu nacházelo tak blízko palmo-digitální rýze, jak je to jen možné – ne dále než 4 mm distálně od této rýhy (obrázek 15). Pak vyberte bod na „těživě“ v maximální vzdálenosti od struktur pod pruhem. **Toto je obzvláště důležité u pruhů v blízkosti PIP kloubu na pátém prstu v zájmu snížení rizika poškození šlachy nebo vazů.**

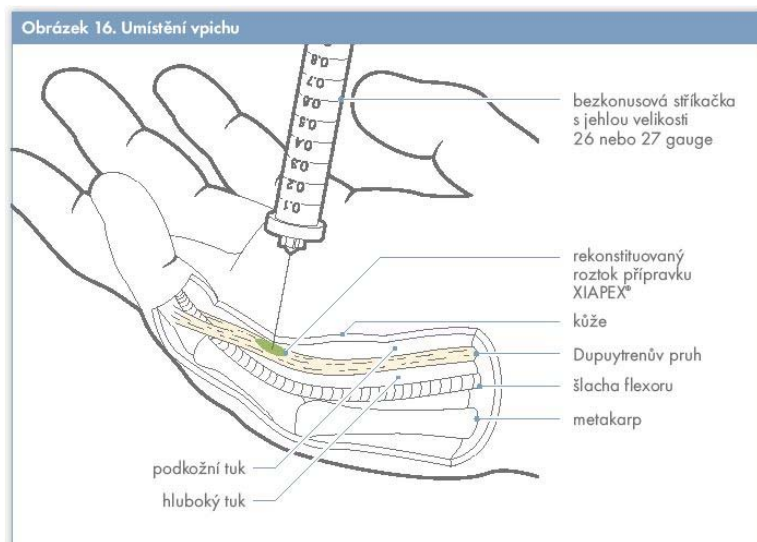


Rekonstituce přípravku XIAPEX®		
Léčený kloub	Objem sterilního rozpouštědla potřebného pro rekonstituci	Objem pro podání dávky 0,58 mg přípravku XIAPEX®
PIP kloub	0,31 ml	0,20 ml

VEDENÍ VPICHU JEHLOU

2. KROK

Do druhé stříkačky natáhněte 0,20 ml rekonstituovaného roztoku. Špičku jehly vpíchněte do daného pruhu a dbejte na to, aby jehla v pruhu zůstala (obrázek 16). Vhodné umístění jehly lze poznat podle zvýšené rezistence pruhu a zrnité konzistence. Vyvarujte se propíchnutí pruhu špičkou jehly, abyste minimalizovali možnost injekce přípravku XIAPEX do okolních tkání. Vpich nesmí být hlubší než 2-3 mm. Pokud jehla projde skrz pruh, nemusíte vždy ucítit změnu konzistence, a proto může být hloubka vpichu cenným vodítkem. Pokud vpich způsobí parestézii nebo je podezření, že se jehla nachází ve šlaše, jehlu povytáhněte a znovu zasuněte do pruhu. Pokud si nejste jistý (a) správným umístěním jehly, požádejte pacienta, aby pomalu a opatrně o několik stupňů flektoval a extendoval ošetřovaný prst v DIP a PIP kloubech. Pokud při tom zpozorujete pohyb jehly, je pravděpodobné, že se nachází ve šlaše, a je potřeba ji povytáhnout a znovu zasunout do jiného místa.



APLIKACE PŘÍPRAVKU XIAPEX

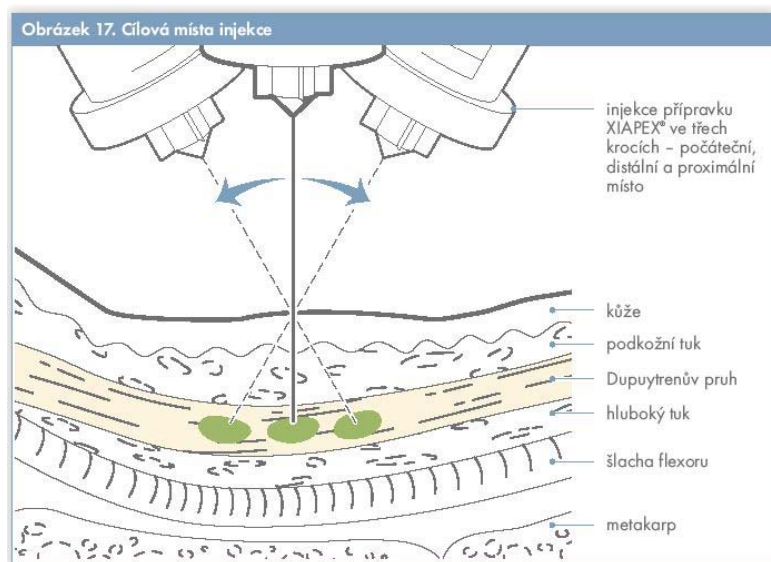
3. KROK

Ujistěte se, že se jehla nachází v pruhu. Poté zatlačte na píst stříkačky a dbejte na to, aby špička jehly neprošla daným pruhem. Do prvního místa injikujte jednu třetinu celkové dávky. Pokud se jehla nachází ve správném místě, v průběhu aplikace ucítíte jemnou rezistenci. Povytáhněte jehlu směrem od pruhu, zatímco její špičku udržujete pod kůží, a přemístěte ji lehce distálně (přibližně 2 - 3 mm). Pokud jste si jistý (a), že se špička jehly nachází v pruhu, injikujte do místa další třetinu dávky (obrázek 17).

Znovu povytáhněte špičku jehly směrem od pruhu (její špičku udržujte pod kůží), a přemístěte ji proximálně od prvního místa aplikace (přibližně 2-3 mm). Ujistěte se, že se špička jehly nachází v pruhu, injikujte poslední třetinu dávky (obrázek 17).

Nepoužitý roztok přípravku XIAPEX znehodnoťte.

Neskladujte jej, nemíchejte s jiným roztokem ani ho dále nepoužívejte.



Následná péče a pozorování pacienta

Po ukončení aplikace přípravku XIAPEX obvažte s použitím tlustého krytí ošetřenou ruku pacienta a instruujte ho, aby omezoval její pohyb a používání. Požádejte pacienta, aby se zdržel flexe a extenze prstů dané ruky, aby tak redukoval rozšíření přípravku XIAPEX z ošetřeného pruhu.

Rovněž je potřeba pacienta upozornit, aby se sám nepokoušel přerušit injikovaný pruh a aby ruku po dobu jednoho dne od zákroku udržoval co nejvíce elevovanou.

Po zákroku musí být pacient pozorován kvůli potenciálním nežádoucím účinkům včetně anafylaxe nebo systémové přecitlivělosti (viz symptomy zmíněné dále). Pokud je pacient stabilní a neprojevil žádné známky systémové přecitlivělosti nebo jiných systémových nežádoucích účinků, může po době observace (30 minut) opustit zdravotnické zařízení. Pacienta požádejte, aby se znovu dostavil následující den za účelem provedení procedury extenze prstu.

Potenciální symptomy přecitlivělosti nebo blížící se anafylaxe:

- opakované kýchání
- generalizovaný erytém, pruritus, nebo parestézie
- lokalizovaný nebo generalizovaný angioedém
- potíže s dýcháním
- pocit tíhy na hrudníku nebo zúženého hrdla
- závratě
- synkopa

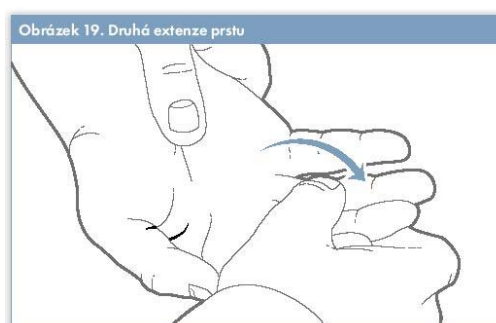
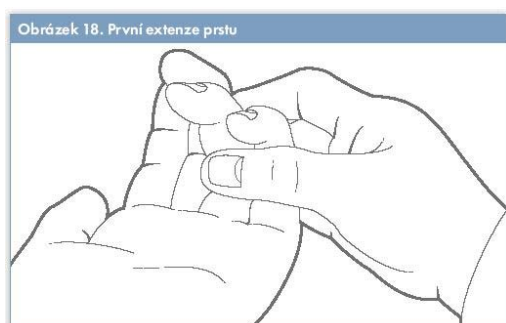
Extenze prstu a následná ambulantní péče o pacienta

24 hodin po aplikaci injekce

U některých pacientů může po aplikaci přípravku XIAPEX dojít ke spontánní ruptuře ošetřeného pruhu a to ještě před následnou návštěvou (po 24 hodinách). Pokud se tak

nestalo, je potřeba provést extenzi prstu za účelem ruptury pruhu. Dle uvážení lékaře může být použita lokální anestezie. Síla, vyvíjená v průběhu extenze prstu, musí být konstantní a nepřerušovaná, až do intenzity dosahující prahu bolesti pacienta. Vyhněte se přímému tlaku na místo vpichu, poněvadž může být ještě citlivé (obrázky 18 a 19). Prsty udržujte v extenzi po dobu přibližně 10-20 sekund. U pacientů s adhezí kůže k ošetřenému pruhu může v průběhu extenze prstu dojít kromě ruptury pruhu zároveň i k natržení kůže. Pokud se v ní objeví trhlinky, ošetřete vzniklé rány standardním postupem. Pokud se nezdaří ruptura pruhu po první extenzi, můžete provést druhou a třetí extenzi v 5-10 minutových intervalech dle potřeby. V průběhu jedné následné návštěvy neprovádějte více než tři extenze prstu.

Při manipulaci s PIP kloubem udržujte MP kloub ve flexi, abyste omezili vliv tažných sil pouze na pruh postihující PIP kloub.



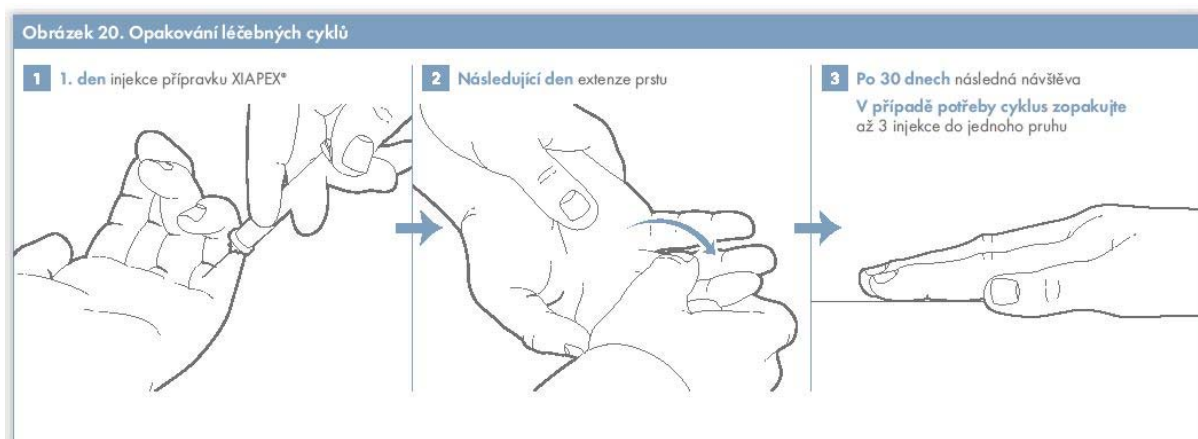
V případě, že nedošlo k ruptuře pruhu po třech extenzích, naplánujte další ambulantní návštěvu přibližně o 4 týdny později.

Pokud pruh způsobující kontrakturu zůstává intaktní, může pacient podstoupit další léčebný cyklus přípravkem XIAPEX až do maximálního celkového počtu tří cyklů (obrázek 20).

Následné sledování po prvním dni

Po extenzi prstu se doporučuje nasazení fixační dlahy, poněvadž v programu klinického vývoje byla pacientům dlahy poskytnuta na použití v noci po dobu až 4 měsíců.

Taktéž poučte pacienta, aby vykonával flekční a extenzní cvičení ošetřeného prstu i doma. Doporučte mu návrat k jeho běžným denním aktivitám. Pacient by se měl vyhýbat namáhavým činnostem, až dokud mu nedoporučíte jinak. V souladu s místními léčebnými standardy je potřeba zabezpečit běžnou analgezií a péči o ránu, modřiny a otoky.



Indikace a důležité informace o bezpečnosti

XIAPEX (kolagenáza clostridium histolyticum) je indikován pro léčbu Dupuytrenovy kontraktury u dospělých pacientů s hmatatelným pruhem.

Upozornění a speciální opatření

Riziko alergické reakce

XIAPEX je kontraindikován u pacientů s předchozí přecitlivělostí na kolagenázu nebo jakoukoliv jinou složku přípravku. Lékař musí být připraven na jakékoliv potenciální alergické reakce, jež se mohou objevit záhy po podání injekce a musí být dostupná vhodná medikace pro případ systémové alergické reakce. Po podání přípravku XIAPEX může být pacient propuštěn pouze tehdy, nejeví-li žádné známky systémové přecitlivělosti nebo anafylaxe.

Speciální opatření při podávání injekce

Je třeba dbát speciální opatrnosti a jistoty, že XIAPEX injikujete do patologického pruhu způsobujícího kontrakturu a nikoliv do okolních tkání. Podání do jakýchkoliv struktur obsahujících kolagen může vést k poškození, které může být i trvalé, jako například ruptura šlachy nebo poškození vazů. Pokud máte podezření na poškození šlachy nebo vazů, založte pacientovi fixační dlahu a zařídte následné sledování a péči vhodným chirurgickým specialistou.

Důsledně se řiďte popsányými postupy podání injekce, abyste snížil riziko ruptury šlachy nebo poškození vazů.

Použití u pacientů s poruchou srážení krve

Použití přípravku XIAPEX u pacientů, kteří užívali antikoagulanty (s výjimkou kyseliny acetylsalicylové v denní dávce do 150 mg) v průběhu 7 dní před aplikací injekce přípravku XIAPEX, nebylo prozkoumáno, a proto není doporučeno. S opatrností používejte XIAPEX u pacientů se známou poruchou koagulace.

Interakce s jinými přípravky a jiné formy interakce

Použití přípravku XIAPEX se nedoporučuje u pacientů, kteří užívali tetracyklinová antibiotika v průběhu 14 dní před injekcí.

Ačkoliv v klinickém programu přípravku XIAPEX nebyl se současným užíváním fluorochinolonových antibiotik spojen žádný případ ruptury/poškození šlachy, fluorochinolonová antibiotika jsou spojena s rizikem poškození šlach včetně tendinitidy a ruptury šlachy. Dbejte proto zvýšené opatrnosti při podávání přípravku XIAPEX u pacientů současně užívajících fluorochinolonová antibiotika.

Těhotenství

Pacientky by měly být upozorněny, že použití přípravku XIAPEX v těhotenství se nedoporučuje a léčba by měla být odložena na období po těhotenství.

Nežádoucí reakce

V klinickém programu přípravku XIAPEX (n=1082) pozorovali téměř všichni pacienti nežádoucí reakce spojené s podáním přípravku XIAPEX a/nebo s procedurou extenze prstu.

Většina těchto nežádoucích reakcí byly lokální reakce mírné až střední závažnosti, které vymizely do dvou týdnů po podání injekce.

Mezi nejčastěji uváděné nežádoucí příhody patřil periferní edém (omezený na léčenou končetinu), kontuze, bolest v místě vpichu, bolest v končetině a krvácení v místě vpichu (spíše ve formě tvorby modřin než prostého krvácení).

Někteří pacienti hlásili kožní léze (natržení adherentní kůže nad ošetřovaným pruhem), které vznikly v průběhu extenze prstu. Dbejte proto zvýšené opatrnosti u Dupuytrenových pruhů adherujících ke kůži, neboť je u nich vyšší riziko kožních lézí jako důsledku farmakologického účinku přípravku a procedury extenze prstu na kůži nad daným pruhem.

V tabulce jsou shrnuty nežádoucí reakce, jež se objevily u > 5 % pacientů v klinickém programu přípravku XIAPEX.

Periferní edém	76,7 %
Kontuze	54,2 %
Bolest v místě vpichu	40,6 %
Bolest v končetině	35,8 %
Krvácení v místě vpichu	34,0 %
Citlivost	28,5 %
Otok v místě vpichu	24,5 %
Ekchymóza	17,9 %
Pruritus	12,5 %
Kožní léze	10,9 %
Lymfadenopatie	10,9 %
Krvavý puchýř	9,0 %
Bolest v axile	6,7 %
Pruritus v místě vpichu	5,3 %
Hematom	5,2 %

Podání cizích proteinů do lidských tkání podle očekávání vyvolá protilátkovou odpověď. V klinickém programu měla většina pacientů měsíc po první injekci přípravku XIAPEX detekovatelné protilátky proti AUX-I i AUX-II. Po pěti letech po první injekci přípravku XIAPEX bylo 92,8% a 93,4% pacientů séropozitivních na anti-AUX-I, resp. anti-AUX-II. Nebyla pozorována žádná zjevná korelace mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucí reakcí. Existuje teoretické riziko reakce mezi protilátkami proti přípravku XIAPEX a metaloproteinázami lidské matrix. V klinickém programu však nebyly pozorovány nežádoucí reakce poukazující na rozvoj nebo exacerbaci autoimunitních onemocnění nebo rozvoj muskuloskeletálního syndromu (MSS). Pokud by se měl vyvinout, MSS by se objevil postupně, přičemž je charakterizován jednou nebo více následujícími známkami nebo symptomy: artralgie, myalgie, tuhost kloubů, tuhost šíje, edém rukou, palmární fibróza a ztlustění nebo tvorba uzlíků ve šlachách.

Vážné nežádoucí reakce

Většina vážných nežádoucích reakcí hlášena od pacientů léčených přípravkem XIAPEX se omezovala pouze na ošetřenou ruku. Reakce zahrnovaly tři případy ruptury šlachy a jeden

případ ruptury šlachového poutka. Všechny tyto případy se objevily u kontraktur v úrovni PIP kloubu pátého prstu. Rovněž byl hlášen jeden případ tendinitidy.

Dále se objevil jeden komplexní regionální bolestivý syndrom a jedna sensorická abnormalita ošetřené ruky. Tyto vážné nežádoucí reakce se v klinickém programu objevily s frekvencí $\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Xiapex je biologický léčivý přípravek, na hlášení je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže. Tato informace může být také hlášena společnosti Swedish Orphan Biovitrum Drug Information Center: DrugSafety@sobi.com

Další informace jsou dostupné na požádání na adrese: medical.info@sobi.com, Tel: +46(0)8 697 20 00.

Zkrácená informace o přípravku

Xiapex 0,9 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

Léčivá látka: Kolagenáza *Clostridium histolyticum* 0,9 mg. **Indikace:** Léčba Dupuytrenovy kontraktury u dospělých pacientů s hmatným vazivovým pruhem kontraktury. **Dávkování:**

0,58 mg na injekci do hmatného vazivového pruhu Dupuytrenovy kontraktury. Objem rekonstituovaného přípravku Xiapex, který má být podán do vazivového pruhu Dupuytrenovy kontraktury, se liší v závislosti na kloubu, který má být léčen. Přibližně 24 hodin po injekci může být podle potřeby prováděna extenze prstu, která usnadní uvolnění kontraktury. Xiapex musí podávat lékař, který byl řádně vyškolen ve správném způsobu podání přípravku a se zkušenostmi v diagnostice a vedení léčby Dupuytrenovy kontraktury.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění:** Xiapex smí být aplikován pouze do Dupuytrenovy kontraktury.

Xiapex rozkládá kolagen, musí se tedy dbát zvýšené opatrnosti, aby se injekce nepodala do šlach, nervů, krevních cév nebo jiných struktur ruky obsahujících kolagen.

Injekce přípravku Xiapex do struktur obsahujících kolagen může vést k poškození těchto struktur a možnému trvalému zranění, jako je například ruptura šlachy nebo porušení ligamenta.

Xiapex je nutné používat s opatrností u pacientů s koagulačními poruchami nebo pacientů, kteří užívají antikoagulanty. Podobně jako u všech nehumánních proteinových léčivých přípravků může u pacientů dojít k tvorbě protilátek proti léčebnému proteinu.

U pacientů s Dupuytrenovou kontrakturou, která přiléhá ke kůži, může být zvýšené riziko vzniku kožních lézí v důsledku farmakologického účinku přípravku Xiapex a extenze prstu na kůži ležící nad léčenou kontrakturou.

Interakce: Použití přípravku Xiapex se nedoporučuje u pacientů, kterým byla v průběhu 14 dnů před podáním injekce přípravku Xiapex podávána tetracyklinová antibiotika (např. doxycyklin).

Těhotenství a kojení: Použití přípravku Xiapex v těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: lokální reakce v místě injekce (periferní edém - omezený na místo injekce, kontuze, krvácení a bolesti v místě injekce, svědění, ekchymózy, bolest končetin; Časté: bolesti lymfatických uzlin, krvavé puchýře,

puchýře, vyrážka, axilární bolesti, reakce v místě injekce (zánět, otok, erytém, svědění, pocit tepla), puchýřky, lacerace kůže, artralgie, otok kloubu, myalgie. **Předávkování:** Očekává se, že bude spojeno s vyšším výskytem lokálních účinků v místě injekce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2-8°C). **Balení:** obsahuje jednu injekční lahvičku s práškem (0,58 mg) a jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem (3 ml). **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Švédsko. **Datum poslední revize textu:** 03/2016. **Registrační číslo:** EU/1/11/671/001. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek není hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.

REFERENCE:

1. Rayan G. Hand Clinics (1999) 15(1):73–86.
2. Hughes TB. et al. J Am Soc Surg Hand (2003) 3(1):27–40.
3. Townley et al. BMJ (2006) 332;397–400.
4. McGrouther DA, The Hand (1982) 14(3):215–236.
5. FDA submission dossier. Auxilium Pharmaceuticals 2009.
6. SPC a PIL přípravku XIAPEX.

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 62 Praha 4
Tel.: 257 222 034, fax: 257 222 036, mail.cz@sobi.com
www.sobi.com

Xiapex 0,9 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, EU/1/11/671/001