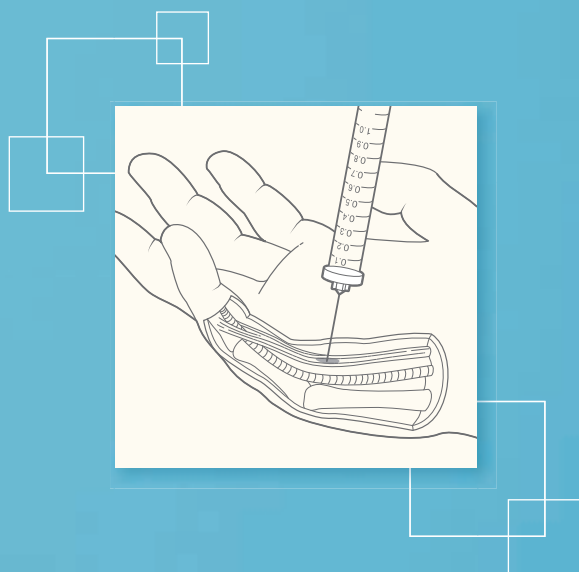


XIAPEX[®]
collagenase clostridium histolyticum

Koulutusopas

Tämän koulutusoppaan tarkoituksena on varmistaa Dupuytrenin kontraktuuraa sairastavien potilaiden asianmukainen XIAPEX-hoito



Sisällysluettelo

Dupuytrenin kontraktuura ja käden anatomia	4
XIAPEX®	8
Potilaille kerrottavat tiedot	9
XIAPEX®:in valmistelu käyttöä varten	10
XIAPEX®:in käyttövalmiiksi sekoittaminen	12
MP-niveliin vaikuttavien juosteiden hoitaminen	13
PIP-niveliin vaikuttavien juosteiden hoitaminen	15
XIAPEX®-injektioin jälkihoito ja potilaan tarkkailu	18
XIAPEX® sormen suoristustoimenpide ja polikliininen hoito	19
XIAPEX®:in indikaatio ja tärkeitä turvallisuustietoja	21

Dupuytrenin kontraktuura ja käden anatomia

Dupuytrenin kontraktuura on hitaasti etenevä sidekudossairaus, joka vaikuttaa käden kämmenkalvoon.

Se voi aiheuttaa koukistumista sormien nivelissä, mikä johtaa merkittäviin toimintakyvyn haittoihin ja invaliditeettiin.

Sairauden ensimmäisessä eli proliferaatiivisessa vaiheessa fibroblastit muuntuvat myofibroblasteiksi. Samalla kerääntyy kollageenia ja muodostuu kyhmyjä.

Seuraavassa eli involuutiivisessa myofibroblastit kasaantuvat jännittyville juonteille.

Kyhmyt paksunevat, muodostuu juosteita ja kontraktuuraa alkaa ilmetä.

Viimeisessä eli residuaalivaiheessa myofibroblastit katoavat jättäen jälkeensä paksuja kollageenisiteitä ja progressiivista kontraktuuraa.

Dupuytrenin kontraktuura vaikuttaa yleisimmin metakarpofalangeaaliniiveen (MP-nivel) ja proksimaaliseen interfalangeaaliniiveen (PIP-nivel). Kontraktuura esiintyy yleisimmin nimettömässä ja pikkusormessa.

Tauti voi vaikuttaa myös peukaloon ja etusormeen, mutta yleensä lievemmin.

Tauti esiintyy usein molemmissa yläraajoissa ja voi vaikuttaa useampiin sormiin.

Yleiskatsaus käden anatomiaan^{1,2,3,4}

Dupuytrenin kontraktuuran aktiviteetti keskittyy kämmenen kalvokokonaisuuteen.

Tämä alue koostuu viidestä anatomisesta osasta: radiaalinen aponeuroosi (RA), ulnaarinen aponeuroosi (UA), sentraalinen (palmaarinen) aponeuroosi (PA), palmodigitaalinen peitinkalvo ja sormien peitinkalvo (kuva 1).

Palmaarinen aponeuroosi koostuu kolmentyyppisistä säikeistä: pitkittäissäikeet, poikittaissäikeet ja vertikaaliset tai pinnalliset säikeet.

Vertikaaliset säikeet kulkevat viistosti ihoa kohti ja muodostavat kämmenluiden päissä distaalisen kämmenpoimun.

Näiden säikeiden tiukka kiinnittyminen ihoon saa aikaan Dupuytrenin kontraktuurassa usein havaittuja kämmenten ihon kuoppia. Pitkittäissäikeet muodostavat niveliä tukevia rakenteita [bands].

Kämmenkalvo

Pitkittäissäikeet levittäytyvät ja erkanevat neljäksi janteen päällä olevaksi säikeeksi [pretendinous bands] neljän kämmenluun päässä, jotka johtavat II, III, IV ja V sormiin.

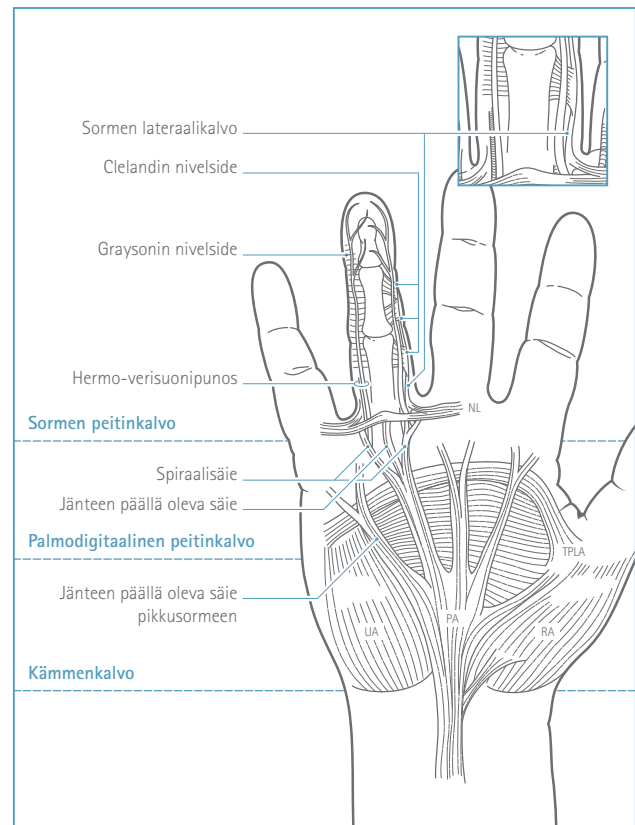
Toinen, lyhyempi, janteen päällä oleva säie ulottuu peukaloon, mutta se on heikko, eikä kaikilla ole sitä.

Kämmenluiden distaaliosassa (palmodigitaaliosassa) janteen päällä olevat pitkittäissäikeet päättyvät ja jakautuvat kolmeen kerrokseen (kuva 2).

Syvä kerros kulkee dorsaaliosasta ja lähes vertikaalisesti.

Pintakerros kiinnittyy ihoon palmodigitaalisen poimun kohdalla (sormen tyvessä kämmenpuolella oleva poimu).

Kuva 1. Kämmenen kalvokokonaisuus



1. Rayan G. *Hand Clinics* (1999) 15(1):73-86
2. Hughes TB. et al. *J Am Soc Surg Hand* (2003) 3(1):27-40
3. Townley et al. *BMJ* (2006) 332:397-400
4. McGrouther DA, *The Hand* (1982) 14(3):215-236

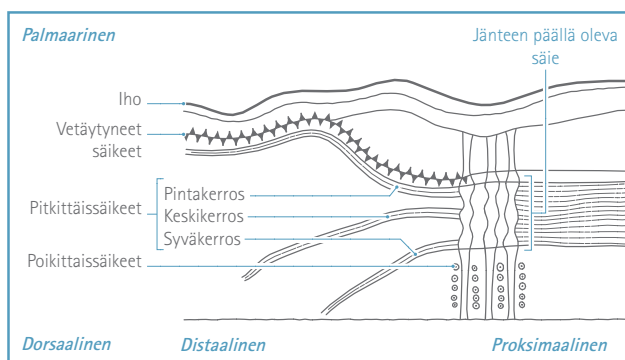
Sormien peitinkalvot

Jänteiden päällä kulkevien sidekudossäikeiden keskikerros jakautuu kahdeksi säikeeksi, jotka jatkuvat koukistajajänteiden molemmille puolille.

Nämä säikeet kulkevat distaalisesti ja dorsaalisesti, muodostaen web space -yhteenliittymän, joka kulkee syvälle natatoriseen nivelsiteeseen (kuva 1).

Säikeet kääntyvät 90 astetta ja tulevat distaalisesti esiin natatorisen nivelsiteen (NN) suhteen, ja jatkuvat sitten sormen lateraalikalvona.

Kuva 2. Peitinkalvon pitkittäissäikeet



Nämä kalvot ovat sijoittuneet lateraalisesti hermo-verisuonipunoksen suhteen.

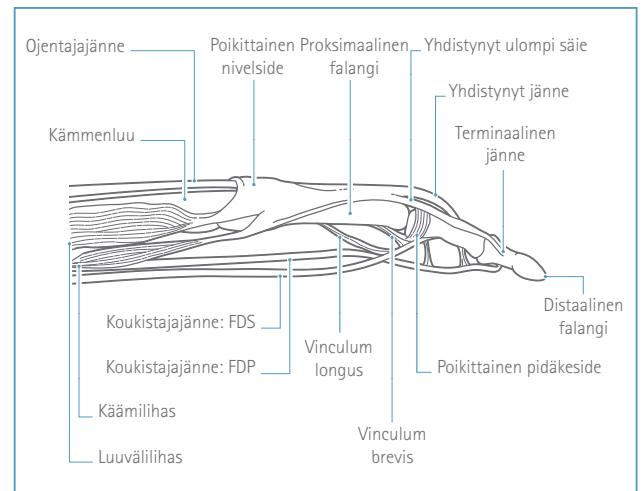
Koronaaliset säikeet projisoivat hermo-verisuonipunoksen molemmin puolin olevilta sormen lateraalikalvoilta, volaarisisella puolella (Graysonin nivelside) ja dorsaalisisella puolella (Clelandin nivelside).

On tärkeää huomata, että hermo-verisuonipunos on syvällä kämmenkalvossa ja lähempänä sormia taas pinnallisempänä.

Sormien koukistajajänteet

Primääriset sormen koukistajajänteet ovat sormien syvän koukistajalihaksen/flexor digitorum profundus (FDP) ja sormien pinnallisen koukistajalihaksen/flexor digitorum superficialis (FDS) jänteet (kuva 3).

Kuva 3. Koukistaja- ja ojentajaelimet



MP-nivelen kohdalla FDS-jänne menee sormien koukistajan tuppiin FDP-jänteen kanssa.

Tupen sisällä FDS-jänne alkaa litistyä.

Proksimaalisen falangin proksimaalisen kolmanneksen kohdalla se jakautuu ja kulkee FDP-jänteen ohi yhdistyen syvällä FDP-jänteeseen.

FDS-jänne jatkuu dorsaalisesti kiinnittymiskohtaansa keskimmäisen falangin volaarisiselle pohjalle.

PIP-nivelen tasolla FDP-jänne on palmaarinen FDS-jänteeseen nähden, ja jatkuu distaalisesti distaalisen interfalangeaalivivelen (DIP-nivel) tasolle.

Siellä se kiinnittyy laajasti distaalisen falangin proksimaalisen volaarisen kolmanneksen pohjaan.

Koukistajan tuppi koostuu rengassiteistä, jotka pitävät koukistajajänteet lähellä rotaation keskusta ja näin auttavat hallitsemaan sormien koukistusta.

Dupuytrenin kontraktuuran patologinen anatomia^{1,2,3}

Dupuytrenin kontraktuurassa normaalit kämmenkalvojen nivelsiteet muuttuvat juosteiksi ja lyhenevät, mikä johtaa MP-, PIP-, ja joskus myös DIP-nivelten kontraktuuraan.

Paitsi että ne aiheuttavat kontraktuuraa, jotkin juosteet voivat siirtää paikoiltaan hermo-verisuonirakenteita, jotka ovat sen jälkeen vaarassa vaurioitua leikkauksen tai perkutaanisen neulafaskiotomian aikana.

Ihopoimuja muodostuu distaalisen kämmenpoimun ja palmodigitaalisen poimun väliin. Tämä johtuu jänteen päällä olevan, ihoon kiinnittyvän säikeen pintakerroksen kontraktuurasta.

Juostetyypit

Juosteiden päätyypejä on tunnistettu useita erilaisia, vaikkakin vaihtelevuutta on havaittu huomattavasti:

Jänteen päällä oleva juoste, natatorinen juoste, spiraalijuoste, keskijuoste ja ulompi juoste (kuvat 4 ja 5).

Jänteen päällä oleva juoste on yleisin Dupuytrenin kontraktuurassa havaittu juoste ja se on lähtöisin jänteen päällä olevasta säikeestä.

Se aiheuttaa tyypillisesti MP-nivelen kontraktuuraa.

Natatorinen juoste kehittyy natatorisesta nivelsiteestä ja se voi aiheuttaa 2., 3. ja 4. web space-kohtien kontraktuuraa, rajoittaen loitontamista.

Spiraalijuoste voi kehittyä jänteen päällä olevasta säikeestä, sormen lateraalikalvosta ja Graysonin nivelsiteestä.

Tämä juoste johtaa MP- ja PIP-nivelten kontraktuuraan yleensä viitos- eli pikkusormessa, mutta myös muissa sormissa.

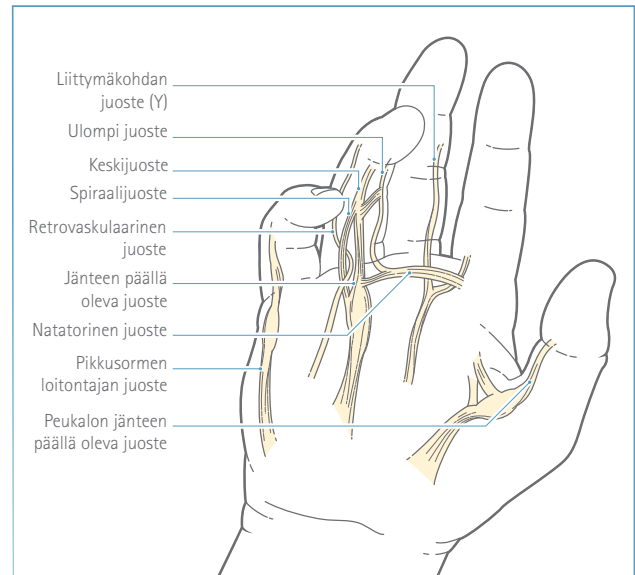
Kämmenen alueella **spiraalijuoste** on hermo-verisuonipunoksen pinnalla.

Dupuytrenin kontraktuuran varhaisessa vaiheessa spiraalijuoste kiertyy sormessa hermo-verisuonipunoksen ympärille, mutta kuroutumisen edetessä jännekalvo paksuuntuu ja spiraalijuosteesta tulee suurempi.

Tämä johtaa (nyt juosteen ympäri kiertyvän) hermo-verisuonipunoksen siirtymiseen pois paikaltaan sormen keskiviivalle.

Mitä suurempi **spiraalijuosteen** kontraktuura on, sitä enemmän hermo-verisuonipunokset siirtyvät pois paikaltaan pinnallisesti ja kohti keskiviivaa. Näin ne ovat vaarassa vaurioitua leikkauksen tai perkutaanisen neulafaskiotomian aikana.

Kuva 4. Dupuytrenin juosteet



On tärkeää huomioida myös harvemmin esiintyvä nk. "spiraalihermo". Joissakin tapauksissa varsinkin syvältä kämmenestä alkavat spiraalijuosteet voivat risteytyä hermo-verisuonipunoksen tai pelkän sormihermon alapuolella (koska se on jakautunut proksimaalisemmin kuin sormivaltimo), siirtäen sen pois paikoiltaan proksimaalisesti kohti keskiviivaa. Tästä voi joskus olla merkinä ympyränmuotoinen pehmeä "liikaihon" alue kämmenessä MP-nivelen tasolla, jommalla kummalla puolen juostetta. Vastaavanlainen ilmiö on havaittu aksiaalisten digitopalmaaristen juosteiden kohdalla (esim. keskijuosteet). Tämä on myös tärkeä tunnistaa ennen mitään korjaavia toimenpiteitä.

Keskijuosteella ei tavallisesti ole edeltävää jännekalvon rakennetta, ja se on yleensä jänteen päällä olevan juosteen jatke sormissa.

Se on keskiviivassa ja kiinnittyy koukistajajänteen tuppiin lähellä PIP-niveltä.

Keskijuoste ei yleensä siirrä paikoiltaan hermo-verisuonipunosta.

Ulommat juosteet ovat peräisin sormen **lateraalikalvosta** ja ne kiinnittyvät ihoon tai koukistajajänteen tuppeen Graysonin nivelsiteen läheisyydessä.

Ulommat juosteet johtavat PIP-nivelen kontraktuuraan ja joskus DIP-nivelen kontraktuuraan.

Koostaan johtuen ulommat juosteet voivat siirtää hermo-verisuonipunosta kohti keskiviivaa.

Muuntyyppisiäkin juosteita voi esiintyä.

Pikkusormen loitontajan juoste, eli erillään oleva sormen juoste, muodostuu viitos- eli pikkusormessa pikkusormen loitontajalihaksesta.

Se kulkee hermo-verisuonipunoksen päällä, mutta voi joskus tarttua siihen ja siirtää sen paikoiltaan.

Retrovaskulaarisia juosteita voi ilmetä joskus.

Näistä tiedetään jonkin verran, ja niiden ajatellaan olevan peräisin retrovaskulaarisesta säikeestä, joka on syvällä hermo-verisuonipunoksessa.

Ne eivät aiheuta PIP-nivelen kontraktuuraa.

Liittymäkohdan juosteet saattavat peukaloissa muodostua distaalisesta liittymäkohdan nivelsiteestä

(radiaalinen natatorisen nivelsiteen jatke) ja proksimaalisista liittymäkohdan nivelsiteistä (palmaarisen aponeuroosin poikittaisen nivelsiteen radiaalinen jatke).

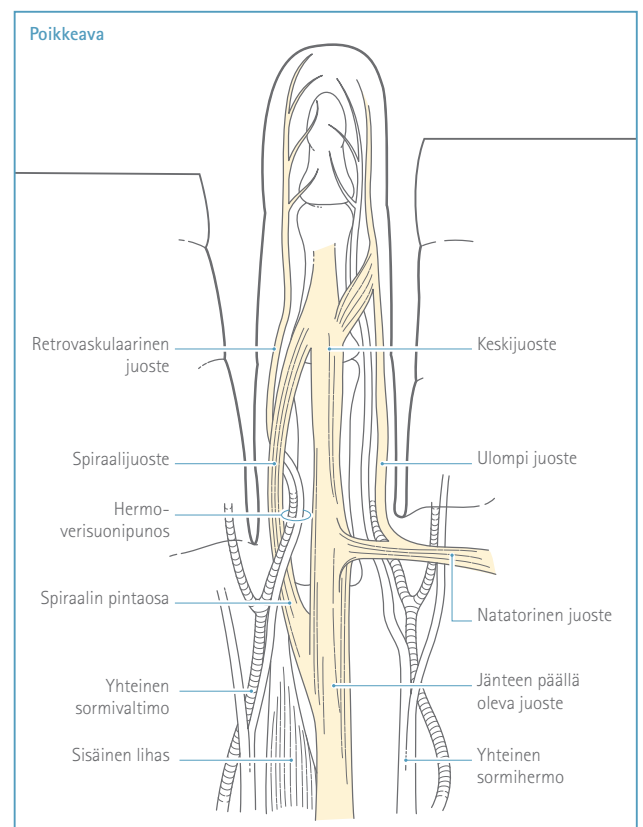
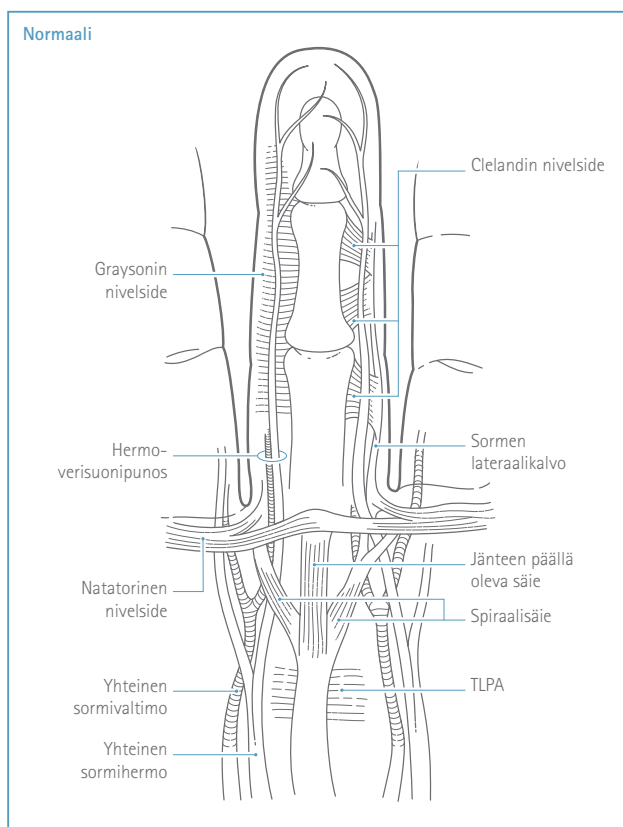
Molemmat näistä juosteista aiheuttavat ensimmäisen web space-kohdan kontraktuuraa.

Jänteen päällä oleva juoste on harvinainen peukalossa, mutta voi aiheuttaa peukalon MP-nivelen koukistusdeformiteettia.

Normaalin ja poikkeavan sormen anatomian erot on esitetty alla (kuva 5).

Nämä kuvat havainnollistavat Dupuytrenin kontraktuuran kehittymisessä tapahtuvia patologisia muutoksia sormessa.

Kuva 5. Sormen anatomia



XIAPEX (*Clostridium histolyticum* -kollagenaasi) on kehitetty kohdennetuksi hoidoksi niille Dupuytrenin kontraktuuraa sairastaville potilaille, joilla on palpoitavissa oleva juoste.

XIAPEX koostuu kahdesta erillisestä kollagenaasista, jotka on eristetty ja puhdistettu *Clostridium histolyticum* -bakteerista.

Valmisteen farmakologinen aktiviteetti saa aikaan kollageenin selektiivisen hajoamisen injektiokohdassa (eli Dupuytrenin juosteessa).

Sen terapeuttinen vaikutus on näin ollen paikallinen, eikä se vaadi siten systeemistä altistusta ollakseen tehokas.

Kaksi valmisteen kollagenaasia toimivat komplementaarisesti / toisiaan täydentäen, pilkkoen kollageeniketjuja ja hajottaen Dupuytrenin kontraktuuraa aiheuttavia patologisia kollageenijuosteita.

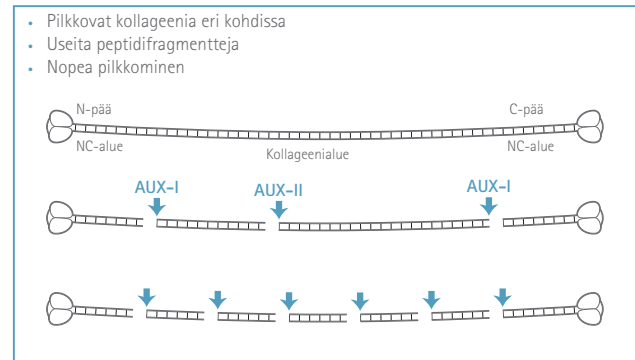
AUX-I (luokan I kollagenaasi), pilkkoo kollageeniketjun terminaalisia osia ja AUX-II (luokan II kollagenaasi) pilkkoo kollageeniketjun sisempiä osia (kuva 6).

Dupuytrenin juosteet koostuvat pääosin tyyppien I ja III kollageeneista, jotka ovat substraatteja sekä AUX-I- että AUX-II-kollagenaaseille.

Muut käden pehmytkudokset, mukaan lukien nivelsiteet ja jänteet, ovat myös alttiita näiden kollagenaasien vaikutukselle. Tästä syystä on tärkeää, että hoitava lääkäri ymmärtää vaikutusmekanismin ja oikean pistostekniikan XIAPEX:in antamiseen.

On tärkeää huomata, että hermojen, valtimoiden ja laskimoiden tukirakenteet koostuvat ensisijaisesti tyypin IV kollageenista, joka on resistentti XIAPEX:in vaikutukselle.⁵

Kuva 6. XIAPEX:in vaikutusmekanismi



Tämä koulutusopas antaa tarvittavat tiedot:

- XIAPEX:in valmisteluun injektiota varten
- XIAPEX:in injisoimiseen MP- tai PIP-niveleen vaikuttavaan, kyseisen nivelen päällä olevaan juosteeseen
- Sormen suoristustoimenpiteeseen juosteiden hajottamiseksi
- XIAPEX:illa hoidettujen potilaiden jälkihoitoon.

**XIAPEX-injektion saa antaa lääkäri,
joka on asianmukaisesti koulutettu valmisteen oikeaan antotapaan,
ja jolla on kokemusta Dupuytrenin kontraktuuran diagnosoinnista ja hoidosta.**

Potilaille kerrottavat tiedot

Lääkärin on tärkeää varmistaa, että potilaat ymmärtävät hyvin seuraavat tiedot ennen XIAPEX:in injisoimista.

Toteutettavat toimenpiteet ja tavoiteltava hoitotulos

XIAPEX-hoito käsittää injektion ja 24–72 tunnin kuluttua injektion antamisen jälkeen tehtävän suoristustoimenpiteen Dupuytrenin juosteen katkaisemiseksi.

Joissakin tapauksissa tavoiteltava hoitotulos saavutetaan jo yhdellä injektioilla.

Kuitenkin monesti saatetaan tarvita useampi injektio yhtä juostetta kohden.

Jos juoste ei hajoa, on mahdollista toteuttaa maksimissaan kolme samaan juosteeseen kohdistuvaa injeksiota 4 viikon välein.

On tärkeää mainita potilaalle, että onnistuneenkin juosteen hajoamisen jälkeen kontraktuuraa voi ilmetä uudelleen.

Varoitukset potilaille, joilla on muita samanaikaisia lääkityksiä

XIAPEX:ia tulee antaa varoen potilaille, joilla on koagulaatiohäiriöitä ja niille potilaille, jotka käyttävät antikoagulantteja.

XIAPEX:in antoa ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet antikoagulantteja 7 vuorokauden sisällä ennen injeksiota (poikkeuksena asetyylisalisyylihappo, korkeintaan 150 mg/vrk).

Varovaisuutta tulee noudattaa myös silloin, kun XIAPEX:ia annetaan samanaikaisesti fluorokinoloniantibiootteja (siprofloksasiini, norfloksasiini, ofloksasiini, gatifloksasiini, gemifloksasiini, levofloksasiini ja moksifloksasiini) käyttäville potilaille.

XIAPEX-hoitoa ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet tetrasykliiniantibiootteja 14 vuorokauden sisällä ennen injeksiota.

Varoitukset raskauden aikana

Naispotilaiden tulee tietää, että XIAPEX:ia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ja että hoito tulisi siirtää toteutettavaksi raskauden jälkeen.

Kontraindikaatiot

XIAPEX on vasta-aiheinen potilailla, joilla on aiempaa yliherkkyyttä kollagenaasille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Hoitoon liittyvät haittavaikutukset

Injektion ja/tai sormen suoristustoimenpiteen jälkeen ilmenee todennäköisesti joitain yleisiä paikallisia haittavaikutuksia.

Yleisimpiä näistä haittavaikutuksista ovat paikallinen turvotus, mustelmat ja kipu hoidetussa kädessä injeksiokohdan ympärillä.

Suurin osa näistä haittavaikutuksista menee ohi kahden viikon sisällä injektioista.

Nämä paikalliset reaktiot ovat odotettavissa ja ne eivät välttämättä ole merkki toimenpiteen epäonnistumisesta tai mistään pysyvästä käden vauriosta.

Hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset

Melko harvinaisena, mahdollisena vakavana haittavaikutuksena voi ilmetä janteen repeämä tai nivelsiteen vaurioituminen. Potilaita tulee ohjeistaa ottamaan yhteyttä viipymättä lääkäriin mikäli ilmenee infektion tai janteen repeämän oireita.

Mahdolliset riskit

XIAPEX-injektion jälkeen voi ilmetä vaikea allerginen reaktio, ja potilasta tulee tarkkailla 30 minuutin ajan ennen vastaanotolta pois lähtemistä mahdollisen vakavan allergisen reaktion merkkien tai oireiden varalta, esim. laaja-alaisen punoituksen tai ihottuman, turvotuksen, kurkun kireyden tai hengitysvaikeuksien varalta.

Potilaita tulee myös kehottaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos heille tulee allergisen reaktion merkkejä tai oireita.

On olemassa teoreettinen riski, että XIAPEX-lääkevasta-aineet voisivat haitata ihmisen matriksimetallproteiinaasien toimintaa (mukaanlukien muskuloskeletaalisien oireyhtymän kehittyminen ja autoimmuunisairauksien paheneminen), vaikkakaan kliinistä näyttöä tästä ei ole havaittu.

Tarkemmat turvallisuustiedot löytyvät tämän oppaan viimeisestä osiosta.

XIAPEX[®]:in valmistelu käyttöä varten

XIAPEX:in annostelu

Potilaalle annettava XIAPEX-annos on 0,58 mg per injektio.

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. Annettaessa kaksi injektiota samaan käteen yhdellä käynnillä, edetään kämmenen ulnaariselta puolelta kohti radiaalista kämmenaluetta (t.s. pikkusormesta etusormea kohti). Jokaisen sormen kohdalla, aloita koukistuneen nivelen hoito proksimaaliselta puolelta kämmentä edeten kohti distaalista kämmenaluetta (t.s. MP nivelen kontraktuura ensin ja sitten PIP nivelen kontraktuura). Jokainen injektio sisältää yhden 0,58 mg:n annoksen. Jos tauti on aiheuttanut useampia kontraktuuria, muut juosteet voidaan hoitaa muilla käynneillä noin 4 viikon välein.

XIAPEX täytyy liuottaa huolellisesti ennen käyttöä aseptista tekniikkaa käyttäen.

Ennen käyttövalmiiksi sekoittamista tarkista pakkauksesta, ettei valmisteen viimeinen käyttöpäivä ole umpeutunut.

On tärkeää huomata, että XIAPEX liuotetaan käyttämällä eri määriä steriiliä liuotinta riippuen siitä, kohdistuuko injektio MP- vai PIP-niveltä kontraktoivaan juosteeseen.

Kutakin Xiapex-injektiopulloa ja käyttövalmiiksi saattamiseen 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.

XIAPEX:in sekoittaminen käyttövalmiiksi

XIAPEX toimitetaan kerta-annoksena lasisessa injektiopullossa, jossa on 0,9 mg steriiliä lyofi lisoitua jauhetta liuottamista varten (kuva 7).

Kunkin XIAPEX-injektiopullon sisältö pitää liuottaa steriiliin liuottimeen, joka on mukana pakkauksessa.

Liuotin koostuu 2 mM kalsiumkloridista 0,9 %:ssa natriumkloridissa USP (0,03 %:nen kalsiumkloridi 0,9 %:ssa natriumkloridissa USP).

XIAPEX:ia ja liuotinta sisältävä pakkaus tulee säilyttää jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa. XIAPEX:in ja liuotinten sisältävät injektiopullot tulee ennen käyttövalmiiksi sekoittamista ottaa jääkaapista ja antaa seistä huoneenlämmössä (20–25 °C) vähintään 15 minuuttia, mutta ei 60 minuuttia pidempään.

Kun injektiopullot ovat olleet huoneenlämmössä riittävän kauan, noudata liuotusohjetta, joka löytyy seuraavalta sivulta (kuva 8).

Käyttövalmiiksi sekoitetun XIAPEX-liuoksen tulee olla kirkasta.

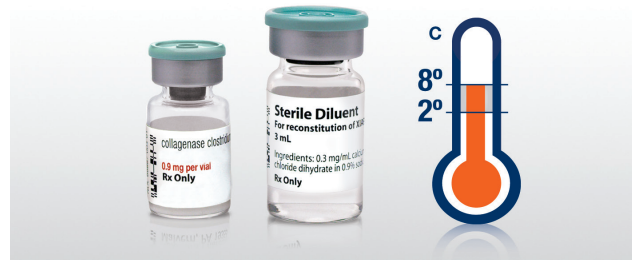
Tarkasta liuos mahdollisen hiukkasmuodostuksen tai värjäytymien varalta ennen injektiota.

Jos liuos on sameaa, ÄLÄ injisoi XIAPEX:ia.

Käyttövalmiiksi sekoitettu XIAPEX voidaan säilyttää korkeintaan tunnin ajan huoneenlämmössä (20–25 °C) tai maksimissaan 4 tuntia jääkaapissa (2–8 °C) ennen käyttöä.

Jos liuosta pidetään jääkaapissa, sen täytyy antaa palautua huoneenlämpöiseksi 15 minuutin ajan ennen käyttöä.

Kuva 7. Liuotinaine- ja XIAPEX-injektiopullot



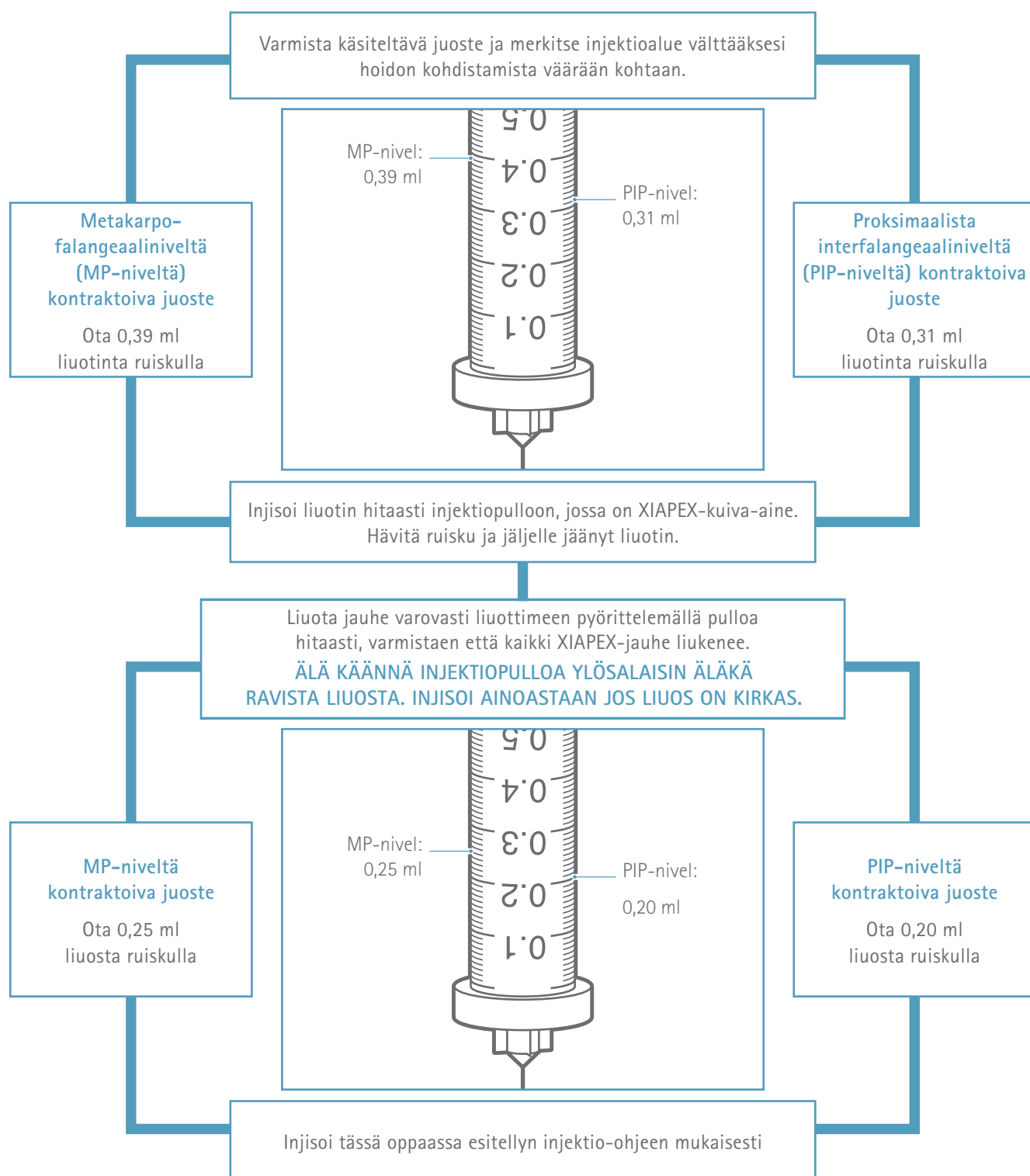
Ennen kuin XIAPEX sekoitetaan käyttövalmiiksi, liuoksen valmistavan henkilön on varmistettava, että seuraavat tarvikkeet ovat helposti saatavilla toimenpidehuoneessa.

1. Kaksi ruiskua, joiden mitta-asteikon tarkkuus on 0,01 ml ja joissa on 12 tai 13 mm:n pituinen, 26- tai 27-gaugen kiinteä neula – toinen on XIAPEX:in käyttövalmiiksi sekoittamista varten, ja toinen XIAPEX:in injisointia varten.
2. Ensiapulääkitys mahdollisten allergisten reaktioiden hoitoon on adrenaliini (1:1000 laimennos) ja antihistamiinilääkitys.
3. Side potilaan kättä varten injektion jälkeen.
4. Tämä koulutusopas, joka sisältää ohjeet injektion valmisteluun, itse injektion antoon ja injektion jälkeiseen sormen suoristustoimenpiteen.

XIAPEX[®]:in käyttövalmiiksi sekoittaminen

Kuva 8. XIAPEX:in käyttövalmiiksi sekoittaminen

Kaikki XIAPEX:in käyttövalmiiksi sekoittamisen vaiheet tulee tehdä aseptisesti, steriiliä alkoholia käyttäen, ja vallitsevien paikallisten hoitosuositusten mukaisesti. Varmista ennen XIAPEX:in käyttövalmiiksi sekoittamista, ettei pakkauksen viimeinen käyttöpäivä ole umpeutunut.



MP-niveliin vaikuttavien juosteiden hoitaminen

Huomioi, että liuotustilavuudet ja injektio-tilavuudet vaihtelevat sen mukaan, mitä niveltä hoidettava juoste kontraktioi.

MP-niveliä kontraktioivien juosteiden kukin hoitoannos tulee valmistaa käyttäen 0,39 ml liuotinta.

Injektio-tilavuus MP-niveliä kontraktioivien juosteiden kohdalla on 0,25 ml.

XIAPEX-injektion antaminen

VAIHE I

Injektio-kohtan valinta ja valmistelu

Optimaalinen injektio-kohta on se paikka, jossa juoste on kauimpana alla olevasta koukistajajänteestä.

Yleensä tämä on se kohta, missä juosteeseen jousenjännemäinen jännitys on maksimissaan.

Injektio-kohtan tulee olla sellainen kohta, jossa juoste ei ole läheisesti kiinnittynyt ihoon (kuva 9). Tämä helpottaa injisointia ja vähentää ihon repeytymisen riskiä sormen suoristustoimenpiteen aikana.

Varmista uudelleen hoidettava juoste ja että injektio-kohta on merkitty asianmukaisesti.

Injektio-kohta tulee valita siten, että käden muiden rakenteiden todennäköinen asento on otettu huomioon. Näin minimoidaan muiden jänteiden ja nivelsiteiden XIAPEX-altistuksen riski.

Suosittelut injektio-kohtat MP-niveliä kontraktioivien juosteiden injisointiin näkyvät kuvassa 10.

Huomioi, että niissä tapauksissa, joissa saman sormen sekä MP- että PIP-nivelissä on koukistumat, MP-niveleen vaikuttava juoste tulee hoitaa ensiksi, koska onnistunut MP-nivelen juosteeseen hajottaminen voi vähentää PIP-nivelen kontraktuuraa hoidettavassa sormessa.

Injektio-kohtan iho tulee juuri ennen XIAPEX:in injisointia valmistella sopivalla antiseptisellä aineella, jonka tulee antaa kuivua ennen injektioita.

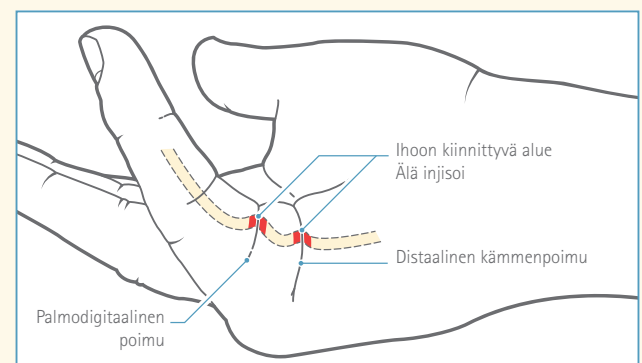
Paikallisuudutteen käyttäminen ennen XIAPEX-injektioita EI OLE suositeltavaa, koska se voi häiritä kykyä tunnistaa parestesia niissä tapauksissa, joissa neula on työnnetty hermoon.

Taulukko 1.

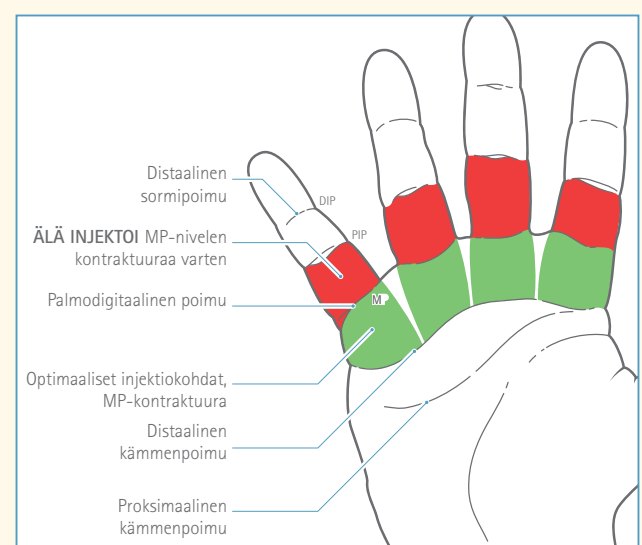
Liuotusmäärä MP-nivelen kohdalla

XIAPEX:in kertakäyttöisen injektio-pullon käyttövalmiiksi sekoittaminen		
Hoidettava nivel	Liuotuksessa tarvittava steriili liuotin	Injektio-tilavuus 0,58 mg:n XIAPEX-annosta varten
MP-nivel	0,39 ml	0,25 ml

Kuva 9. Injektio-kohtan valinta – ihon kiinnittyminen juosteeseen MP-nivelen kontraktuurassa



Kuva 10. Injektio-kohtan valinta – MP-nivelen kontraktuurat



VAIHE 2

Neulan työntäminen

Ota 0,25 ml käyttövalmiiksi saatettua XIAPEX-liuosta toisella kauluksettomalla ruiskulla.

Pistä neulan kärki valittuun juosteeseen, huolehtien siitä, että neula pysyy juosteen sisällä (kuva 11).

Oikea asento on tunnistettavissa juosteen lisääntyneestä vastuksesta ja sen rakeisesta koostumuksesta.

Vältä neulan kärjen työntämistä juosteen läpi. Näin minimoidaan mahdollisuus injisoida XIAPEX:ia muihin läheisiin kudoksiin.

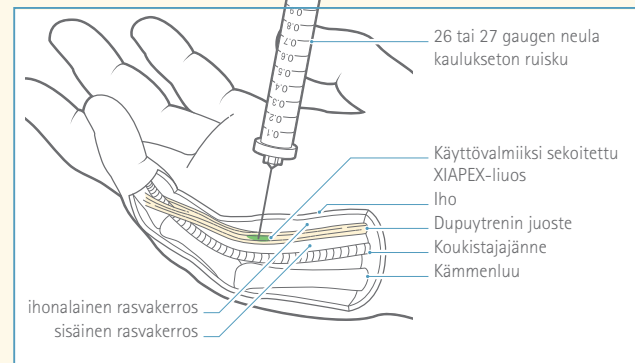
Neulaa ei tule työntää 2-3 mm syvemmälle. Koska et välttämättä pysty huomaamaan muutosta juosteen koostumuksessa neulaa siihen työntäessäsi, neulanpiston syvyys voi olla hyödyllinen ohjenuora.

Jos neulan työntäminen aiheuttaa parestesiaa tai epäilet neulan olevan jänteessä, vedä neula ulos ja kohdista se uudelleen juosteeseen.

Jos neulan kohdistamisen tarkkuus on epävarmaa, pyydä potilasta hitaasti ja varovasti koukistamaan ja ojentamaan hoidettavaa sormea muutaman asteen DIP- ja PIP-nivelten kohdalta.

Jos tämä aiheuttaa neulan liikkumista, neula on todennäköisesti jänteessä ja se tulee vetää ulos ja kohdistaa uudelleen.

Kuva 11. Injektiokohdan määrittäminen



VAIHE 3

XIAPEX:in injisointi

Sen jälkeen kun olet varmistanut, että neula on juosteen sisällä, paina ruiskun mäntää varmistaen, ettei paina neulan kärkeä juosteen läpi.

Ensimmäiseen injektiokohtaan tulee injisoida kolmasosa kokonaisannoksesta.

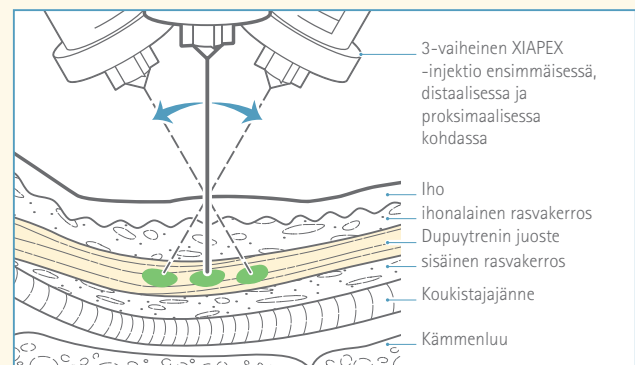
Jos neula on oikeassa kohdassa, injektioita aikana on huomattavissa lievää vastusta.

Poista neulan kärki juosteesta pitäen sitä kuitenkin edelleen ihon alla, ja aseta se uudelleen hieman distaalisempaan kohtaan (n. 2-3 mm). Varmista että neulan kärki on taas juosteen sisällä, ja injisoi toinen kolmasosa annoksesta (kuva 12).

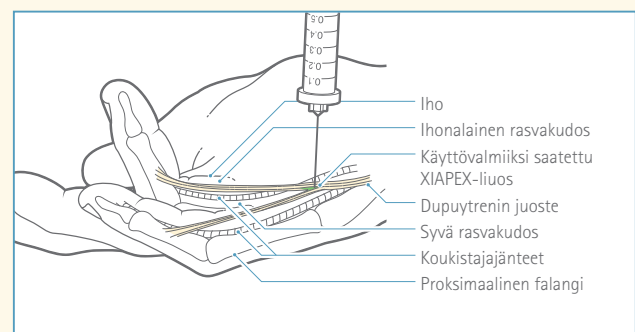
Poista taas neulan kärki juosteesta pitäen sitä edelleen käden sisällä ihon alla, ja aseta se uudelleen ensimmäiseen injektiioon nähden proksimaaliseen kohtaan (n. 2-3 mm). Varmista että neulan kärki on taas juosteen sisällä, ja injisoi viimeinen kolmasosa annoksesta (kuva 12).

Tapauksissa, joissa potilaalla on Y-muotoinen keskijuosteen ja natatorisen juosteen yhdistelmästä syntynyt liittymäkohdan juoste, injektio tulee kohdistaa juosteen jakautumiskohtaan (kuva 13).

Kuva 12. Injektion kohdealueet



Kuva 13. Kuva, jossa näkyy XIAPEX:in injektiokohta Y-muotoisessa juosteessa



**Hävitä käyttämätön XIAPEX-injektioliuos.
Älä säilytä, yhdistä tai käytä sitä uudelleen.**

PIP-niveliin vaikuttavien juosteiden hoitaminen

Huomioi, että liuotusmäärät ja injektiomäärät vaihtelevat sen mukaan, mitä niveltä hoidettava juoste kontrakttoi.

PIP-niveliä kontraktoivien juosteiden kukin hoitoannos tulee liuottaa käyttäen 0,31 ml steriiliä liuotinta.

Injektioilavuus PIP-niveliä kontraktoivien juosteiden kohdalla on 0,20 ml.

Taulukko 2. Liuotustilavuus PIP-nivelen kohdalla

XIAPEX:in kertakäyttöisen injektiopullon käyttövalmiiksi sekoittaminen		
Hoidettava nivel	Liuotuksessa tarvittava steriili liuotin	Injektioilavuus 0,58 mg:n XIAPEX-annosta varten
PIP-nivel	0,31 ml	0,20 ml

XIAPEX:in pistosohjeet

XIAPEX:in injisoinnissa PIP-niveliä kontraktoiviin juosteisiin tulee noudattaa varovaisuutta, koska kliinisten tutkimusten perusteella PIP-nivelen kontraktuuran XIAPEX-hoitoon liittyy lisääntynyt janteen repeämän ja nivelsidevaurion riski. Tämä on erityisen tärkeää huomioida hoidettaessa pikkusormen kohdalla sijaitsevaa PIP-nivelen kontraktuuraa.

VAIHE I

Injektiokohdan valinta ja valmistelu

Optimaalinen injektio kohta on se paikka, jossa juoste on kauimpana alla olevasta koukistajajänteestä.

Yleensä tämä on se kohta, jossa juosteeseen jousenjännemäinen jännitys on maksimissaan.

Injektio kohdan tulee olla sellainen, jossa juoste ei ole läheisesti kiinnittynyt ihoon (kuva 14). Tämä helpottaa injisointia ja vähentää ihon repeytymisen riskiä sormen suoristustoimenpiteen aikana.

Varmista uudestaan hoidettava juoste ja että injektio kohta on merkitty asianmukaisesti.

Injektio kohta tulee valita siten, että käden muiden rakenteiden todennäköinen asento on otettu huomioon. Näin minimoidaan janteiden ja nivelsiteiden XIAPEX-altistuksen riski.

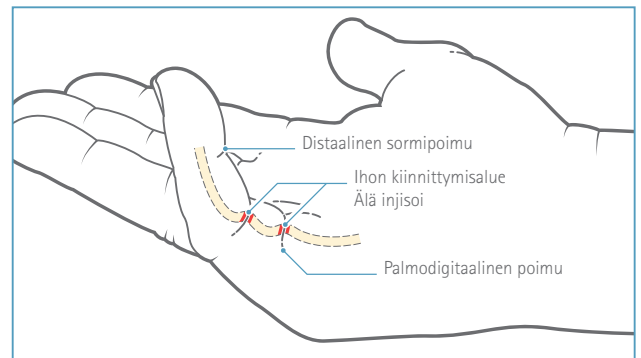
Suosittelut injektio kohdat PIP-niveliä kontraktoivien juosteiden injisointiin näkyvät kuvassa 15.

Huomioi, että niissä tapauksissa, joissa saman sormen sekä MP- että PIP-nivelissä on koukistumaa, MP-niveleen vaikuttava juoste tulee hoitaa ensiksi, koska onnistunut MP-nivelen juoste hajoittaminen voi vähentää PIP-nivelen kontraktuuraa hoidettavassa sormessa.

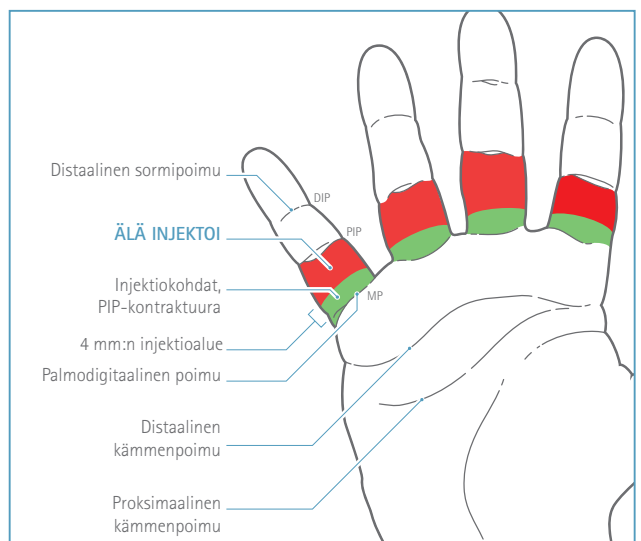
Injektio kohdan iho tulee juuri ennen XIAPEX-injektiota valmistella sopivalla antiseptisellä aineella, jonka tulee antaa kuivua ennen injektiota.

Paikallisuudutteen käyttäminen ennen XIAPEX-injektiota EI OLE suositeltavaa, koska se voi häiritä kykyä tunnistaa parestesia niissä tapauksissa, joissa neula on työnnetty hermoon.

Kuva 14. Injektio kohdan valinta – ihon kiinnittyminen juosteeseen PIP-nivelen kontraktuurassa



Kuva 15. Injektio kohdan valinta – PIP-nivelen kontraktuura



PIP-niveleen liittyvää juostetta hoidettaessa tulee pyrkiä huolellisesti injisoimaan mahdollisimman lähelle palmodigitaalista poimua – korkeintaan 4 mm distaalisesti poimuun nähden (kuva 15).

Tästä syystä injektiokohdaksi tulee tämän alueen sisällä valita se kohta, jossa juosteen jousenjännemäinen jännitys on maksimissaan.

Tämä on erityisen tärkeää pikkusormen PIP-nivelessä olevien juosteiden kohdalla, jotta vältetään jänteen tai nivelsiteen vaurioitumista.

VAIHE 2 Neulan työntäminen

Ota 0,20 ml käyttövalmiiksi sekoitettua XIAPEX:ia toisella kauluksettomalla ruiskulla.

Pistä neulan kärki valittuun juosteeseen, huolehtien siitä, että neula pysyy juosteen sisällä (kuva 16).

Oikea asento on tunnistettavissa juosteen lisääntyneestä vastuksesta ja sen rakeisesta koostumuksesta.

Vältä neulan kärjen työntämistä juosteen läpi. Näin minimoidaan mahdollisuus injisoida XIAPEX:ia muihin läheisiin kudoksiin.

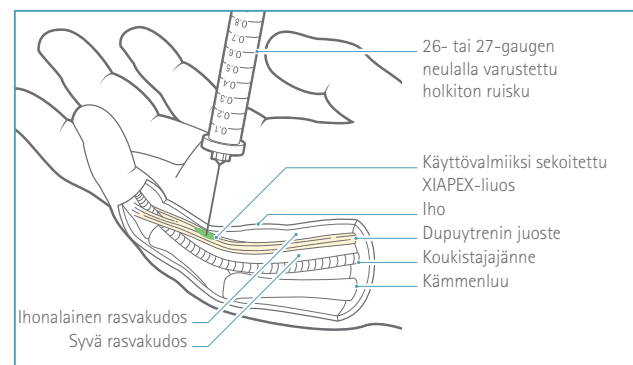
Neulaa ei tule työntää 2-3 mm:ä syvemmälle. Koska et välttämättä pysty huomaamaan muutosta juosteen koostumuksessa neulaa siihen työntäessäsi, neulanpiston syvyys voi olla hyödyllinen ohjenuora.

Jos neulan työntäminen aiheuttaa parestesiaa tai epäilet neulan olevan jänteessä, vedä neulaa ulos ja kohdista se uudelleen juosteeseen.

Jos neulan kohdistamisen tarkkuus on epävarmaa, pyydä potilasta hitaasti ja varovasti koukistamaan ja ojentamaan hoidettavaa sormea muutaman asteen DIP- ja PIP-nivelten kohdalta.

Jos tämä aiheuttaa neulan liikkumista, neula on todennäköisesti jänteessä ja se tulee vetää ulos ja kohdistaa uudelleen.

Kuva 16. Injektiokohdan määrittäminen



VAIHE 3 XIAPEX:in anto

Sen jälkeen kun olet varmistanut, että neula on juosteesta sisällä, paina ruiskun mäntää varmistaen, ettet paina neulan kärkeä juosteesta läpi.

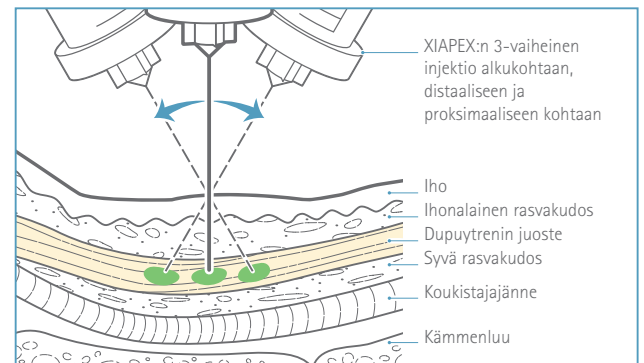
Ensimmäiseen injektiokohtaan tulee injisoida kolmasosa kokonaisannoksesta .

Jos neula on oikeassa kohdassa, injektio aikana on huomattavissa lievää vastusta.

Poista neulan kärki juosteesta pitäen sitä kuitenkin edelleen ihon alla, ja aseta se uudelleen hieman distaalisempaan kohtaan (n. 2-3 mm). Varmista että neulan kärki on taas juosteesta sisällä, ja injisoi toinen kolmasosa annoksesta (kuva 17).

Poista taas neulan kärki juosteesta pitäen sitä edelleen käden sisällä ihon alla, ja aseta se uudelleen ensimmäiseen injektioon nähden proksimaaliseen kohtaan (n. 2-3 mm). Varmista että neulan kärki on taas juosteesta sisällä, ja injisoi viimeinen kolmasosa annoksesta (kuva 17).

Kuva 17. Injektion kohdealueet



**Hävitä käyttämätön XIAPEX-injektiooliuos.
Älä säilytä, yhdistä tai käytä sitä uudelleen.**

XIAPEX®-injektion jälkihoito ja potilaan tarkkailu

Kun injektio on suoritettu, aseta kookas side hoidetun käden päälle ja ohjeista potilasta rajoittamaan injisoidun käden liikkeitä ja pidättäytymään sen käytöstä.

Potilasta tulee kehottaa olemaan koukistamatta ja ojentamatta injisoidun käden sormia, jotta XIAPEX:in vuotaminen juosteen ulkopuolelle minimoidaan.

Potilaille tulee myös kertoa, että heidän ei tule itse yrittää katkaista injisointua juostetta manipuloimalla hoidettua kättä, ja että heidän tulee pitää kättä mahdollisimman paljon koholla suoristustoimenpiteen jälkeiseen päivään asti.

Injektion jälkeen potilasta tulee tarkkailla mahdollisten haittavaikutusten suhteen. Näihin kuuluvat anafylaksia ja systeeminen yliherkkyys (katso vieressä esitetyt oireet).

30 minuutin tarkkailun jälkeen potilas voi lähteä vastaanotolta, jos hän on vakaassa tilassa, eikä hänellä ole ollut systeemisen yliherkkyiden tai muiden systeemisten haittavaikutusten merkkejä.

Potilasta tulee ohjeistaa palaamaan vastaanotolle noin 24–72 tunnin kuluttua sormen passiivista suoristustoimenpidettä varten.

Mahdolliset yliherkkyiden tai lähestyvän anafylaksian oireet:

- Toistuva aivastelu
- Yleistynyt punoitus, kutina tai parestesia
- Paikallinen tai yleistynyt angioedeema
- Hengitysvaikeudet
- Kaulan tai rinnan kireys
- Huimaus
- Pyörtyminen

XIAPEX® sormen suoristustoimenpide ja polikliininen hoito

24 - 72 tuntia injektion jälkeen

Joillakin potilailla juoste on saattanut hajota spontaanisti jo ennen seurantakäyntiä.

Jos näin ei ole tapahtunut, tulee tehdä sormen suoristustoimenpide juosteen hajoamisen edistämiseksi.

Sormen suoristustoimenpiteen aikana voidaan lääkärin harkinnan mukaisesti käyttää paikallisuudutusta.

Sormen suoristamisen aikana käytetyn voiman tulee olla koko ajan tasaista ja voimakkuudeltaan muuttumatonta, potilaan kipukynnyksen rajalla.

Suoraa injektiokohdan painelua tulee välttää, sillä se on yhä aristava (kuvat 18 ja 19).

Sormea tulee ojentaa/suoristaa noin 10–20 sekunnin ajan.

Sormen suoristustoimenpiteen aikana niillä potilailla, joiden iho on kiinni hoidettavassa juosteessa, voi esiintyä ihon repeytymistä juosteen hajotessa.

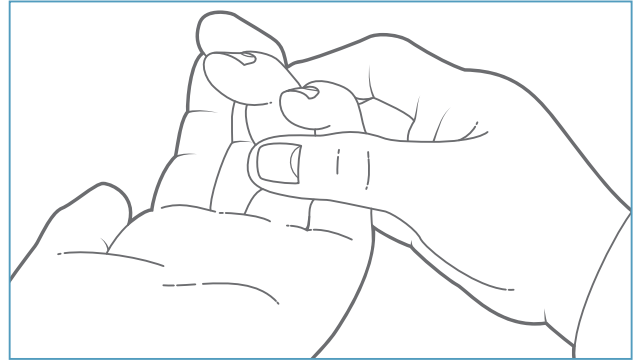
Jos juosteet ovat samassa sormessa kahden eri nivelen kohdalla, tulee sormen suoristustoimenpide tehdä ensin MP-niveltä koukistavaan juosteeseen ennen PIP-niveltä koukistavan juosteen suoristamista.

Jos ihon repeytymistä ilmenee, repeytymään tulee tehdä normaalit haavan hoitotoimenpiteet.

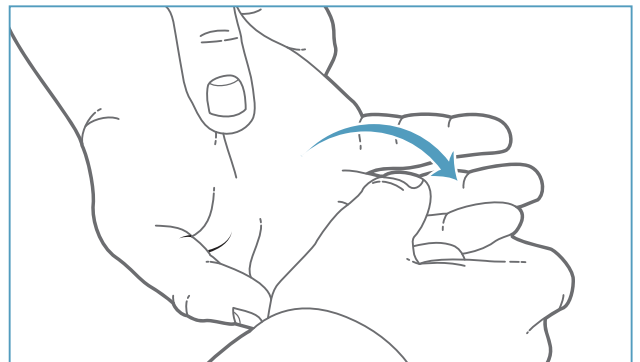
Jos ensimmäisellä sormen suoristustoimenpiteellä ei pystytä katkaisemaan juostetta, toinen ja kolmas yritys voidaan tarpeen mukaan tehdä 5–10 minuutin väliajoin.

Yhdellä seurantakäynnillä ei tule tehdä enempää kuin kolme sormen suoristamisyritystä.

Kuva 18. Sormen suoristaminen 1



Kuva 19. Sormen suoristaminen 2

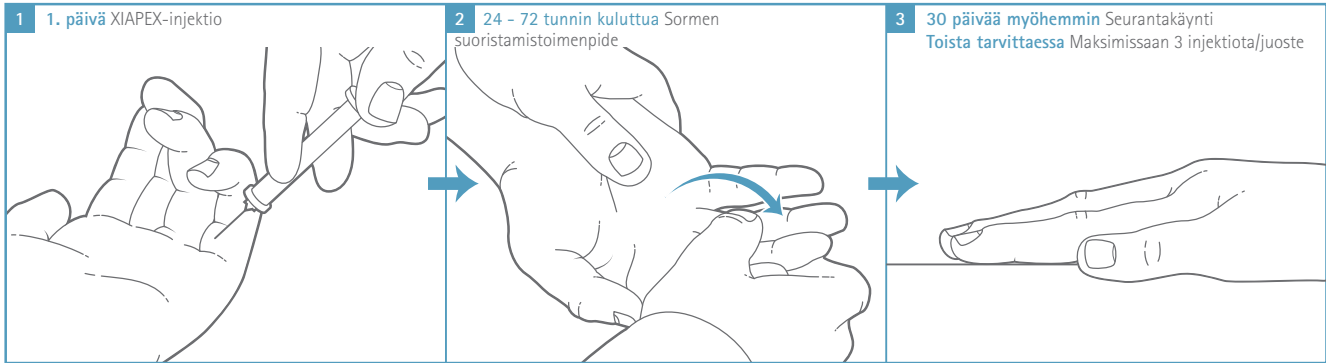


Jos suoristustoimenpidettä suoritetaan PIP-nivelelle, MP-niveltä tulee pitää koukistuneena, jotta eristetään suoristamisen sisältämä voima kohdistumaan PIP-niveleen vaikuttavaan juosteeseen.

Jos juoste ei ole katkennut kolmen yrityksen jälkeen, tulee sopia myöhempi vastaanottokäynti noin neljän viikon päästä.

Jos kontraktuuran aiheuttava juoste pysyy vaurioitumattomana, potilaalle voidaan antaa toinen XIAPEX-hoitokerta. Yhteensä hoitokertoja voidaan antaa maksimissaan kolme (kuva 20).

Kuva 20. Toistuvat hoitokerrat



1. päivän jälkeinen seuranta

Sormen suoristamistoimenpiteen jälkeen suositellaan lastoitusta, koska kliinisessä tutkimusohjelmassa potilaat käyttivät nukkuessa lastaa korkeintaan neljän kuukauden ajan.

Potilaita tulee myös kehottaa tekemään sormen ojennus- ja koukistusharjoituksia kotona.

Potilaita tulee rohkaista palaamaan normaaleihin päivittäisiin toimiin, mutta välttää suorittamasta kuormittavia aktiviteetteja, kunnes toisin ohjeistetaan.

Normaalien analgeettien käyttö, haavahoito sekä mustelmien/turvotusten hoito tulee toteuttaa kaikkien potilaiden kohdalla paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

XIAPEX[®]:in indikaatio ja tärkeitä turvallisuustietoja

XIAPEX (*Clostridium histolyticum* -kollagenaasi) -hoito on indisoitu Dupuytrenin kontraktuuran hoitoon aikuispotilailla, joilla on palpoitavissa oleva juoste.

Varoitukset ja varotoimenpiteet

Allergisten reaktioiden mahdollisuus

XIAPEX on vasta-aiheinen potilailla, joilla on aiempaa yliherkkyyttä kollagenaasille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Lääkäreiden tulee valmistautua erilaisiin mahdollisiin allergisiin reaktioihin, joita voi ilmetä heti injektion jälkeen. Systemisen allergisen reaktion varalta tulee olla käytettävissä lääkitys.

XIAPEX:in antamisen jälkeen potilaat voidaan kotiuttaa, jos ei ole ilmennyt merkkejä systeemisestä yliherkkyydestä tai anafylaksiasta.

Injektion varotoimenpiteet

Erityisesti tulee huolehtia siitä, että XIAPEX injisoidaan kontraktuuran aiheuttavaan patologiseen juosteeseen, eikä ympäröiviin kudoksiin.

Injektio kollageenia sisältäviin rakenteisiin voi mahdollisesti johtaa pysyvään vaurioon, kuten jänteen repeämään tai nivelsidevaurioon.

Jos epäillään jänne- tai nivelsidevauriota, hoidettu raaja tulee lastoitaa ja potilaalle tulee järjestää seurantakäynti kirurgian erikoislääkärille.

Käyttö potilaille, joilla on koagulaatiohäiriöitä

XIAPEX:in käyttöä ei ole tutkittu potilaille, jotka ovat saaneet antikoagulantteja 7 vuorokauden sisällä ennen injektiota (poikkeuksena asetyylisalisyylihappo, korkeintaan 150 mg/vrk) ja se ei siksi ole suositeltavaa.

XIAPEX:ia tulee käyttää varoen potilaille, joilla tiedetään olevan koagulaatiohäiriöitä.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

XIAPEX:in käyttöä ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet tetrasykliiniantibiootteja 14 vuorokauden sisällä.

Vaikka XIAPEX:in kliinisessä tutkimusohjelmassa yksikään jännevaurio-/jänteen repeämätapaus ei ollut yhteydessä samanaikaiseen fluorokinolonien käyttöön, fluorokinoloniantibiootit on yhdistetty jännevaurion vaaraan, mukaan lukien tendiniitti/jännetulehdus ja jänteen repeämä. Varovaisuutta tulee siten noudattaa silloin, kun XIAPEX:ia annetaan samanaikaisesti fluorokinoloniantibiootteja käyttäville potilaille.

Raskaus

Naispotilaiden tulee tietää, että XIAPEX:ia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, ja että hoito tulisi siirtää toteutettavaksi raskauden jälkeen.

Haittavaikutukset

XIAPEX:in kliinisessä tutkimusohjelmassa lähes kaikilla potilailla (n=1082) ilmeni XIAPEX:in saamiseen ja/ tai juosteen hajottamiseen tähtäävään sormen suoristustoimenpiteeseen liittyviä haittavaikutuksia.

Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli paikallisia, vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia reaktioita, jotka menivät ohi kahden viikon sisällä injektion antamisesta.

Yleisimmin raportoituja haittatapahtumia olivat perifeerinen turvotus (paikallisena hoidetussa raajassa), mustelmat, injektiokohdan kipu, raajakipu ja injektiokohdan verenvuoto (ilmeni enemmän mustelmina kuin varsinaisena vuotona).

Jotkin potilaat raportoivat sormen suoristustoimenpiteen aikana syntyneitä ihovaurioita (juosteessa kiinni olevan ihon repeytyminen).

Tästä syystä tulee noudattaa varovaisuutta niiden potilaiden kohdalla, joilla Dupuytrenin juosteet ovat kiinnittyneinä ihoon, koska heillä saattaa olla suurempi riski saada ihovaurioita, johtuen XIAPEX:in farmakologisesta vaikutuksesta ja sormen suoristustoimenpiteen vaikutuksista kohdejuosteen päällä olevaan ihoon.

Ihon rikkoutumisen ilmaantuvuus (29,1 %) oli suurempi potilailla, joita oli hoidettu kahdella samanaikaisella Xiapex-injektioilla historiallisesti kontrolloidussa, kliinisessä tutkimuksessa AUX-CC-867 verrattuna potilaisiin, joita oli hoidettu enintään kolmella yksittäisellä injektioilla 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 suoristamistoimenpiteestä potilailla, jotka olivat saaneet puudutuksen käteen. Tutkimuksessa AUX-CC-867 suurimmalle osalle (85 %) tutkimushenkilöistä annettiin paikallispuudutus ennen sormen suoristustoimenpidettä.

Toteuta pistohoito huolellisesti ohjeiden mukaan, jotta jänteen repeämän tai nivelsidevaurion riski vähenee.

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). Markkinoille tulon 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.

Taulukossa 3 luetellaan haittavaikutukset, joita ilmeni > 5 %:lla potilaista kliinisessä tutkimusohjelmassa.

Taulukko 3. XIAPEX-hoitoon liittyvät haittavaikutukset⁵

Haittavaikutus	XIAPEX (n=1082)
Perifeerinen turvotus	76,7%
Mustelma	54,2%
Kipu injektiokohdassa	40,6%
Kipu raajoissa	35,8%
Injektiokohdan verenvuoto	34,0%
Aristus	28,5%
Turvotus injektiokohdassa	24,5%
Ihonalainen verenvuoto	17,9%
Kutina	12,5%
Ihon rikkoutuminen	10,9%
Lymfadenopatia	10,9%
Verirakkula	9,0%
Aksillaarinen kipu	6,7%
Injektiokohdan kutina	5,3%
Hematooma	5,2%

Kun ihmisen kudoksiin injisoidaan vieraita proteiineja on odotettavissa vasta-ainereaktio.

Kliinisessä ohjelmassa kuukausi ensimmäisen XIAPEX-injektion jälkeen useimmilla tutkittavilla havaittiin sekä AUX-I:n että AUX-II:n vasta-aineita.

Kolmannen tai neljännen XIAPEX-injektion jälkeen kaikki hoidetut tutkittavat olivat seroposiivisia sekä AUX-I että AUX-II -vasta-aineiden suhteen.

Vasta-aineiden kehittymisen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei havaittu selvää korrelaatiota.

On olemassa teoreettinen riski, että XIAPEX-lääkevasta-aineet voisivat haitata ihmisen matriksimetalloproteinaasien toimintaa.

Kliinisessä tutkimusohjelmassa ei kuitenkaan havaittu haittatahtumia, jotka viittaisivat autoimmunisairauksien kehittymiseen tai pahenemiseen, tai muskuloskeletaalisien oireyhtymän kehittymiseen.

Jos muskuloskeletaaliset oireyhtymät kehittyisi, se ilmenisi progressiivisesti ja sitä kuvaisivat yksi tai useampi seuraavista tunnusmerkeistä ja oireista: nivelkipu, lihaskipu, nivelten jäykkyys, hartioiden jäykkyys, turvotus käsissä, kämmenten fibroosi ja paksuuntuminen tai kerästen muodostuminen jänteisiin.

Vakavat haittavaikutukset

Suurin osa XIAPEX:illa hoidettujen potilaiden raportoimista vakavista haittavaikutuksista rajoittui hoidettavaan käteen.

Näihin kuului kolme janteen repeämistapausta ja yksi rengassidevaurio.

Kaikki nämä tapaukset ilmenivät viitos- eli pikkusormen PIP-nivelen kontraktuuran yhteydessä.

Myös yksi jännetulehdustapaus raportoitiin.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Xiapex-injektio PIP-niveliä koukistaviin juosteisiin, sillä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että PIP-koukistumien Xiapex-hoitoon liittyvä suurentunut jännerepeämisen ja nivelsidevamman riski. Tämä on erityisen tärkeää viitossormen PIP-nivelessä sijaitsevien juosteiden ollessa kyseessä.

Lisäksi on raportoitu yksi hoidettavassa kädessä ilmennyt monimuotoinen kipuoireyhtymä ja yksi sensorinen poikkeavuus.

Nämä vakavat haittavaikutukset olivat harvinaisia kliinisessä tutkimusohjelmassa.

Niiden yleisyys oli $\geq 1/1000$ ja $\leq 1/100$. Markkinoille tulon jälkeisessä kliinisessä tutkimuksessa AUX-CC-867 ilmoitettiin anafylaktisesta reaktiosta yhdellä potilaalla, joka oli aiemmin altistunut Xiapex-valmisteelle Dupuytrenin kontraktuuran hoidon vuoksi.

Haittavaikutusten raportointi

Kaikki XIAPEX:iin liittyväksi epäillyt haittavaikutukset tulee dokumentoida ja raportoida välittömästi.

Sähköposti: DrugSafety@sobi.com

Lisätietoja on saatavana pyynnöstä:

medical.info@sobi.com, puh. +46(0)8 697 20 00

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan

kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

