

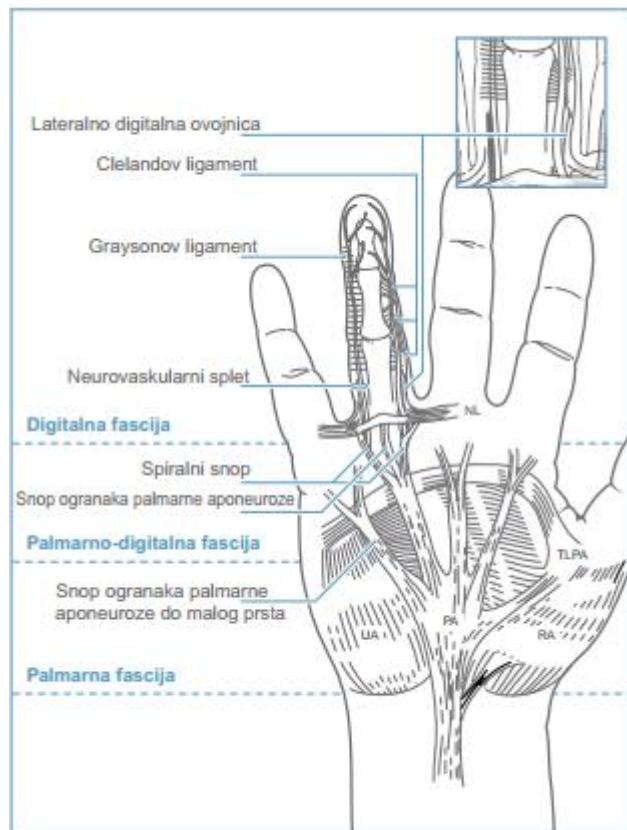
# **VODIČ ZA OBUKU O PRIMJENI XIAPEX INJEKCIJE U DUPUYTRENOVOJ KONTRAKTURI**

## Dupuytrenova kontraktura i anatomija šake

Dupuytrenova kontraktura (ili bolest) je sporo progredirajući poremećaj vezivnog tkiva koji zahvaća palmarnu fasciju šake. Može se razviti u fleksijsku kontrakturu zglobova prstiju na rukama, što dovodi do značajnog slabljenja funkcije i nesposobnosti.

Tijekom početne proliferativne faze bolesti, fibroblasti se diferenciraju u miofibroblaste, uz popratno odlaganje kolagena i formiranje čvorića. Sljedeća involutivna faza obuhvaća poravnavanje miofibroblasta duž uzdužne brazde na dlanu. Dolazi do zadebljanja čvorića, formiranja tračaka i počinju se stvarati kontrakture. U posljednjoj rezidualnoj fazi miofibroblasti se povlače, ostavljajući guste snopove kolagena i progresivne kontrakture.

Zglobovi najčešće zahvaćeni Dupuytrenovom kontrakturom su metakarpofalangealni (MP) zglobovi i proksimalni interfalangealni (PIP) zglobovi, pri čemu su kontrakturom obično zahvaćeni prstenjak i mali prst. Manje često zahvaćeni su palac i kažiprst, i tada obično blaže. Bolest je često bilateralna i može zahvatiti nekoliko prstiju.



Slika 1. Kompleks palmarne fascije

### Pregled anatomije šake<sup>1-4</sup>

Središte aktivnosti Dupuytrenove kontrakture je kompleks palmarne fascije. Anatomski se sastoji od pet dijelova: radijalna (tenarna) aponeuroza (RA), ularna (hipotenarna) aponeuroza, centralna (palmarna) aponeuroza (PA), palmarno-digitalna fascija i digitalna fascija (Slika 1).

Palmarna aponeuroza se sastoji od tri vrste vlakana: uzdužnih vlakana, poprečnih vlakana i vertikalnih ili površinskih vlakana.

Vertikalna vlakna položena su ukoso prema koži i na krajevima (glavicama) metakarpalnih kostiju protežu se distalno od brazde korijena prsta. Čvrsto prijanjanje tih vlakana uz kožu stvara čvoriće na koži dlana koji su česti u Dupuytrenovoj kontrakturi. Uzdužna vlakna tvore strukture koje se nazivaju snopovi.

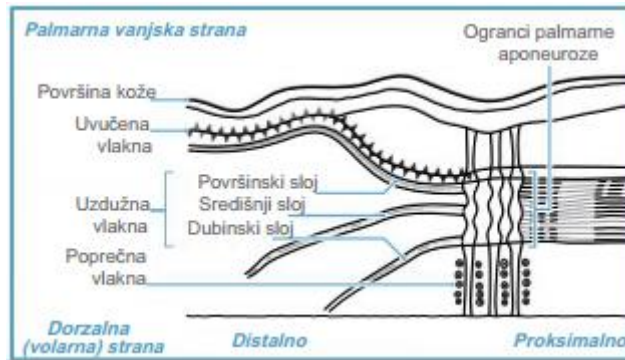
### Palmarna fascija

Uzdužna vlakna se šire i odvajaju u četiri snopa ogranaka palmarne aponeuroze na razini distalnih krajeva (glavica) četiriju metakarpalnih kostiju koje vode do kažiprsta, srednjaka, prstenjaka i malog prsta. Peti, kraći snop ogranaka palmarne aponeuroze širi se do palca, ali je slab i nije uvijek prisutan.

Na distalnom kraju metakarpalne kosti (u palmarno-digitalnoj fasciji), uzdužna vlakna ogranaka palmarne aponeuroze završavaju i odvajaju se u 3 sloja (Slika 2). Duboki sloj prolazi dorsalno i gotovo okomito. Površinski sloj prijanja uz kožu na palmarno digitalnoj brazdi (brazda se nalazi na dnu prsta na volarnoj strani šake).

### Digitalna fascija

Središnji sloj uzdužnih vlakana ogranaka palmarne aponeuroze račva se u dva snopa, koji se šire sa svake strane pregibača tetive. Snopovi se šire distalno i dorzalno i time sraščuju, oblikujući ovojnica između prstiju ulazeći duboko u natatorni ligament (Slika 1). Vlakna rotiraju za 90 stupnjeva i izranjaju distalno na natatorni ligament (NL), a zatim nastavljaju kao lateralno digitalna ovojnica.

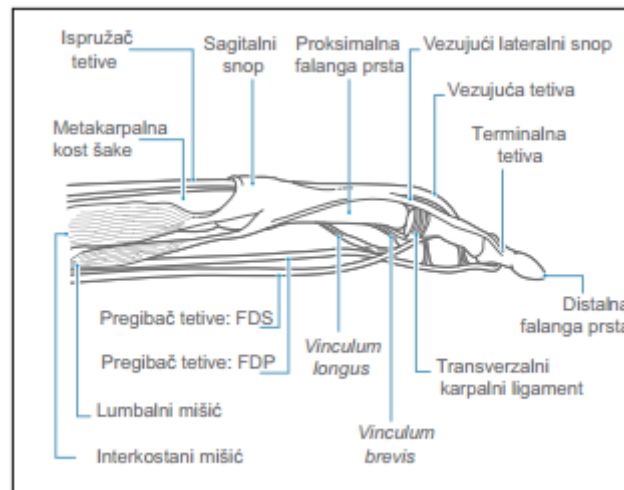


Slika 2. Uzdužna vlakna u fasciji

Navedene ovojnice položene su lateralno na neurovaskularni splet. Vlakna iz spleta izlaze iz lateralno digitalnih ovojnica sa svake strane neurovaskularnog spleta na volarnu (Graysonov ligament) i na dorzalnu (Clelandov ligament) površinu dlana. Važno je napomenuti da je neurovaskularni splet položen duboko u palmarnoj fasciji i kako se približava prstima sve više izlazi na površinu.

### Pregibači prstiju

Primarni pregibači prstiju su dvije tetive: *flexor digitorum profundus* (FDP) i *flexor digitorum superficialis* (FDS). (Slika 3)



Slika 3. Sastavnice pregibača i ispružaća prstiju

U MP zglobu, FDS (*flexor digitorum superficialis*) tetiva ulazi u digitalni rukavac pregibača prsta s FDP (*flexor digitorum profundus*) tetivom. U ovojnici FDS (*flexor digitorum superficialis*) tetiva se počinje poravnavati. Na proksimalnoj trećini proksimalne falange tetiva se grana i prolazi oko FDP (*flexor digitorum profundus*) tetive, kako bi se spojile duboko u FDP (*flexor digitorum profundus*) tetivi.

FDS (*flexor digitorum superficialis*) tetiva prolazi dorzalno do svoje točke umetanja na volarnoj strani osnovice središnje falange.

U razini PIP zglobova, FDP (*flexor digitorum profundus*) tetiva je položena palmarno na FDS (*flexor digitorum superficialis*) tetivu i prolazi distalno do razine distalnih interfalangealnih zglobova (DIP).

Ovojnica pregibača prstiju građena je od vezivnih snopića koji drže pregibač tetive u blizini centra rotacije, čime pomažu u kontroli fleksije prstiju.

### Patoanatomija Dupuytrenove kontrakture<sup>1-3</sup>

U Dupuytrenovoj kontrakturi uobičajeni fascijalni snopovi pretvaraju se u tračke, čime postaju kraći i što dovodi do kontrakcija MP, PIP i ponekad DIP zglobova. Osim što uzrokuju kontrakture, neki tračci mogu istisnuti s mjesta

neurovaskularne strukture, čime je povećavan rizik od njihova oštećenja tijekom korektivnih zahvata ili perkutane fasciotomije iglom.

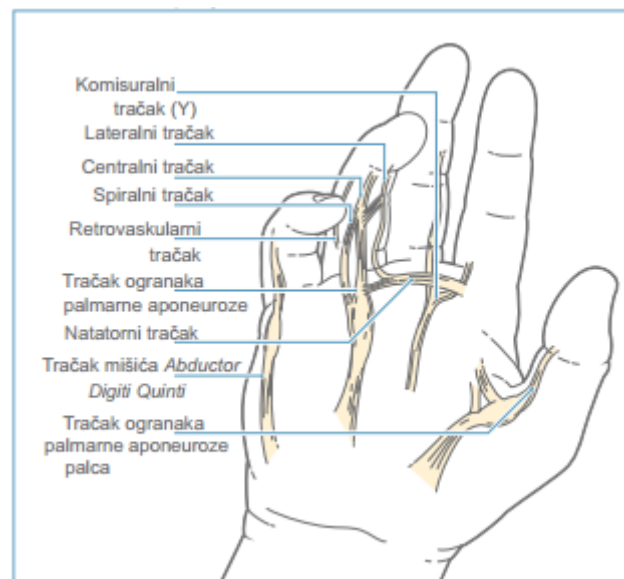
U dlanu između brazde korijena prsta i brazde prsta smještene distalno oblikuju se atrofične jamice, omogućujući kontrakturama površinskog sloja snopa palmarne aponeuroze umetanje u kožu.

### Vrste tračaka

Postoji nekoliko glavnih tipova tračaka, iako je uočena značajna varijabilnost: tračak ogranaka palmarne aponeuroze, natatorni tračak, spiralni tračak, centralni tračak i lateralni tračak (Slike 4 i 5).

Tračak ogranaka palmarne aponeuroze je najčešće prisutna vrsta tračka u Dupuytrenovoj kontrakturi, a potječe iz ogranaka palmarne aponeuroze. Obično uzrokuje kontrakture MP zglobova.

Natatorni tračak se razvija iz natatornog ligamenta i može izazvati kontrakture područja između prstiju (osim područja između palca i kažiprsta), ograničavajući poprečni prijelom kostiju.



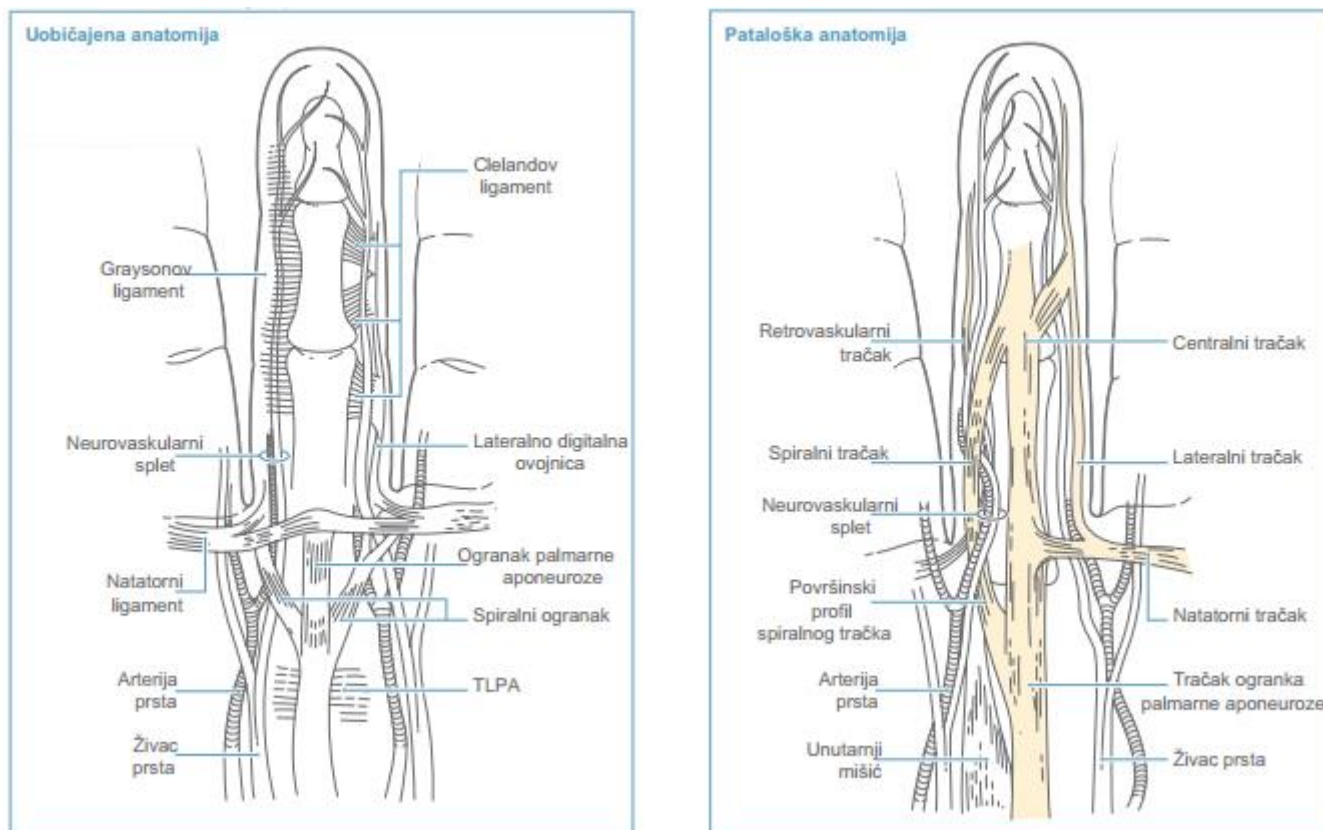
Slika 4. Dupuytrenovi tračci

Spiralni tračak se može razviti iz ogranaka palmarne aponeuroze, lateralno-digitalne ovojnice i Graysonovog ligamenta. Izaziva kontrakture MP i PIP zglobova, u pravilu petog (malog) prsta, ali može izazvati kontrakture i ostalih prstiju.

Spiralni tračak je u dlanu na površini prema neurovaskularnom spletu. U korijenu prsta, uvija se oko spleta u ranim fazama Dupuytrenove kontrakture, ali kako se fascija zadebljava i kontraktira, tračak se izravnavava. To dovodi do istiskivanja s mjesta neurovaskularnog spleta (koji se sada namotava oko tračka) na središnjoj liniji prsta. Što je jača kontraktura spiralnog tračka, više je neurovaskularnih struktura istisnuto prema površini i prema središnjoj liniji, što ih dovodi u rizik od ozljeda tijekom operacije ili perkutane fasciotomije iglom.

Iako se pojavljuje manje često, veoma je važno uzeti u obzir i takozvani "spiralni živac". U nekim slučajevima i spiralni tračci, osobito oni koji nastaju duboko u dlanu, mogu prijeći ispod neurovaskularnog spleta ili samog digitalnog živca (uslijed više svojih proksimalnih podjela od popratne arterije), istiskujući ih proksimalno i prema središnjoj liniji. Navedeno ponekad može biti indicirano mesnatim, mekim, kružnim područjem 'suvišne kože' sa obje strane tračka na dlanu u ravnini MP zgloba. Sličan je fenomen opažen u aksijalnim digitalno-palmarnim tračcima (na primjer centralni tračak). Navedeno je također važno utvrditi prije korektivnog postupka.

Centralni tračak uobičajeno nema fascijalni prekursor i u pravilu je proširenje tračka ogranaka palmarne aponeuroze na prstima. Tračak se pojavljuje na središnjoj liniji i priključuje se u pregibač tetive u blizini PIP zglobova. Tračak u pravilu ne istiskuje neurovaskularni splet.



Slika 5. Anatomija prsta

Lateralni tračci nastaju iz lateralno digitalne ovojnice i prijanjaju uz kožu ili pregibač tetive u blizini Graysonova ligamenta. Navedeno dovodi do kontrakture proksimalnih PIP zglobova i ponekad kontrakture DIP zglobova. Uslijed svog volumena, lateralni tračci mogu istisnuti neurovaskularni splet u središnju liniju.

Također se mogu pojaviti i druge vrste tračaka.

Tračak mišića *abductor digiti quinti* ili izolirani digitalni tračak razvija se u petom (malom) prstu iz mišića *abductor digiti quinti*. Izlazi površinski na neurovaskularni splet, ali ponekad se može zaglaviti i istisnuti ga.

Ponekad mogu biti prisutni retrovaskularni tračci, ali su slabo definirani i smatra se da potječu iz retrovaskularnog snopa, koji se nalazi duboko u neurovaskularnom spletu. Retrovaskularni tračci ne uzrokuju kontrakturu PIP zglobova.

Komisuralni tračci mogu se razviti u palcima iz komisuralnog ligamenta smještenog distalno (radijalna ekstenzija natatornog ligamenta) i iz komisuralnog ligamenta smještenog proksimalno (radijalna ekstenzija transverznog ligamenta palmarne aponeuroze). Oba tračka uzrokuju kontrakturu prostora između palca i kažiprsta. Tračak ogranaka palmarne aponeuroze palca nije uobičajen, ali ako je prisutan može izazvati deformaciju fleksije palca MP zgloba.

Razlike između uobičajene i patološke anatomije prsta opisane su niže (Slika 5). Ovi dijagrami prikazuju patološke promjene koje se pojavljuju na prstu progresijom Dupuytrenove bolesti.

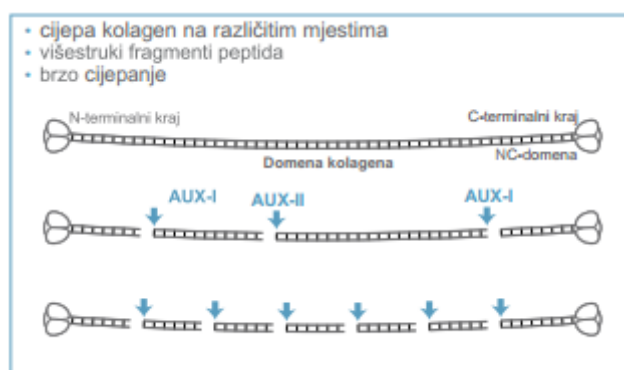
Svi grafički prikazi iz ovog dijela nacrtani su na osnovi publikacija navedenih na stranici 2.

#### Literatura:

1. Rayan G. *Hand Clinic* (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

XIAPEX® (kolagenaza *clostridium histolyticum*) je razvijen kao ciljana terapija za liječenje bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom i opipljivim tračkom. XIAPEX® se sastoji od dvije različite kolagenaze koje se izoliraju i pročišćavaju iz bakterije *Clostridium histolyticum*. Farmakološka aktivnost uključuje selektivnu lizu kolagena na mjestu injiciranja (tj. Dupuytrenov tračak). Terapijska aktivnost je stoga lokalizirana i ne zahtijeva sistemsko izlaganje kako bi bila učinkovita. Dvije kolagenaze djeluju komplementarno, na način da odcijepi lance kolagena i time poremete patološke tračke kolagena koji uzrokuju Dupuytrenove kontraktуре. Skupina I kolagenaza (AUX-I) cijepa terminalne dijelove kolagenskog lanca, a skupina II kolagenaza (AUX-II) cijepa segmente u unutrašnjosti kolagenskog lanca (Slika 6).

Dupuytrenovi tračci građeni su uglavnom od kolagena tipa I i III, koji su supstrati za obje kolagenaze AUX-I i AUX-II. Ostala meka tkiva ruke, uključujući ligamente i tetive, također su osjetljiva na djelovanje navedenih kolagenaza. Potrebno je da liječnik razumije mehanizam djelovanja i odgovarajući postupak primjene lijeka XIAPEX®, budući da su ostala meka tkiva ruke, uključujući ligamente i tetive, također osjetljiva na djelovanje navedenih kolagenaza. Važno: potporne strukture živaca, arterija i vena sastoje se prvenstveno od kolagena tipa IV, koji je otporan na djelovanje lijeka XIAPEX®.



Slika 6. Način djelovanja lijeka XIAPEX®

Ovaj vodič pruža potrebne informacije za:

- pripremu lijeka XIAPEX® za injiciranje
- injiciranje lijeka u tračak uz prekrivanje pogođenih MP i PIP zglobova
- provođenje postupka ekstenzije prsta kako bi se olakšalo raskidanje tračka
- osiguranje odgovarajuće skrbi za bolesnike liječene lijekom XIAPEX® nakon postupka

**XIAPEX® mora primjenjivati liječnik s odgovarajućom obukom o ispravnoj primjeni lijeka i iskustvom u dijagnostici i liječenju Dupuytrenove bolesti.**

## Informacije koje treba prenijeti bolesniku

Prije primjene lijeka XIAPEX® važno je da liječnik uputi bolesnike kako bi jasno razumjeli sljedeće informacije.

### Postupci koji će se obaviti i željeni ishod liječenja

Liječenje lijekom XIAPEX® sastoji se od jedne injekcije, a postupak ekstenzije prsta kako bi se razgradio Dupuytrenov tračak slijedi 24 do 72 sata nakon injekcije. U nekim se slučajevima može postići zadovoljavajući ishod nakon samo jedne injekcije. Ipak, u ostalim slučajevima može biti potrebno više od jednog tretmana po tračku kako bi se postigao zadovoljavajući rezultat. Ako se tračak ne raskine, postupak injiciranja u isti tračak smije se ponavljati do najviše 3 puta, u razmacima od 4 tjedna.

Tijekom postupka ekstenzije prsta, može se po potrebi dati lokalna anestezija i to po nahođenju liječnika i uz dogovor s bolesnikom.

Važno je napomenuti da i uz uspješno raskidanje liječenog tračka može doći do ponovljenih kontraktura.

### Mjere opreza pri uporabi u bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove

XIAPEX® se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s poremećajima koagulacije i onih koji uzimaju antikoagulanse. Ne preporučuje se primjena lijeka XIAPEX® u bolesnika koji su primili antikoagulanse (osim acetilsalicilne kiseline u dozi do 150 mg na dan) u razdoblju od 7 dana prije dobivanja injekcije lijeka XIAPEX®.

Potreban je oprez u bolesnika koji primaju XIAPEX® i istodobno uzimaju fluorokinolonske antibiotike (ciprofloksacin, norfloksacin, ofloksacin, gatifloksacin, gemifloksacin, levofloksacin i moksifloksacin) zbog povećanog rizika od ozljede tetive povezane s istodobnom primjenom fluorokinolona.

Ne preporučuje se primjena lijeka XIAPEX® u bolesnika koji su primali tetraciklinske antibiotike unutar 14 dana prije dobivanja injekcije lijeka XIAPEX®.

### Mjere opreza u trudnoći

Bolesnice treba upozoriti da se primjena lijeka XIAPEX® u trudnica ne preporučuje i da liječenje treba odgoditi do završetka trudnoće.

### Kontraindikacije

XIAPEX® je kontraindiciran u bolesnika u kojih postoji dokazana preosjetljivost na kolagenazu ili neku od pomoćnih tvari.

### Nuspojave povezane s liječenjem

Postoje neke česte lokalne reakcije koje su zabilježene nakon injekcije i/ili postupka ekstenzije prsta. Najčešće reakcije su oteklina, modrice i bol na mjestu injiciranja na liječenoj šaci. Većina tih reakcija povlači se unutar 2 tjedna od injekcije. Te lokalne reakcije su očekivane i lokalne reakcije nužno ne ukazuju na neuspješan postupak ili trajnu ozljedu ruke.

Tijekom postupka ekstenzije prsta u bolesnika u kojih se koža prijanja uz tretirani tračak može doći do pucanja kože uslijed raskidanja tračka. Ako dođe do pucanja kože, potrebno je primijeniti uobičajene mjere za zbrinjavanje rane.

### Ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem

Slučajevi ozbiljnih nuspojava, kao što su ozljeda tetive, ruptura tetive i ozljede ligamenata, mogu se dogoditi iako su ti slučajevi rijetki.

Bolesnike treba savjetovati da se odmah jave liječniku ako postoje dokazi o infekciji ili simptomi rupture tetive.

### Mogući rizici

Nakon injekcije lijeka XIAPEX® mogu se javiti teške alergijske reakcije. Stoga je potrebno kroz 30 minuta prije napuštanja bolnice pratiti bolesnike, kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi ozbiljne alergijske

reakcije, npr. širenje crvenila ili osipa, oticanje, stezanje u grlu ili otežano disanje. Bolesnike treba savjetovati da se odmah jave liječniku pri pojavi bilo kojeg od navedenih znakova ili simptoma.

Iako za to još nema kliničkih dokaza, postoji teoretski rizik od reakcija povezanih s ukriženom reaktivnosti s endogenim ljudskim matriksnim metaloproteinazama (uključujući razvoj mišićno-koštanog sindroma i razvoj ili pogoršanje autoimunih bolesti).

Za više informacija o sigurnosti, molimo Vas pogledajte posljednji dio vodiča.

## **XIAPEX® upute za primjenu**

### **Doziranje lijeka XIAPEX®**

Preporučena doza lijeka XIAPEX® je 0,58 mg po injekciji.

Do dva tračka ili dva zahvaćena zgloba iste šake se smiju tretirati u skladu s postupkom injiciranja tijekom posjete liječniku. Moguće je na dva mjesta injicirati dva opipljiva tračka na dva zgloba ili jedan opipljivi tračak koji zahvaća dva zgloba na istom prstu.

Kod primjene dviju injekcija u istu šaku tijekom posjete liječenju, početi treba na ulnarno najdistalnijem dijelu šake i nastaviti prema radijalnom (npr. od petog prsta prema kažiprstu). Unutar svakog prsta, treba početi sa zahvaćenim zglobom što je moguće više proksimalno i nastaviti prema distalnom području (npr. od MP prema PIP).

Svaka injekcija lijeka XIAPEX® sadrži dozu od 0,58 mg. Ako bolest rezultira ponovljenim kontrakturama, dodatne tračke moguće je liječiti na drugim posjetima liječniku u razmacima od oko 4 tjedna.

Prije uporabe je potrebno pažljivo rekonstituirati lijek XIAPEX®, koristeći aseptičku tehniku. Prije rekonstitucije, treba provjeriti rok valjanosti kako bi bili sigurni da nije istekao. Važno je naglasiti da se XIAPEX® rekonstituira s različitim volumenima sterilnog otapala, ovisno o tome da li se injektira u tračak koji zahvaćaju MP ili PIP zglob.

Jedna bočica lijeka XIAPEX® i sterilno otapalo za rekonstrukciju se koriste za pripremu jedne injekcije. Ako se tijekom posjete liječe tračci dvaju zahvaćenih zglobova iste šake, za svaku rekonstrukciju lijeka i injekciju je potrebno koristiti odvojene bočice i štrcaljke.

### **Rekonstrukcija lijeka XIAPEX®**

**Prije rekonstitucije lijeka XIAPEX®, osoba odgovorna za pripremu otopine treba osigurati da je u ordinaciji lako dostupno sljedeće:**

- 1. dvije štrcaljke bez igle kalibrirane na 0,01 ml i trajno pričvršćene igle od 26 G ili 27 G – jedna za rekonstituciju lijeka XIAPEX®, a druga za injiciranje lijeka**
- 2. lijekovi za hitna stanja, namijenjeni liječenju mogućih alergijskih reakcija (set s injekcijom adrenalina i antihistaminik – lijek za liječenje mogućih alergijskih reakcija)**
- 3. obloga za bolesnikov prst nakon primjene injekcije**
- 4. kopija ovog vodiča za obuku o primjeni lijeka, koja sadrži upute o pripremi te opise postupaka injiciranja lijeka i ekstenzije prsta**

XIAPEX® se isporučuje u staklenoj bočici za jednokratnu uporabu koja sadrži 0,9 mg sterilnog, liofiliziranog praška za rekonstituciju (Slika 7). XIAPEX® se mora rekonstituirati s priloženim sterilnim otapalom. Otapalo se sastoji od 2 mM kalcijeva klorida u 0,9% natrijeva klorida (USP) (0,03% kalcijeva klorida u 0,9% natrijeva klorida (USP)).

Pakiranje koje se sastoji od lijeka XIAPEX® i otapala mora se čuvati u hladnjaku na 2°C-8°C. Prije rekonstitucije, bočica lijeka XIAPEX® i bočica s otapalom za otopinu za injekciju moraju se ostaviti na sobnoj temperaturi (20°C-25°C) najmanje 15 minuta, ali ne dulje od 60 minuta.

Nakon što su bočice ostavljene na sobnoj temperaturi, molimo slijedite plan rekonstitucije na sljedećoj stranici (Slika 8).



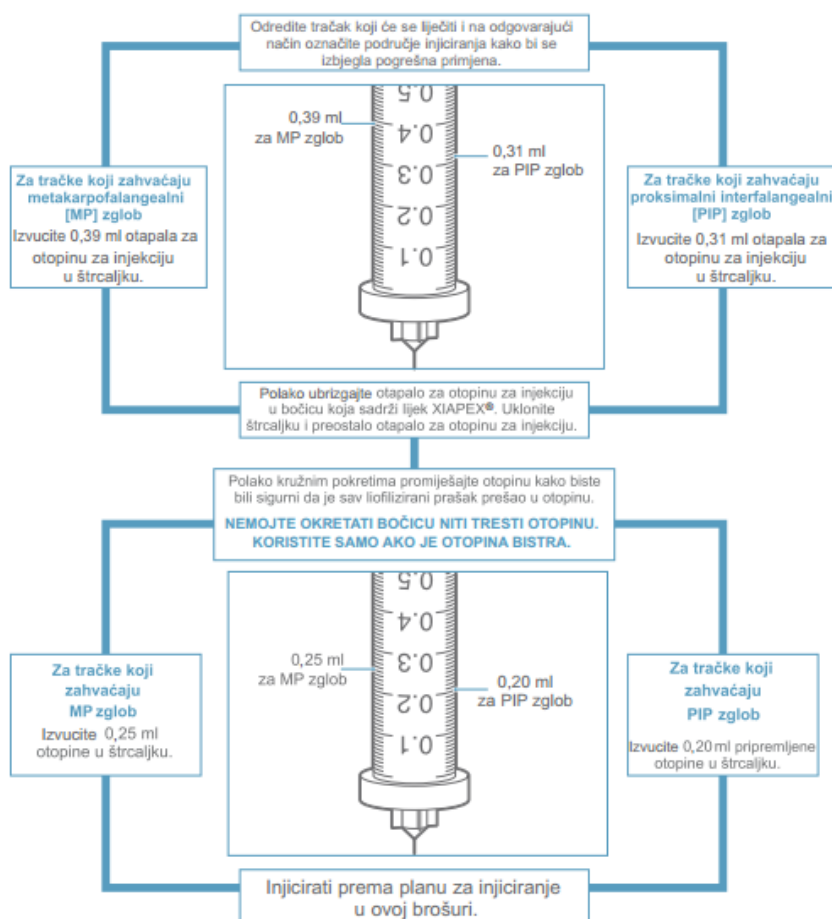
Rekonstituirana otopina lijeka XIAPEX® mora biti bistra. Prije primjene vizualno pregledajte otopinu da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Ako je otopina zamućena, NEMOJTE JE INJICIRATI.

Rekonstituiran XIAPEX® može se držati na sobnoj temperaturi (20°C-25°C) najviše jedan sat ili u hladnjaku na 2°C-8°C najviše 4 sata prije primjene. Ako je bila čuvana u hladnjaku, pripremljena se otopina prije primjene mora ostaviti da dosegne sobnu temperaturu (20°C-25°C) približno 15 minuta.



Slika 7. Bočica lijeka XIAPEX® i otapala za otopinu za injekciju

## Postupak rekonstitucije lijeka XIAPEX®



Slika 8. Postupak rekonstitucije lijeka XIAPEX®

Svi koraci za rekonstituciju lijeka XIAPEX® trebaju se provoditi koristeći aseptičku tehniku, uz uporabu sterilnog alkohola, te sukladno lokalnim propisima. Prije rekonstitucije lijeka XIAPEX®, provjerite rok valjanosti na naljepnici.

## Liječenje tračaka koji zahvaćaju MP zglob

Molimo imajte na umu da se volumeni otopine za rekonstituciju i volumeni za injekciju razlikuju ovisno o vrsti zgloba koji će se liječiti i koji je zahvaćen tračkom.

Za tračke koji zahvaćaju MP zglobove, svaku dozu je potrebno rekonstituirati s 0,39 ml otapala za otopinu za injekciju. Volumen pripremljene otopine za injekciju za tračke koji zahvaćaju MP zglobove je 0,25 ml.

### Postupak injiciranja lijeka XIAPEX®

#### 1. KORAK

##### Odabir i priprema mjesta injiciranja

Optimalno mjesto za injiciranje je točka u kojoj je tračak maksimalno udaljen od tetiva fleksora ispod nje. Obično je to točka najveće udaljenosti od tračka. Mjesto injiciranja mora biti točka u kojoj koža ne prianja uz tračak (Slika 9), kako bi se omogućila pravilna primjena i smanjio rizik od pucanja kože tijekom postupka ekstenzije prsta.

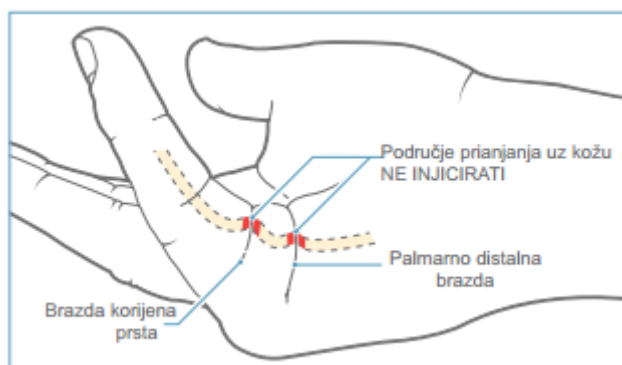
Ponovno utvrdite u koji tračak ćete dati injekciju, te ga prikladno označite. Kod odabira mjesta injiciranja treba uzeti u obzir moguću poziciju drugih tkiva na šaci koja nisu predmetom liječenja, kako bi se minimalizirao rizik izlaganja tetive i ligamenata lijeku XIAPEX®. Preporučena mjesta injiciranja za tračke koji zahvaćaju MP zglobove prikazana su na Slici 10.

Imajte na umu da je u slučajevima kontrakture MP zgloba i PIP zglobova, potrebno započeti liječenje s tračkom koji zahvaća MP zglob s obzirom da razgradnja tračka koji zahvaća MP zglob može smanjiti kontrakturu PIP zgloba.

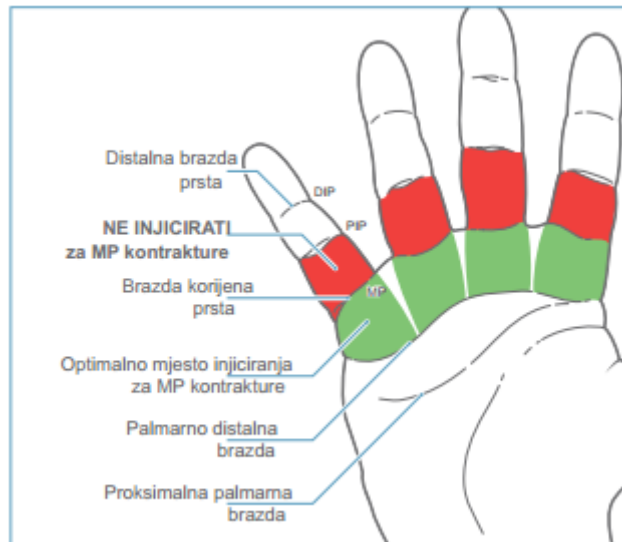
Neposredno prije postupka injiciranja s lijekom XIAPEX®, pripremite kožu pomoću odgovarajućeg antiseptika i ostavite da se osuši. Ne preporučuje se primjena lokalnog anestetika prije injekcije lijeka XIAPEX®, jer može omesti mogućnost detekcije parestezije u slučaju kada je igla injicirana u živac.

Rekonstrukcija jednodozne bočice lijeka XIAPEX®		
Zglob koji se liječi	Sterilno otapalo potrebno za rekonstrukciju	Volumen injekcije za primjenu doze lijeka XIAPEX® od 0,58 mg
MP zglob	0,39 ml	0,25 ml

Tablica 1. Rekonstitucijski volumeni za MP zglob



Slika 9. Odabir mjesta injiciranja – prianjanje kože uz tračak u kontrakturi MP zgloba



Slika 10. Odabir mjesta injiciranja kontraktura MP zgloba

## 2. KORAK

### Uvođenje igle

Pomoću druge štrcaljke bez igle izvucite 0,25 ml rekonstituiranog lijeka XIAPEX®.

Uvedite vrh igle u odabrani tračak, pazeći pritom da iglu zadržite unutar tračka (Slika 11). Ispravno uvođenje možete prepoznati pojačanim otporom i pjeskovitom konzistencijom u tračku. Pazite da vrškom igle potpuno ne probijete tračak, kako biste minimizirali mogućnost da injekciju lijeka XIAPEX® date u okolna tkiva. Iglu se ne smije uvesti dublje od 2 – 3 mm. Ako prolaskom kroz tračak nećete moći osjetiti promjenu u konzistenciji, dubina uboda može biti koristan vodič. Ako je uvođenje igle uzrokovalo paresteziju ili sumnjate da je igla uvedena u tetivu, izvucite iglu i ponovno je uvedite u tračak.

Ako je položaj igle dvojbjen, zamolite bolesnika da polako i oprezno savije i ispruži liječeni prst za nekoliko stupnjeva na DIP i PIP zglobu. U slučaju pomaka igle, postoji mogućnost da je uvedena u tetivu te ju je stoga potrebno izvući i repozicionirati.

## 3. KORAK

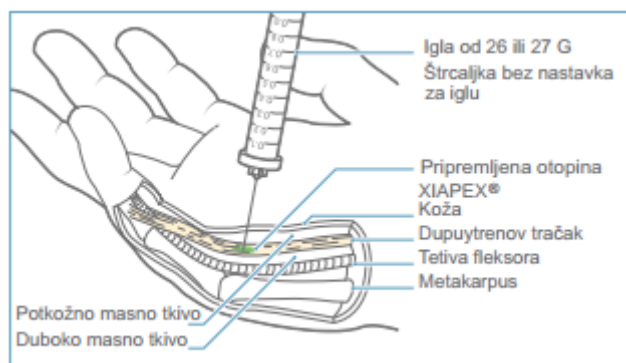
### Primjena lijeka XIAPEX®

Nakon što potvrdite da je igla ispravno postavljena u tračak, pritisnite klip štrcaljke, vodeći računa da vrhom igle ne probodete kroz tračak. Jednu trećinu ukupne doze treba injicirati na prvo mjesto injiciranja. Ako je igla postavljena na pravo mjesto, osjetit ćete blagi otpor tijekom postupka injiciranja.

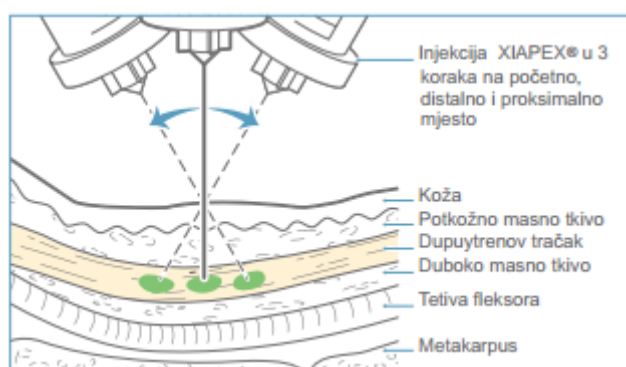
Izvucite vršak igle iz tračka i, vodeći računa da je vrh igle pod kožom cijelo vrijeme, promijenite položaj na malo distalniju lokaciju (otprilike 2 – 3 mm) te nakon što ste provjerili da je vrh igle unutar tračka, ubrizgajte drugu trećinu doze (Slika 12).

Držeći iglu u ruci, ponovno izvucite vršak igle iz tračka i promijenite joj položaj po treći put, proksimalno u odnosu na prvu injekciju (približno 2 – 3 mm) i, nakon što ste provjerili da je vrh igle u tračku, injicirajte zadnji dio doze u tračak (Slika 12).

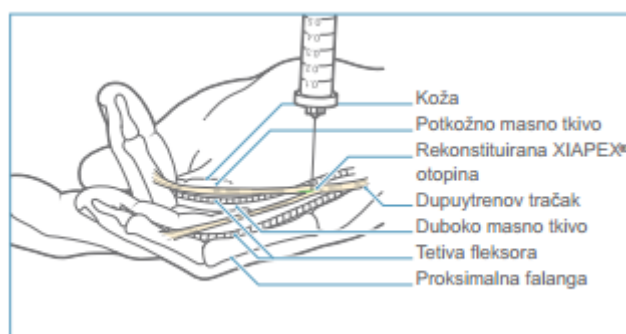
U slučaju pojave račvastih (u obliku slova Y) komisuralnih tračaka u bolesnika, nastalih kombinacijom centralnih i natatornih tračaka, injicirati treba na bifurkaciji tračka (Slika 13).



Slika 11. Lokacija za injiciranje



Slika 12. Ciljna mjesta za injiciranje



Slika 13. Injiciranje lijeka XIAPEX® u tračak u obliku slova Y

**Neiskorišteni dio rekonstituirane otopine lijeka XIAPEX® nakon injiciranja nemojte čuvati, skupljati ili ponovno koristiti.**

## Postupak injiciranja u tračke koji zahvaćaju PIP zglobove

Molimo voditi računa da se ovisno o vrsti zgloba koji tračak zahvaća, određuju volumen za rekonstrukciju i volumen pripremljene otopine za injekciju.

U tračke koji zahvaćaju PIP zglobove doza se priređuje rekonstrukcijom s 0,31 ml sterilnog otapala. Volumen pripremljene otopine za injekciju u tračak koji zahvaća PIP zglobove je 0,20 ml.

## Postupak injiciranja lijeka XIAPEX®

**Potreban je oprez i briga tijekom injiciranja u tračke koji zahvaćaju PIP zglobove, s obzirom da klinička ispitivanja ukazuju na povećan rizik od rupture tetive i oštećenja ligamenata povezanih s liječenjem PIP kontraktura lijekom XIAPEX. To je osobito važno u tračaka lociranih na PIP zglobu petog prsta.**

### 1. KORAK

#### *Odabir i priprema mjesta injiciranja*

Optimalno mjesto injiciranja je točka u kojoj je tračak maksimalno udaljen od tetiva fleksora ispod nje. Obično je to točka najveće udaljenosti od tračka. Mjesto injiciranja mora biti točka u kojoj koža ne prijanja uz tračak (Slika 14), kako bi se omogućila pravilna primjena i smanjio rizik od pucanja kože tijekom postupka ekstenzije prsta.

Ponovno utvrdite u koji tračak ćete dati injekciju, te ga prikladno označite. Kod odabira mjesta injiciranja treba uzeti u obzir moguću poziciju drugih tkiva na šaci koja nisu predmetom liječenja, kako bi se minimalizirao rizik izlaganja tetive i ligamenata lijeku XIAPEX®.

Preporučena mjesta injiciranja za tračke koji zahvaćaju PIP zglobove prikazana su na Slici 15.

Imajte na umu da je u slučajevima kontrakture MP zgloba i PIP zglobova, potrebno započeti liječenje s tračkom koji zahvaća MP zglob s obzirom da razgradnja tračka koji zahvaća MP zglob može smanjiti kontrakturu PIP zgloba.

Neposredno prije postupka injiciranja s lijekom XIAPEX®, pripremite kožu pomoću odgovarajućeg antiseptika i ostavite da se osuši.

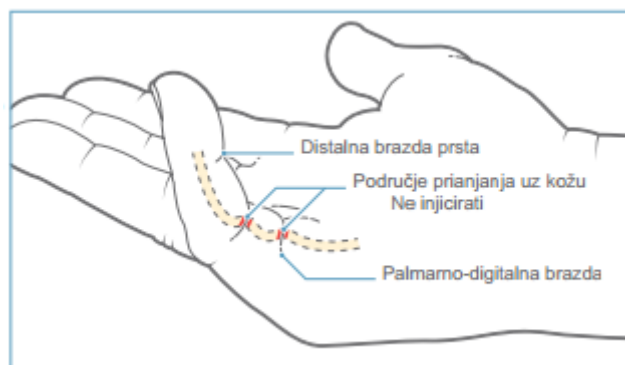
NE PREPORUČUJE SE primjena lokalnog anestetika prije injekcije lijeka XIAPEX®, jer može omesti mogućnost detekcije parestezije u slučaju kada je igla injicirana u živac.

Budite oprezni s tračcima koji zahvaćaju PIP zglob. Potrebno je paziti da se injicira što bliže palmarno-digitalnoj brazdi - nemojte davati injekciju više od 4 mm distalno od navedene brazde (Slika 15).

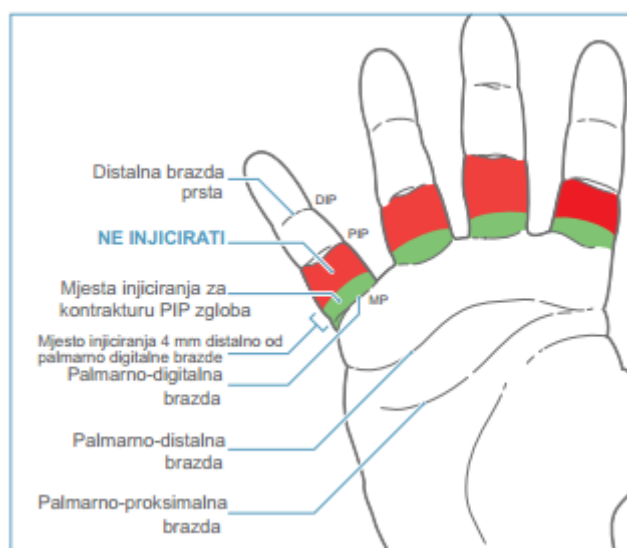
Prema tome, mjesto odabrano za injiciranje mora biti područje u kojem je tračak maksimalno odvojen od tetive. **To je naročito značajno ako se injekcija daje u tračak koji zahvaća PIP zglob petog (malog) prsta kako bi se smanjilo oštećenje tetive ili ligamenata.**

Rekonstrukcija jednodozne bočice lijeka XIAPEX®		
Zglob koji se liječi	Sterilno otapalo potrebno za rekonstrukciju	Volumen injekcije za primjenu doze lijeka XIAPEX® od 0,58 mg
PIP zglob	0,31 ml	0,20 ml

Tablica 2. Rekonstitucijski volumeni za PIP zglobove



Slika 14. Odabir mjesta injiciranja – prianjanje kože uz tračak u kontrakturi PIP zgloba



Slika 15. Odabir mjesta injiciranja kontraktura PIP zgloba

## 2. KORAK

### Uvođenje igle

Pomoću druge sterilne štrcaljke bez igle izvucite 0,20 ml rekonstituiranog lijeka XIAPEX®.

Uvedite vrh igle u odabrani tračak, pazeći pritom da iglu zadržite unutar tračka (Slika 16).

Ispravno uvođenje možete prepoznati pojačanim otporom i pjeskovitom konzistencijom u tračku. Pazite da vrškom igle potpuno ne probijete tračak, kako biste minimizirali mogućnost da injekciju lijeka XIAPEX® date u okolna tkiva.

Iglu se ne smije uvesti dublje od 2 – 3 mm. Ako prolaskom kroz tračak nećete moći osjetiti promjenu u konzistenciji, dubina uboda može biti koristan vodič.

Ako je uvođenje igle uzrokovalo paresteziju ili sumnjate da je igla uvedena u tetivu, izvucite iglu i ponovno je uvedite u tračak. Ako je položaj igle dvojbjen, zamolite bolesnika da polako i oprezno savije i ispruži liječeni prst za nekoliko stupnjeva na DIP i PIP zglobu. U slučaju pomaka igle, postoji mogućnost da je uvedena u tetivu te ju je stoga potrebno izvući i repozicionirati.

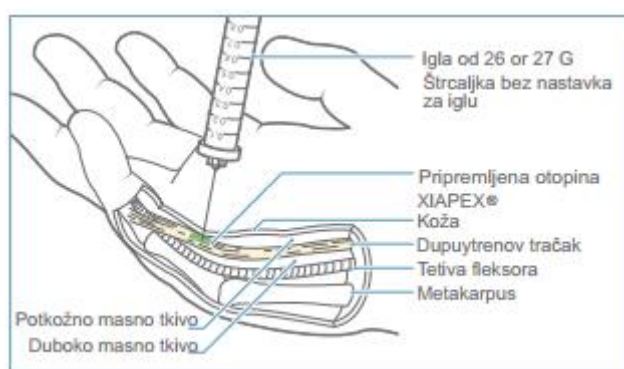
### 3. KORAK

#### Primjena lijeka XIAPEX®

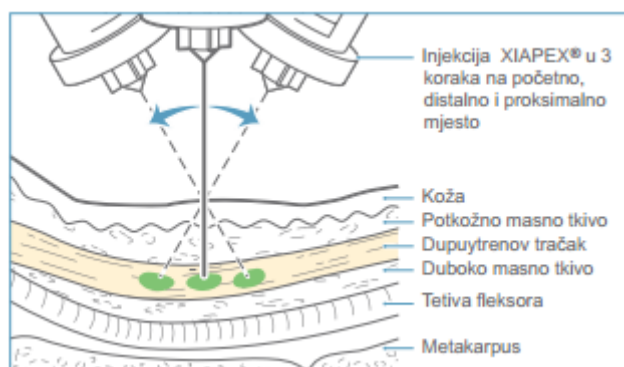
Nakon što potvrdite da je igla ispravno postavljena u tračak, pritisnite klip štrcaljke, vodeći računa da vrhom igle ne probodete kroz tračak. Jednu trećinu ukupne doze treba injicirati na prvo mjesto injiciranja. Ako je igla postavljena na pravo mjesto, osjetit ćete blagi otpor tijekom postupka injiciranja.

Izvučite vršak igle iz tračka i, vodeći računa da je vrh igle pod kožom cijelo vrijeme, promijenite položaj na malo distalniju lokaciju (otprilike 2 – 3 mm) te nakon što ste provjerili da je vrh igle unutar tračka, ubrizgajte drugu trećinu doze (Slika 17).

Držeći iglu u ruci, ponovno izvučite vršak igle iz tračka i promijenite joj položaj po treći put, proksimalno u odnosu na prvu injekciju (približno 2 – 3 mm) i, nakon što ste provjerili da je vrh igle u tračku, injicirajte zadnji dio doze u tračak (Slika 17).



Slika 16. Lokacija za injiciranje



Slika 17. Ciljna mjesta za injiciranje

**Neiskorišteni dio rekonstituirane otopine lijeka XIAPEX® nakon injiciranja nemojte čuvati, skupljati ili ponovno koristiti.**

## Skrb poslije postupka injiciranja s lijekom XIAPEX® i praćenje bolesnika

Po završetku postupka injiciranja, povijte liječenu šaku velikim povojem od gaze te uputite bolesnika da ograniči micanje i upotrebu liječene šake. Nadalje, kako bi se smanjila ekstravazacija lijeka XIAPEX® iz tračka, bolesnicima je potrebno preporučiti da ne savijaju i ne ispružaju prste na šaci nakon injekcije.

Bolesnike treba također savjetovati da nikad ne pokušaju sami raskinuti tračak nakon injekcije te da drže šaku u povišenom položaju što dulje do dana nakon postupka ekstenzije prsta.

Nakon tretmana potrebno je obratiti pažnju na moguće nuspojave u bolesnika, uključujući anafilaksiju i sistemsku preosjetljivost (vidjeti simptome navedene u plavom okviru). Tijekom perioda promatranja (30 minuta), bolesnik može napustiti kliniku ako ste provjerili da je stabilan i ne pokazuje znakove sistemske preosjetljivosti ili druge sistemske nuspojave.

Bolesnika treba savjetovati da se vrati otprilike 24 do 72 sata nakon injekcije zbog pasivnog postupka ekstenzije prsta.

### **Mogući simptomi preosjetljivosti ili sumnje na anafilaksije:**

- **Učestalo kihanje**
- **Generalizirani eritem, svrbež ili parestezija**
- **Lokalizirani ili generalizirani angioedem**
- **Otežano disanje**
- **Stezanje u vratu i prsima**
- **Omaglica**
- **Sinkopa**



## XIAPEX® postupak ekstenzije prsta i izvanbolničko liječenje

### 24 do 72 sata nakon injekcije

Na kontrolnom posjetu potrebno je utvrditi je li u međuvremenu došlo do spontanog raskidanja tračka u bolesnika. Ako se to nije dogodilo, potrebno je napraviti postupak ekstenzije prsta kako bi se olakšalo raskidanje tračka.

Tijekom postupka ekstenzije prsta, prema odluci liječnika se može dati lokalna anestezija. Sila primijenjena tijekom postupka ekstenzije prsta treba biti jednolična i u skladu s bolesnikovim pragom boli. Izravni pritisak na mjesto injiciranja je potrebno izbjegavati zbog osjetljivosti područja na dodir (Slike 18 i 19). Ekstenzija prsta se provodi na 10 - 20 sekundi. U postupku ekstenzije prsta, u bolesnika u kojih tračak koji će se liječiti prianja uz kožu, dolazi do raskidanja tračka te može doći i do pucanja kože. U slučaju da dođe do pucanja kože, potrebno je provesti standardnu obradu rane.

Ako su tretirani tračci dva zahvaćena zgloba na jednom prstu, napravite postupak ekstenzije prsta na tračku koji zahvaća MP zglob prije izvođenja postupka na tračku koji zahvaća PIP zglob.

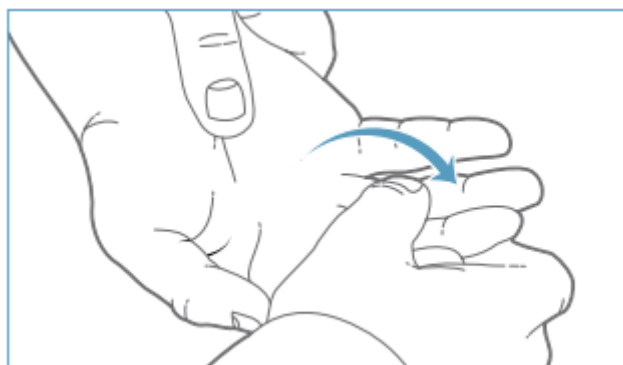
Ako prvi postupak ekstenzije prsta ne dovede do raskidanja tračka, može se pokušati drugi ili treći put u razmaku od 5 - 10 minuta. Ne smije se izvoditi više od tri pokušaja po tračku u jednoj posjeti praćenja.

**Za tračke koji zahvaćaju PIP zglob, napravite postupak ekstenzije prsta kad je MP zglob u položaju fleksije, kako biste izolirali sile u postupku ekstenzije na tračak koji zahvaća PIP zglob.**

Ako tračak nije popustio nakon tri pokušaja, može se dogovoriti posjet klinici približno četiri tjedna od injekcije. Ako je tračak koji uzrokuje kontrakcije i dalje intaktan, bolesnik može primiti sljedeći ciklus liječenja lijekom XIAPEX®, do maksimalno tri ciklusa (Slika 20).



Slika 18. Ekstenzija prsta 1



Slika 19. Ekstenzija prsta 2



Slika 20. Postupak ponovljene injekcijske terapije

### Posjet praćenja 1. dan nakon injekcije

Preporučeno je da se nakon postupka liječeni zglob imobilizira davanjem ortoze, tako da bude u maksimalnoj ekstenziji. Bolesnicima treba savjetovati da nose ortozu tijekom spavanja do 4 mjeseca.

Također, bolesnike je potrebno savjetovati da nekoliko puta na dan rade niz vježbi fleksije i ekstenzije prsta.

Potrebno ih je potaknuti da se vrate svojim normalnim dnevnim aktivnostima, izuzevši zahtjevnije djelatnosti, dok im se tako ne savjetuje.

Standardna analgezija, obrada rane i smanjenje stvaranja modrica/oticanja primjenjivo je na sve bolesnike, u skladu sa uobičajenim mjerama za zbrinjavanje bolesnika.

## XIAPEX® indikacije i važne sigurnosne informacije

XIAPEX® (kolagenaza *clostridium histolyticum*) indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom i opipljivim tračkom.

### Upozorenja i mjere opreza

#### Alergijske reakcije

XIAPEX® je kontraindiciran u bolesnika u kojih postoji prethodna preosjetljivost na kolagenazu ili bilo koju drugu pomoćnu tvar.

Liječnici moraju biti pripremljeni na mogućnost nastanka alergijskih reakcija neposredno po injiciranju i moraju imati na raspolaganju lijekove u slučaju sistemske alergijske reakcije. Poslije tretmana s lijekom XIAPEX®, bolesnik se može otpustiti ako ne pokazuje znakove sistemske preosjetljivosti ili anafilaksije.

#### Mjere opreza za postupak injiciranja

Potrebno je paziti da se lijek XIAPEX® injicira samo u patološki tračak koji uzrokuje kontrakturu, a ne u okolno tkivo. Budući da lijek XIAPEX® razgrađuje kolagen, mora se paziti da se ne injicira u tetive, živce, krvne žile ili druge strukture koja sadrže kolagen. Postupak može rezultirati oštećenjem tih struktura i mogućom trajnom ozljedom kao što su ruptura tetive ili oštećenje ligamenta. U slučaju navedenih proceduralnih komplikacija, bolesniku se daje ortoza i konzultira sa odgovarajućim kirurškim specijalistom.

**Potrebno je pažljivo slijediti postupak injiciranja kako bi se smanjio rizik od rupture tetive ili oštećenja ligamenta.**

#### Primjena u bolesnika s poremećajima koagulacije

Primjena lijeka XIAPEX® u bolesnika koji su primili antikoagulanse (osim acetilsalicilne kiseline u dozi do 150 mg na dan) unutar 7 dana prije primitka injekcije lijeka XIAPEX® nije ispitivana i stoga se ne preporučuje. Lijek XIAPEX® se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s poremećajima koagulacije.

#### Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se primjena lijeka XIAPEX® u bolesnika koji su primali tetraciklinske antibiotike unutar 14 dana.

Primjena fluorokinolonskih antibiotika povezana je sa većim rizikom oštećenja ligamenta, uključujući tendonitis i rupturu tetive. Stoga je potreban oprez tijekom primjene lijeka XIAPEX® u bolesnika koji istodobno primaju fluorokinolonske antibiotike.

#### Trudnoća

Bolesnice treba upozoriti da se primjena lijeka XIAPEX® u trudnica ne preporučuje i da liječenje treba odgoditi do završetka trudnoće.

#### Nuspojave

U programu kliničkog razvoja lijeka XIAPEX® (n=1082), gotovo svi bolesnici iskusili su nuspojave vezane uz primjenu lijeka XIAPEX® i/ili postupak ekstenzije prsta radi razbijanja tračka. Većina tih nuspojava su bile lokalne reakcije na mjestu injiciranja, blage do umjerene naravi, koje su se povukle unutar dva tjedna nakon injekcije.

Najčešće zabilježene nuspojave bile su: periferni edem (lokalizirano na liječenom ekstremitetu), kontuzija, bol na mjestu injiciranja, bol u ekstremitetu i krvarenje na mjestu injiciranja (manifestira se stvaranjem modrica, a ne otvorenim krvarenjem).

U nekim slučajevima prijavljene su kožne lezije (pucanje kože koja je spojena na tračak) nastale tijekom postupka ekstenzije prsta. Prema tome bolesnici s Dupuytrenovom kontrakturom koja se prijanja uz kožu mogu imati veći rizik od kožnih lezija koje nastaju kao posljedica farmakološkog učinka lijeka XIAPEX® i postupka ekstenzije prsta na kožu iznad ciljnog tračka.

Učestalost razderotina kože (29,1%) je bila veća u ispitanika liječenih dvjema istodobnim injekcijama lijeka Xiapex u ispitivanju AUX-CC-867 u usporedbi s ispitanicima liječenim s tri pojedinačne injekcije u placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3 u bolesnika s Dupuytrenovom kontrakturom (tračak I i tračak II) (8,8%). Većina razderotina kože dogodila se na dan izvođenja postupka. Veća incidencija razderotina kože može se pripisati postupku ekstenzije prsta s više sile u bolesnika koji su primili anesteziju u šaku. U ispitivanju AUX-CC-867, većina (85%) ispitanika je primila lokalnu anesteziju prije postupka ekstenzije prsta. Nije bilo drugih klinički značajnih razlika između liječenja dvjema istodobnim injekcijama lijeka Xiapex u istu šaku i trima pojedinačim injekcijama lijeka Xiapex u tipu prijavljenih nuspojava (tj. većina nuspojava su bile lokalizirane na tretirani ud te blagog do umjerenog intenziteta).

U postmarketinškom praćenju zabilježeni su slučajevi razderotina kože koji su zahtijevali presađivanje kože nakon postupaka ekstenzije prsta. Znakove ili simptome koji mogu upućivati na teške ozljede na liječenom prstu / šaci nakon injiciranja ili postupka ekstenzije treba čim prije procijeniti jer može biti potrebna kirurška intervencija.

Tablica 3 prikazuje tablični popis nuspojava koje su bile zabilježene u programu kliničkog razvoja u >5% bolesnika.

Nuspojave	XIAPEX® (n=1082)
Periferni edem	76.7%
Kontuzija	54.2%
Bol na mjestu injiciranja	40.6%
Bol u ekstremitetu	35.8%
Krvarenje na mjestu injiciranja	34.0%
Osjetljivost na dodir	28.5%
Oteknuće na mjestu injiciranja	24.5%
Ekhimoza	17.9%
Svrbež	12.5%
Kožna laceracija	10.9%
Limfadenopatija	10.9%
Krvavi mjehur	9.0%
Aksilarna bol	6.7%
Svrbež na mjestu injiciranja	5.3%
Hematom	5.2%

**Tablica 3. Nuspojave povezane s primjenom lijeka XIAPEX®**

Kao na svaki drugi proteinski lijek koji nije ljudskog podrijetla, bolesnici mogu razviti protutijela i na ovaj protein. U programu kliničkog razvoja, trideset dana nakon prve injekcije lijeka XIAPEX® u većine bolesnika otkrivena su protutijela protiv AUX-I i AUX-II. Nakon četvrte injekcije lijeka XIAPEX®, svi ispitanici su bili seropozitivni i na AUX-I i na AUX-II. Nije opažena nikakva očita korelacija između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

Protutijela na lijek XIAPEX® teoretski mogu ometati ljudske matriksne metaloproteinaze. Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu opažene nuspojave koje bi ukazivale na razvoj ili pogoršanje autoimunih bolesti ili razvoj mišićno-koštanog sindroma (MSS). Ako se razvije taj sindrom, nastajat će postupno, a značajke su mu jedan ili više od sljedećih simptoma i znakova: artralgiya, mijalgija, ukočenost zglobova, ukočenost u ramenima, edem šaka, palmarna fibroza i zadebljanje ili stvaranje čvorića na tetivama.

### **Ozbiljne nuspojave**

Većina ozbiljnih nuspojava zabilježenih u bolesnika liječenih lijekom XIAPEX® ograničena su na liječenu šaku.

One uključuju tri slučaja rupture tetive i jedan slučaj drugih oštećenja ligamenata. Navedene komplikacije su se pojavile kad se lijek XIAPEX® injicirao u kontrakturu koja zahvaća PIP zglob petog (malog) prsta ruke. Također je zabilježena ozbiljna nuspojava tendinitisa u jednom slučaju.

Nakon injiciranja lijeka Xiapex u tračke koji zahvaćaju PIP zglobove potreban je oprez, jer kliničko ispitivanje ukazuje na povećani rizik od puknuća tetive i ozljede ligamenata povezane s liječenjem PIP kontraktura s lijekom Xiapex. To je osobito važno za tračke koji se nalaze na PIP zglobu petog (malog) prsta ruke.

Nadalje, prijavljen je jedan slučaj kompleksnog regionalnog bolnog sindroma i jedan slučaj poremećaja osjeta liječene šake.

Te ozbiljne nuspojave u programu kliničkog razvoja zabilježene su manje često, s učestalošću  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ .

U post-marketinškim kliničkom ispitivanju AUX-CC-867 jedan slučaj anafilaktičke reakcije prijavljen je u bolesnika koji je prethodno izložen lijeku Xiapex za liječenje Dupuytrenove kontrakture.

**Ako je potrebno, ovaj Vodič, Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku možete pronaći u bazi lijekova na stranicama Agencije za lijekove (HALMED): <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>**

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Bilo koja sumnja na nuspojavu povezanu uz primjenu lijeka XIAPEX®, mora se zabilježiti i odmah prijaviti.

Sve sumnje na nuspojave, uključujući medikacijske pogreške, potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- on-line obrasca za prijavu sumnji na nuspojave dostupne na internetskim stranicama [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Ovu aplikaciju mogu koristiti zdravstveni radnici, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Napominjemo da se prijave poslane ovim putem jednako boduju od strane komore kao i prijave poslane poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Skrećemo pažnju da nam Vaše kontakt podatke prilikom slanja prijava putem ove aplikacije ostavite u polju „Dodatni komentari“.

ili

- pisano putem obrasca dostupnog na internetskim stranicama [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektronskom poštom u Word formatu ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)).

Nuspojave također možete prijaviti lokalnoj odgovornoj osobi za farmakovigilanciju nositelja odobrenja:

PharmaKos d.o.o., Zagreb; tel: 01/618 40 48; fax: 01/606 12 70; e-mail: [phv@pharmakos.hr](mailto:phv@pharmakos.hr)

Molimo obratite se lokalnoj podružnici Sobi za dodatne informacije o prijavi nuspojave/sumnje na nuspojavu.

**Sobi**

Lokalni predstavnik:

dr. Aleksandra Gošev

e-mail: [aleksandra.gosev@sobi.com](mailto:aleksandra.gosev@sobi.com)

Lokalni predstavnik za PhV:

PharmaKos d.o.o.,

Zagreb,

tel: 01/618 40 48

fax: 01/606 12 70

e-mail: [phv@pharmakos.hr](mailto:phv@pharmakos.hr)