

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xiapex 0,9 mg polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipientes:

Sodio inyectado por articulación:

Articulaciones metacarpofalángicas (MF): 0,9 mg.

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.
(Polvo para inyección).

El polvo es un polvo liofilizado blanco.

El disolvente es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xiapex está indicado para el tratamiento de la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presenten cuerda palpable.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada de Xiapex es de 0,58 mg por inyección en una cuerda palpable de Dupuytren. El volumen de solución de Xiapex reconstituido que debe administrarse en la cuerda de Dupuytren es diferente en función del tipo de articulación que se va a tratar (ver Tabla 1).

Aproximadamente 24 horas después de la inyección, se efectuará si fuese necesario, el procedimiento de extensión del dedo para facilitar la rotura de la cuerda. Si no se logra una respuesta satisfactoria, puede repetirse la inyección y el procedimiento de extensión del dedo al cabo de aproximadamente 4 semanas. La inyección y el procedimiento de extensión del dedo se pueden realizar hasta un máximo de 3 veces por cuerda en intervalos de aproximadamente 4 semanas. Solamente se debe tratar una cuerda cada vez. Si la enfermedad ha dado lugar a varias contracturas, el tratamiento de cada cuerda debe hacerse en un orden secuencial que determinará el médico. La experiencia actual con Xiapex en ensayos clínicos se limita a un máximo de 3 inyecciones por cuerda y a un máximo de 8 inyecciones en total.

Se indicará a los pacientes que deben volver a la consulta de su médico al día siguiente para que examine la mano en la que se realizó la inyección y efectúe un procedimiento de extensión del dedo para romper la cuerda.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar ningún ajuste de dosis, debido a la ausencia de exposición sistémica cuantificable.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ningún ajuste de dosis, debido a la ausencia de exposición sistémica cuantificable.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Uso intralesional.

Únicamente, para un solo uso.

Volumen para la reconstitución

Antes de su uso, Xiapex debe ser reconstituido utilizando únicamente el disolvente que se proporciona y empleando el volumen adecuado:

- Para las articulaciones metacarpofalángicas (MF) se utilizan 0,39 ml de disolvente.
- Para las articulaciones interfalángicas proximales (IFP) se utilizan 0,31 ml de disolvente (ver Tabla 1).

Volumen de inyección

- Para las cuerdas que afectan a las articulaciones MF cada dosis se administra en un volumen de inyección de 0,25 ml.
- Para las cuerdas que afectan a las articulaciones IFP cada dosis se administra en un volumen de inyección de 0,20 ml.

Tabla 1. Volúmenes necesarios para la reconstitución y administración

Articulación que se va a tratar	Disolvente requerido para la reconstitución	Volumen de inyección para aplicar una dosis de 0,58 mg de Xiapex†
Articulaciones MF	0,39 ml	0,25 ml
Articulaciones IFP	0,31 ml	0,20 ml

† Observe que el volumen de inyección para aplicar una dosis de 0,58 mg es inferior al volumen total de disolvente utilizado para la reconstitución.

Se darán las siguientes instrucciones a los pacientes:

- No flexionar ni extender los dedos de la mano tratada hasta que se haya completado el procedimiento de extensión del dedo, de forma que se reduzca la extravasación de Xiapex fuera de la cuerda.
- No intentar en ningún momento romper la cuerda inyectada por sí mismo.
- Elevar la mano tratada todo lo posible hasta el día siguiente al procedimiento de extensión del dedo.

En la sección 6.6 se dan instrucciones detalladas para el médico acerca de la preparación del medicamento para la inyección (procedimiento de reconstitución).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones alérgicas

En el periodo doble ciego de los tres ensayos clínicos fase 3 controlados con placebo, el 17% de los pacientes tratados con Xiapex presentaron reacciones alérgicas leves (por ejemplo, prurito). Aunque no se observaron reacciones alérgicas graves en los ensayos clínicos de Xiapex (por ejemplo, las asociadas con insuficiencia respiratoria, hipotensión o disfunción orgánica), los médicos deben estar preparados para tratar reacciones alérgicas locales o sistémicas graves que pudieran ocurrir después de la inyección, incluyendo una posible anafilaxia. Aunque los datos clínicos no evidencian un mayor riesgo de reacciones alérgicas graves con inyecciones repetidas, no se puede excluir la posibilidad de que aparezcan tras un uso repetido del medicamento.

Rotura de tendón u otra lesión grave en la extremidad tratada

Xiapex únicamente ha de inyectarse en la cuerda de Dupuytren. Puesto que Xiapex actúa provocando la lisis del colágeno, se debe tener cuidado para evitar inyectarlo en tendones, nervios, vasos sanguíneos u otras estructuras de la mano que contengan colágeno. La inyección de Xiapex en estructuras con colágeno puede dañarlas, con la posibilidad de ocasionar lesiones permanentes como rotura de tendón o lesiones de ligamentos. Al realizar una inyección en una cuerda que afecte a la articulación IFP del quinto dedo, no se debe insertar la aguja a más de 2 o 3 mm de profundidad ni a más de 4 mm distales respecto al pliegue digital palmar. Se debe indicar a los pacientes que contacten inmediatamente con el médico si tienen problemas para doblar el dedo después de haber remitido la inflamación (síntomas de rotura de tendón).

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

Uso en pacientes con trastornos de coagulación

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

Inmunogenicidad

Como con cualquier medicamento proteínico no humano, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a la proteína terapéutica. Durante los ensayos clínicos, se tomaron muestras de sangre de pacientes con contractura de Dupuytren en diversos momentos del ensayo para valorar anticuerpos frente a los componentes proteínicos del medicamento (AUX-I y AUX-II). A los 30 días de la primera

inyección, se habían detectado anticuerpos circulantes frente a AUX-I en el 92% de los pacientes y frente a AUX-II en el 86% de los pacientes. Tras una tercera o cuarta inyección, todos los sujetos desarrollaron anticuerpos positivos frente a AUX-I y AUX-II. No se observó ninguna correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas. Puesto que las enzimas de Xiapex presentan cierta homología de secuencia con las metaloproteinasas de la matriz (MMP) humanas, en teoría, los anticuerpos anti-medicamento podrían causar interferencias con las MMP humanas. No se han observado problemas de seguridad relacionados con la inhibición de MMP endógenas; en concreto, no se han observado acontecimientos adversos que indiquen la aparición o exacerbación de enfermedades autoinmunes ni el desarrollo de síndrome musculoesquelético (SME). Aunque los datos de seguridad actuales no muestran evidencia clínica del desarrollo de un síndrome musculoesquelético tras la administración de Xiapex, no puede excluirse la posibilidad de que aparezca. En caso de que se desarrollase este síndrome, aparecería de forma progresiva, caracterizándose por la presencia de uno o más de los siguientes signos y síntomas: artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez del hombro, edema de mano, fibrosis palmar y engrosamiento o formación de nódulos en los tendones.

Seguridad a largo plazo

La seguridad a largo plazo de Xiapex no se ha caracterizado de forma completa. Se desconoce el efecto del tratamiento con Xiapex sobre una intervención quirúrgica posterior, si ésta fuera necesaria.

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a la ausencia de exposición sistémica cuantificable, no se han realizado estudios convencionales de interacción de Xiapex con otros medicamentos.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y fertilidad

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

Lactancia

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes, puesto que la exposición sistémica a Xiapex en madres en período de lactancia es insignificante. Xiapex puede ser utilizado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Se estudió Xiapex 0,58 mg en pacientes con contractura de Dupuytren en tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. La población de estudio en doble ciego fue de 409 pacientes, de los cuales 272 recibieron Xiapex 0,58 mg y 137 recibieron placebo. La edad media era de 63 años (rango de 33-89 años) y el 80% de los pacientes eran hombres.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos de Xiapex fueron reacciones locales en el lugar de inyección, como edema periférico (localizado en el lugar de inyección), contusión (incluida equimosis), hemorragia en la zona de inyección y dolor en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección fueron muy frecuentes, presentándose en la gran mayoría de los pacientes, siendo mayoritariamente de intensidad leve a moderada y remitiendo generalmente en un plazo de 1-2 semanas después de la inyección. Se notificaron reacciones adversas graves de rotura de tendón (3 casos), tendinitis (1 caso), otras lesiones de ligamento (1 caso) y síndrome de dolor regional complejo (1 caso) relacionadas con el medicamento.

En la tabla 2 se recogen las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y categorías de frecuencia, de acuerdo al siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas notificadas en el programa clínico son las que se presentaron en los ensayos de fase 3, doble ciego y controlados con placebo.

Tabla 2: Listado tabulado de reacciones adversas.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones			celulitis en la zona de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	linfadenopatía	dolor en ganglio linfático	trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos			desorientación agitación insomnio irritabilidad inquietud
Trastornos del sistema nervioso		parestesias hipoestesia sensación de ardor mareo cefalea	síndrome de dolor regional complejo monoplejía síncope vasovagal temblor
Trastornos oculares			edema palpebral
Trastornos vasculares			hematoma hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea hiperventilación
Trastornos gastrointestinales		náuseas	diarrea vómitos dolor en la zona superior del abdomen
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito equimosis	ampolla con sangre ampolla erupción eritema hiperhidrosis	erupción eritematosa erupción macular eczema hinchazón de cara dolor en la piel exfoliación de la piel lesión de la piel trastorno de la piel costra cambio de color de la piel tirantez de piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en una extremidad	artralgia hinchazón articular mialgia	masa axilar dolor de la pared torácica dolor de ingle crepitación de las articulaciones rigidez articular molestias en miembros espasmos musculares debilidad muscular molestia musculoesquelética rigidez musculoesquelética dolor de cuello dolor de hombro
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			dolor mamario a la palpación hipertrofia mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	edema periférico* hemorragia en la zona de inyección dolor en el lugar de inyección hinchazón en la zona de inyección dolor a la palpación	dolor axilar inflamación inflamación en la zona de inyección hinchazón eritema en la zona de inyección prurito en la zona de inyección calor en el lugar de inyección vesículas en la zona de inyección	hinchazón local pirexia dolor molestia fatiga sensación de calor enfermedad de tipo gripal anestesia en la zona de inyección descamación en la zona de inyección cambio de color en la zona de inyección irritación de la zona de inyección nódulo en el lugar de inyección reacción en la zona de inyección malestar general
Exploraciones complementarias			nódulo linfático palpable alanina aminotransferasa elevada aspartato aminotransferasa elevada temperatura corporal elevada

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	contusión	laceración cutánea	ruptura tendinosa lesión en ligamento lesión traumática de miembro herida abierta dehiscencia de herida
--	-----------	--------------------	---

* “edema periférico” incluye “edema en el lugar de inyección” y “edema”

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

Mecanismo de acción

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

Resultados clínicos

Se evaluó la eficacia de Xiapex 0,58 mg en dos ensayos pivotaes, CORD I (AUX-CC-857) y CORD II (AUX-CC-859), aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos con contractura de Dupuytren. Para la inclusión en los ensayos clínicos, los pacientes presentaban: (1) contractura de flexión en al menos un dedo, por cuerda palpable de Dupuytren (distinto del pulgar), de 20° a 100° en articulaciones MF o de 20° a 80° en articulaciones IFP, y (2) una “prueba de la mesa” positiva, es decir, incapacidad de apoyar por completo simultáneamente el dedo o dedos afectados y la palma de la mano contra la superficie de una mesa. La cuerda que afectaba a una articulación principal elegida recibió un máximo de 3 inyecciones de 0,58 mg de Xiapex o placebo. Si se consideraba necesario, se practicaba un procedimiento de extensión del dedo aproximadamente 24 horas después de la inyección para facilitar la rotura de la cuerda. El intervalo de separación entre inyecciones fue de unas 4 semanas.

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

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

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

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

VARIABLE	Xiapex (N = 249)	Placebo (N = 125)
Edad (años)		
Media	62,7	64,2
Rango de edad (años), n (%)		
< 45	9 (3,6)	5 (4,0)
45 – 54	33 (13,2)	17 (13,6)
55 – 64	103 (41,4)	44 (35,2)
65 – 74	82 (33,0)	40 (32,0)
≥ 75	22 (8,8)	19 (15,2)
Sexo, n (%)		
Masculino	210 (84,3)	91 (72,8)
Femenino	39 (15,7)	34 (27,2)

Antecedentes familiares de enfermedad de Dupuytren, n (%)		
Sí	107 (43,0)	62 (49,6)
No	142 (57,0)	63 (50,4)
Puntuación de severidad por el médico en el momento basal		
Leve	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Moderada	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Severa	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Omitida ¹	2 (0,8 %)	-

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

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

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

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

^a Articulación metacarpofalángica; ^b Articulación interfalángica proximal;

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

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

ARTICULACIONES PRIMARIAS TRATADAS	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Todas las articulaciones	N = 203 ^c	N = 103 ^c	N = 45	N = 21
Media basal (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Media final (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Aumento medio (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)

ARTICULACIONES PRIMARIAS	CORD I		CORD II	
	N = 133	N = 69	N = 20	N = 11
Articulaciones MF ^a				
Media basal (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Media final (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Aumento medio (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
Articulaciones IFP ^b	N = 70	N = 34	N = 25	N = 10
Media basal (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Media final (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Aumento medio (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

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

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

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

Se evaluó la recurrencia de la contractura en articulaciones que alcanzaron la variable primaria, esto es, una reducción de la contractura hasta 5° o menos. La recurrencia se definió como un aumento de la contractura articular de al menos 20° en presencia de una cuerda palpable, en cualquier momento durante la fase doble ciego o durante la fase de extensión abierta, que persistía en la última medición disponible. En un análisis combinado de todos los ensayos pivotaes de fase 3 doble ciego y controlados con placebo y los ensayos abiertos, hubo un total de 838 articulaciones tratadas con éxito. De ellas, 28 articulaciones (7 MF y 21 IFP) presentaron contractura recurrente, dando lugar a una tasa de recurrencia del 3,3% a los 12 meses después de que los sujetos alcanzaran el éxito clínico tras el tratamiento con Xiapex.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tras la administración de una dosis única de 0,58 mg de Xiapex a 16 pacientes con contractura de Dupuytren, no se detectaron niveles cuantificables de Xiapex en plasma entre los 5 minutos y los 30 días después de la inyección. Hasta la fecha, no ha habido indicios de toxicidad sistémica en los ensayos clínicos realizados con Xiapex, administrado mediante una inyección localizada en la cuerda de Dupuytren.

Biotransformación y eliminación

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

Dado que no existe una exposición sistémica cuantificable tras una inyección única de Xiapex, no se han realizado estudios formales de eliminación.

Poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica

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

Debido a la ausencia de exposición sistémica cuantificable de Xiapex, no es necesario realizar ajustes de dosis en ninguna población especial de pacientes, ej. pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal o hepática, según género o raza.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagenesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado bioensayos estándar de dos años en roedores con Xiapex. Por tanto, no se conoce el riesgo carcinogénico.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Sacarosa

Trometamol

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

Disolvente

Cloruro de calcio dihidrato

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o disolventes para reconstitución.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la reconstitución, se recomienda su uso inmediato. Xiapex una vez reconstituido puede conservarse a temperatura ambiente (20°C-25°C) durante un máximo de una hora o refrigerado a una

temperatura de 2°C-8°C durante un máximo de 4 horas antes de su administración. Si se encuentra refrigerada, se debe dejar que la solución reconstituida vuelva a temperatura ambiente (20°C-25°C) durante aproximadamente 15 minutos antes de su uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

Envase con 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

En el prospecto incluido en el envase se presenta información detallada sobre el procedimiento de inyección y el procedimiento de extensión del dedo.

Instrucciones de uso y manipulación

Preparación - Procedimiento de reconstitución

El vial de Xiapex y el vial de disolvente para solución inyectable para reconstitución, ambos de un solo uso, deben estar en nevera. Antes de su uso, el vial con Xiapex y el vial con el disolvente para solución para reconstitución deben retirarse de la nevera y dejarse a temperatura ambiente durante un mínimo de 15 minutos y un máximo de 60 minutos.

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

1. Confirmar la articulación que se va a tratar (MF o IFP), ya que el volumen de disolvente necesario para la reconstitución viene determinado por el tipo de articulación (la articulación IFP precisa un menor volumen de inyección).
2. Retirar las tapas de plástico de ambos viales y limpiar con alcohol estéril (no deben utilizarse otros antisépticos) el tapón de goma y la superficie circundante del vial de Xiapex y del vial con el disolvente para la reconstitución.
3. Utilizar únicamente el disolvente para reconstitución suministrado; contiene calcio, que es necesario para la actividad de Xiapex. Con una jeringa estéril calibrada con graduaciones de 0,01 ml, extraer la cantidad adecuada de disolvente suministrado, siendo ésta:
 - 0,39 ml para las cuerdas que afectan a una articulación MF ó
 - 0,31 ml para las cuerdas que afectan a una articulación IFP
4. Inyectar el disolvente lentamente en los lados del vial que contiene el polvo liofilizado de Xiapex. No dar la vuelta al vial ni agitar la solución. Remover lentamente la solución con

movimientos circulares para asegurar que se disuelve todo el polvo liofilizado. Retirar y desechar la jeringa y la aguja utilizadas para la reconstitución.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

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

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12, 2870 Puurs
Bélgica

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

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

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

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

- Técnica de la inyección e intervalo de dosis.
- Volumen necesario para la reconstitución y posterior inyección en las distintas articulaciones, metacarpofalángica (MF) e interfalángica proximal (IFP).
- Identificación y tratamiento de reacciones inmunológicas graves, incluyendo anafilaxia.
- Información relativa al riesgo de hemorragia en pacientes que presenten trastornos de coagulación, incluyendo aquellos que se encuentren en tratamiento con medicamentos anticoagulantes.
- Información relativa al posible riesgo de interferencia con las metaloproteinasas de la matriz (MMP) humanas, incluyendo el desarrollo de un síndrome musculoesquelético y aparición o exacerbación de enfermedades autoinmunes.
- Recordatorio sobre la necesidad de notificar reacciones adversas, incluyendo errores de medicación.
- La necesidad de informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con el tratamiento y de cuándo sería necesario que solicitasen atención de un profesional sanitario.

- La ficha técnica o resumen de las características del producto y la información del prospecto dirigido al paciente.
- **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El TAC debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia incluida en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 6.0 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche conteniendo 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XIAPEX 0,9 mg polvo y disolvente para solución inyectable

colagenasa de *clostridium histolyticum*

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: contiene sacarosa, trometamol, ácido clorhídrico

Disolvente: contiene cloruro de calcio dihidrato, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo

1 vial de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Antes de administrar el medicamento, se ha de reconstituir con el volumen adecuado de disolvente.

Sólo para uso intralesional.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Envase para un solo uso.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

Pfizer Ltd.
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

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

Etiqueta del vial de polvo de XIAPEX

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

XIAPEX 0,9 mg polvo para inyección.

colagenasa de *clostridium histolyticum*

Uso intralesional

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml

6. OTROS

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

Etiqueta del vial de disolvente a utilizar con XIAPEX

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

Disolvente para Xiapex.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE , CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y debe ser únicamente administrado por su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Xiapex y para qué se utiliza
2. Antes de que le administren Xiapex
3. Cómo se administra Xiapex
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xiapex
6. Información adicional

1. QUÉ ES XIAPEX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Xiapex se utiliza para el tratamiento de la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presenten cuerda palpable. La contractura de Dupuytren es una enfermedad que hace que uno o varios dedos se curven hacia dentro. Esta curvatura se llama contractura y se debe a la formación anormal de una cuerda debajo de la piel que contiene colágeno. Para muchas personas, la contractura provoca dificultades importantes para realizar actividades cotidianas, como conducir, estrechar la mano, hacer deporte, abrir tarros, mecanografiar o sujetar objetos.

El principio activo es colagenasa de *clostridium histolyticum*, producida de manera natural por una bacteria llamada *clostridium histolyticum*. Su médico inyecta en la cuerda Xiapex, que actúa rompiendo el colágeno de la cuerda, ayudando así a eliminar la causa de la contractura para que se le pueda extender el dedo o dedos afectados.

2. ANTES DE QUE LE ADMINISTREN XIAPEX

No deben administrarle Xiapex

Si es alérgico (hipersensible) a la colagenasa de *clostridium histolyticum* o a cualquiera de los demás componentes de Xiapex (ver sección 6 “Información adicional” para consultar la lista completa de componentes).

Tenga especial cuidado con Xiapex

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

No hay evidencia de un mayor riesgo de reacciones alérgicas graves o de desarrollo de síndrome musculoesquelético con el uso repetido de Xiapex. No obstante, no se puede excluir la posibilidad de que se presenten dichas reacciones adversas. Los síntomas de un síndrome musculoesquelético pueden ser dolor en las articulaciones o músculos, rigidez en el hombro, hinchazón de la mano, fibrosis

palmar, y engrosamiento o formación de nódulos en los tendones. Si nota estos síntomas, debe informar a su médico.

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

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

Niños

Xiapex no se ha estudiado en niños, por lo que no se recomienda su uso en niños de 0-18 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluyendo medicamentos para ayudar a controlar la coagulación normal de la sangre (medicamentos anticoagulantes), derivados de antraquinonas, algunos antibióticos (tetraciclinas y antraciclínicas/antraquinolonas) utilizados para tratar infecciones y los medicamentos adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada o si tiene previsto quedarse embarazada. No hay experiencia con Xiapex en mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda el uso de Xiapex en el embarazo, debiendo posponerse el tratamiento hasta después del embarazo.

Puede utilizarse Xiapex durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La hinchazón y el dolor pueden dificultar el uso de la mano tratada, y se han comunicado efectos adversos tales como mareo, entumecimiento o alteración de la sensibilidad y dolor de cabeza, inmediatamente después de la inyección de Xiapex. Debe evitar realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o usar máquinas hasta que sea seguro hacerlo o su médico se lo indique.

Información importante sobre algunos de los componentes de Xiapex

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

3. CÓMO SE ADMINISTRA XIAPEX

Su médico le administrará todas las inyecciones de Xiapex.

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

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

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

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

Si todavía no se le puede extender el dedo en la visita de seguimiento con su médico, podría necesitar más tratamientos con Xiapex, que le podrían administrar aproximadamente 4 semanas después del primer tratamiento. Pueden administrarse inyecciones y realizarse procedimientos de extensión del dedo un máximo de 3 veces por cuerda, a intervalos de unas 4 semanas. Solamente debe tratarse una cuerda cada vez. Si la enfermedad ha provocado varias contracturas, el tratamiento de cada cuerda deberá realizarse de forma secuencial, en el orden determinado por su médico.

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

Si recibe más Xiapex del que debiera

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

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

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

Se han visto los siguientes efectos adversos con Xiapex:

Efectos adversos muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes:

- reacciones en el lugar de inyección tales como hemorragia, dolor, hinchazón, dolor a la palpación y cardenales
- picor en la mano
- sensación de dolor en la mano, la muñeca o el brazo
- hinchazón o aumento de tamaño de los ganglios situados cerca del codo o debajo del brazo
- hinchazón en la mano o el brazo

Efectos adversos frecuentes: afectan de 1 a 10 pacientes de cada 100:

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

Efectos adversos poco frecuentes: afectan de 1 a 10 pacientes de cada 1.000:

- rotura de un tendón, lesión de ligamento
- disminución en el recuento de plaquetas
- hinchazón de los párpados
- reacción alérgica
- dolor crónico
- malestar, lesión, parálisis de la extremidad
- temblor/convulsiones
- desmayo
- vómitos, diarrea, dolor en la zona superior del abdomen
- erupción cutánea, eccema
- rigidez, crujidos de las articulaciones
- espasmos musculares, debilidad muscular, rigidez o molestias musculoesqueléticas
- sensación dolorosa de ingle, hombro, pared torácica o cuello
- hinchazón
- fiebre, dolor generalizado, malestar, cansancio, sensación de calor, malestar general, síndrome pseudogripal
- reacciones en el lugar de inyección incluyendo descamación de la piel, decoloración de la piel, infección, dolor, tirantez en la piel, entumecimiento, irritación o nódulos, costras, herida
- aumento de las enzimas hepáticas
- agitación, desorientación, irritabilidad, inquietud, dificultad para dormir
- dificultad para respirar, hiperventilación

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE XIAPEX

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

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

Xiapex debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C) y no se ha de congelar.

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

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

Su médico se ocupará de la conservación, manipulación y eliminación de Xiapex. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Xiapex

El principio activo es colagenasa de *clostridium histolyticum*. Cada vial de Xiapex contiene 0,9 mg de colagenasa de *clostridium histolyticum*. Los demás componentes son sacarosa, trometamol y ácido clorhídrico.

El disolvente contiene cloruro de calcio dihidrato, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

Xiapex se suministra en un envase para un solo uso que contiene 1 vial de Xiapex polvo y 1 vial de 3 ml de disolvente

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización
Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido.

Responsable de la fabricación
Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Bélgica.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd,
Τηλ: +35722818087

Latvija

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Este prospecto ha sido aprobado en

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

La siguiente información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso y manipulación

1. Preparación - Procedimiento de reconstitución

El vial de un solo uso de Xiapex y el vial de un solo uso del disolvente para solución inyectable para reconstitución deben estar en nevera. Antes de su uso, el vial con Xiapex y el vial con el disolvente para solución para reconstitución deben retirarse de la nevera y dejarse a temperatura ambiente durante un mínimo de 15 minutos y un máximo de 60 minutos.

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

1. Confirmar la articulación que se va a tratar (metacarpofalángica [MF] o interfalángica proximal [IFP]), ya que el volumen de disolvente necesario para la reconstitución viene determinado por el tipo de articulación (la articulación IFP precisa un menor volumen de inyección).
2. Retirar las tapas de plástico de ambos viales y limpiar con alcohol estéril (no deben utilizarse otros antisépticos) el tapón de goma y la superficie circundante del vial de Xiapex y del vial con el disolvente para la reconstitución.
3. Utilizar únicamente el disolvente para reconstitución suministrado; contiene calcio, que es necesario para la actividad de Xiapex. Con una jeringa estéril calibrada con graduaciones de 0,01 ml, **extraer la cantidad adecuada de disolvente** suministrado, siendo ésta de:
 - **0,39 ml para las cuerdas que afectan a una articulación MF ó**
 - **0,31 ml para las cuerdas que afectan a una articulación IFP**
4. Inyectar el disolvente lentamente en los lados del vial que contiene el polvo liofilizado de Xiapex. No dar la vuelta al vial ni agitar la solución. Remover lentamente la solución con movimientos circulares para asegurar que se disuelve todo el polvo liofilizado. Retirar y desechar la jeringa y la aguja utilizadas para la reconstitución.
5. Inspeccionar visualmente la solución en busca de partículas y color antes de la administración. La solución reconstituida de Xiapex debe ser límpida. Si la solución contiene partículas, está turbia o coloreada, no debe administrarse.
6. **Xiapex reconstituido puede conservarse a temperatura ambiente (20°C-25°C) durante un máximo de una hora o refrigerado (2°C-8°C) durante un máximo de 4 horas antes de su administración. Si se encuentra refrigerada, se debe dejar que la solución reconstituida vuelva a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) durante aproximadamente 15 minutos antes de su uso.**

2. Procedimiento de inyección

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

1. Volver a confirmar la cuerda que se va a tratar. El lugar elegido para la inyección debe ser la zona en la que la cuerda contraída muestre la máxima separación de los tendones flexores subyacentes y la piel no se encuentre adherida íntimamente a la cuerda.
2. Preparar la piel con un antiséptico y dejar que se seque.

3. Mediante una jeringa estéril sin cono con graduaciones de 0,01 ml, y una aguja fija de calibre 26 ó 27 y de 12 ó 13 mm (no suministradas), extraer el **volumen de solución reconstituida** preciso para administrar una dosis de 0,58 mg de Xiapex, siendo este volumen de:
 - **0,25 ml de solución reconstituida de Xiapex para las cuerdas que afectan a las articulaciones MF o**
 - **0,20 ml de solución reconstituida de Xiapex para las cuerdas que afectan a las articulaciones IFP.**
4. Tenga cuidado con las cuerdas situadas en las proximidades de la zona del pliegue palmar de la articulación IFP. Al realizar una inyección en una cuerda que afecte a la articulación IFP del quinto dedo (meñique), debe tenerse cuidado para inyectar la solución tan cerca del pliegue digital palmar como sea posible y no insertar la aguja a más de 2 ó 3 mm de profundidad. En las articulaciones IFP, no inyectar a más de 4 mm distales respecto al pliegue digital palmar.
5. Con la mano no dominante, fijar la mano del paciente que se vaya a tratar y al mismo tiempo aplicar tensión a la cuerda. Con la mano dominante, colocar la aguja en la cuerda, teniendo cuidado de mantener la aguja dentro de la cuerda. Evitar que la punta de la aguja atraviese por completo la cuerda, de forma que se reduzca al mínimo la posibilidad de inyectar Xiapex en otros tejidos distintos a la cuerda. Después de colocar la aguja, ante la duda de si la aguja se encuentra en el tendón flexor, efectuar un pequeño movimiento pasivo en la articulación interfalángica distal (IFD). Si sospecha que se ha insertado la aguja en un tendón o el paciente nota parestesia, retire la aguja y vuélvala a colocar en la cuerda. Si la aguja se encuentra en la posición correcta, se apreciará cierta resistencia durante el procedimiento de inyección. Ver figura 1 con la ilustración de la técnica de inyección.
6. Tras confirmar que la aguja está situada correctamente en la cuerda, inyectar aproximadamente un tercio de la dosis.
7. A continuación, manteniendo en todo momento la aguja bajo la piel, retirar la punta de la aguja de la cuerda y situarla en un punto ligeramente más distal (aproximadamente 2-3 mm) respecto a la inyección inicial dentro de la cuerda e inyectar otro tercio de la dosis.
8. Manteniendo de nuevo la aguja bajo la piel en todo momento, retirar la punta de la aguja de la cuerda y situarla por tercera vez en un lugar proximal a la inyección inicial (aproximadamente 2-3 mm) e inyectar la porción final de la dosis en la cuerda (ver figura 2).

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

Figura 1: Ilustración de la técnica de inyección.

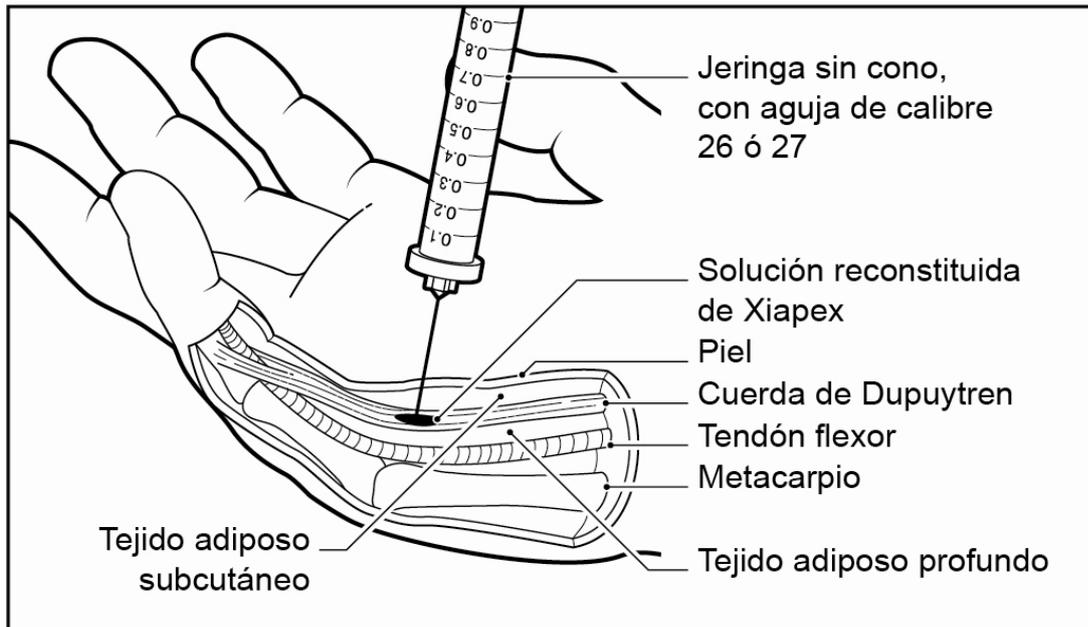
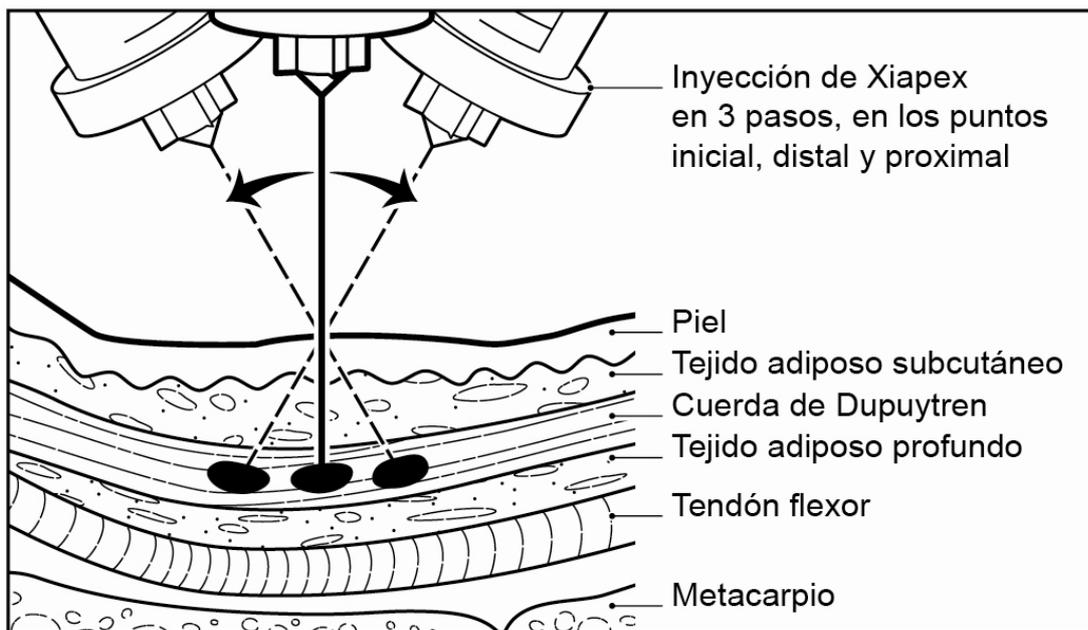


Figura 2: Inyección de Xiapex en tres pasos en la cuerda.



9. Vendar la mano tratada del paciente con bastante cantidad de gasa suave.
10. Después de la inyección, desechar la porción no utilizada de la solución reconstituida y del disolvente. No conservar, combinar ni utilizar ningún vial con solución reconstituida o con disolvente sin utilizar.
11. Se debe indicar a los pacientes lo siguiente:
 - No flexionar ni extender los dedos de la mano tratada hasta que se haya completado el procedimiento de extensión del dedo, de forma que se reduzca la extravasación de Xiapex fuera de la cuerda.
 - No intentar en ningún momento romper la cuerda inyectada por sí mismo.
 - Elevar la mano tratada todo lo posible hasta el día siguiente al procedimiento de extensión del dedo.

- Contactar inmediatamente con su médico si aparecen indicios de infección (por ejemplo, fiebre, escalofríos, enrojecimiento creciente o edema) o problemas para doblar el dedo después de haber remitido la hinchazón (síntomas de rotura de tendón).
- Volver a la consulta del médico al día siguiente para examinar la mano tratada y para realizarle un posible procedimiento de extensión del dedo para romper la cuerda.

3. Procedimiento de extensión del dedo

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