

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xiapex 0,9 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 0,9 mg *clostridium histolyticum* -bakteerin kollageenaasia*.

*Formulaatio on muodostettu kahdesta kollageenaasientsyymistä, jotka ekspressoituvat yhdessä ja kerätään fenotyyppisesti valitusta *Clostridium histolyticum* -bakteerikannasta anaerobisen bakteerikäymisen jälkeen.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Niveltä kohti injektoitava natrium Dupuytrenin kontraktuuran hoidossa:

Metakarpofalangeaalinivelet (MP-nivelet): 0,9 mg.

Proksimaaliset interfalangeaalinivelet (PIP-nivelet): 0,7 mg.

Kovettumaa kohti injektoitava natrium Peyronien taudin hoidossa: 0,9 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoinen, kylmäkuivattu jauhe.

Liuotin on kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xiapex on tarkoitettu:

- Dupuytrenin kontraktuuran hoitoon aikuisille, joilla on palpoitavissa oleva kämmenkalvon sidekudosjuoste.
- Peyronien taudin hoitoon aikuisille miehille, joilla on palpoitavissa oleva kovettuma ja vähintään 30 asteen käyristymä hoidon alussa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Dupuytrenin kontraktuura

Xiapex-injektion saa antaa lääkevalmisteen oikeaan antotapaan koulutettu ja Dupuytrenin taudin diagnoosiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Xiapex-valmisteen suositusannos on 0,58 mg/injektio palpoitavissa olevaan Dupuytrenin juosteeseen.

Dupuytrenin juosteeseen tarvittavan liuoksen määrä ja annosteltavan käyttövalmiiksi sekoitetun Xiapex-valmisteen määrä vaihtelee hoidettavan nivelen mukaan (ohjeet käyttövalmiiksi saattamiseen: ks. kohta 6.6, taulukko 13).

- MP-niveliin vaikuttaviin juosteisiin käytettävän yhden annoksen antoon tarvittavan injektion tilavuus on 0,25 ml.
- PIP-niveliin vaikuttaviin juosteisiin käytettävän yhden annoksen antoon tarvittavan injektion tilavuus on 0,20 ml.

Injektioita voidaan antaa samassa kädessä korkeintaan kahteen juosteeseen tai kahteen koukistuneeseen niveleen injektioimenettelyä noudattaen yhdellä hoitokäynnillä. Yhdellä hoitokäynnillä injektio voidaan antaa kahteen palpoitavissa olevaan juosteeseen, jotka koukistavat kahta eri niveltä, tai injektio voidaan antaa kahteen kohtaan yhdessä palpoitavissa olevassa juosteessa, joka koukistaa saman sormen kahta eri niveltä. Jokainen injektio sisältää yhden 0,58 mg:n annoksen. Jos tauti on aiheuttanut useampia kontraktuuria, muut juosteet voidaan hoitaa muilla lääkärikäynneillä noin 4 viikon välein.

Noin 24-72 tunnin kuluttua injektion antamisen jälkeen voidaan tarpeen mukaan tehdä sormen suoristustoimenpide, jotta juoste saadaan katkaistua. Jos tyydyttävää tulosta ei ole saavutettu, injektio ja sormen suoristustoimenpide voidaan toistaa noin 4 viikon kuluttua. Injektio ja sormen suoristustoimenpide voidaan toistaa korkeintaan 3 kertaa kuhunkin juosteeseen noin 4 viikon välein. Kliinisissä tutkimuksissa kokemukset Xiapex-hoidosta ovat toistaiseksi rajoittuneet korkeintaan 3 injektioon yhtä juostetta kohti ja potilaalle on annettu yhteensä korkeintaan 8 injektiota.

Peyronien tauti

Xiapex-injektion saa antaa lääkevalmisteen oikeaan antotapaan koulutettu ja miesten urologisten sairauksien diagnoosiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden siittimen käyristymä oli $>90^\circ$, eikä hoitoa tälle ryhmälle voida siksi suositella.

Annostus

Xiapex-valmisteen suositusannos on 0,58 mg/injektio annettuna Peyronien taudin kovettumaan. Kovettumaan annettavan, käyttövalmiiksi saatetun Xiapex-valmisteen määrä on 0,25 ml (ohjeet käyttövalmiiksi saattamiseen: ks. kohta 6.6, taulukko 13). Jos kovettumia on enemmän kuin yksi, injektio annetaan vain siihen kovettumaan, joka aiheuttaa käyristymän.

Yhteen hoitokuuriin kuuluu enintään 4 hoitajaksoa. Kukin hoitajakso koostuu kahdesta Xiapex-injektioista ja yhdestä siittimen muovaustoimenpiteestä. Toinen Xiapex-injektio annetaan 1-3 vuorokautta ensimmäisen injektion jälkeen. Siittimen muovaustoimenpide suoritetaan 1-3 vuorokautta kunkin hoitotakson 2. injektion jälkeen. Hoitotaksojen väli on noin kuusi viikkoa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Koska mitattavissa olevaa Xiapex-valmisteen systeemistä altistusta ei ole Dupuytrenin kontraktuuraa sairastavilla potilailla, ja koska systeeminen altistus Peyronien tautia sairastavilla potilailla on hyvin pieni ja lyhytaikainen, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Lääkkeen turvallisuudessa ja tehossa iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä ei havaittu kokonaiseroja.

Maksan vajaatoiminta

Koska mitattavissa olevaa Xiapex-valmisteen systeemistä altistusta ei ole Dupuytrenin kontraktuuraa sairastavilla potilailla, ja koska systeeminen altistus Peyronien tautia sairastavilla potilailla on hyvin pieni ja lyhytaikainen, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska mitattavissa olevaa Xiapex-valmisteen systeemistä altistusta ei ole Dupuytrenin kontraktuuraa sairastavilla potilailla, ja koska systeeminen altistus Peyronien tautia sairastavilla potilailla on hyvin pieni ja lyhytaikainen, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Xiapex-valmistetta 0-18 vuoden ikäisten lasten Dupuytrenin kontraktuuran hoidossa.

Peyronien tautia esiintyy ainoastaan aikuisilla miespotilailla, eikä sen vuoksi ole asianmukaista käyttää Xiapex-valmistetta 0–18 vuoden ikäisten lasten Peyronien taudin hoidossa.

Antotapa

Vammaan.

Xiapex-valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen saa käyttää vain valmisteen mukana toimitettavaa liuotinta, ja liuosta on valmistettava tarkoituksenmukainen määrä ennen injisointia vammaan (ks. kohta 6.6). Käyttövalmiiksi saatettu liuosmäärä vedetään kertakäyttöiseen ruiskuun, jossa on mittamerkinnot 0,01 ml:n välein ja kiinteästi asennettu 27 G:n 12 tai 13 mm:n pituinen neula (ei kuulu toimitukseen). Injektiopulloon jää pieni määrä käyttövalmiiksi saatettua liuosta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Dupuytrenin kontraktuura

Injektion antaminen

Paikallisuudutteen käyttöä ennen Xiapex-injektiota Dupuytrenin juosteeseen ei suositella, koska se voi vaikeuttaa oikean pistoskohdan löytämistä.

Varmista hoidettava nivel (metakarpofalangeaalinen [MP] tai proksimaalinen interfalangeaalinen [PIP]), koska käyttövalmiiksi sekoittamiseen tarvittava liuotimen määrä riippuu nivelestä (PIP-niveleen annettavaan injektioon tarvitaan pienempi määrä). Injektion antaminen on selostettu tarkemmin pakkauselosteessa ja lääkärin koulutusmateriaalissa, joissa annettuja ohjeita on noudatettava.

Potilasta on neuvottava

- palaamaan lääkärin vastaanotolle noin 24-72 tuntia injektion jälkeen, jotta käsi, johon injektio on annettu, voidaan tutkia ja potilaalle voidaan tehdä sormen suoristustoimenpide juosteen katkaisemiseksi
- olemaan koukistamatta tai ojentamatta injektioilla hoidetun käden sormia, jotta vähennetään Xiapex-valmisteen vuotamista juosteen ulkopuolelle, kunnes sormen suoristustoimenpide on tehty
- olemaan yrittämättä injektion kohteena olleen juosteen katkaisemista manipuloimalla sitä itse missään vaiheessa
- pitämään hoidettua kättä mahdollisimman paljon koholla sormen suoristustoimenpidettä seuraavaan päivään asti.

Sormen suoristustoimenpide

Kun potilas tulee seurantakäynnille noin 24-72 tuntia injektion antamisen jälkeen, on arvioitava, onko koukistuma parantunut. Jos juoste aiheuttaa edelleen koukistumaa, tehdään sormen suoristustoimenpide, jonka tarkoituksena on katkaista juoste. Sormen suoristustoimenpiteen aikana voidaan tarvittaessa käyttää paikallisuudutusta.

Potilaan rannetta pidetään koukistettuna ja kohtalaista venytyspainetta käytetään injektion kohteena olleeseen juosteeseen ojentamalla sormeja noin 10-20 sekunnin ajan. PIP-niveleen vaikuttaville juosteille sormen suoristustoimenpide tehdään siten, että MP-nivel on koukistettuna. Jos ensimmäinen sormen suoristustoimenpide ei johda juosteen katkeamiseen, toimenpide voidaan tehdä toisen ja kolmannen kerran 5-10 minuutin välein. Juosteen katkaisemiseksi ei suositella enempää kuin 3 yritystä yhtä koukistunutta niveltä kohden.

Jos juoste ei ole katkennut 3 suoristusyrityksen jälkeen, voidaan sopia seurantakäynti noin 4 viikon päähän injektio-antamisesta. Jos juoste aiheuttaa edelleen koukistumaa, voidaan antaa uusi injektio ja tehdä sormen suoristustoimenpide.

Sormen suoristustoimenpiteen (-piteiden) ja lastan sovituksen jälkeen (hoidettu nivel ääriasentoon ojennettuna) potilasta on neuvottava:

- olemaan rasittamatta injektioilla hoidettua kättä, ennen kuin lääkäri antaa siihen luvan
- pitämään lastaa öisin korkeintaan 4 kuukauden ajan
- tekemään sormen koukistus- ja ojennusharjoituksia useita kertoja päivässä useiden kuukausien ajan.

Peyronien tauti

Injektio-antaminen

Alueellista puudutusta (siittimen puudutus) tai paikallispuudutusta voidaan haluttaessa käyttää ennen Xiapex-injektioita. Kliinisissä avaintutkimuksissa noin 30 prosentille potilaista tehtiin siittimen puudutus ennen injektioita.

Hoidon kohdealue Peyronien kovettumassa on kohdassa, missä koveruus on suurin (eli fokuksesta) siittimen ollessa erektiossa. Kohta merkitään käyttäen kirurgista merkintäkynää. Xiapex-valmiste injektoidaan kohdekovettumaan siittimen ollessa lepotilassa. Injektio-antaminen on selostettu tarkemmin pakkausselosteessa ja lääkärin koulutusmateriaalissa, joissa annettuja ohjeita on noudatettava.

Siittimen muovaustoimenpide

Siittimen muovauksen avulla voidaan vähentää käyryyttä ja suoristaa siittimen vartta. Koulutuksen saanut lääkäri tekee siittimen muovaustoimenpiteen lepotilassa olevalle siittimelle seurantakäynnillä 1-3 vuorokautta kunkin hoitajakson toisen injektio-antamisen jälkeen. Toimenpiteen tarkoituksena on venyttää ja pidentää hoidettua, Xiapex-valmisteen katkaisemaa kovettumaa. Haluttaessa voidaan ennen muovausta käyttää paikallispuudutusta. Lääkärin on käsiineitä käyttäen tartuttava lepotilassa olevan siittimen kovettumaan tai kovettuneeseen osaan noin 1 cm:n päässä injektio-kohtasta proksimaalisella ja distaalaisella puolella. Injektio-kohtaan suoraa painamista on vältettävä. Kohdekovettumaa käytetään tukipisteenä ja vakaata tasaista painetta käyttäen kovettumaa pidennetään ja venytetään molemmilla käsillä. Tavoitteena on vähitellen saada potilaan siittimen taipumaan käyristymän vastakkaiselle puolelle venyttämällä siihen asti, kunnes saavutetaan kohtalainen vastus.

Siittimen asentoa pidetään 30 sekunnin ajan, minkä jälkeen ote löysätään ja pidetään 30 sekunnin tauko, ennen kuin jatketaan toistamalla muovausmenettelyä kaikkiaan 3 kertaa (kukin yrityskerta kestää 30 sekuntia).

Lääkärin vastaanotolla tapahtuvan siittimen muovaustoimenpiteen lisäksi potilaille on annettava ohjeet siitä, miten he voivat itse tehdä siittimen muovaustoimenpiteitä oikeaoppisesti päivittäin kotona kuhunkin hoitajaksoon kuuluvan vastaanotolla tapahtuvan siittimen muovauskerran jälkeen 6 viikon ajan. Tarkat ohjeet on annettu pakkausselosteessa.

Jos käyristymä on alle 15 astetta ensimmäisen, toisen tai kolmannen hoitajakson jälkeen, tai jos lääkäri arvioi, että lisähoito ei ole kliinisesti tarpeen, seuraavia hoitajaksoja ei pidä toteuttaa.

Useamman kuin yhden Peyronien taudin hoitoon tarkoitettua Xiapex-hoitokuuria turvallisuutta ei tunneta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Peyronien taudin kovettumien hoito silloin, kun kovettumat ulottuvat siittimen virtsaputkeen, siihen mahdollisesti kohdistuvien riskien takia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Allergiset reaktiot

Xiapex-injektion jälkeen vaikean allergisen reaktion ilmaantuminen on mahdollista, minkä vuoksi potilaita on tarkkailtava 30 minuutin ajan, ennen kuin he lähtevät hoitopaikasta. Huomiota on kiinnitettävä mahdollisiin vakavan allergisen reaktion oireisiin tai merkkeihin, joita ovat esim. laajalle levinnyt punoitus tai ihottuma, turvotus, puristava tunne kurkussa ja hengitysvaikeudet. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi, mikäli heille ilmaantuu jokin näistä oireista tai merkeistä. Ensiapulääkitys on oltava saatavana mahdollisten allergisten reaktioiden varalta.

Markkinoille tulon jälkeisessä kliinisessä tutkimuksessa ilmoitettiin anafylaktisesta reaktiosta yhdellä potilaalla, joka oli aiemmin altistunut Xiapex-valmisteelle Dupuytrenin kontraktuuran hoidon vuoksi. Tämä osoittaa, että Xiapex-injektion jälkeen voi ilmetä vaikeita reaktioita, myös anafylaksioita. Joillakin Dupuytrenin kontraktuura -potilailla lääkkeen IgE-vasta-aineiden määrät kasvoivat ja pitoisuudet nousivat peräkkäisten Xiapex-injektion myötä.

Kolmen Dupuytrenin kontraktuuraa koskeneen lumelääkekontrolloidun, vaiheen 3 kliinisen tutkimuksen kaksoissokkoutetussa osassa 17 %:lla Xiapex-hoitoa saaneista potilaista oli lieviä reaktioita (kutinaa) enintään 3 injektion jälkeen. Xiapex-valmisteseen liittyvän kutinan ilmaantuvuus lisääntyi Dupuytrenin kontraktuuraa sairastavilla potilailla heidän saatuaan enemmän Xiapex-injektioita.

Peyronien tautiin kohdistuneen kahden lumelääkekontrolloidun vaiheen 3 kliinisen tutkimuksen kaksoissokkoutetussa osassa Xiapex-hoitoa saaneista potilaista suuremmalla osalla (4 %) kuin lumelääkettä saaneista potilaista (1 %) oli enintään 4 hoitajakson (eli enintään 8 Xiapex-injektion) jälkeen paikallista kutinaa. Xiapex-valmisteseen liittyvän kutinan ilmaantuvuus oli samanlainen jokaisen injektion jälkeen riippumatta annettujen injektioiden määrästä.

Injektion kohteena olevan sormen/käden jännerepeämä tai muu vakava vamma Dupuytrenin kontraktuuran hoidossa

Xiapex-injektion saa antaa vain Dupuytrenin juosteeseen. Koska Xiapex hajottaa kollageenia, on huolellisesti varottava antamasta injektioita jänteisiin, hermoihin, verisuoniin tai muihin kollageenia sisältäviin käden rakenteisiin. Xiapex-injektion antaminen kollageenia sisältäviin rakenteisiin saattaa johtaa näiden rakenteiden vaurioitumiseen ja mahdollisesti pysyvään vammaan, kuten jännerepeämään tai nivelsidevaurioon. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Xiapex-injektio PIP-niveliä koukistaviin juosteisiin, sillä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että PIP-koukistumien Xiapex-hoitoon liittyy suurentunut jännerepeämän ja nivelsidevamman riski. Tämä on erityisen tärkeää viitossormen PIP-nivelessä sijaitsevien juosteiden ollessa kyseessä. Kun injektio annetaan viitossormen PIP-niveleen vaikuttavaan juosteeseen, ei neulaa saa viedä sisään enempää kuin 2–3 mm syvyyteen eikä enempää kuin 4 mm etäisyydelle sormen tyvipöimusta. Potilasta on kehoitettava noudattamaan hoito-ohjeita (ks. kohta 4.2) ja ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos turvotuksen lakattua potilaalla on vaikeuksia taivuttaa sormeaa (jännerepeämän oire).

Suurimmalla osalla potilaista, joilla on ilmennyt jänne-/nivelsiderepeämä tai -vamma, hoitoa on jatkettu onnistuneesti kirurgisella korjausleikkauksella. Varhainen diagnoosi ja pikainen arviointi ja hoito ovat tärkeitä, koska jänne-/nivelsiderepeämä tai -vamma saattaa vaikuttaa koko käden toimintaan.

Jos potilaalla on ihoon kiinnittyviä Dupuytrenin juosteita, iholeesioiden riski saattaa suurentua, mikä johtuu injektion kohteena olevan juosteen peittävään ihoon kohdistuvasta Xiapex-valmisteen farmakologisesta vaikutuksesta ja sormen suoristustoimenpiteestä.

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu tapauksia, joissa sormen suoristustoimenpiteen jälkeinen ihon rikkoutuminen on edellyttänyt ihosiirrettä. Injektion tai manipulaation jälkeiset oireet, jotka saattavat olla merkinä hoidetun sormen/käden vakavasta vauriosta, on arvioitava pikaisesti, koska kirurginen toimenpide

saattaa olla tarpeen. Kontrolloidussa markkinoilletulon jälkeisessä tutkimuksessa on kahden samanaikaisen, samaan käteen annetun injektion jälkeen havaittu suurempi määrä ihon rikkoutumisia (ks. myös kohta 4.8).

Paisuvaisen repeämä (siittimen murtuma) tai muu vakava siitinvamman Peyronien taudin hoidossa

Xiapex-valmisteen injektio kollageenia sisältäviin rakenteisiin, kuten siittimen paisuvasiskudoksiin, saattaa johtaa näiden rakenteiden vaurioitumiseen ja mahdollisesti pysyvään vammaan, kuten paisuvaisen repeämään (siittimen murtumaan). Sen vuoksi Xiapex-valmisteen saa injisoida vain Peyronien taudin kovettumaan, ja on huolellisesti varottava antamasta injektiota virtsaputkeen, hermoihin, verisuoniin, paisuvasiskudoksiin tai muihin kollageenia sisältäviin siittimen rakenteisiin.

Paisuvaisen repeämää ilmoitettiin vakavana haittavaikutuksena Xiapex-injektion jälkeen 5 potilaalla 1044:sta (0,5 %) Peyronien taudin kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa. Joillakin muilla Xiapex-hoitoa saaneilla potilailla (9 potilaalla 1044:sta; 0,9 %) raportoitiin ilmenneen seuraavien yhdistelmiä: siittimen mustelma tai hematooma, siittimen äkillinen veltostuminen ja/tai "poksahduksen" ääni tai tuntemus siittimessä. Näissä tapauksissa paisuvaisen repeämän diagnoosia ei voida sulkea pois.

Vaikeaa siittimen hematoomaa ilmoitettiin myös haittavaikutuksena 39 potilaalla 1044:sta (3,7 %) Peyronien taudin kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa.

Siittimen vakavaan vammaan viittaavat merkit ja oireet on tutkittava heti paisuvaisen repeämän tai siittimen vaikean hematooman varalta; ne saattavat edellyttää kirurgista toimenpidettä.

Käyttö veren hyytymishäiriöpotilaille

Xiapex-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on veren hyytymishäiriö tai jotka käyttävät antikoagulanttilääkitystä. Kolmessa Dupuytrenin kontraktuuran kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa 73 % Xiapex-hoitoa saaneista potilaista raportoi ihonalaista verenvuotoa tai mustelmia ja 38 % raportoi verenvuotoa pistoskohdassa. Kahdessa Peyronien taudin kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa 65,5 prosentille Xiapex-hoitoa saaneista potilaista kehittyi siittimen hematooma ja 14,5 prosentille ihonalaista verenvuotoa siittimessä. Xiapex-valmisteen tehoa ja turvallisuutta antikoagulantteja käyttävillä potilailla ei tunneta lukuun ottamatta potilaita, jotka käyttivät 150 mg asetyylisalisyylihappoa vuorokaudessa ennen Xiapex-valmisteen antoa. Xiapex-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet antikoagulantteja (lukuun ottamatta asetyylisalisyylihappoa 150 mg vuorokaudessa) 7 päivän aikana ennen Xiapex-injektion antoa.

Immunogeenisuus

Kuten muidenkin ei-humaanien proteiinilääkkeiden kohdalla, potilaille voi kehittyä vasta-aineita terapeuttiselle proteiinille. Kliinisissä tutkimuksissa Dupuytrenin kontraktuuraa ja Peyronien tautia sairastavien potilaiden verinäytteistä tutkittiin useana ajankohtana lääkevalmisteen proteiinikomponenttien (AUX-I ja AUX-II) vasta-aineet.

Dupuytrenin kontraktuuran kliinisissä tutkimuksissa 30 päivän kuluttua ensimmäisestä injektioista 92 %:lla potilaista havaittiin verenkierrossa AUX-I-vasta-aineita ja 86 %:lla havaittiin AUX-II-vasta-aineita. Viiden vuoden kuluttua ensimmäisestä Xiapex-injektioista 92,8 % potilaista oli seropositiivisia AUX-I-komponentille ja 93,4 % oli seropositiivisia AUX-II-komponentille.

Lähes kaikilla potilailla oli positiivisia tittereitä AUX-I-vasta-ainekomponenteille (97,9 %) ja anti-AUX-II-vasta-ainekomponenteille (97,5 %) 60 vuorokautta kahden samanaikaisen injektion jälkeen.

Peyronien taudin kliinisissä tutkimuksissa noin 75 %:lla potilaista havaittiin AUX-I-vasta-aineita ja noin 55 %:lla potilaista havaittiin AUX-II-vasta-aineita 6. viikolla ensimmäisen Xiapex-hoitojakson jälkeen. Kun kuusi viikkoa oli kulunut kahdeksannesta Xiapex-injektioista (4. hoitojakso), > 99 %:lle Xiapex-hoitoa saaneista potilaista oli kehittynyt suuria vasta-ainepitoisuuksia sekä AUX-I:lle että AUX-II:lle. Hoitoviikolla 12 valittiin 70 näytettä edustamaan suuri- ja pienipitoisuuksisia sitoutuvien vasta-aineiden vasteita, ja niistä

määritettiin neutraloivia vasta-aineita. Jokaiselta tutkimushenkilöltä, jolta valittiin viikon 12 näyte, määritettiin vastaavien viikkojen 6, 18, 24 ja 52 näytteistä, olivatko nekin sitoutuvan vasta-aineen suhteen positiivisia. Neutraloivia AUX-I-vasta-aineita havaittiin 60 %:lla ja AUX-II-vasta-aineita 51,8 %lla testatuista potilaista.

Näihin kahteen käyttöaiheeseen hoitoa saaneilla potilailla ei havaittu ilmeistä korrelaatiota vasta-aineiden esiintymistiheyden, vasta-ainepitoisuuksien tai neutraloivan tilan ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä.

Koska Xiapex-valmisteen entsyymeillä on jonkin verran sekventiaalista vastaavuutta ihmisen matriksimetalloproteinaasien (MMP) kanssa, lääkevasta-aineet (ADA) saattaisivat teoriassa haitata ihmisen matriksimetalloproteinaasien toimintaa. Endogeenisten MMP:ien estoon liittyviä turvallisuusongelmia ei ole havaittu eikä etenäkään haittavaikutuksia, jotka viittaisivat autoimmuunitautien kehittymiseen tai pahenemiseen tai muskuloskeletaalisien oireyhtymän (MSS) kehittymiseen. Vaikka tämän hetkisissä turvallisuustiedoissa ei ole kliinistä näyttöä muskuloskeletaalisien oireyhtymän kehittymisestä Xiapex-valmisteen annon jälkeen, ei sen ilmaantumisen mahdollisuutta voida sulkea pois. Jos potilaalle kehittyisi tämä oireyhtymä, se ilmaantuisi vähitellen ja taudin tunnusomaisia oireita ja merkkejä olisivat jokin tai jotkut seuraavista: nivelkipu, lihaskipu, niveljäykkyys, hartioiden jäykkyys, käden turvotus, palmaarinen fibroosi ja jänteiden paksuuntuminen tai jänteisiin muodostuvat kyhmyt.

Hoidon jälkeinen leikkaus

Xiapex-hoidon vaikutusta myöhempään, mahdollisesti tarvittavaan leikkaushoitoon ei tunneta.

Siittimen erityiset sairaudet / sairaudet, joita ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa

Xiapex-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on seuraavia sairauksia tai tiloja: mahdollisesti injektion suorittamista haittaava kalkkeutunut kovettuma; chordee, johon liittyy tai ei liity hypospadioita; siittimen dorsaalisen valtimon ja/tai laskimon tromboosi; hyvän- tai pahanlaatuisen kudoksen infiltraatio, joka johtaa siittimen käyristymiseen; infektion aiheuttajan infiltraatio (esim. *Lymphogranuloma venereum* taudissa); mistä tahansa syystä aiheutuva ventraalinen käyristymä ja erillinen tiimalasinmuotoinen epämuodostuma. Hoidon antamista näille potilaille on vältettävä.

Xiapex-valmisteen pitkäaikaista turvallisuutta Peyronien taudin hoidossa ei ole täysin selvitetty.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tavanomaisia yhteisvaikutustutkimuksia Xiapex-valmisteella ei ole tehty. Dupuytrenin kontraktuura -potilailla ei ole havaittu yksittäisen Xiapex-injektion jälkeen mitattavissa olevaa systeemistä altistusta, ja Peyronien tautia sairastavilla on havaittu vain hyvin pieni ja lyhytaikainen systeeminen Xiapex-altistus.

Lähtötilanteen erektiohäiriön vaikeusasteen tai samanaikaisen fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n (PDE5) estäjän käytön perusteella haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei Xiapex-hoidon jälkeen ollut kliinisesti merkittäviä eroja.

Vaikka kliinistä näyttöä tetrasykliinien ja antrasykliinien/antrakinolonien ja antrakinonijohdannaisten ja Xiapex-valmisteen välisestä yhteisvaikutuksesta ei ole, näillä johdannaisilla on osoitettu estävä vaikutus matriksimetalloproteinaasivälitteiseen kollageenin hajoamiseen farmakologisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla *in vitro*. Siksi Xiapex-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet tetrasykliinantibiootteja (esim. doksisykliiniä) 14 päivän aikana ennen suunniteltua Xiapex-injektion antamista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja Xiapex-altistuksesta raskauden aikana ei ole. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyyteen, raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen liittyviä eläinkokeita ei ole tehty, koska ihmisellä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että Dupuytrenin juosteeseen annetun injektion jälkeen todettavat Xiapex-valmisteen pitoisuudet systeemisessä verenkierrössä eivät ole mitattavissa (ks. kohta 5.1). Toistuvan annon jälkeen potilaille kehittyy lääkevasta-aineita, joiden ristireaktiivisuutta raskauteen ja synnytykseen liittyviin endogeenisiin matriksimetallproteiinaaseihin ei voida sulkea pois. Mahdollista ihmisille synnytykseen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen aiheutuvaa riskiä ei tunneta. Näin ollen Xiapex-valmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella ja hoito pitäisi siirtää toteutettavaksi raskauden jälkeen.

Peyronien tautia esiintyy vain aikuisilla miespotilailla, minkä vuoksi sen käytöstä naisille ei ole merkityksellistä tietoa. Pieniä pitoisuuksia Xiapex-valmistetta oli mitattavissa arvioitavissa olevien miespotilaiden plasmassa enintään 30 minuutin ajan sen jälkeen, kun Xiapex-valmistetta oli pistetty Peyronien tautia sairastavien potilaiden siittimen kovettumaan (ks. kohta 5.2).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö *Clostridium histolyticum* -kollagenaasi ihmisen rintamaitoon. Sen vuoksi Xiapex-valmisteen antamisessa rintaruokkivalle naiselle on noudatettava varovaisuutta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xiapex-valmisteella saattaa olla tuntuva vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska turvotus ja kipu saattavat häiritä hoidetun käden käyttöä Dupuytrenin kontraktuurassa. Muita vähäisiä vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn voivat olla huimaus, tuntoharha, heikentynyt tunto ja päänsärky, joita on myös ilmoitettu Xiapex-injektion jälkeen. Potilasta on kehoitettava välttämään mahdollisesti vaaraa aiheuttavia toimia, kuten ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes se on turvallista, tai lääkärin antaman ohjeen mukaan.

4.8 Haittavaikutukset

Dupuytrenin kontraktuura

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Xiapex-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (272 potilasta 409:sta sai korkeintaan kolme yksittäistä Xiapex-injektiota ja 775 potilasta sai kaksi samanaikaista injektiota samaan käteen) useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten perifeerinen turvotus (paikallisesti pistoskohdassa), mustelma (mukaan lukien ihonalainen verenvuoto), pistoskohdan verenvuoto ja pistoskohdan kipu. Pistoskohdan reaktiot olivat hyvin yleisiä, niitä esiintyi hyvin suurella osalla potilaista, reaktiot olivat vaikeusasteeltaan pääosin lieviä tai kohtalaisia ja ne menivät yleensä ohi 1–2 viikon kuluessa injektion antamisesta. Vakavina lääkkeeseen liittyvinä haittavaikutuksina raportoitiin jännerepeämiä (6 tapausta), jännetulehduksia (1 tapaus), muita nivelsidevammoja (2 tapausta) ja monimuotoista paikallista kipuoireyhtymää (1 tapaus). Yhdellä aiemmin Xiapex-hoitoa saaneella potilaalla raportoitiin anafylaktinen reaktio (1 tapaus).

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan, esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kliinisestä tutkimusohjelmasta ilmoitetut haittavaikutukset ovat vaiheen 3 kaksoissokkoutetuissa, lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa tapahtuneita haittavaikutuksia Dupuytrenin kontraktuuran hoidossa aikuisilla, joilla on palpoitavissa oleva

kämmenkalvon sidekudosjuoste (AUX-CC-857, AUX-CC-859) ja markkinoilletulon jälkeisessä kliinisissä tutkimuksissa (AUX-CC-864, AUX-CC-867), jossa annettiin kaksi samanaikaista injeksiota samaan käteen.

Taulukko 1: Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset
Infektiot			pistoskohdan selluliitti, lymfangiitti
Veri ja imukudos	imusolmukesuurentuma	imusolmukekipu	trombosytopenia lymfadeniitti
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys anafylaktinen reaktio
Psyykkiset häiriöt			desorientaatio kiihtyneisyys unettomuus ärtyvyys levottomuus
Hermosto		parestesia heikentynyt tunto kirvelevä tunne heitehuimaus päänsärky	monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä (CRPS) monoplegia vasovagaalinen pyörtyminen vapina hyperestesia
Silmät			silmäluomen turvotus
Verisuonisto			hematooma alhainen verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengenahdistus hyperventilaatio
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi	ripuli oksentelu ylävatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos	kutina mustelma	verirakkula ^a rakkula ihottuma punoitus liikahikoilu	punoittava tai täpläinen ihottuma ekseema kasvojen turvotus ihovaivat, esim. kesiminen, vauriot, kipu, kireys, värjäntyminen tai rupi
Luusto, lihakset ja sidekudos	raajakipu	nivelkipu kainalossa tuntuva patti nivelen turvotus lihaskipu	kipu rintakehässä, nivusessa, niskassa tai olkapäässä epämiellyttävä tuntemus tai jäykkyys lihaksissa ja luustossa, nivelen jäykkyys tai narina epämiellyttävä tuntemus raajassa jännetulehdus lihaskouristukset tai -heikkous

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset
Sukupuolielimet ja rinnat			rintojen arkuus rintarauhasen liikakasvu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	perifeerinen turvotus ^c pistoskohdan verenvuoto pistoskohdan kipu tai turvotus arkuus	kainalokipu tulehdus pistoskohdan lämmöntunne, ihottuma, tulehdus, rakkulat tai kutina turvotus	paikallinen turvotus kuume kipu epämiellyttävä olo väsymys kuumuuden tunne influenssan kaltainen sairaus pistoskohdan reaktio, huonovointisuus, ärsytys, tunnottomuus, hilseily, kyhmy tai värjäntyminen hoidettujen sormien kylmänsietokyvyn heikkous
Tutkimukset			käsin tuntuva imusolmuke alaniiniaminotransferaasiarvojen suureneminen aspartaattiaminotransferaasiarvojen suureneminen kohonnut kehon lämpötila
Vammat ja myrkytykset	mustelma	ihon rikkoutuminen ^{a,b}	jännerepeämä nivelsidevamma raajavamma avohaava haavan repeäminen

- a. näitä raportoitiin esiintyvän useammin (hyvin yleinen) potilailla, jotka saivat kaksi samanaikaista Xiapex-injektiota samaan käteen verrattuna tutkimushenkilöihin, joita hoidettiin enintään kolmella yksittäisellä injeksiolla Dupuytrenin kontraktuuran faasin 3 lumelääkekontrolloiduissa avaintutkimuksissa.
- b. ”ihon rikkoutuminen” sisältää termit ”injektiopaikan laseraatio” ja ”laseraatio”
- c. ”perifeerinen turvotus” sisältää termit ”pistoskohdan turvotus” ja ”turvotus”

Ihon rikkoutumisen ilmaantuvuus (29,1 %) oli suurempi potilailla, joita oli hoidettu kahdella samanaikaisella Xiapex-injektiolla historiallisesti kontrolloidussa, kliinisessä tutkimuksessa AUX-CC-867 verrattuna potilaisiin, joita oli hoidettu enintään kolmella yksittäisellä injeksiolla Dupuytrenin kontraktuuraa koskeneissa faasin 3 lumelääkekontrolloiduissa avaintutkimuksissa (CORD I ja CORD II) (8,8 %). Suurin osa ihon rikkoutumisista tapahtui manipulaatiopäivänä. Ihon rikkoutumisten suurempi esiintyvyys voi johtua voimakkaammasta sormen suoristustoimenpiteestä potilailla, jotka olivat saaneet puudutuksen käteen. Tutkimuksessa AUX-CC-867 suurimmalle osalle (85 %) tutkimushenkilöistä annettiin paikallispuudutus ennen sormen suoristustoimenpidettä.

Kahdesta samanaikaisesta, samaan käteen annetusta Xiapex-injektiosta ja enintään kolmesta yksittäisestä Xiapex-injektiosta raportoitujen haittavaikutustyyppien välillä ei ollut muita kliinisesti relevantteja eroja (t.s. useimmat haittavaikutukset olivat paikallisia rajoittuen hoidettuun raajaan ja voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia).

Yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen riippumatta injektion jälkeen tehdyn sormen suoristustoimenpiteen ajoituksesta (t.s. 24 tuntia, 48 tuntia ja ≥ 72 tuntia injektion jälkeen) niillä potilailla, jotka saivat kaksi samanaikaista Xiapex-injektiota AUX-CC-867-tutkimuksessa.

Peyronien tauti

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen kahdessa faasin 3 kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (832 miespotilasta, joista 551 sai Xiapex-valmistetta) ja faasin 3 avoimessa tutkimuksessa (189 miespotilasta), johon osallistuvat potilaat olivat aikaisemmin saaneet lumelääkettä kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kahdessa faasin 3 kaksoissokkoutetuissa, lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa useimmat haittavaikutukset olivat paikallisia siittimen ja nivustaipeen tapahtumia. Suurin osa näistä tapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja useimmat (79 %) korjautuivat itsestään 14 vuorokauden sisällä injektion antamisesta. Haittavaikutusprofiili on jokaisen injektion jälkeen samanlainen riippumatta annettujen injektioiden lukumäärästä. Useimmin ilmoitetut lääkkeen haittavaikutukset (≥ 25 %) Xiapex-valmisteen kontrolloitujen kliinisten tutkimusten aikana olivat siittimen hematooma, siittimen turvotus ja siittimen kipu. Hyvin yleisinä haittavaikutuksina ilmoitettiin vaikeaa siittimen hematoomaa, mukaan lukien injektioipaikan vaikeaa hematoomaa.

Peyronien taudin hoitoon käytettävän Xiapex-valmisteen kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa paisuvaisen repeämiä ja muita vakavia siittimen vammoja raportoitiin melko harvoin (ks. kohta 4.4).

Tutkimusten 1 ja 2 yhdistetyissä tiedoissa ilmoitettiin, että siittimestä kuulunut poksahtava ääni tai poksahduksen tunne, jota joskus kuvailtiin "napsahdukseksi" tai "paukahdukseksi" ja johon toisinaan liittyi veltostumista, hematoomaa ja/tai kipua, havaittiin 73:lla potilaalla Xiapex-valmisteella hoidetuista 551 potilaasta (13,2 %) ja yhdellä potilaalla 281:sta (0,3 %) lumelääkkeellä hoidetusta potilaasta.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 2 on esitetty haittavaikutukset elinryhmittäin ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ja tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kliinisestä tutkimusohjelmasta ilmoitetut haittavaikutukset ovat vaiheen 3 kaksoissokkoutetuissa, lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa tapahtuneita haittavaikutuksia.

Taulukko 2: Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot			ihon sieni-infektio infektio ylempien hengitysteiden infektio
Veri ja imukudos			imuosolmukekipu eosinofilia imusolmukesuurentuma
Immuunijärjestelmä			lääkeyliherkkyys anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			nesteretentio
Psyykkiset häiriöt			epänormaalit unet masennus

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
			seksuaalinen estyneisyys
Hermosto			päänsärky huimaus makuhäiriöt parestesia polttava tunne hyperestesia hypoestesia
Kuulo ja tasapainoelin			tinnitus
Sydän			takykardia
Verisuonisto			hematooma korkea verenpaine verenvuoto imusolmukkeen angiopatia pinnallinen tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			yskä
Ruoansulatuselimistö			vatsan pingotus ummetus
Iho ja ihonalainen kudος		verenpurkauma ihon värjäntyminen	ihottuma siittimen haavauma punoittava ihottuma yöhikoilu ihovaiva, kyhmy, granulooma, rakkula, ärästyminen tai edeema pigmentaatiohäiriö ihon hyperpigmentaatio
Luusto, lihakset ja sidekudos			selkä- häpy- tai nivuskipu nivelsiteen vaiva nivelsidekipu epämiellyttävä tuntemus lihaksissa ja luustossa
Munuaiset ja virtsatiet			dysuria virtsaamispakko
Sukupuolielimet ja rinnat	siittimen hematooma ^a , turvotus ^b , kipu ^c tai mustelma ^d	siittimen rakkula sukupuolielinten kutina kivulias erektio erektiohäiriöt dyspareunia siittimen	siittimen kiinnike siittimen häiriö Peyronien taudin eteneminen sukupuolitoimintojen häiriöt kivespussin ihottuma epämiellyttävä tuntemus

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
		ihottuma	sukupuolielimissä sukupuolielinten verenvuoto lantiokipu siittimen koon pienentyminen siittimen laskimotromboosi kivespussin edeema kivespussin kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		pistoskohdan rakkulat tai kutina paikallinen turvotus kyhmy häpyluun yläpuolinen kipu	kuumuuden tunne injektiokohdan reaktio tai värjäntyminen kuume turvotus astenia vilunväristykset kysta induraatio influenssan kaltainen sairaus edeema eritteen erittyminen arkuus
Tutkimukset			veren glukoosipitoisuuden nousu systolisen verenpaineen lasku kohonnut kehon lämpötila
Vammat ja myrkytykset		toimenpiteen aikainen kipu	siittimen murtuma ihon rikkoutuminen avohaava kivespussin hematooma nivelvamma siittimen vamma

- a Sisältää termit: pistospaikan hematoomaa ja siittimen hematoomaa raportoitiin 87 %:lla potilaista käyttäen sanatarkkaa termiä "siittimen mustelmat" tai "pistospaikan mustelmat".
- b Sisältää termit: pistoskohdan turvotus, siittimen edeema, siittimen turvotus, paikallinen turvotus, kivespussin turvotus ja pistoskohdan edeema.
- c Sisältää termit: pistoskohdan kipu, siittimen kipu ja epämiellyttävä tuntemus pistoskohdassa
- d Sisältää termit: mustelmat, ihonalainen verenvuoto, siittimen verenvuoto ja pistospaikan verenvuoto.
- * tieto ilmoitettu markkinoille tulon jälkeisestä kliinisestä tutkimuksesta potilaalla, joka oli aiemmin altistunut Xiapex-valmisteelle Dupuytrenin kontraktuuran hoidon vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suositusannoksia suurempina annoksina Xiapex-valmisteeseen odotetaan liittyvän lisääntyneitä paikallisia pistoskohdan reaktioita. Yliannostustapauksessa on annettava tavanomaista tukihoidoa ja oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet – entsyymit, ATC-koodi: M09AB02

Xiapex on kylmäkuivattu valmiste, joka on tarkoitettu parenteraaliseen antoon. Se sisältää *Clostridium histolyticum* -kollagenaasia, joka koostuu määritellyssä massasuhteessa kahdesta kollagenaasista. Nämä kollagenaasit, joista käytetään nimitystä AUX-I ja AUX-II, ovat tyypillisiä *Clostridium histolyticum* -bakteerin tuottamia kahden merkittävän kollagenaasiluokan (luokka I ja luokka II) kollagenaaseja. AUX-I ja AUX-II ovat yksittäisiä polypeptidiketjuja, jotka koostuvat suunnilleen 1 000 aminohaposta, joilla on tunnettu aminohappojärjestys. AUX-I:n ja AUX-II:n massaspektrometrillä mitatut molekyylipainot ovat 114 kDa ja 113 kDa. Nämä kaksi polypeptidiä puhdistetaan kromatografisella menetelmällä, jota käytetään tavanomaisesti bioterapeuttisten proteiinien erottamisessa ja eristämisessä tuottamaan yhdenmukainen, hyvin kuvattu ja säädelty kahden kollagenaasientsyymin muodostama sekoitus.

Koska Xiapex-valmisteen antoa seuraava kollageenin liukenemisprosessi on paikallinen eikä edellytä tai johda mitattavissa olevaan AUX-I:n tai AUX-II:n systeemiseen pitoisuuteen, Xiapex-valmisteen ensisijaista farmakodynaamista vaikutusta potilailla ei voida arvioida ja sen vuoksi tällaisia tutkimuksia ei ole tehty.

Vaikutusmekanismi

Kollagenaasit ovat proteinaaseja, jotka hydrolysoivat kollageenia fysiologisissa olosuhteissa. Xiapex koostuu määritellyssä massasuhteessa luokan I (AUX-I) ja luokan II (AUX-II) klostridikollagenaaseista. Näillä kahdella kollagenaasiluokalla on samanlainen, mutta toisiaan täydentävä substraattispesifisyys. Molemmat kollagenaasit pilkkovat tehokkaasti interstitiaalista kollageenia, mutta molekyylin eri kohdissa. Lisäksi ne suosivat erilaisia konformaatioita (kolmoishelikaalinen vs. denaturoitu tai pilkkoutunut). Näiden eroavaisuuksien ansiosta nämä kaksi entsyymiluokkaa kykenevät hajottamaan kollageenia entsyymaattisesti toisiaan täydentävällä tavalla. Luokan I kollagenaasit (α , β , γ , ja η) ovat colG-geenin tuotteita, ne käynnistävät kollageenihydrolyysin lähellä kolmoishelikaalisten domeenien amino- ja karboksipäitä ja tuottavat suuria proteolyttisiä fragmentteja. Luokan II kollagenaasit (δ , ϵ , ja ζ) ovat puolestaan colH-geenin tuotteita, niiden alkuvaiheen jakautumiskohdat sijaitsevat kollageenimolekyylin sisäpuolella ja ne muodostavat pienempiä kollageenifragmentteja. Molemmat kollagenaasiluokat hydrolysoivat helposti gelatiinia (denaturoitu kollageeni) ja pieniä kollageenipeptidejä, kun taas luokan II kollagenaaseilla on suurempi reaktiotaipumus pienien kollageenifragmenttien kanssa. Luokka I hajottaa liukenematonta kolmoishelikaalista kollageenia herkemmin kuin luokan II kollagenaasi. Yhdessä nämä kollagenaasit tuottavat laajaa hydrolyyttistä aktiviteettia kollageenia kohtaan.

Dupuytrenin kontraktuura

Xiapex-valmisteen injisoiminen Dupuytrenin juosteeseen, joka koostuu pääasiassa interstiaalisista kollageenityypeistä I ja III, johtaa juosteen entsyymaattiseen katkeamiseen.

Peyronien tauti

Peyronien taudin merkit ja oireet johtuvat kollageenikovettumasta. Xiapex-valmisteen injisoiminen Peyronien kovettumaan, joka koostuu pääasiassa kollageenista, saattaa johtaa kovettuman entsyymaattiseen katkeamiseen. Kovettuman katkeamisen jälkeen Peyronien taudin aiheuttama siittimen käyristymä ja potilaalle koitunut kiusa vähenevät.

Kliininen teho ja turvallisuus

Dupuytrenin kontraktuura

Xiapex-valmisteen 0,58 mg annoksen tehoa tutkittiin kahdessa keskeisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa CORD I (AUX-CC-857) ja CORD II (AUX-CC-859) Dupuytrenin kontraktuuraa sairastavilla aikuisilla. Kaksoissokkoutetun tutkimuksen tutkimuspopulaatio koostui 409 potilaasta, joista 272 sai Xiapex-valmistetta 0,58 mg ja 137 sai lumelääkettä. Potilaiden keski-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 33–89 vuotta), ja 80 % potilaista oli miehiä. Aloittaessaan kliinisessä tutkimuksessa potilailla oli: (1) sormen kontraktuura, jossa oli palpoitavissa oleva juoste vähintään yhden sormen (muun kuin peukalon) MP-nivelessä, jonka ojennusvajausta oli 20–100 astetta tai PIP-nivelessä, jonka ojennusvajausta oli 20–80 astetta ja (2) positiivinen "pöytätestin" tulos, joka määriteltiin kyvyttömyydeksi asettaa vioittunut sormi tai sormet ja kämmen samanaikaisesti litteäksi pöytää vasten. Valittuun pääniveleen vaikuttavaan juosteeseen annettiin korkeintaan kolme 0,58 mg:n suuruista Xiapex-injektiota tai lumelääkettä. Sormen suoristustoimenpide tehtiin tarpeen mukaan suunnilleen 24 tunnin kuluttua injektioista helpottamaan juosteen katkaisemista. Injektiot annettiin suunnilleen 4 viikon välein.

Kaikkien tutkimusten ensisijainen vastemuuttaja oli niiden potilaiden osuus, joiden valitun päänivelen (MP tai PIP) kontraktuura oli vähentynyt 5 asteeseen tai sitä lähemmäksi normaaliarvoa suunnilleen 4 viikon kuluttua asianomaiseen niveleen vaikuttavaan juosteeseen annetun viimeisen injektion jälkeen. Muita vastemuuttajia olivat kontraktuuran asteen väheneminen ≥ 50 %:lla lähtötilanteesta, kontraktuuran asteen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta, liikelaajuuden muutos lähtötilanteesta, tutkittavien yleisen hoitotytyväisyyden selvittäminen ja lääkärin yleinen vaikeusasteen arviointi.

Xiapex osoitti kliinisesti merkitsevää hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen vastemuuttujan saavuttaneiden potilaiden osuuden osalta eli kaikkien hoidettujen nivelien kontraktuuran pieneneminen 5 asteeseen tai sitä pienemmäksi suunnilleen 4 viikon kuluttua viimeisen injektion antamisesta (MP ja PIP yhteensä, vain MP, vain PIP). Näissä kahdessa tutkimuksessa potilaat, joiden valitun nivelen kontraktuura oli pienentynyt 5 asteeseen tai sitä lähemmäksi normaaliarvoa suunnilleen 4 viikon kuluttua asianomaiseen niveleen annetun viimeisen injektion jälkeen, tarvitsivat tuloksen saavuttamiseksi keskimäärin 1,5 injektiota. Xiapex-valmiste osoitti kliinisesti merkitsevää hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna myös vähentämällä kontraktuuran astetta ja parantamalla liikelaajuutta lähtötilanteeseen nähden kaikissa hoidetuissa nivelissä (MP ja PIP, vain MP, vain PIP) samoin kuin lisäämällä potilaiden yleistä hoitotytyväisyyttä.

Taulukossa 3 on kuvattu tutkimuspopulaation demograafiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet ja taulukoissa 4–5 kerrotaan kahdessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa CORD I (AUX-CC-857) ja CORD II (AUX-CC-859) mitatut, tärkeimpien tehoa mittaavien vastemuuttajien tulokset.

Taulukko 3.
Demografiset ja lähtötilanteen ominaispiirteet
Vaiheen 3 kaksoissokkoutetut, lumelääkekontrolloidut tutkimukset (CORD I, CORD II)

MUUTTUJA	Xiapex (n = 249)	Lumelääke (n = 125)
Ikä (vuotta) Keskiarvo	62,7	64,2
Ikäryhmä (vuotta), 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)
Sukupuoli, n (%)		
Mies	210 (84,3)	91 (72,8)
Nainen	39 (15,7)	34 (27,2)
Dupuytrenin taudin suurasitus, n (%)		
Kyllä	107 (43,0)	62 (49,6)
Ei	142 (57,0)	63 (50,4)
Lääkärin arvio vaikeusasteesta lähtötilanteessa		
Lievä	38 (15,4 %)	21 (16,8 %)
Kohtalainen	148 (59,9 %)	71 (56,8 %)
Vaikea	61 (24,7 %)	33 (26,4 %)
Ei tiedossa ¹	2 (0,8 %)	-

Huom.: Sisältää kaikki potilaat, jotka saivat vähintään 1 injektion kaksoissokkoutetun tutkimuksen tutkimuslääkettä (Xiapex 0,58 mg tai lumelääke).

¹Ei mukana laskettaessa lääkärin lähtötilanteesta tekemän vaikeusasteen arvioinnin prosentuaalista osuutta - käytettiin todellista nimittäjää n = 247.

Taulukko 4.
Niiden potilaiden osuus, joiden kontraktuura väheni 5 asteeseen tai sitä pienemmäksi
(Viimeinen injektio)

HOIDETUT PÄÄNIVELET	CORD I		CORD II	
	Xiapex n = 203 ^c	Lumelääke n = 103 ^c	Xiapex n = 45	Lumelääke n = 21
Kaikki nivelet p-arvo	64,0 % < 0,001	6,8 % -	44,4 % < 0,001	4,8 % -
MP-nivelet^a p-arvo	n = 133 76,7 % < 0,001	n = 69 7,2 % -	n = 20 65,0 % 0,003	n = 11 9,1 % -
PIP-nivelet^b p-arvo	n = 70 40,0 % < 0,001	n = 34 5,9 % -	n = 25 28,0 % 0,069	n = 10 0,0 % -

^a Metakarpofalangeaalinen; ^b proksimaalinen interfalangeaalinen; ^c kahta primaariniiveltä ei otettu mukaan tehoanalyysiin (yhtä lumelääkeryhmän niveltä ei arvioitu ja yhden Xiapex-ryhmän potilaan nivelen koukistuma oli 0 astetta ennen hoitoa).

Taulukko 5.
Liikelaaajuuden suurentumisen keskiarvo lähtötilanteesta
(Viimeinen injektio)

HOIDETUT PÄÄNIVELET	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Lumelääke	Xiapex	Lumelääke
Kaikki nivelet	n = 203^c	n = 103^c	n = 45	n = 21
Keskiarvo lähtötilanteessa (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Keskiarvo tutkimuksen päättyessä (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Keskimääräinen suurentuminen (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
MP-nivelet^a	n = 133	n = 69	n = 20	n = 11
Keskiarvo lähtötilanteessa (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Keskiarvo tutkimuksen päättyessä (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Keskimääräinen suurentuminen (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
PIP-nivelet^b	n = 70	n = 34	n = 25	n = 10
Keskiarvo lähtötilanteessa (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Keskiarvo tutkimuksen päättyessä (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Keskimääräinen suurentuminen (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

^a Metakarpofalangeaalinen; ^b proksimaalinen interfalangeaalinen; ^c kahta primaariniveltä ei otettu mukaan tehoanalyysiin (yhtä lumelääkeryhmän niveltä ei arvioita ja yhden Xiapex-ryhmän potilaan nivelen kontraktuura oli 0 astetta ennen hoitoa).

Kaikkien Xiapex-valmisteiden ja lumelääkkeiden välisten vertailujen p-arvot olivat < 0,001 lukuun ottamatta CORD II -tutkimuksen PIP-niveliä, joiden tulokset eivät sopineet tilastolliseen mittaukseen hierarkisesta testausmenetelmästä johtuen.

CORD I -tutkimuksessa todettu lääkärin arvioima kontraktuuran vaikeusasteen muutos ilmoitettiin hyvin paljon tai paljon parantuneeksi 86 %:lla Xiapex-ryhmässä verrattuna 3 %:iin lumelääkeryhmässä ja CORD II -tutkimuksessa hyvin paljon tai paljon parantuneeksi 80 %:lla Xiapex-ryhmässä verrattuna 5 %:iin lumelääkeryhmässä (p < 0,001). Potilaiden ilmoittaman yleisen hoitotyytyväisyyden perusteella yli 85 % CORD I- ja CORD II -tutkimusten potilaista oli joko melko tyytyväisiä tai hyvin tyytyväisiä saamaansa Xiapex-hoittoon verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin, joiden vastaava luku oli 30 % (p < 0,001). Suurempi hoitotyytyväisyys korreloi parantuneeseen liikelaaajuuteen (r = 0,51, p < 0,001).

Hoito, jossa annettiin kaksi samanaikaista injektiota

Kahden samanaikaisen Xiapex-injektion antamista Dupuytrenin juosteisiin samassa kädessä arvioitiin kliinisessä AUX-CC-867-tutkimuksessa, joka oli historiallisesti kontrolloitu, avoin monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 715 aikuista Dupuytrenin kontraktuuraa sairastavaa tutkimushenkilöä (1450 Xiapex-injektiota). Sormen suoristamistoimenpiteet tehtiin noin 24-72 tuntia injektion jälkeen.

Ensisijainen tehon päätapahtuma oli rigidi fleksiokontraktuura hoidetussa nivelpariaryhmässä. Kaiken kaikkiaan rigidissä fleksiokontraktuurassa havaittiin merkitsevää keskimääräistä paranemista (74,4 %) lähtötilanteesta päivään 31 sen jälkeen, kun oli annettu kaksi samanaikaista Xiapex 0,58 mg -injektiota (yksi injektio yhtä niveltä kohden) samaan käteen, ks. taulukko 6.

Paranemista havaittiin riippumatta niveltä tai sormen osallisuudesta (vaihteluväli: 60,5-83,9 %). Rigidin fleksiokontraktuuran paranemista havaittiin myös riippumatta sormen suoristusajankohdasta (24, 48 tai 72 tuntia injektion jälkeen), ja keskimääräinen muutos parempaan päin päivänä 31 oli 75,2 %; 74,8 % ja 72,4 %, tässä järjestyksessä. Paranemista lähtötilanteesta havaittiin myös liikelaaajuudessa päivänä 31 kaikkien hoidettujen nivelpariaryhmien kohdalla, ks. taulukko 6.

Taulukko 6.
Yleinen fleksiokontraktuura ja liikelaaajuus sen jälkeen, kun on annettu kaksi samanaikaista Xiapex 0,58 mg -injektiota samaan käteen, MITT-populaatio, AUX-CC-867-tutkimus (ensimmäinen hoitajakso)

	Sama sormi, 1 MP, 1 PIP (n=350)	Eri sormet, Molemmat MP-nivelet (n=244)	Eri sormet, Molemmat PIP-nivelet (n=72)	Eri sormet, 1 MP, 1 PIP (n=58)	Kaikki (n=724)
FFC (°), kaikki					
Lähtötilanne, keskiarvo (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Päivä 31, keskiarvo (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (39)	31 (29)	27 (30)
Muutos, keskiarvo (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
muutos-%, keskiarvo (SD)	72 (22)	84 (23)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
ROM (°), kaikki					
Lähtötilanne, keskiarvo (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Päivä 31, keskiarvo (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Muutos, keskiarvo (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

FFC = rigidi fleksiokontraktuura (fixed flexion contracture)

ROM = liikelaaajuus (range of motion)

Kliininen onnistuminen (kontraktuuran väheneminen ≤ 5 asteeseen 30 päivässä) sen jälkeen, kun oli annettu kaksi samanaikaista Xiapex-injektiota (yksi injektio niveltä kohti) samaan käteen, saavutettiin suurimmassa osassa MP-niveleitä (64,6 %) verrattuna 28,6 %:iin, joka saavutettiin PIP-nivelissä, kun oli annettu yksi injektio koukistunutta niveltä kohti. Injektion jälkeisellä sormen suoristamisen ajankohdalla ei ollut vaikutusta kliinisen onnistumisen osuuteen MP- eikä PIP-nivelissä. Kliinisesti merkittävää paranemista käden toiminnassa URAM:in (Unité Rhumatologique des Affections de la Main) asteikolla havaittiin päivänä 31 (-11,3) ja päivänä 61 (-12,3).

Pitkäaikainen teho ja turvallisuus

Pitkäaikaisessa hoidottomassa seurantatutkimuksessa (AUX-CC-860), joka kesti vuodesta 2 vuoteen 5, arvioitiin kontraktuuran uusimista ja hoidon pitkäaikaista turvallisuutta potilailla, jotka olivat saaneet enintään 8 yksittäistä Xiapex 0,58 mg -injektiota aiemmassa faasin 3 avoimessa tutkimuksessa tai kaksoissokkoutetussa ja siihen liitettyssä avoimessa jatkotutkimuksessa. Uusia turvallisuusriskejä ei havaittu potilailla, joita seurattiin 5 vuoden ajan sen jälkeen kun he olivat saaneet ensimmäisen Xiapex-injektionsa aiemmassa kliinisessä tutkimuksessa. Suurin osa pitkäaikaisen seurantajakson aikana ilmoitetuista haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä ja kohtalaisia eli ei-vakavia eivätkä ne liittyneet Xiapex-valmisteen paikalliseen antamiseen. Nämä tiedot tukevat Xiapex-valmisteen pitkäaikaista turvallisuusprofiilia ja vahvistavat, että uusia turvallisuusriskejä ei havaittu 5 vuoden seurantajakson aikana.

Uusimista arvioitiin nivelissä, jotka oli hoidettu onnistuneesti (ts. potilaiden kontraktuuran havaittiin pienentyneen 5 asteeseen tai sitä pienemmäksi päivänä 30 tehdyssä arvioinnissa aiemman tutkimuksen aikana annetun viimeisen Xiapex-injektion jälkeen) ja uusiminen määriteltiin nivelen koukistuman suurenemiseksi vähintään 20 asteeseen samanaikaisesti palpoitavan juosteen kanssa, tai nivellelle tehtiin lääketieteellinen tai kirurginen toimenpide, jonka tarkoitus oli ensisijaisesti korjata uutta tai pahenevaa

Dypuytrenin kontraktuuraa kyseisessä nivelessä. Tietoa pitkän aikavälin uusimisprosentista onnistuneen Xiapex-hoidon jälkeen on taulukossa 7.

Taulukko 7.
Onnistuneesti XIAPEX-valmisteella hoidettujen nivelten pitkäaikaiset uusimisprosentit

Seuranta-aikaväli (vrk)	Nivelten lkm (%) kullakin aikavälillä ^a	Uusivien nivelten lkm (%) kullakin aikavälillä ^b	Kumulatiivinen nimellinen uusiminen niveltyyppin mukaan (%)		Kumulatiivinen nimellinen uusimisprosentti (%) ^c	Uusimisprosentin nimellinen muutos vs edellinen vuosi (%)
			MP	PIP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1 095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1 096-1 460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1 461-1 825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1 825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

^a Nivel otettiin huomioon aikavälillä, jos arviointi osui kyseiselle aikavälille. Arviointi alkoi onnistumispäivänä (se viimeisen injektioin jälkeinen käynti, jolla saatiin ensimmäisen kerran mittaustulokseksi 0° - 5°). Arviointi päättyi viimeiseen käytettävissä olleeseen mittaustulokseen tai lääketieteellisen toimenpiteen päivänä niiden nivelten kohdalla, joissa ei tapahtunut uusimista, ja uusimisen päivänä niiden nivelten kohdalla, jotka uusivat.

^b Uusiva nivel oli nivel, jossa tutkija oli arvioinut olevan pahenevan Dupuytrenin kontraktuuran johtuen palpoitavissa olleesta juosteesta. Uusimispäivä oli se käyntipäivä, jona uusiminen raportoitiin tai toimenpidepäivä, jos niveltä hoidettiin pahenevan Dupuytrenin kontraktuuran vuoksi. Jos nivel oli ilmoitettu uusivaksi aikaisemmassa tutkimuksessa, sen kohdalla uusimispäivä oli se uusimisraportin jälkeinen ensimmäinen käyntipäivä, jona pysyvän koukistuskontraktuuran mittaustulos oli 20° tai suurempi.

^c Nimellinen uusimisprosentti oli niiden uusimisten kokonaismäärä, jotka tapahtuivat ennen aikavälin viimeistä päivää jaettuna nivelten kokonaismäärällä (x 100).

Toistuvien kontraktuurien uusintahoito

AUX-CC-862-tutkimus suoritettiin Dupuytrenin kontraktuura -potilailla, joilla ilmeni kontraktuuran uusiutumista nivelessä, jota oli edellisessä kliinisessä tutkimuksessa hoidettu tehokkaasti Xiapex-valmisteella. Xiapex-valmisteella uudelleen hoidetuilla tutkimushenkilöillä ei havaittu uusia turvallisuusriskejä. Useimmat haittavaikutukset olivat voimakkuudeltaan ei-vakavia, lieviä tai kohtalaisia ja liittyivät Xiapex-valmisteen paikalliseen antoon tai juosteiden katkaisemiseksi tehtyyn sormen suoristustoimenpiteeseen. AUX-CC-862-tutkimuksen kliininen teho oli samanlainen kuin CORD I- ja CORD II -tutkimuksissa raportoitu teho. AUX-CC-862-tutkimuksessa 64,5 % uusivista MP-nivelistä ja 45,0 % uusivista PIP-nivelistä hoito onnistui korkeintaan kolme Xiapex-injektiota sisältäneen uusintahoidon jälkeen.

Tehdyssä AUX-CC-862-uusintahoitotutkimuksessa tutkittiin 150 AUX-I-vasta-ainepositiivista näytettä ja 149 AUX-II-vasta-ainepositiivista näytettä. Niistä etsittiin mahdollista ristireaktiivisuutta ihmisen matriksimetallproteiinaasin (MMP) 1, 2, 3, 8 ja 13 kanssa, mutta tuloksista ei ilmennyt ristireaktiivisuutta yhdenkään testatun MMP:n kanssa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xiapex-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien Dupuytrenin kontraktuuran hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Peyronien tauti

Xiapex-valmisteen tehoa arvioitiin aikuisilla Peyronien tautia sairastavilla miehillä kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, tutkimuksessa 1 (AUX-CC-803) ja tutkimuksessa 2 (AUX-CC-804). Kaksoissokkoutetun tutkimuksen tutkimuspopulaatio koostui 832 miespotilaasta, joista 551 sai Xiapex-valmistetta ja 281 lumelääkettä. Mediaani-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli 23–84 vuotta). Tutkimuksen alkaessa potilaiden siittimen käyrityksen Peyronien taudin vakiintuneessa vaiheessa oli oltava vähintään 30 astetta. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heillä oli ventraalinen käyritymä, erillinen tiimalasinmuotoinen epämuodostuma tai kalkkeutunut kovettuma, joka olisi voinut häiritä injisointia. Lähtötilanteessa siittimen kipua ei ollut tai se oli lievää suurimmalla osalla (98 %) potilaista.

Tutkimuksissa potilaille annettiin korkeintaan 4 jaksoa Xiapex- tai lumelääkehoitoa (viikot 0, 6, 12, 18) ja heidän terveydentilaansa seurattiin hoidottoman seurantajakson ajan (viikot 24–52). Kussakin hoitajaksoissa annettiin kaksi Xiapex 0,58 mg -injektiota tai kaksi lumelääkeinjektiota 1-3 vuorokauden välein. Potilaille suoritettiin siittimen muovaustoimenpide tutkimuskeskuksessa 1-3 vuorokautta jakson toisen injektiojälkeen. Hoitajakso toistettiin noin kuuden viikon välein enintään kolme muuta kertaa, jolloin maksimissaan injektioita kertyi yhteensä 8 ja muovaustoimenpiteitä yhteensä 4. Lisäksi potilaita neuvottiin tekemään siittimen muovaustoimenpiteitä kotona kuuden viikon ajan hoitajakson jälkeen.

Tutkimuksissa 1 ja 2 ensisijaiset päätetapahtumat olivat

- siittimen käyrityksen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolle 52 ja
- Peyronien tautia koskevan kyselylomakkeen (*Peyronie's Disease Questionnaire, PDQ*) taudin kiusallisuutta koskevien vastausten muutos lähtötilanteesta viikolle 52.

Kiusallisuus-aiheen pistemäärä on seuraavien potilaan ilmoittamien asioiden yhdistelmä: huolestuneisuus erektion aiheuttamasta kivusta ja erektion ulkonäöstä sekä Peyronien taudin vaikutus yhdyntään ja yhdyntätiheyteen.

Lumelääkkeeseen verrattuna Xiapex-hoito paransi merkittävästi siittimen käyritystä Peyronien tautia sairastavilla potilailla (taulukko 9). Käyrityksessä tapahtunut paraneminen oli numeerisesti samanlainen niillä potilailla, joilla lähtötilanteessa deformiteetti oli 30–60 astetta ja niillä, joilla deformiteetti oli 61–90 astetta.

Lumelääkkeeseen verrattuna Xiapex-hoito vähensi merkitsevästi potilaiden ilmoittamaa Peyronien tautiin liittyvää kiusallisuutta (taulukko 10). Kiusallisten seikkojen pistemäärän väheneminen oli numeerisesti samanlainen lähtötilanteen käyrityksen asteen mukaan stratifioitujen potilasryhmien välillä (30–60 astetta ja 61–90 astetta).

Taulukossa 8 kuvataan sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa tutkimuspopulaatiossa, ja taulukoissa 9-10 esitetään tehon ensisijaisten päätetapahtumien tulokset saatuina kahdesta kaksoissokkoutetusta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, AUX-CC-803 ja AUX-CC-804.

Taulukko 8. Sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa Peyronien tautia (PD) sairastavilla potilailla^a

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	XIAPEX N=277	Lumelääke N=140	XIAPEX N=274	Lumelääke N=141
Keskimääräinen ikä (vuotta) (vaihteluväli)	57,9 (28–79)	58,2 (30–81)	57,3 (23–84)	57,6 (33–78)
PD:n keskimäär. kesto (vuotta) (vaihteluväli)	3,9 (1,0–35,9)	4,8 (1,0–50,8)	4,2 (1,1–30,9)	3,4 (1,1–17,1)
Siittimen käyristymä keskimäärin (astetta) (vaihteluväli)	48,8 (30–90)	49,0 (30–89)	51,3 (30–90)	49,6 (30–85)
Peyronien taudin kyselylomake (PDQ) ^b : potilaiden ilmoittama keskimääräinen PD:n kiusallisuuden pistemäärä (vaihteluväli: 0–16) ^c	7,5	7,4	7,4	8,2
Potilaita, joilla aiemmin erektiohäiriöitä (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

^a Tutkimushenkilöt kuuluivat ITT-populaatioon ja saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä tutkimuksessa 1 tai 2.

^b Kussakin PDQ-arvioinnissa edellytettiin, että tutkimushenkilöt olivat olleet emätinyhdyntäessä 3 kuukauden aikana ennen lomakkeen täyttämistä

^c Korkeammat pistemäärät merkitsevät pahempia oireita

Taulukko 9. Siittimen käyristymän keskimääräinen muutos prosentteina lähtötilanteesta viikolle 52 – tutkimukset 1 ja 2

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	XIAPEX N=199	Lumelääke N=104	XIAPEX N=202	Lumelääke N=107
Lähtötilanteen keskiarvo (astetta)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Keskimäär. muutos prosentteina ^a	-35,0 %	-17,8 %	-33,2 %	-21,8 %
Hoitojen välinen ero (95 %:n CI)	-17,2 % ^b (-26,7 %; -7,6 %)		-11,4 % ^b (-19,5 %; -3,3 %)	

^a Keskimääräinen muutos prosentteina, hoitojen välinen ero, 95 %:n luottamusväli ja p-arvo perustuivat ANOVA-malliin, jossa faktoreina olivat hoito, osite, joka oli siittimen käyristymä lähtötilanteessa, ja niiden vuorovaikutus sekä LOCF-menetelmän (*last observation carried forward*) käyttäminen modifioidussa *intent-to-treat* (mITT)-populaatiossa. Tähän mITT-populaatioon määritettiin kuuluviksi kaikki satunnaistetut potilaat, jotka olivat lähtötilanteessa saaneet siittimen käyristymän mittaustuloksen ja joille oli tehty PDQ-arviointi lähtötilanteessa ja sen jälkeen myöhemmin yhtenä tai useampana ajankohtana.

^b p-arvo <0,01

Taulukko 10. Keskimääräinen muutos Peyronien taudin kiusallisuuden asteikolla lähtötilanteesta viikolle 52 – tutkimukset 1 ja 2

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	XIAPEX N=199	Lumelääke N=104	XIAPEX N=202	Lumelääke N=107
Lähtötilanteen keskiarvo	7,5	7,4	7,4	8,2
Keskimäär. muutos ^a	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Hoitojen välinen ero (95 %:n CI)	-1,2 ^b (-2,4; -0,03)		-1,1 ^b (-2,1; -0,002)	

^a Keskimääräinen muutos, hoitojen välinen ero, 95 %:n CI ja p-arvo, jotka kaikki perustuivat ANOVA-malliin, jossa faktoreina olivat hoito, osite, joka oli siittimen käyristymä lähtötilanteessa, ja näiden vuorovaikutus sekä LOCF-menetelmän (*last observation carried out*) käyttäminen modifioidussa *intent-to-treat* (mITT) -väestössä. Tähän mITT-populaatioon määritettiin kuuluviksi kaikki satunnaistetut potilaat, jotka olivat lähtötilanteessa saaneet siittimen käyristymän mittaustuloksen ja joille oli tehty PDQ-arviointi lähtötilanteessa ja sen jälkeen myöhemmin yhtenä tai useampana ajankohtana.

^b p-arvo <0,05

Kliinisissä tutkimuksissa Xiapex-valmistetta ei liitetty siittimen pituuden lyhenemiseen Peyronien taudin hoidossa.

Xiapex-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin faasin 3 avoimessa AUX-CC-806-tutkimuksessa. Tutkimuksen inklusio- ja eksklusiokriteerit, hoitoaikataulu sekä tehon ensisijaiset päätetapahtumat olivat samat kuin kliinisissä avaintutkimuksissa AUX-CC-803 ja AUX-CC-804. Potilaita seurattiin kuitenkin 36 viikon ajan. Tutkimukseen osallistui yhteensä 189 potilasta, joille annettiin Xiapex-hoitoa. Kaikki potilaat olivat osallistuneet AUX-CC-803- tai AUX-CC-804-tutkimuksiin niiden päätökseen asti ja saaneet niissä lumelääkettä.

Potilaiden mediaani-ikä oli 60 ja vaihteluväli 33–77 vuotta. Sairauden mediaanikesto oli 4,9 vuotta (vaihteluväli 2,0–27,9 vuotta). Erektiohäiriötä raportoitiin 52,9 prosentilla potilaista, ja 27,5 prosenttia ilmoitti aikaisemmasta siitinvamasta.

Faasin 3 avoimen AUX-CC-806-tutkimuksen tehon ensisijaiset päätetapahtumat esitellään taulukoissa 11 ja 12.

Table 11. Käyristymän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta prosentteina viikolla 36 (LOCF) (mITT*-populaatio) – AUX-CC-806-tutkimus

	Xiapex N=126
Lähtöarvo	
Keskiarvo (SD)	46,9 (12,00)
Min, Max	30; 85
Viikon 36 arvo (LOCF)	
Keskiarvo (SD)	29,9 (15,56)
Min, Max	0; 80
%-muutos lähtöarvosta	
Keskiarvo (SD)	-36,3 (30,72)
Min, Max	-100; 100
Keskiarvon 95 %:n luottamusväli**	-41,6; -30,9

*mITT-populaatioon määritettiin kuuluviksi kaikki satunnaistetut potilaat, jotka olivat lähtötilanteessa saaneet siittimen käyristymän mittaustuloksen ja joille oli tehty PDQ-arviointi lähtötilanteessa ja sen jälkeen myöhemmin yhtenä tai useampana ajankohtana.

**Keskiarvon 95 %:n luottamusvälin, johon ei kuulu nolla, perusteella prosentuaalista muutosta lähtötasosta pidettiin tilastollisesti merkittävänä.

Table 12. Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta Peyronien taudin kiusallisuuden pistemäärässä viikolla 36 (LOCF) (mITT*-populaatio) – AUX-CC-806-tutkimus

	Xiapex N=126
Lähtöarvo	
Keskiarvo (SD)	6,3 (3,60)
Min, Max	1; 15
Viikon 36 arvo (LOCF)	
Keskiarvo (SD)	3,9 (3,65)
Min, Max	0; 16
Muutos lähtötilanteesta	
Keskiarvo (SD)	-2,4 (3,34)
Min, Max	-12; 7
Keskiarvon 95 %:n luottamusväli**	-3,0; -1,8

*mITT-populaatioon määritettiin kuuluviksi kaikki satunnaistetut potilaat, jotka olivat lähtötilanteessa saaneet siittimen käyristymän mittaustuloksen ja joille oli tehty PDQ-arviointi lähtötilanteessa ja sen jälkeen myöhemmin yhtenä tai useampana ajankohtana.

**Keskiarvon 95 %:n luottamusvälin, johon ei kuulu nolla, perusteella keskimääräistä muutosta lähtötasosta pidettiin tilastollisesti merkittävänä.

Analyysitutkimusta varten naispuoliset sukupuolikumppanit täyttivät kaksi kyselylomaketta sekä seulontakäynnillä että viikolla 36: PDQ naispuolisille sukupuolikumppaneille -kyselyn (joka oli muokattu miehille tarkoitetun PDQ-kyselyn Peyronien taudin kiusallisuuden ja psyykkisten oireiden aihealueista ja jossa oli mahdollista antaa 0–12 pistettä) sekä FSFI-kyselyn (*Female Sexual Function Index*, naisen seksuaalisen toimintakyvyn indeksi, jonka asteikko on 2–36 ja jossa korkeampi luku merkitsee parempaa seksuaalista toimintakykyä). Yhteensä 30 naiskumppania osallistui tutkimukseen. Naisten keskiarvoinen (SD) PDQ-arvo oli 4,7 (3,61) lähtötilanteessa ja 2,7 (3,06) viikolla 36, eli eroa lähtöarvoon oli -2,0. Keskiarvoinen (SD) FSFI-arvo oli 20,56 (10,08) lähtötilanteessa ja 26,72 (7,73) viikolla 36, eli eroa lähtöarvoon oli 7,54.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xiapex-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Peyronien taudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun Xiapex-valmistetta annettiin joko 0,58 mg:n kerta-annos 16:lle Dupuytrenin kontraktuuraa sairastavalle potilaalle tai kaksi samanaikaista 0,58 mg:n injeksiota samaan käteen 12:lle Dupuytrenin kontraktuuraa sairastavalle potilaalle, ei mitattavissa olevaa Xiapex-pitoisuutta plasmassa todettu, kun injeksiosta oli kulunut 5 minuutista 30 päivään.

Sen jälkeen, kun Peyronien tautia sairastaville 19 potilaalle oli pistetty vammaan eli siittimen kovettumaan 24 tunnin välein kaksi Xiapex 0,58 mg -injeksiota, AUX-I- ja AUX-II -pitoisuudet plasmassa potilailla, joilla pitoisuudet olivat riittäviä mitattaviksi (82 % AUX-I:n kohdalla ja 40 % AUX-II:n kohdalla), olivat hyvin vähäisiä ja lyhytaikaisia. AUX-I-komponenttien yksittäinen maksimipitoisuus plasmassa oli <29 ng/ml ja AUX-II-komponenttien vastaavasti <71 ng/ml. Kaikki pitoisuudet plasmassa olivat kvantifiointirajojen ulkopuolella, kun annostelusta oli kulunut 30 minuuttia. Kertymistä ei todettu kahden peräkkäisen, 24 tunnin välein pistetyn Xiapex-injektion jälkeen. Yhdelläkään potilaalla ei ollut mitattavissa olevaa pitoisuutta plasmassa 15 minuuttia sen jälkeen, kun kovettumaa oli muovattu päivänä 3 (eli 24 tuntia 2. injektion jälkeen päivänä 2).

Jakautuminen

Xiapex-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei tähän mennessä ole saatu näyttöä systeemisestä toksisuudesta, kun valmiste annettiin paikallisena injektiona Dupuytrenin juosteeseen tai Peyronien kovettumaan.

Biotransformaatio

Koska Xiapex ei ole sytokromi P450:n tai muiden entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden substraatti ja koska aktiivisia metaboliitteja ei odoteta, metaboliattutkimuksia ei ole tehty.

Eliminaatio

Muodollisia eliminaatiotutkimuksia ei ole tehty. Dupuytrenin kontraktuura -potilailla ei ole havaittu yksittäisen Xiapex-injektion jälkeen mitattavissa olevaa systeemistä altistusta, ja Peyronien tautia sairastavilla on havaittu vain hyvin pieni ja lyhytaikainen systeeminen Xiapex-altistus.

Erityisryhmät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen minkään erityisen potilasryhmän osalta, esim. iäkkäillä potilailla, munuaisen tai maksan vajaatoimintapotilailla tai sukupuolen tai rodun perusteella.

Pediatriset potilaat

Xiapex-valmistetta ei ole tutkittu 0–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ja siksi farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten aiheuttama toksisuus

Merkkejä systeemisestä toksisuudesta ei havaittu kerta-annosvaiheen tai 61 vuorokautta kestäneessä toistuvan annoksen vaiheen (3 kertaa viikossa 3 viikon välein 3 jakson ajan) tutkimuksessa, jossa *Clostridium histolyticum* -bakteerin kollageenaasia annettiin siittimeen koirille altistuksilla, jotka olivat pienempiä tai yhtä suuria kuin ihmisen suurin suositusannos laskettuna mg/m²-perusteella.

Lisäntymistoksisuus

Kun Xiapex-valmistetta annettiin uros- ja naaraspuolisille rotille laskimoon joka toinen päivä ennen kohabitaatiota ja parittelun ja istutuksen aikana, ei havaittu vaikutuksia kiimakiertoon, kuljetukseen munanjohtimissa, kehitykseen istutuksen aikana ja sitä ennen ja/tai sukupuoliviettiin tai sperman kypsymiseen lisäkiveksissä, kun rotille annettiin korkeintaan 0,13 mg/annos Xiapex-valmistetta sisältävä annos laskimoon (suunnilleen 11 kertaa ihmisille käytettävä annos mg/m² laskettuna). Varhaiseen alkiokehitykseen kohdistuneita haittavaikutuksia rotilla ei ollut (mikä osoittaa, ettei näyttöä teratogeenisuudesta ollut). Tässä tutkimuksessa systeemistä toksisuutta ei havaittu millään annostasolla.

Mutageenisuus

Clostridium histolyticum -kollageenaasi ei ollut mutageeninen *Salmonella typhimurium* -bakteerissa (AMES-testi), eikä se ollut klastogeeninen hiiren mikrotumamäärityksessä *in vivo* eikä ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuusmäärityksessä *in vitro*.

Karsinogeenisuus

Xiapex-valmisteella ei ole tehty tavanomaisia kahden vuoden pituisia biologisia määryksiä jyrksijöillä. Näin ollen karsinogeenisuuden riskiä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

sakkaroosi
trometamoli
suolahappo 2,4 paino-% (pH:n säätämistä varten)

Liuotin

kalsiumklorididihydraatti
natriumkloridi
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai liuottimien kanssa käyttövalmiiksi saattamista varten, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen suositellaan valmisteen käyttämistä välittömästi. Käyttövalmiiksi sekoitettua Xiapex-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20 °C-25 °C) korkeintaan yhden tunnin ajan ja jääkaapissa (2 °C-8 °C) korkeintaan neljän tunnin ajan ennen antoa. Jos valmistetta on säilytetty jääkaapissa, käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi (20 °C-25 °C) suunnilleen 15 minuutin ajan ennen käyttöä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Xiapex-injektiokuiva-aine toimitetaan kirkasta lasia olevassa injektiopullossa (3 ml pullo, tyyppin I lasia), jossa on kumitulppa, alumiininen suljin ja polypropyleenistä valmistettu muovisuojuus.

Liutin: 3 ml liuosta kirkasta lasia olevassa injektiopullossa (5 ml pullo, tyyppin I lasia), jossa on kumitulppa, alumiininen suljin ja polypropyleenistä valmistettu muovisuojuus.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta ja 1 injektiopullo liuotinta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Valmistus - käyttövalmiiksi sekoittaminen

Xiapex-valmistetta sisältävä injektiopullo ja injektioliuoksen käyttövalmiiksi sekoittamista varten tarkoitettua liuotinta sisältävä injektiopullo on säilytettävä jääkaapissa. Xiapex-valmistetta sisältävä kertaannospullo ja injektioliuoksen käyttövalmiiksi sekoittamista varten tarkoitettua liuotinta sisältävä kertaannospullo otetaan jääkaapista ennen käyttöä ja niiden annetaan seistä huoneenlämmössä vähintään 15 minuutin ajan, mutta ei kuitenkaan kauempaa kuin 60 minuuttia. Kutakin Xiapex-injektiopulloa ja käyttövalmiiksi saattamista tarkoitettua steriiliä liuosta sisältävää pulloa saa käyttää vain yhteen injektioon. Jos yhdellä hoitokäynnillä on tarkoitus hoitaa saman käden koukistuneiden nivelten kahta juostetta, kunkin sekoittamisen ja injektion yhteydessä on käytettävä eri injektiopulloja ja -ruiskuja.

Käyttövalmiiksi sekoittamiseen on käytettävä aseptista tekniikkaa ja seuraavaa menettelytapaa:

1. Dupuytrenin kontraktuura: hoidettava nivel (MP tai PIP) on varmistettava, koska käyttövalmiiksi sekoittamiseen tarvittava liuottimen määrä riippuu nivelestä (PIP-niveleen annettavaan injektioon tarvitaan pienempi määrä).
Peyronien tauti: hoidettava alue määritetään ja merkitään kirurgista merkintäkynää käyttäen siittimen ollessa erektiossa.
2. Muovinen repäisykorkki poistetaan molemmista injektiopulloista. Xiapex-pullon ja liuottimen sisältävän pullon kumikorkki ja sen ympäristö pyyhitään steriilillä alkoholilla (muuta antiseptisiä aineita ei saa käyttää).
3. Vain pakkauksen mukana toimitettavaa liuotinta saa käyttää käyttövalmiiksi sekoittamiseen. Se sisältää kalsiumia, jota tarvitaan Xiapex-valmisteen aktivoimiseen. Käyttäen 0,01 ml mitta-asteikolle kalibroitua steriiliä ruiskua ruiskuun vedetään tarvittava määrä pakkauksessa olevaa liuotinta, jotta saadaan seuraava määrä liuosta:

Taulukko 13. Antoon tarvittavat tilavuudet

Hoitoalue	Liuotin käyttövalmiiksi saattamista varten	Injektion tilavuus Xiapex-valmisteen 0,58 mg:n annoksen antoa varten†
Dupuytrenin MP-nivelet	0,39 ml	0,25 ml
Dupuytrenin PIP-nivelet	0,31 ml	0,20 ml
Peyronien kovettuma	0,39 ml	0,25 ml

†Huomaa, että 0,58 mg:n annoksen antamiseen tarvittava injektion tilavuus on pienempi kuin käyttövalmiiksi saattamiseen käytettävän liuottimen kokonaismäärä.

4. Liuotin injisoidaan hitaasti kylmäkuivattua Xiapex-kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon reunoille. Pulloa ei saa kääntää ylösalaisin eikä liuosta ravistaa. Liuosta pyöritetään hitaasti ja varmistetaan, että kaikki kylmäkuivattu jauhe on sekoittunut liuokseen. Tämän jälkeen käyttövalmiiksi saattamiseen käytetty ruisku ja neula sekä laimenninta sisältänyt injektiopullo hävitetään.
5. Liuos tarkistetaan silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen antoa. Käyttövalmiiksi sekoitetun Xiapex-liuoksen täytyy olla kirkasta. Jos liuoksessa on hiukkasia, se on sameaa tai värjäytynyttä, sitä ei saa injisoida.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/671/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 helmikuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18 tammikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI
RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Auxilium Pharmaceuticals, LLC
102 Witmer Road, Horsham, PA 19044.
Yhdysvallat

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sveitsi

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki lääkärit, joiden odotetaan määräävän/käyttävän Xiapex-valmistetta, koulutetaan asianmukaisesti lääkevalmisteen oikeaan antotapaan, ja että he ovat perehtyneet Dupuytrenin kontraktuuran ja Peyronien taudin diagnoosiin ja hoitoon.

Myyntiluvan haltijan on yhteisymmärryksessä kunkin jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen kanssa pantava täytäntöön ennen valmisteen markkinoille tuloa lääkäreille tarkoitettu koulutusohjelma, jonka tavoitteena on varmistaa oikea injektion antotapa injektioon liittyvien haittavaikutusten minimoimiseksi ja antaa tietoa odotettavissa olevista sekä mahdollisista hoitoon liittyvistä riskeistä.

Lääkärin koulutusohjelmaan tulee sisältyä seuraavat keskeiset elementit:

- Injektiotekniikka ja antoväli
- Metakarpofalangeaaliniiveen (MP-nivelet) ja proksimaaliseen interfalangeaaliniiveen (PIP-nivelet) Dupuytrenin kontraktuurassa ja kovettumaan Peyronien taudissa annettavien injektioiden erot koskien käyttövalmiiksi saattamiseen tarvittavaa liuotinmäärää ja injektion antoa.
- Vakavien immuunivälitteisten reaktioiden, mukaan lukien anafylaksia, tunnistaminen ja hoito.
- Tietoa verenvuotoriskistä potilailla, joilla on veren hyytymishäiriöitä mukaan lukien samanaikaista antikoagulanttihoitoa saavat potilaat.
- Tietoa mahdollisesta ristireaktiivisuuden riskistä matriksimetallproteiinaasien (MMP) kanssa, mukaan lukien muskuloskeletaalisien oireyhtymän (MSS) kehittyminen ja autoimmuunitautien paheneminen/kehittyminen.
- Muistutus haittavaikutusten ja lääkitysvirheiden raportoimisen tarpeellisuudesta.
- Kehotus informoida potilasta hoitoon liittyvistä merkeistä ja oireista, ja milloin hänen tulee ottaa yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.
- Valmisteyhteenveto ja pakkausseloste.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pakkauksessa on 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta ja 1 injektiopullo liuotinta.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xiapex 0,9 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
clostridium histolyticum -kollagenaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 0,9 mg *clostridium histolyticum* -kollagenaasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektiokuiva-aine: Sisältää sakkaroosia, trometamolia, suolahappoa
Liuotin: Sisältää kalsiumklorididihydraattia, natriumkloridia, injektionesteisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
1 injektiopullo kuiva-ainetta
1 injektiopullo liuotinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain vammaan

Sekoita käyttövalmiiksi asianmukaisella määrällä ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kerta-antoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/671/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Xiapex injektiokuiva-ainepullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xiapex 0,9 mg injektiokuiva-aine
clostridium histolyticum -kollagenaasi
Vammaan

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Liutinta sisältävän injektiopullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liutin Xiapex-valmistetta varten

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xiapex 0,9 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten *clostridium histolyticum* -kollageenaasi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xiapex on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Xiapex-valmistetta
3. Miten Xiapex-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xiapex-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xiapex on ja mihin sitä käytetään

Xiapex-valmistetta käytetään kahden eri sairauden hoitoon: **Dupuytrenin kontraktuuran hoitoon aikuisille, joilla on käsin tuntuva sidekudosjuoste** ja **Peyronien taudin hoitoon aikuisille miehille.**

• Dupuytrenin kontraktuura

Kyseessä on sairaus, jossa sormi tai sormet koukistuvat sisäänpäin. Tätä koukistumista kutsutaan kontraktuuraksi, ja se johtuu poikkeavasta kollageenia sisältävän juosteen muodostumisesta ihon alle. Koukistuma aiheuttaa monille ihmisille vaikeuksia selviytyä arkiaskareista, kuten ajamisesta, kättelystä, urheilusta, purkin avaamisesta, konekirjoituksesta tai tavaroihin tarttumisesta.

• Peyronien tauti

Kyseessä on sairaus, jossa aikuisilla miehillä on siittimessä kovettuma, jonka voi tuntea käsin ja joka käyristää siitintä. Tämä sairaus voi muuttaa erektiossa olevan siittimen muotoa, sillä siinä muodostuu arpikudosta eli kovettumaa siittimen joustavissa syissä. Kovettuma voi haitata suoran erektion saamista, sillä kovettuma ei veny yhtä paljon kuin muu osa siitintä. Peyronien tautia sairastavilla miehillä erektio on käyristynyt tai kaareva.

Xiapex-valmisteen vaikuttava aine on *clostridium histolyticum* -kollageenaasi, jota tuotetaan *Clostridium histolyticum* -mikrobin avulla. Lääkäri pistää Xiapex-valmisteen sormessasi/kädessäsi olevaan juosteeseen tai siittimessäsi olevaan kovettumaan, jossa se vaikuttaa pilkkomalla juosteessa tai kovettumassa olevaa kollageenia.

Dupuytrenin kontraktuurassa Xiapex katkaisee juosteen muodostavaa kollageenia ja poistaa näin kontraktuuran kokonaan tai osittain, jolloin pystyt suoristamaan sormeasi (sormiasi) paremmin. Peyronien taudissa Xiapex katkaisee kollageenia erektiossa olevan siittimen käyristymistä aiheuttavassa kovettumassa, jolloin aiemmin käyristynyt erektio saattaa tulla suuremmaksi ja sairautesi vaivaa vähemmän. Saavutettu käyristymän väheneminen vaihtelee yksilöittäin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Xiapex-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Xiapex-valmistetta

- jos olet allerginen *Clostridium histolyticum* -kollageenaasille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- Peyronien sairauden hoitoon, jos kovettuma ulottuu virtsaputkeen (eli uretraan) asti. Virtsa kulkee virtsaputken läpi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Xiapex-valmistetta.

Allergiset reaktiot

Xiapex-valmistetta saaville potilaille voi tulla vaikeita allergisia reaktioita, koska tämä valmiste sisältää ihmisen elimistölle vieraita proteiineja.

Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista reaktioista Xiapex-injektion jälkeen:

- nokkosihottuma
- kasvojen turvotus
- hengitysvaikeudet
- rintakipu.

Allergisten reaktion mahdollisuutta tai muskuloskeletaalisien oireyhtymän kehittymistä Xiapex-valmisteen toistuvan käytön yhteydessä ei voida sulkea pois. Muskuloskeletaalisien oireyhtymän oireita voivat olla nivel- tai lihaskipu, hartioiden jäykkyys, käden turvotus, kämmenen sidekudostuminen ja jänteen paksuuntuminen tai kyhmyjen ilmaantuminen jänteisiin. Jos huomaat tällaisia oireita, ota yhteys lääkäriisi.

Varmista ennen lääkkeen antamista, että lääkäri on tietoinen,

- jos sinulla on ollut allerginen reaktio aikaisemmalle Xiapex-injektioille
- jos sinulla on ollut ongelmia veren normaalin hyytymisen suhteen tai jos käytät veren hyytymistä ehkäiseviä lääkkeitä (joita kutsutaan antikoagulanteiksi)
- että jos parhaillaan käytät antikoagulanttilääkitystä, sinulle ei saa antaa Xiapex-valmistetta 7 vuorokauden aikana viimeisen ottamasi antikoagulanttiannoksen jälkeen. Poikkeuksen tästä muodostaa korkeintaan 150 mg vuorokausiannos asetyylisalisyylihappoa (aine jota on monessa lääkkeessä estämään veren hyytymistä), jonka voit ottaa.

Jos saat hoitoa Dupuytrenin kontraktuuraan

Tämän lääkkeen saa pistää vain kätesi kollageenijuosteeseen ja sen saa antaa vain lääkäri. Lääkäri varoo pistämästä valmistetta jänteisiin, hermoihin tai verisuoniin. Väärin pistetty injektio jänteisiin, hermoihin tai verisuoniin saattaa aiheuttaa verenvuotoa tai vaurioita ja mahdollisesti pysyviä vammoja näihin rakenteisiin. Jos hoidettava juoste on kiinnittynyt ihoon, sinulla on suurentunut ihon halkeamisen tai repeytymisen riski Xiapex-pistoksen jälkeen tehtävän sormen suoristustoimenpiteen aikana.

Kerro lääkärille, jos olet aiemmin saanut Xiapex-valmistetta Peyronien tauti -nimiseen sairauteen tai harkitset Xiapex-valmisteen käyttämistä sen hoitoon. Tätä sairautta esiintyy aikuisilla miehillä. Tällöin siittimessä on kovettuma, jonka voi tuntea ja joka käyristää erektiossa olevaa siitintä.

Jos saat hoitoa Peyronien tautiin

Tämän lääkkeen saa pistää vain siittimessäsi olevaan kovettumaan ja sen saa antaa vain lääkäri.

Siittimen murtuma (paisuvaisen repeämä) tai jokin muu vakava siittimen vamma

Xiapex-injektion saaminen voi vaurioittaa siittimessä olevia paisuvainen-nimisiä putkimaisia rakenteita. Xiapex-hoidon jälkeen jokin näistä voi rikkoutua erektion aikana. Tätä nimitetään paisuvaisen repeämäksi tai siittimen murtumaksi.

Xiapex-hoidon jälkeen siittimen verisuonia saattaa myös katketa, jolloin verta kerääntyy ihon alle (tätä kutsutaan hematoomaksi eli verenpurkaumaksi).

Siittimen murtuman (paisuvaisen repeämän) tai muun vakavan siitinvamman oireita voivat olla mm. seuraavat:

- poksahdava ääni tai tuntemus erektiossa olevassa siittimessä
- äkillinen kyvyttömyys ylläpitää erektiota
- kipu siittimessä
- sinipunaiset mustelmat ja turvotus siittimessä
- virtsaamisvaikeudet tai veri virtsassa.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin yllämainituista siittimen murtuman oireista tai siittimeen kohdistunut vaikea vaurio; ne saattavat edellyttää kirurgista toimenpidettä. Älä ole sukupuoliyhdyntässä tai harjoita mitään muuta sukupuolista toimintaa ainakaan 2 viikkoon Xiapex-hoitojakson toisen injektioin jälkeen ja **ainakaan 2 viikkoon** mahdollisen kivun ja turvotuksen hävittyä.

Kerro lääkärille, jos olet aiemmin saanut Xiapex-valmistetta Dupuytrenin kontraktuura -nimiseen sairauteen tai harkitset Xiapex-valmisteen käyttämistä sen hoitoon. Tässä sairaudessa kämmeneen muodostuu kudosta, joka koukistaa yhtä sormea tai useampia sormia sisäänpäin niin, että niiden suoristaminen ei onnistu.

Lapset ja nuoret

Ei ole asianmukaista käyttää Xiapex-valmistetta 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten Dupuytrenin kontraktuuran tai Peyronien taudin hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Xiapex

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien veren hyytymistä ehkäiseviä lääkkeitä (joita kutsutaan antikoagulanteiksi), antrakinonijohdannaisia, infektioiden hoitoon käytettäviä antibiootteja (tetrasykliinit ja antrasykliinit/antrakinolonit). Xiapex-hoidolla ei ole tunnettuja haittavaikutuksia samanaikaisen erektiolääkkeiden käytön kanssa.

Raskaus ja imetys

Dupuytrenin kontraktuura

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Xiapex-valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta, ja näin ollen Xiapex-valmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella ja hoito pitäisi siirtää toteutettavaksi raskauden jälkeen.

Xiapex-valmisteen käytöstä imettäville naisille ei ole kokemusta, minkä vuoksi Xiapex-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

Peyronien tauti

Tätä sairautta ei esiinny naisilla.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinulla ilmenee huimausta, puutumista, tuntoaistin muutoksia tai päänsärkyä välittömästi Xiapex -injektioin jälkeen, on vältettävä mahdollisesti vaaraa aiheuttavia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä, mainittujen oireiden loppumiseen asti tai kunnes saat lääkäriltä ohjeita.

Turvotus ja kipu saattavat haitata hoidetun käden toimintaa Dupuytrenin kontraktuurassa.

Xiapex sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Xiapex-valmistetta käytetään

Vain lääkärit, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen Xiapex-valmisteen oikeaan käyttöön ja jotka ovat perehtyneet Dupuytrenin taudin tai Peyronien taudin diagnoosiin ja hoitoon, saavat antaa sinulle tätä hoitoa.

Sinulle annetaan Xiapex-valmistetta injektiona suoraan alueelle, joka aiheuttaa sormesi/siittimesi taipumista (injektiona vammaan). Lääkäri antaa kaikki Xiapex-pistokset.

Suosittelun annos on 0,58 mg.

• Dupuytrenin kontraktuura

Annettavan pistoksen kokonaismäärä riippuu hoidon kohteena olevasta nivelestä. Lääkäri valitsee huolellisesti alueen, jossa kollageenijuoste on parhaiten saatavilla ja antaa pistoksen juosteeseen.

Pistoksen jälkeen lääkäri laittaa käteesi siteen. Sinun on rajoitettava hoidetun sormen liikuttamista vuorokauden ajan eikä ole tavatonta, että joidenkin potilaiden sormi oikenee itsestään. Älä koukista tai ojenna hoidetun käden sormia ennen kuin lääkäri antaa siihen luvan. Älä yritä katkaista juostetta, johon pistos annettiin manipuloimalla sitä itse missään vaiheessa. Pidä kättä, johon pistos on annettu, mahdollisimman paljon koholla sormen suoristustoimenpidettä seuraavaan päivään asti.

Lääkäri pyytää sinua palaamaan vastaanotolle noin 24-72 tuntia pistoksen antamisen jälkeen voidakseen yrittää ojentaa sormeasi sen suoristamiseksi. Sormen suoristustoimenpiteen jälkeen lääkäri muotoilee sinulle lastan, jota käytät öisin korkeintaan 4 kuukauden ajan.

Jos sormi ei seurantakäynnillä edelleenkään suoristu, saatat tarvita lisähoitoa Xiapex-valmisteella, jonka saa antaa suunnilleen 4 viikon kuluttua ensimmäisestä hoitokerrasta. Pistos ja sormen suoristustoimenpide voidaan toistaa korkeintaan 3 kertaa kuhunkin juosteeseen suunnilleen 4 viikon välein. Yhdellä käynnillä voidaan antaa injektio korkeintaan kahteen juosteeseen tai kahteen niveleen samassa kädessä. Jos tauti on aiheuttanut useampia koukistumia, muita juosteita voidaan hoitaa muilla käynneillä noin 4 viikon välein lääkärin suunnitteleman tavalla.

Varmista lääkäriltä, milloin voit aloittaa normaalin toiminnan Xiapex-hoidon jälkeen. On suositeltavaa välttää sormen rasittamista, kunnes lääkäri antaa siihen luvan. Lääkäri saattaa suositella sinulle sormenkoukistus- ja ojennusharjoituksia useita kertoja päivässä useiden kuukausien ajan.

Xiapex-valmistetta koskevat kliiniset tutkimukset rajoittuvat tällä hetkellä sellaisiin, joissa on annettu enintään 3 injektioa / juoste ja korkeintaan 8 injektioa käsiin.

• Peyronien tauti

Lääkäri antaa Xiapex-injektion siitintä käyristävään kovettumaan.

- Xiapex-valmistetta annetaan hoitajaksoittain. Kussakin hoitajaksoissa saat yhden Xiapex-injektion, jota seuraa toinen injektio eri päivänä (1–3 vuorokautta myöhemmin)
- Kunkin Xiapex-injektion jälkeen siittimesi saatetaan laittaa side. Lääkäri kertoo, milloin voit poistaa siteen.
- 1–3 vuorokautta hoitajakson toisen Xiapex-injektion jälkeen sinun on käytävä uudelleen lääkärissä manuaalisesti suoritettavaa toimenpidettä varten, jonka tarkoitus on edistää siittimen venymistä ja suoristumista. Lääkäri kertoo, milloin sinun on tultava vastaanotolle tätä varten.
- Lääkäri näyttää sinulle, kuinka voit varovasti venyttää ja suoristaa siitintä oikealla tavalla. Katso lisätietoja pakkausselosteen lopussa olevasta kohdasta "**Ohjeet siittimen varovaiseen**

venyttämiseen" ja "Ohjeet siittimen varovaiseen suoristamiseen".

- **Siitintä saa venyttää varoen vain silloin, kun se ei ole erektiossa.** Venytä siitintä varovasti 3 kertaa vuorokaudessa 6 viikon ajan kunkin hoitajakson jälkeen.
- **Saat suoristaa siitintä varoen vain, jos sinulla on ilman sukupuolitoimintaa tapahtuva erektio (spontaani erektio).** Suorista siitintä varovasti 1 kerran vuorokaudessa 6 viikon ajan kunkin hoitajakson jälkeen.
- Lääkäri kertoo sinulle, milloin voit kunkin hoitajakson jälkeen jatkaa sukupuolitoimintaa.
- Lääkäri kertoo sinulle myös, milloin sinun on tultava takaisin hoitoon, mikäli lisähoitajaksot ovat tarpeen.

Xiapex-valmistetta koskevat kliiniset tutkimukset rajoittuvat tällä hetkellä sellaisiin, joissa 4 hoitajakson aikana on voitu antaa käyritysmää aiheuttavaan kovettumaan yhteensä 8 injeksiota.

Kerro lääkärille välittömästi, jos siittimen venyttäminen tai suoristaminen on vaikeaa tai jos sinulla on kipuja tai muita huolenaiheita.

Jos saat enemmän Xiapex-valmistetta kuin sinun pitäisi

Koska lääkäri antaa lääkkeen sinulle, on erittäin epätodennäköistä, että saisit sitä väärän annoksen. Siinä epätodennäköisessä tilanteessa, että lääkäri antaa sinulle suositeltua suuremman annoksen, saatat tuntea kohdassa 4 "Mahdolliset haittavaikutukset" lueteltujen mahdollisten haittavaikutusten vaikeusasteen pahenemista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allerginen reaktio

Vakavasta allergisesta reaktiosta on ilmoitettu harvoin (1 tapaus). Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmenee vakavan allergisen reaktion oireita, kuten laaja-alaista punoitusta tai ihottumaa, turvotusta, kurkun kireyttä tai hengitysvaikeuksia. **Sinulle ei saa antaa Xiapex-valmistetta**, jos tiedät, että sinulla on ollut vakava allerginen reaktio kollageenaasille tai valmisteen muille aineille.

- **Dupuytrenin kontraktuura**

Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa todetuista haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja ne kohdistuivat hoidettuun käteen.

Xiapex-valmisteella on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia, kun sitä on annettu enintään kahteen juosteeseen tai niveleen yhdellä hoitokerralla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä):

- pistoskohdan reaktiot, kuten verenvuoto, kipu, turvotus, arkuus ja mustelmat
- käden kutina
- kipu kädessä, ranteessa tai käsivarressa
- turvonneet tai suurentuneet rauhaset kyynärpään lähellä tai käsivarren alapuolella.
- käden tai käsivarren turvotus

Yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä 10:stä):

- pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, lämpö, turvotus, rakkulan esiintyminen, ihon punoitus ja/tai ihottuma
- ihohaava pistoskohdassa
- ihohaava, verenpurkauma
- kivuliaat rauhaset kyynärpään lähellä tai käsivarren alapuolella.
- nivelen turvotus ja kipu
- polttava tunne, osittainen tuntoaistin häviäminen, kihelmöinti tai puutuminen
- huimaus, päänsärky, pahoinvointi
- lisääntynyt hikoilu

Melko harvinaiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä 100:sta):

- jännerepeämä, nivelsidevamma
 - alhainen verihiutalemäärä
 - silmäluomen turvotus
 - allerginen reaktio
 - krooninen kipu
 - epämiellyttävät tuntemukset, vamma, raajahalvaus
 - vapina/tärinä, lisääntynyt ärsykeherkkyys
 - pyörtyminen
 - oksentelu, ripuli, ylävatsakipu
 - ihottuma, ekseema
 - jäykkyys, nivelien narina
 - lihaskouristus, lihasheikkous, luuston ja lihasten jäykkyys tai epämukavuus
 - kivuntunne nivusissa, hartiassa, rinnanseinämässä tai niskassa
 - turvotus
 - kuume, yleinen kipu, epämukavuus, väsymys, kuumuuden tunne, huonovointisuus, flunssan kaltainen sairaus
 - hoidettujen sormien kylmänsietokyvyn heikkous
 - pistoskohdan reaktiot, kuten ihon kuoriutumisen, ihon värjäytyminen, infektio, kipu, ihon kireys, puutuminen, ärsytys tai kyhmyt, arpi, haava
 - kohonneet maksaentsyymiarvot
 - kiihtyneisyys, sekavuus, ärtyvyys, levottomuus, univaikeudet
 - hengenahdistus, hyperventilaatio
 - imusolmuketulehdus (lymfadeniitti), imusuonitulehdus (lymfangiitti), joka aiheuttaa kohoreunaista, aristavaa ja kuumottavaa ihon punoitusta. Useimmiten tulehtuneesta kohdasta lähtee punainen juova ja tulehdukseen liittyy imusolmukkeiden suurenemista.
- **Peyronien tauti**

Siittimen murtuma (paisuvaisen repeämä) tai siittimen muut vakavat vammat

Siittimen murtumia (paisuvaisen repeämiä) tai siittimen muita vakavia vammoja on ilmennyt melko harvoin.

Soita heti lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin siittimen murtuman oireista tai jonkin muun vaikean penisvamman oireita. Näitä ovat seuraavat: pokahtava ääni tai tuntemus erektiossa olevassa siittimessä, äkillinen kyvyttömyys ylläpitää erektiota, kipu siittimessä, sinipunaisia mustelmat ja turvotus siittimessä, virtsaamisvaikeudet tai veri virtsassa, verikertymä pistospaikassa ihon alla.

Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa esiintyneistä haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja suurin osa niistä korjautui 2 viikon kuluessa injektioista.

Xiapex-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä)

- siittimen mustelmat tai turvotus ja kipu siittimessä
- pieni verikertymä pistospaikan ihon alla

Yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä 10:stä)

- pistospaikan reaktiot, esimerkiksi rakkula, turvotus, kutina tai kiinteä, kohonnut alue ihon alla
- kipua pistospaikassa ja siittimen yläpuolella
- rakkula tai siittimen punoitus/värjäytyminen
- sukupuolielinten kutina
- kivulias erektio, kivulias sukupuolitoiminta ja erektiohäiriö.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä 100:sta)

- imusolmukkeen kipu ja turvonneet imusolmukkeet
- lisääntynyt valkosolujen määrä
- nopeat sydämenlyönnit
- korvien soiminen
- vatsan turvotus
- ummetus
- kuumotus
- pistoskohdan ihottuma
- kuume
- heikkous
- vilunväreet
- flunssankaltaiset oireet
- eritevuotoa siittimessä olevasta rakkulasta
- arkuus
- allerginen reaktio
- ihon sieni-infektio
- infektio
- ylempien hengitysteiden infektio
- haava ihossa
- avohaava
- veren kertyminen verisuonen ulkopuolelle kivespussissa
- nivelvamma
- poksahtava ääni/tuntemus, joka kertoo siittimen murtumasta
- kohonnut verensokeri
- kohonnut verenpaine
- nesteen kertyminen
- selkäkipu
- nivuskipu ja epämiellyttävä tunne nivusessa
- paksuuntunut kohta siittimen tyvessä lähellä ligamenttia
- arka kohta siittimen tyvessä lähellä ligamenttia
- päänsärky
- huimaus
- epämiellyttävä maku
- epänormaali tuntemus
- polttava tunne
- aistien lisääntynyt/vähentynyt ärsykeherkkyys
- epänormaalit unet
- masennus
- sukupuolitoiminnan välttäminen

- kivulias/lisääntynyt virtsaaminen
- arpikudos siittimessä
- siittimen häiriö
- Peyronien taudin paheneminen
- sukupuolitoimintojen häiriöt
- kivespussien punoitus, turvotus ja kipu
- epämukava tunne ja mustelmia sukupuolielimissä
- lantiokipu
- siittimen koon pienentyminen
- verihyytymän muodostuminen siittimen laskimoon
- yskä
- pieni tulehtunut alue
- yöhikoilua
- siittimen ihossa kipeä kohta
- punoittava ihottuma
- ihohäiriö/-ärsytys
- veren kertyminen verisuonten ulkopuolelle
- mustelmat
- imusuonten sairaus
- pinnallinen laskimotulehdus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai, apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xiapex-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Lääkärisi ei saa käyttää tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C). Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen suositellaan valmisteen käyttämistä välittömästi. Käyttövalmiiksi sekoitettua Xiapex-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20 °C-25 °C) korkeintaan yhden tunnin ajan ja jääkaapissa (2 °C-8 °C) korkeintaan neljän tunnin ajan ennen antoa. Jos valmistetta on säilytetty jääkaapissa, käyttövalmiiksi saatetun liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi (20 °C-25 °C) suunnilleen 15 minuutin ajan ennen käyttöä.

Lääkäri ei saa käyttää Xiapex-valmistetta, jos käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on värjäätynyt tai siinä on hiukkasia. Liuoksen pitää olla kirkasta, väritöntä eikä siinä saa olla möykkyjä, hiutaleita tai hiukkasia.

Lääkäri huolehtii Xiapex-valmisteen säilyttämisestä, käsittelystä ja hävittämisestä. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xiapex sisältää

- Vaikuttava aine on *clostridium histolyticum* -kollagenaasi. Yksi Xiapex-injektiopullo sisältää 0,9 mg *clostridium histolyticum* -kollagenaasia.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, trometamoli ja suolahappo 2,4% w/w (pH:n säätämiseen).
- Liuotin sisältää kalsiumklorididihydraattia, natriumkloridia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Xiapex-valmiste on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Valkoinen kylmäkuivattu jauhe on pakattu 3 ml:n, tyypin I lasia olevaan injektiopulloon, jossa on kumitulppa, alumiinisineti ja muovinen repäisykorkki.

Jauheen liuottamiseen käytettävä liuotin on kirkasta, väritöntä nestettä. 3 ml:n liuos on pakattu 5 ml:n, tyypin I lasia olevaan injektiopulloon, jossa on kumitulppa, alumiinisineti ja muovinen repäisykorkki.

Xiapex-valmiste on pakattu pakkaukseen, jossa on yksi Xiapex-kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo ja yksi liuotinta sisältävä injektiopullo.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Ruotsi

Valmistaja

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Ruotsi

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Peyronien tautia sairastaville potilaille:

Ohjeet siittimen varovaiseen venyttämiseen

Venytä siitintä varoen 3 kertaa vuorokaudessa. Venytä siitintä ainoastaan silloin, kun se ei ole kova (eli ei erektiossa).

- Pitele siittimen kärkeä yhden käden sormilla. Pidä toisen käden sormilla kiinni siittimen tyvestä (ks. alla oleva kuva).
- Vedä siitintä varovasti pois päin kehostasi sen täyteen mittaan asti ja pidä venytettynä 30 sekunnin ajan.
- Irrota otteesi siittimen kärjestä ja anna siittimen palautua normaaliin mittaansa.



Ohjeet siittimen varovaiseen suoristamiseen

Suorista siitintä varoen 1 kerran vuorokaudessa. Suorista siitintäsi vain, jos sinulla on ilman sukupuolitoimintaa tapahtuva erektio (spontaani erektio). Siittimen taivuttamisen ei pitäisi aiheuttaa kipua tai epämukavaa tunnetta.

- Pitele siittimestä kiinni yhdellä kädellä. Taivuta toisella kädellä siitintä varovasti käyristymään nähden vastakkaiseen suuntaan (ks. alla oleva kuva). Pitele siitintä tässä suuremmassa asennossa 30 sekunnin ajan ja irrota sitten ote.



Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Dupuytrenin kontraktuura

1. Valmistus - käyttövalmiiksi sekoittaminen

Xiapexia sisältävä kerta-annospullo ja injektio-
liuoksen käyttövalmiiksi sekoittamista varten tarkoitettua
liuotinta sisältävä kerta-annospullo on säilytettävä jääkaapissa.

- Ota ennen käyttöä jääkaapista kylmäkuivattua Xiapex-jauhetta sisältävä injektio-
pullo ja injektio-
liuoksen käyttövalmiiksi saattamista varten tarkoitettu, liuosta sisältävä injektio-
pullo, ja anna
molempien injektio-
pullojen seistä huoneenlämmössä vähintään 15 minuutin ajan, mutta ei kuitenkaan
kauempaa kuin 60 minuuttia. Tarkista Xiapex-valmistetta sisältävä injektio-
pullo silmämääräisesti.
Kylmäkuivatun jauhepaakun on oltava koskematon ja väriltään valkoinen.
- Varmista hoidettava nivel (metakarpofalangealinivel [MP] tai proksimaalinen interfalangealinivel
[PIP]), koska käyttövalmiiksi sekoittamiseen tarvittava liuotimen määrä riippuu nivelestä (PIP-
niveleen annettavaan injektioon tarvitaan pienempi määrä).
- Poista ensin repäisykorokit molemmista injektio-
pulloista. Sen jälkeen pyyhi aseptisellä tekniikalla
Xiapex-valmistetta sisältävän injektio-
pullon ja liuotinta sisältävän injektio-
pullon kumitulpat ja niitä
ympäröivät alueet käyttäen steriiliä alkoholia (muuta antiseptisiä aineita ei saa käyttää).
- Käytä käyttövalmiiksi saattamiseen vain pakkauksen mukana toimitettavaa liuotinta. Se sisältää
kalsiumia, jota tarvitaan Xiapex-valmisteen aktivoimiseen.
- Käytä 1 ml:n ruiskua, jossa on mittamerkinnot 0,01 ml:n välein, ja 27 G:n 12-13 mm pituista neulaa
(ei kuulu toimitukseen), ja vedä ruiskuun tarvittava määrä **pakkauksessa olevaa liuotinta**:
 - 0,39 ml liuotinta MP- niveleen vaikuttaviin juosteisiin Dupuytrenin kontraktuuraa
hoidettaessa**
 - 0,31 ml liuotinta PIP-niveleen vaikuttaviin juosteisiin Dupuytrenin kontraktuuraa
hoidettaessa**
- Injisoi laimennin hitaasti kylmäkuivattua Xiapex-jauhetta sisältävän injektio-
pullon laidoille. Älä
käännä injektio-
pulloa ylösalaisin tai ravista liuosta. Pyöritä liuosta hitaasti ja varmista, että kaikki
kylmäkuivattu jauhe on sekoittunut liuokseen.
- Käyttövalmiiksi sekoitettua Xiapex-liuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20–25 °C)
korkeintaan yhden tunnin ajan ja jääkaapissa (2–8 °C) korkeintaan neljän tunnin ajan ennen antoa. Jos
käyttövalmiiksi saatettua Xiapex-liuosta on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmetä
huoneenlämpöiseksi noin 15 minuutin ajan ennen käyttöä.
- Hävitä käyttövalmiiksi saattamiseen käytetty ruisku ja neula sekä laimenninta sisältänyt injektio-
pullo.
- Kun annat kaksi injektiota samaan käteen yhdellä hoitokäynnillä, käytä toiseen injektioon aina uutta
ruiskua ja erillistä, käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältävää injektio-
pulloa (sisältää 0,58 mg
Xiapex-valmistetta). Toista vaiheet 1-8.

2. Hoitoalueen määrittäminen

1. Selvitä hoitoalueen sijainti ennen jokaista hoitajaksoa seuraavasti:
Varmista hoidettava nivel (metakarpofalangeaalinen [MP] tai proksimaalinen interfalangeaalinen [PIP]), koska käyttövalmiiksi sekoittamiseen tarvittava liuottimen määrä riippuu nivelestä (PIP-niveleen annettavaan injektioon tarvitaan pienempi määrä).

3. Injektion antaminen

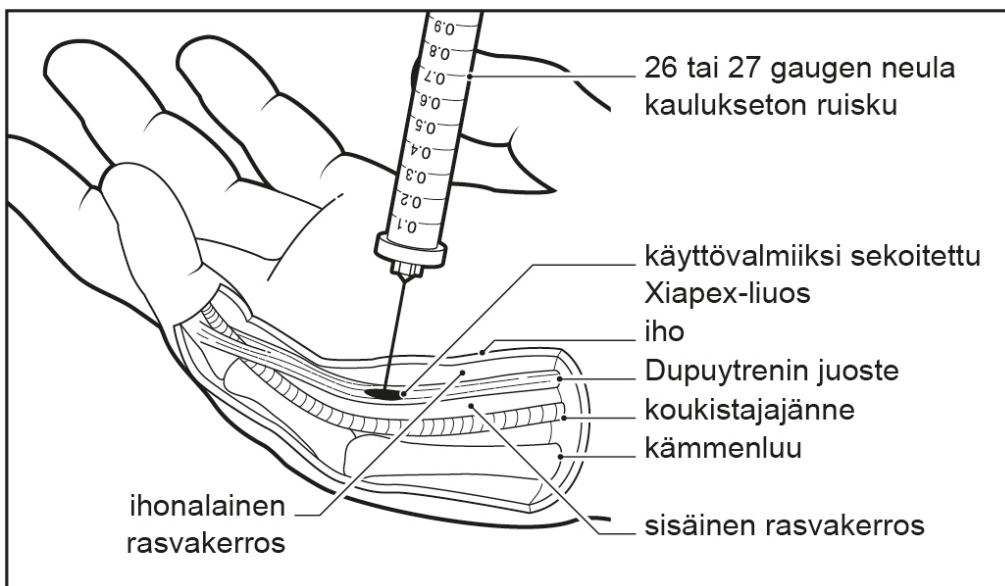
Paikallisuudutteen käyttöä ennen Xiapex-injektion antamista ei suositella, koska se voi vaikeuttaa oikean pistoskohdan löytämistä.

1. Käyttövalmis Xiapex-liuos on kirkasta. Tarkista liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen antoa. Jos liuoksessa on hiukkasia, se on sameaa tai värjäytynyttä, käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei saa injisoida.
2. Varmista uudelleen juoste, johon injektio on tarkoitus antaa. Valitun pistoskohdan täytyy olla alueella, jossa sormea koukkuun vetävä juoste on mahdollisimman kaukana sen alla sijaitsevista koukistajajänteistä ja jossa iho ei ole läheisesti kiinnittynyt juosteeseen.
3. Kun annat kaksi injektiota samaan käteen yhdellä hoitokäynnillä, aloita käden ulnaaripuolisimmasta koukistuneesta sormesta ja jatka radiaalipuolelle päin (esim. pikkusormesta etusormeen). Aloita kunkin sormen kohdalla sormen proksimaalipuolisemmasta koukistuneesta nivelestä ja jatka distaalipuoleen päin (esim. MP-nivelestä PIP-niveleen). Noudata kunkin injektio kohdalla vaiheita 4-10.
4. Levitä antiseptistä ainetta injektiokohtaan ja anna sen kuivua.
5. Käytä uutta, steriiliä, kauluksetonta (hubless) ruiskua, jossa on 0,01 ml asteikko ja kiinteästi kiinnitetty 26 tai 27 gaugen, 12 tai 13 mm pituinen neula (ei toimiteta pakkauksen mukana), vedä ruiskuun 0,58 mg:n Xiapex-annokseen tarvittava **määrä käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta** injektiota varten:
 - **0,25 ml käyttövalmiiksi sekoitettua Xiapex-valmistetta MP-niveleen vaikuttavaan juosteeseen tai**
 - **0,20 ml käyttövalmiiksi sekoitettua Xiapex-valmistetta PIP-niveleen vaikuttavaan juosteeseen**
6. Noudata varovaisuutta juosteiden suhteen, kun ne ovat PIP-koukistajan ihopoimun lähellä. Kun injektio annetaan viitossormen (pikkusormen) PIP-niveltä koukistavaan juosteeseen, annos on huolellisesti injektioitava mahdollisimman lähelle sormen tyvipoimua eikä neulaa saa viedä sisään enempää kuin 2–3 mm syvyyteen. PIP-nivelien kohdalla ei injektiota saa antaa enempää kuin 4 mm päähän sormen tyvipoimusta.
7. Pidä heikommalla kädelläsi potilaan hoidettavaa kättä paikallaan ja paina samanaikaisesti juostetta. Paina paremmalla kädelläsi neula juosteeseen ja huolehdi, että neula pysyy juosteessa. Vältä viemästä neulan kärkeä kokonaan juosteen läpi, jotta minimoidaan Xiapex-valmisteen injisoiminen muihin kudoksiin juosteen ulkopuolella. Kun olet asettanut neulan paikalleen, liikuta distaalista interfalangeaalista niveltä (DIP) jonkin verran passiivisesti, jos epäilet että neula on koukistajajänteessä. Jos epäillään neulan tunkeutuneen jänteeseen tai potilaalla ilmenee parestesiaa, vedä neula ulos ja kohdista se uudelleen juosteeseen. Kun neula on oikeassa kohdassa, injektio aikana tuntuu jonkin verran vastusta. Katso injektiotekniikan kuvaus kuvasta 1.

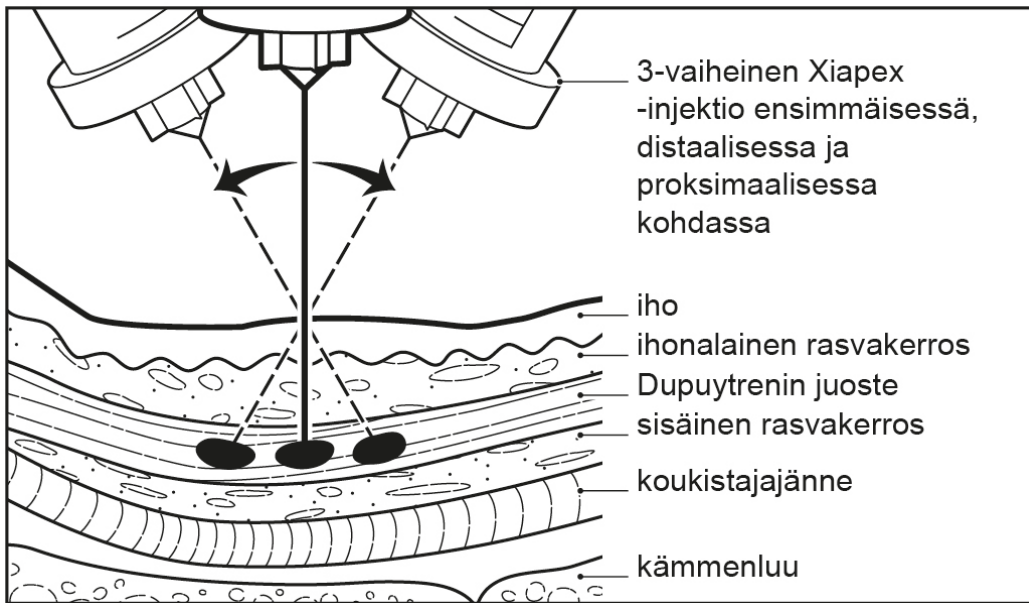
8. Kun on varmistettu, että neula on oikeassa kohdassa juosteessa, injisoi suunnilleen yksi kolmasosa annoksesta.
9. Pidä neula koko ajan ihon alla ja vedä seuraavaksi neulan kärki juosteesta ja aseta se uudelleen hieman distaalisesti (suunnilleen 2-3 mm) alkuperäisestä pistoskohdasta juosteessa ja injisoi taas yksi kolmasosa annoksesta.
10. Pidä edelleen neula koko ajan ihon alla ja vedä neulan kärki juosteesta ja aseta se kolmannen kerran uudelleen proksimaalisesti (suunnilleen 2-3 mm) alkuperäisestä pistoskohdasta juosteessa ja injisoi loput annoksesta juosteeseen (ks. kuva 2).

Seuraavat kuvat 1 ja 2 on tarkoitettu vain havainnollistamaan tekniikkaa eikä niiden voi katsoa osoittavan anatomisten rakenteiden tarkkaa sijaintia yksittäisessä potilaassa.

Kuva 1: Injektiotekniikka



Kuva 2: Kolmivaiheinen Xiapex-injektio juosteeseen.



11. Kiedo potilaan hoidettu käsi pehmeään, suureen sideharsoon.
12. Hävitä käyttämätön osa käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta ja liuotinta injektion antamisen jälkeen. Älä säilytä, yhdistä tai käytä injektiopulloja, joissa on käyttämätöntä käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta tai liuotinta.
13. Potilasta on neuvottava,
 - ettei hänen pidä koukistaa tai ojentaa injektioilla hoidetun käden sormia, jotta vähennetään Xiapex-valmisteen vuotamista juosteeseen ulkopuolelle, kunnes sormen suoristustoimenpide on tehty.
 - ettei hänen pidä yrittää katkaista injektion kohteena olevaa juostetta manipuloimalla sitä itse missään vaiheessa.
 - että hänen täytyy pitää mahdollisimman paljon koholla injektioilla hoidettua kättä sormen suoristustoimenpidettä seuraavaan päivään asti.
 - että hänen pitää ottaa välittömästi yhteys lääkäriin, jos hänellä ilmenee infektion merkkejä (esim. kuume, vilunväristykset, lisääntyvä punoitus tai turvotus) tai vaikeuksia taivuttaa sormeja turvotuksen laskettua (jännerepeämän oireita).
 - että hänen pitää palata lääkärin vastaanotolle noin 24-72 tuntia kunkin injektion jälkeen käden tarkistusta ja mahdollista sormen suoristustoimenpidettä varten.

4. Sormen suoristustoimenpide

1. Arvioi onko koukistuma parantunut, kun potilas tulee seurantakäynnille noin 24-72 tuntia injektion antamisen jälkeen. Jos juosteessa on edelleen koukistumaa, tehdään sormen suoristustoimenpide, jonka tarkoituksena on katkaista juoste.
2. Jos on hoidettu yhdessä sormessa olevia kahta koukistunutta niveltä, suorita sormen suoristustoimenpide siinä juosteessa, joka vaikuttaa MP-niveleen, ennen kuin suoritat toimenpiteen siinä juosteessa, joka vaikuttaa PIP-niveleen.
3. Sormen suoristustoimenpiteen aikana voidaan tarvittaessa käyttää paikallispuudutusta.

4. Kun potilaan ranne on koukistettuna, käytä kohtalaista venytyspainetta injektio kohteena olleeseen juosteeseen ojentamalla sormea suunnilleen 10–20 sekunnin ajan. PIP-niveleen vaikuttaville juosteille sormen suoristustoimenpide tehdään siten, että MP-nivel on koukistettuna.
5. Jos ensimmäinen sormen suoristustoimenpide ei johda juosteen katkeamiseen, toimenpide voidaan tehdä toisen ja kolmannen kerran 5-10 minuutin välein. Juosteen katkaisemiseksi ei suositella enempää kuin 3 yritystä yhtä koukistunutta niveltä kohden.
6. Jos juoste ei ole katkennut saman juosteen 3 suoristusyrityksen jälkeen, voidaan sopia seurantakäynti suunnilleen 4 viikon päähän injektio antamisesta. Jos tuolla seuraavalla käynnillä juoste on edelleen koukistunut, voidaan antaa uusi injektio ja tehdä sormen suoristustoimenpide.
7. Sormen suoristustoimenpiteen (-piteiden) ja lastan sovituksen jälkeen (hoidettu nivel ääriasentoon ojennettuna) potilasta on neuvottava,
 - ettei hän saa rasittaa injektioilla hoidettua kättä ennen kuin lääkäri antaa siihen luvan
 - pitämään lastaa öisin korkeintaan 4 kuukauden ajan
 - tekemään sormen koukistus- ja ojennusharjoituksia useita kertoja päivässä useiden kuukausien ajan.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Peyronien tauti

1. Valmistus - käyttövalmiiksi sekoittaminen

Xiapexia sisältävä kerta-annospullo ja injektio-liuoksen käyttövalmiiksi sekoittamista varten tarkoitettua liuotinta sisältävä kerta-annospullo on säilytettävä jääkaapissa.

- a) Ota ennen käyttöä jääkaapista kylmäkuivattua Xiapex-jauhetta sisältävä injektio-pullo ja injektio-liuoksen käyttövalmiiksi saattamista varten tarkoitettu, liuosta sisältävä injektio-pullo, ja anna molempien injektio-pullojen seistä huoneenlämmössä vähintään 15 minuutin ajan, mutta ei kuitenkaan kauempaa kuin 60 minuuttia. Tarkista Xiapex-valmistetta sisältävä injektio-pullo silmämääräisesti. Kylmäkuivatun jauhepaakun on oltava koskematon ja väriltään valkoinen.
- b) Poista ensin repäisykorkit molemmista injektio-pulloista. Sen jälkeen pyyhi aseptisellä tekniikalla Xiapex-valmistetta sisältävän injektio-pullon ja liuotinta sisältävän injektio-pullon kumitulpat ja niitä ympäröivät alueet käyttäen steriiliä alkoholia (muuta antiseptisiä aineita ei saa käyttää).
- c) Käytä käyttövalmiiksi saattamiseen vain pakkauksen mukana toimitettavaa liuotinta. Se sisältää kalsiumia, jota tarvitaan Xiapex-valmisteen aktivoimiseen.
- d) Käytä 1 ml:n ruiskua, jossa on mittamerkinnot 0,01 ml:n välein, ja 27 G:n 12-13 mm pituista neulaa (ei kuulu toimitukseen), ja vedä ruiskuun tarvittava määrä **pakkauksessa olevaa liuotinta**:
 - **0,39 ml liuotinta Peyronien taudin siittimen kovettumaa hoidettaessa**
- e) Injisoi laimennin hitaasti kylmäkuivattua Xiapex-jauhetta sisältävän injektio-pullon laidoille. Älä käännä injektio-pulloa ylösalaisin tai ravista liuosta. Pyöritä liuosta hitaasti ja varmista, että kaikki kylmäkuivattu jauhe on sekoittunut liuokseen.
- f) Käyttövalmiiksi sekoitettua Xiapex-liuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20-25 °C) korkeintaan yhden tunnin ajan ja jääkaapissa (2-8 °C) korkeintaan neljän tunnin ajan ennen antoa. Jos käyttövalmiiksi saatettua Xiapex-liuosta on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 15 minuutin ajan ennen käyttöä.
- g) Hävitä käyttövalmiiksi saattamiseen käytetty ruisku ja neula sekä laimenninta sisältänyt injektio-pullo.

2. Hoitoalueen määrittäminen

- a) Selvitä hoitoalueen sijainti ennen jokaista hoitojaksoa seuraavasti:
 - aiheuta siittimen erektio
 - etsi kovettuma siittimen käyrän osan siitä kohdasta, missä on eniten koveruutta (eli fokuksesta)
 - merkitse kohta kirurgisella merkintäkynällä; tämä osoittaa kovettumassa olevan Xiapex-kohdealueen.

3. Injektion antaminen

- a) Käyttövalmis Xiapex-liuos on kirkasta. Tarkista liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen antoa. Jos liuoksessa on hiukkasia, se on sameaa tai värjäytynyttä, käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei saa injisoida.
- b) Levitä antiseptista ainetta injektiokohtaan ja anna sen kuivua.
- c) Käytä tarvittaessa sopivaa paikallispuudutetta.
- d) Käytä uutta, kauluksetonta (hubless) ruiskua, jossa on mittamerkinnot 0,01 ml välein ja kiinteästi kiinnitettyä 27G:n 12 tai 13 mm:n pituista neulaa (ei toimiteta pakkauksen mukana), ja vedä ruiskuun 0,25 ml **käyttövalmiiksi saatettua liuosta (joka sisältää 0,58 mg Xiapex-valmistetta)**.
- e) Siittimen on oltava lepotilassa ennen Xiapex-injektion antamista. Aseta neulan kärki kohdekovettuman reunalle niin että se on linjassa koverimman kohdan kanssa. Suuntaa neula siten, että se menee kovettuman sisään sivulta, EI alaspäin tai kohtisuoraan paisuvaista kohti.
- f) Työnnä neula sisään ja vie sitä eteenpäin poikittain koko kovettuman leveydeltä sen vastakkaista sivua kohti, mutta älä työnnä neulaa täysin sen läpi. Neulan oikean sijainnin voi varmistaa tarkistamalla ruiskun mäntää hyvin vähän painettaessa havaittavan vastuksen.
- g) Kun neulan kärki on kovettuman sisällä, aloita injisointi. Pistä lääke kovettumaan painamalla hitaasti ja tasaisesti. Poista neula hitaasti niin että koko annos jää kovettuman sisään neulan kulkemalle reitille. Jos kovettuma on leveydeltään vain muutaman millimetrin kokoinen, poisvedettävän ruiskun reitti on hyvin lyhyt. Tavoite on, että koko annos saadaan aina jäämään kokonaan kovettuman sisään.
- h) Kun neula on poistettu kovettumasta kokonaisuudessaan, paina injektiokohtaa varovasti. Laita tarvittaessa kohtaan side.
- i) Hävitä käyttämätön osa käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta ja liuotinta jokaisen injektio-antamisen jälkeen. Älä säilytä, yhdistä tai käytä injektio-pulloja, joissa on käyttämätöntä käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta tai liuotinta.
- j) Jokaisen hoitajakson toinen injektio on annettava noin 2-3 mm:n päähän ensimmäisestä injektio-antamisesta.

4. Siittimen muovaustoimenpide

Siittimen muovaamisen avulla voidaan vähentää käyryyttä ja suoristaa siittimen vartta. Suorita siittimen muovaustoimenpide lepotilassa olevalle siittimelle seurantakäynnillä 1-3 vuorokautta kunkin hoitajakson toisen injektio-antamisen jälkeen. Toimenpiteen tarkoituksena on venyttää ja pidentää Xiapex-valmisteen katkaisemaa kovettumaa.

- Käytä tarvittaessa sopivaa paikallispuudutetta.
- Lääkärin on käsin käyttäen tartuttava lepotilassa olevan siittimen kovettumaan tai kovettuneeseen osaan noin 1 cm:n päässä injektio-kohtasta proksimaalisella ja distalisella puolella. Injektio-kohtaan suoraa painamista on vältettävä.
- Kohdekovettumaa käytetään tukipisteenä ja vakaata tasaista painetta käyttäen kovettumaa pidennetään ja venytetään molemmilla käsillä. Tavoitteena on vähitellen saada potilaan siittimen taipumaan käyrästä vastakkaiselle puolelle venyttämällä siihen asti, kunnes saavutetaan kohtalainen vastus. Siittimen asentoa pidetään 30 sekunnin ajan, minkä jälkeen löysätään.
- Pidetään 30 sekunnin tauko, ennen kuin jatketaan toistamalla muovausmenettelyä kaikkiaan 3 kertaa (kukin yrityskerta kestää 30 sekuntia).

Lääkärin vastaanotolla tapahtuvan siittimen muovaustoimenpiteen lisäksi potilaille on annettava ohjeet siitä, miten he voivat itse tehdä siittimen muovaustoimenpiteitä oikeaoppisesti päivittäin kotona kuhunkin hoitajakseen kuuluvan vastaanotolla tapahtuvan siittimen muovauskerran jälkeen 6 viikon ajan. Tarkat ohjeet on annettu pakkausselosteessa.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt *clostridium histolyticum* -bakteerin kollagenaasia (Dupuytrenin kontraktuuran hoito ja Peyronien taudin hoito) koskevasta määräajoin julkaistavasta turvallisuusraportista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltija toimitti tämän PSUR:n yhteydessä kumulatiivisen katsauksen tämän PSUR:n tarkastelukautena ilmoitetuista heikon kylmänsietokyvyn tapauksista. Yhteensä ilmoitettiin 5 heikon termalisen sietokyvyn tapausta, 5 raajojen palelun tapausta, 3 ääreisverenkiertohäiriön tapausta ja 5 Raynaudin oireen tapausta. Kahdessa tapauksista oireet poistuivat hoidon lopettamisen jälkeen (positive dechallenge), kahdeksassa tapauksessa oireet eivät ole poistuneet (negative dechallenge) ja kahdeksassa tapauksessa lopputilanteesta ei ole tietoa. Saatavana olevista tiedoista selviää, että oireet ovat ilmenneet hoidetuissa sormissa, ja että sormet reagoivat kylmään muuttamalla valkoisiksi ja/tai kylmiksi. Ilmiö kehittyi joissain tapauksissa useita kuukausia injektion antamisen jälkeen. Raajojen palelua voidaan kuitenkin pitää vakavana häirtävaikutuksena, joka joidenkin potilaiden kohdalla on vaikuttanut heidän työkykyynsä. Oireisiin voi sisältyä kipua sekä tuntemusten tai värin muutoksia, ja palelu voi pahentaa sairaalloisuutta ja vaikuttaa potilaan elämänlaatuun. Raajojen palelua tunnetaan myös faskiotomian yhteydessä, ja sitä saattaa esiintyä yläraajojen kirurgisten toimenpiteiden tai trauman jälkeen. Lisäksi kirjallisuudessa ilmoitettiin kahdesta uudesta heikon kylmänsietokyvyn tapauksesta seurauksena Dupuytrenin kontraktuuran *clostridium histolyticum* -bakteerin kollagenaasihoidosta. Kylmäherkkyyden patofysiologiaa oirekokonaisuutena vammojen seurauksena ei tunneta tarkoin, eikä tällä hetkellä tunneta hoitoja, joiden avulla oireyhtymän kehittymistä voitaisiin ehkäistä tai hoitaa. Oireilla on taipumus joko hävitä tai pahentua ajan kuluessa. Saatavana olevien tietojen pohjalta PRAC tuli siihen johtopäätökseen, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 ja pakkausselosteen kohtaan 4 on lisättävä uudeksi häirtävaikutukseksi "hoidettujen sormien kylmänsietokyvyn heikkous" yleisyysluokkaan "melko harvinainen".

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Clostridium histolyticum -bakteerin kollagenaasia (Dupuytrenin kontraktuuran hoito ja Peyronien taudin hoito) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että *clostridium histolyticum* -bakteerin kollagenaasia (Dupuytrenin kontraktuuran hoito ja Peyronien taudin hoito) sisältävän lääkevalmisteen hyöty-häirtätasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan muuttamista.