

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Muse 125 mikrogrammaa virtsatiepuikko
Muse 250 mikrogrammaa virtsatiepuikko
Muse 500 mikrogrammaa virtsatiepuikko
Muse 1000 mikrogrammaa virtsatiepuikko

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

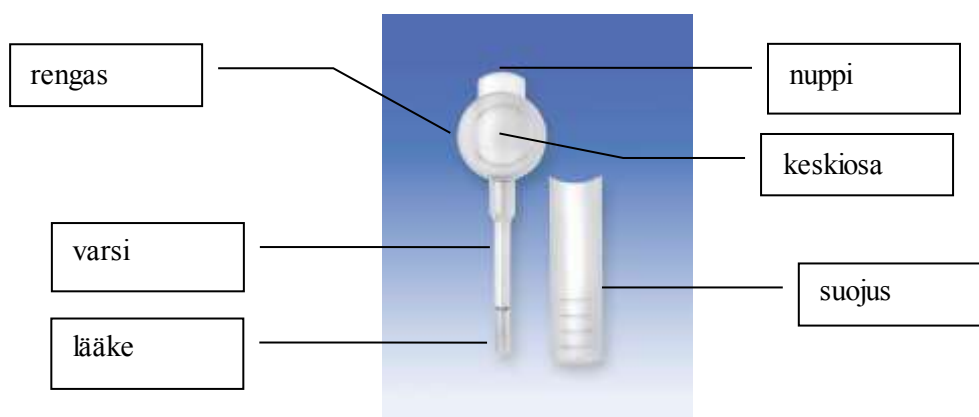
Muse 125 mikrogrammaa virtsatiepuikko: Yksi virtsatiepuikko sisältää 125 mikrogrammaa alprostadiilia.
Muse 250 mikrogrammaa virtsatiepuikko: Yksi virtsatiepuikko sisältää 250 mikrogrammaa alprostadiilia.
Muse 500 mikrogrammaa virtsatiepuikko: Yksi virtsatiepuikko sisältää 500 mikrogrammaa alprostadiilia.
Muse 1000 mikrogrammaa virtsatiepuikko: Yksi virtsatiepuikko sisältää 1000 mikrogrammaa alprostadiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Virtsatiepuikko.

Muse on steriili, kertakäyttöinen lääkkeestä ja asettimesta koostuva laite, jolla viedään miehen virtsaputkeen annos alprostadiilia. Alprostadiili on sekoitettu polyetyleeniglykoliin ja muotoiltu puikoksi (halkaisija 1,4 mm ja pituus 3 tai 6 mm). Virtsatiepuikko on polypropyleenista valmistetun asettimen kärjessä.



4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ensisijaisesti orgaanisista syistä johtuvan erektiohäiriön hoito.
Erektiohäiriön diagnosointiin ja hoitoon tarkoitettujen muiden testien lisänä.

Muse on tarkoitettu aikuisille 18 vuoden ikäisistä ylöspäin.

4.2 Annostus ja antotapa

1. Erektiohäiriön hoito

Hoidon aloittaminen: Lääkärin tulisi neuvoa jokaiselle potilaalle Musen oikea käyttö. Suositeltava aloitusannos on 500 mikrog. Annosta voidaan nostaa asteittain (1000 mikrog:aan) tai pienentää (250 tai 125 mikrog:aan) lääkärin valvonnassa, kunnes tyydyttävä kliininen vaste saavutetaan. Kun potilas osaa käyttää valmistetta oikein, voidaan valittu vahvuus määrätä kotikäyttöön.

Potilaan on tärkeää virtsata ennen lääkkeen laittamista, sillä virtsaputkessa oleva kosteus tekee Musen käytön helpommaksi ja on välttämätöntä lääkkeen liukenemiseksi.

Musen käyttö: poista suojuus Muse-asettimesta, venytä siitintä ylöspäin täyteen pituuteensa ja työnnä asettimen varsi virtsaputkeen. Paina asettimen nuppia, jolloin lääke irtoaa asettimesta, ja vedä asetin pois virtsaputkesta (asettimen varovainen ravistelu ennen sen poistamista varmistaa, että lääke on irronnut asettimesta). Pyöritä siitintä käsien välissä vähintään 10 sekunnin ajan, jotta varmistut lääkkeen riittävästä leviämisestä virtsaputken seinämiin. Jos potilaalle tulee polttava tunne, kannattaa peniksen hieromista jatkaa vielä 30–60 sekunnin ajan tai kunnes polttava tunne häviää. Erektio tulee 5–10 minuutin kuluessa ja kestää arviolta 30–60 minuuttia. Musen laittamisen jälkeen on tärkeää istua tai vielä suositeltavampaa seistä tai kävellä noin 10 minuuttia erektion kehittymistä odotellessa. Tarkempia ohjeita on kohdassa 6.6 ”Käyttö- ja käsittelyohjeet” sekä pakkausselosteessa. Kotikäyttöä suositellaan seurattavaksi tarkistamalla säännöllisesti teho ja turvallisuus.

On suositeltavaa, että 24 tunnin jakson aikana ei käytetä enempää kuin kaksi annosta, eikä 7 päivän aikana enempää kuin 7 annosta. Lääkärin määräämää annosta ei tule ylittää.

2. Erektiohäiriön diagnosointiin ja hoitoon tarkoitettujen muiden testien lisänä.

Musea voidaan käyttää apuna arvioitaessa siittimen verenkierron toimintaa Doppler duplex ultraäänitutkimuksella. On osoitettu, että 500 mikrog:n annoksella Musea on samanlainen vaikutus siittimen valtimoiden laajenemiseen ja systoliseen huippuvirtausnopeuteen kuin 10 mikrog:lla intrakavernosaalisena injektiona annettua alprostadilila. Potilas voidaan kotiuttaa vasta, kun erektio on hävinnyt.

Vanhukset: Annoksen sovittamista ei tarvita.

4.3 Vasta-aiheet

Musea ei saa käyttää, jos:

- potilaan tiedetään olevan yliherkkä alprostadilille tai valmisteen apuaineille
- potilaan siittimessä on anatominen deformaatio, kuten virtsaputken ahtauma, vaikea siittimen alahalkio, vaikea käyryys, esinahan alainen tulehdus, akuutti tai krooninen virtsaputken tulehdus, angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti
- potilaalla on jokin sairaus tai tila, joka voi altistaa priapismille, kuten sirppisoluanemia tai sirppisolupoikkeavuus, trombosytemia, polysytemia, multippeli myelooma tai leukemia, tai taipumus laskimotukoksiin, tai hänellä on aiemmin toistuvasti esiintynyt priapismia.
- potilaalle ei suositella sukupuolista kanssakäymistä tai häntä on kehoitettu pidättäytymään siitä, koska hänellä on esim. epästabiili sydän- ja verisuonisairaus tai epästabiili aivoverenkiertosaireus.

Musea ei tule käyttää ilman kondomin antamaa suojaa, jos nainen on tai voi olla raskaana.

Musea ei tule käyttää naisille tai lapsille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen Muse-hoidon aloittamista tulee mahdolliset lääketieteellisistä syistä johtuvat, hoidettavissa olevat erektiohäiriöiden syyt diagnosoida ja hoitaa.

Kivuliaan erektion ilmeneminen on tavallista todennäköisempää, jos potilaalla on siittimen anatominen deformaatio, kuten angulaatio, esinahan ahtauma, paisuvaiskudoksen fibroosi, Peyronien tauti tai plakkeja.

Musen huolimaton laittaminen voi aiheuttaa virtsaputken hiertymiä ja lievää verenvuotoa. Jos potilaalla on jokin veren välityksellä tarttuva sairaus, tämä saattaa suurentaa kumppanin tartuntariskiä.

Verenvuototautia sairastavilla tai antikoagulanttihoitoa saavilla potilailla on suurempi riski verenvuotoon virtsaputkessa.

Musen käytön jälkeen saattaa ilmetä priapismia (yli 6 tuntia kestävä erektio). Priapismin hoidon aloittamista ei pidä pitkittää yli 6 tunnin (ks. kohta 4.9, Yliannostus). Potilasta tulee neuvoa ottamaan heti yhteyttä valmisteen

määränneeseen lääkäriin, tai jos tämä ei ole tavoitettavissa, hakeutumaan heti hoitoon muualle, jos erektio on kestänyt pidempään kuin 4 tuntia. Priapismi pitää hoitaa vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti.

Musella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin priapismia ilmenneen (≥ 6 tuntia kestänyt erektio) satunnaisesti $<0,1$ %:lle ja pitkittynyttä erektiota (4 tai <6 tuntia kestänyt erektio) $0,3$ %:lle potilaista. Riskin minimoimiseksi on valittava pienin tehokas annos. Saattaa olla välttämätöntä pienentää annosta tai keskeyttää hoito, mikäli potilaalle kehittyy priapismi.

Musen käytön jälkeen voi ilmetä siittimen fibroosia, mm. angulaatiota, paisuvaiskudoksen fibroosia, fibroottisia kyhmyjä ja Peyronien tautia. Fibroosin esiintyminen voi lisääntyä käyttöajan pitenemisen myötä. Potilaan säännöllinen seuranta, johon kuuluu siittimen huolellinen tutkiminen, on erittäin suositeltavaa, jotta fibroosin tai Peyronien taudin mahdolliset merkit voidaan havaita. Muse-hoito pitää lopettaa, jos potilaalle kehittyy siittimen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti.

Musen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on ollut ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä tai jos hänellä on epästabili sydän- ja verisuonisairaus.

Musea ei ole tarkoitettu käytettäväksi samanaikaisesti muiden erektiohäiriölääkkeiden kanssa (ks. myös kohta 4.5).

Musen väärinkäytön mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaan esitiedoissa on psyykkisiä sairauksia tai riippuvuuksia.

Sukupuolinen kiihottuneisuus ja yhdyntä voivat johtaa sydän- ja keuhko-oireisiin, jos potilaalla on sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta tai keuhkosairaus. Jos Musea käytävällä potilaalla on jokin tällainen sairaus, varovaisuus on tarpeen sukupuolisen kanssakäymisen yhteydessä.

Potilaalle ja hänen kumppanilleen tulee kertoa, että Muse ei tarjoa mitään suojaa sukupuolitaudeilta. Heitä tulee opastaa suojaavista välineistä, jotka ovat tarpeen sukupuolitautilien, mukaanluettuna HI-virus (HIV = human immunodeficiency virus), leviämisen estämiseksi. Muse ei vaikuta kondomin luotettavuuteen. Musen käyttäminen saattaa lisätä pieniä määriä alprostadiilia siemennesteessä jo luonnostaan olevaan PGE₁:een. Asianmukaista ehkäisyä suositellaan, mikäli nainen on hedelmällisessä iässä.

Musen käytöstä potilailla, joilla on penisimplantti, on raportoitu kirjallisuudessa vain vähän. Mitään johtopäätöksiä tämän yhdistelmän turvallisuudesta tai tehosta ei voida tehdä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systemiset interaktiot ovat epätodennäköisiä, koska alprostadiilin pitoisuudet ääreislaskimokierrossa ovat alhaiset. Erektiota haittaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa silti vaikuttaa Musen vasteeseen. Verentungosta vähentävät ja ruokahalua hillitsevät lääkkeet saattavat heikentää Musen tehoa. Verenvuototautia sairastavilla tai antikoagulanttihoitoa saavilla potilailla on suurempi riski virtsaputken verenvuotoon.

Vaikutuksia alprostadiilin yhtäaikaista käytöstä muiden erektiolääkkeiden (esim. sildenafili) tai muiden erektiota aiheuttavien lääkkeiden (esim. papaveriini) kanssa ei ole tutkittu. Mitään johtopäätöksiä tämän yhdistelmän turvallisuudesta tai tehosta ei tästä johtuen voida tehdä.

Symptomimeetit saattavat heikentää alprostadiilin vaikutusta. Alprostadiili saattaa voimistaa verenpainelääkkeiden, antikoagulanttien ja verihiihtaleiden aggregaation estäjien vaikutuksia.

Musen ja vasoaktiivisten lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tietoja. On mahdollista, että tällainen yhdistelmä voi lisätä hypotensiivisten oireiden riskiä. Tämä vaikutus voi olla yleisempää iäkkäillä potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Musen käyttö saattaa lisätä pieniä määriä alprostadiilia siemennesteessä jo luonnostaan olevaan PGE₁:een. Kondomia tulee siksi käyttää yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa emättimen ärsytyksen ja mahdollisten sikiövaikutusten välttämiseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn

Potilaita tulee kehottaa välttämään autolla ajoa tai tarkkuutta vaativia toimia, joissa Musen käytöstä mahdollisesti johtuvat hypotensio ja pyöritys voivat haitata näiden toimien suorittamista. Hypotensio ja/tai pyöritys esiintyvät tavallisesti annoksen sovittamisen yhteydessä ja tunnin sisällä lääkkeen annosta.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitettu Muse-hoidon yhteydessä esiintynyt haittavaikutus oli siittimen kipu. Useimmissa tapauksissa kivun arvioitiin olleen lievää tai keskivaikeaa.

Kaiken kaikkiaan 3%:lla kliinisten tutkimusten potilaista raportoitiin siittimen fibroosia mm. angulaatiota, fibroottisia kyhmyjä ja Peyronien tautia.

Alla olevassa taulukossa esitetään Musen hoidossa esiin tulleet haittavaikutukset. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kohde	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Vilustuminen
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, huimaus
	Melko harvinainen	Pyörtäminen, presynkoope, hypestesia, hyperestesia
Verisuonisto	Yleinen	Oireita aiheuttava verenpaineen lasku, mustelma
	Melko harvinainen	Laskimosairaus, ääreisverenkiertosairus, vasodilataatio
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Säärilaskimoiden turvotus, punoitus, liukahikoilu, ihottuma, kutina, kivespussien punoitus
	Hyvin harvinainen	Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasspasmit
	Melko harvinainen	Kipu jaloissa
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Polttava tunne virtsaputkessa
	Yleinen	Vähäinen verenvuoto virtsaputkessa
	Melko harvinainen	Dysuria, pollakisuria, virtsaamispakko, virtsaputken verenvuoto
	Harvinainen	Virtsatieinfektio
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen	Kipu siittimessä
	Yleinen	Lisääntynyt erektio, Peyronien tauti, peniksen toimintahäiriö, polttava tunne/kutina emättimessä (kumppanin)
	Melko harvinainen	Kipu välilihassa, erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, terskatulehdus, kivulias erektio, esinahan ahtaus, priapismi, kivesten kipu, kivespussien sairaustilat, kivespussien punoitus, kivespussien kipu, spermatoosele, kivespussien turvotus, kivesvaivat, kivesten turvotus, kivesten edeema, kyhmy kiveksessä, lantion alueen kipu
	Harvinainen	Siittimen fibroosi,

Tutkimukset	Melko harvinainen	Verenpaineen lasku, sydämen syketiheyden suureneminen, veren kreatiniiniarvon suureneminen
-------------	-------------------	--

Polttavaa tunnetta/kutinaa emättimessä on raportoitu noin 6 %:lla hoitoa saavien potilaiden kumppaneista. Tämä saattaa johtua myös toistuneista sukupuoliyhdyntöistä tai Musen käytöstä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet:

Musesta ei ole raportoitu yliannostustapauksia.

Oireilevaa verenpaineen laskua, jatkuvaa kipua siittimessä ja harvoissa tapauksissa priapismia saattaa esiintyä alprostadiilin yliannostustapauksissa. Potilaita tulee tarkkailla, kunnes systeemiset ja paikalliset oireet ovat hävinneet.

Hoito:

Potilasta tulee neuvota ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos erektio kestää 4 tuntia tai kauemmin. Seuraavia toimenpiteitä voidaan käyttää:

1. Potilas asetetaan selälleen tai kyljelleen. Jääpussi laitetaan vuorotellen kummankin reiden sisäpinnalle pariiksi minuutiksi (tämä saattaa laukaista laskimon läpän aukenemaan). Jos vastetta ei saada aikaan 10 minuutissa, tulee hoito keskeyttää.
2. Jos yllä oleva hoito on tehotonta ja erektio on kestänyt yli 6 tuntia, on tehtävä siittimen aspiraatio. Aseptista tekniikkaa käyttäen viedään perhosneula (koko 19-21) paisuaiseen ja vedetään 20-50 ml verta ruiskuun. Tämä saattaa vähentää turvotusta siittimessä. Tarvittaessa toimenpide voidaan uusia siittimen toisella puolella.
3. Jos hoito on edelleen tuloksetonta, suositellaan intrakavernaalista injektiota alfa-adrenergisellä lääkkeellä. Vasokonstriktorin intrapeniilinen anto on yleensä kontraindisoitua, mutta ei kuitenkaan priapismin hoidossa. Silti tämän toimenpiteen suorittamisessa on syytä noudattaa varovaisuutta. Verenpainetta ja pulssia tulee jatkuvasti seurata toimenpiteen aikana. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on sepelvaltimotauti, kontrolloimaton verenpainetauti, aivoiskemia tai jotka käyttävät MAO-estäjiä. Jos potilas käyttää MAO-estäjiä, täytyy hoitohenkilökunnan olla varautunut hoitamaan äkillinen verenpaineen kohoamisen aiheuttama kriisi.
4. Valmistetaan 200 mikrog/ml -vahvuinen fenyyliefriiniliuos ja injisoidaan sitä 0,5-1,0 ml joka 5.-10. minuutti. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 20 mikrog/ml -vahvuista adrenaliiniliuosta. Tarvittaessa voidaan näiden toimenpiteiden jälkeen aspiroida verta uudelleen saman perhosneulan kautta. Korkein annos fenyyliefriinia on 1 mg ja adrenaliinia 100 mikrog (5 ml liuosta).
5. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää metaraminolia, mutta silloin pitää muistaa, että fataaleja hypertensiivisiä kriisejä on raportoitu. Jos priapismi ei vielä kukaan häviä, tulee potilas välittömästi siirtää kirurgiseen hoitoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: G04BE01

Alprostadiili on kemiallisesti identtinen prostaglandiini E₁ kanssa. Vaikutuksiin kuuluu paisuvaiskudoksen verisuonien laajentuminen ja valtimoverenkierron lisääntyminen paisuvaiskudoksessa, joita seuraa erektio.

5.2 Farmakokineetiikka

Noin 80 % annetusta alprostadiilista imeytyy virtsaputken limakalvolta 10 minuutissa. Sen puoliintumisaika on alle 10 minuuttia ja ääreislaskimoiden plasman alprostadiilipitoisuudet ovat pienet tai alle määritysrajojen. Alprostadiili metaboloituu nopeasti sekä paikallisesti että keuhkokudoksen kapillaarisuonissa: metaboliitit erittyvät virtsaan (90 % 24 tunnissa) ja ulosteisiin. Alprostadiilin tai sen metaboliittien ei ole todettu kerääntyvän kudoksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla korkeat annokset prostaglandiini E₁ lisäsivät aineen imeytymistä sikiöön, johtuen luultavasti emon stressistä. Korkeilla alprostadiilipitoisuuksilla (400 mikrog/ml) ei ollut vaikutusta miehen sperman liikkuvuuteen tai elinkelpoisuuteen *in vitro*. Kaneissa ei todettu sikiövaurioita tai haitallisia vaikutuksia lisääntymiseen korkeimmalla käytetyllä intravaginaalisella 4 mg:n annoksella.

Suurin osa *in vitro* ja *in vivo* genotoksisuuskokeista, joissa alprostadiilia tutkittiin, antoi negatiivisen tuloksen. Nämä kokeet sisälsivät bakteerisen palautumistestin *Salmonella typhimurium*illa, satunnaisen DNA synteessin rotan maksasoluissa, mutaatiotestin kiinalaisesta hamsterista viljellyn munasolun *hprt* geenissä, alkaalisen huuhtelukokeen, kromatidin puoliskojen vaihtotesti (kaikki *in vitro*) ja micronucleus testi sekä hiirellä että rotalla (*in vivo*). Kahdessa muussa *in vitro* kokeessa - hiirellä suoritettu pitkälle edenneen imukudoskasvaimen mutaatiotesti ja kiinalaisen hamsterin munsolun kromosomin poikkeavuustesti - todettiin alprostadiilin aiheuttavan sekä mahdollisesti että täysin varmuudella kromosomivaurioita. Ottaen huomioon negatiivisten *in vitro* tulosten määrän ja sen että kahdessa *in vivo* kokeessa ei esiintynyt genotoksisuutta, katsotaan että näiden kahden positiivisen *in vitro* testin tulos ei ole biologisesti merkityksellinen.

Kaiken kaikkiaan ei nykyisin käytettävissä oleva tieto voi täysin sulkea pois mahdollisuutta, että alprostadiililla olisi genotoksista vaikutusta ihmiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polyetyleeniglykoli 1450 (PEG 1450)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

6.3 Kesto aika

Muse 125 ja 250 mikrogrammaa virtsatiepuikko: 18 kuukautta

Muse 500 ja 1000 mikrogrammaa virtsatiepuikko: 2 vuotta.

Mikrobiologisista syistä valmiste pitää käyttää välittömästi foliopussin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytetään 2 °C – 8 °C (jääkaapissa). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Potilas voi säilyttää avaamattomia foliopusseja ulkona jääkaapista huoneenlämmössä alle 30 °C korkeintaan 2 viikkoa ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

1, 2, 3, 6 tai 10 kpl foliopussiin yksittäispakattuja lääkkeitä ja asettimesta koostuvia laitteita.

Pussit ovat alumiinifolio/laminaattia. Asettimet on valmistettu säteilyn kestävästä lääkinnälliseen käyttöön tarkoitettua polypropyleenistä.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Muse 125 mikrogrammaa virtsatiepuikko: 13799
Muse 250 mikrogrammaa virtsatiepuikko: 13800
Muse 500 mikrogrammaa virtsatiepuikko: 13801
Muse 1000 mikrogrammaa virtsatiepuikko: 13802

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.10.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Muse 125 mikrogram uretralstift
Muse 250 mikrogram uretralstift
Muse 500 mikrogram uretralstift
Muse 1000 mikrogram uretralstift

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

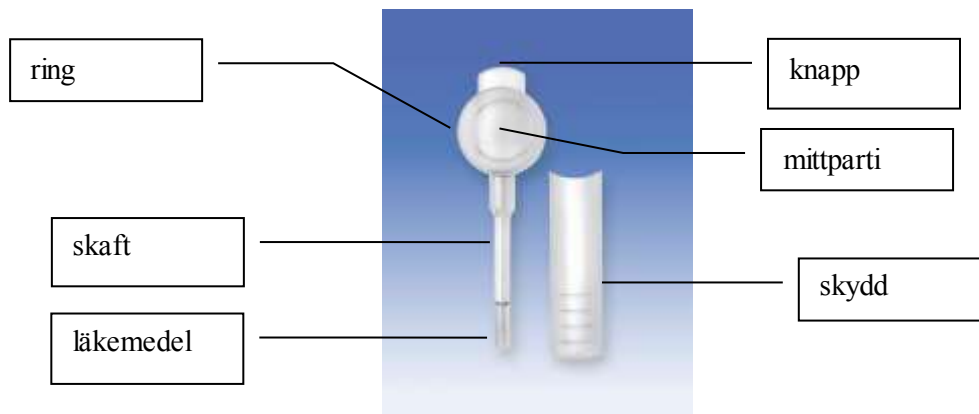
Muse 125 mikrogram uretralstift: Ett uretralstift innehåller 125 mikrogram alprostadil.
Muse 250 mikrogram uretralstift: Ett uretralstift innehåller 250 mikrogram alprostadil.
Muse 500 mikrogram uretralstift: Ett uretralstift innehåller 500 mikrogram alprostadil.
Muse 1000 mikrogram uretralstift: Ett uretralstift innehåller 1 000 mikrogram alprostadil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Uretralstift.

Muse är ett sterilt uretralstift i engångsapplikator för tillförsel av alprostadil till mannens uretra. Alprostadil är blandat med polyetylenglykol och utformat som ett stift (1,4 mm i diameter, längd 3 mm eller 6 mm). Uretralstiftet är placerat i spetsen av applikatorn, som är tillverkad av polypropylen.



4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

I första hand behandling av organisk erektil dysfunktion.
I kombination med andra tester vid utredning och vård av erektil dysfunktion.

Muse är avsedd för vuxna i minst 18 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

1. Behandling av erektil dysfunktion

Behandlingsstart: Läkaren ska instruera varje patient att använda Muse korrekt. Rekommenderad initialdos är 500 mikrogram. Dosen kan ökas gradvis (till 1 000 mikrogram) eller sänkas (till 250 eller 125 mikrogram) under en läkares överinseende tills tillfredställande kliniskt terapivar uppnås. Efter att det konstaterats att patienten är väl förtrogen med handhavandet av läkemedlet kan den valda dosen ordinerats för användning i hemmet.

Det är viktigt att patienten urinerar före administreringen av läkemedlet. En fuktig uretra underlättar administreringen av Muse och är väsentlig för upplösning av läkemedlet.

Administrering av Muse: Ta av applikatorskyddet, dra upp penis till sin fulla längd och för in applikatorn i urinröret. Tryck ner applikatorknappen, varvid läkemedlet lämnar applikatorn, och dra upp applikatorn ur urinröret (att försiktigt skaka om applikatorn innan den avlägsnas garanterar att läkemedlet lämnar applikatorn). Rulla penis mellan händerna i minst 10 sekunder för att säkerställa att läkemedlet sprids på urinrörsväggarna i tillräcklig omfattning. Om sveda uppstår kan det vara lämpligt att fortsätta rulla penis i ytterligare 30–60 sekunder eller tills svedan avtar. Erektion uppstår inom 5–10 minuter och håller i sig i uppskattningsvis 30–60 minuter. Efter applicering av Muse är det viktigt att sitta, eller ännu hellre stå och gå i ca 10 minuter i väntan på erektion. För mer detaljerad information: Se avsnitt 6.6 ”Bruks- och hanteringsanvisningar” samt bipacksedel. Regelbunden kontroll av effekt och säkerhet rekommenderas för att följa upp användningen hemma.

Maximalt två doser under en period om 24 timmar rekommenderas, och under 7 dagar rekommenderas maximalt 7 doser. Den läkarordinerade dosen ska inte överskridas.

2. I kombination med andra tester vid utredning och vård av erektil dysfunktion.

Muse kan användas vid utvärdering av penil kärlfunktion med användning av Doppler duplexsonografi. Det har visats att 500 mikrogram av Muse har samma effekt på penil artärdilatation och systoliskt toppflöde som 10 mikrogram intrakavernöst tillfört alprostadil. Patienten kan skrivas ut först när erektionen har avklingat.

Äldre: Ingen dosjustering krävs.

4.3 Kontraindikationer

Muse är kontraindicerat till följande patienter:

- patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen alprostadil eller mot något hjälpämne
- patienter som har en anatomisk deformation av penis såsom stenosis av uretra, svår hypospadi, svår krökning, balanit, akut eller kronisk uretrit, angulering, kavernös fibros eller Peyronies sjukdom
- patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism, såsom sicklecellsanemi eller anlag för detta, trombocytemi, polycytemi, multipelt myelom eller leukemi, benägenhet för ventrombos eller som tidigare upplevt återkommande priapism.
- patienter för vilka sexuell aktivitet ej är att rekommendera eller är kontraindicerat, såsom för män med instabilt kardiovaskulärt eller cerebrovaskulärt tillstånd.

Muse ska inte användas utan kondom om den kvinnliga partnern är eller kan vara gravid.

Muse ska inte användas av kvinnor eller barn.

4.4 Varningar och försiktighet

Före inledande av behandling med Muse ska behandlingsbara, medicinska orsaker till den erektila dysfunktionen uteslutas med hjälp av lämpliga diagnostiska metoder.

Patienter med anatomisk deformation av penis såsom angulering, förhudsförträngning, kavernös fibros, Peyronies sjukdom eller plack är mer benägna att få smärtsamma erektioner.

Felaktigt införande av Muse kan orsaka ytlig slemhinneskada i uretra och mindre uretral blödning. Hos patienter infekterade med en blodburen sjukdom kan detta öka risken för överföring av en sådan sjukdom till partnern. För patienter som använder antikoagulantia eller har en blödningssjukdom kan en ökad risk för uretral blödning föreligga.

Priapism (erektion som varar längre än sex timmar) kan inträffa efter administrering av Muse. Behandling av priapism ska inte fördröjas mer än sex timmar (se avsnitt 4.9, Överdoser). Patienter ska instrueras att omedelbart kontakta ordinerande läkare, eller om läkaren inte kan nås, söka omedelbar medicinsk vård på annat håll om erektionen varar mer än fyra timmar. Behandling av priapism ska ske enligt etablerad medicinsk praxis.

I kliniska studier av Muse rapporterades priapism (rigid erektion ≥ 6 timmar) och förlängd erektion (rigid erektion > 4 timmar, men < 6 timmar) i låg frekvens (hos 0,1 % respektive 0,3 % av patienterna). För att minimera risken för priapism ska lägsta effektiva dos väljas. Om patienten drabbas av priapism kan det vara nödvändigt att minska dosen eller avbryta behandlingen.

Penil fibros, bland annat angulering, kavernös fibros, fibrösa knutor och Peyronies sjukdom kan inträffa efter administrering av Muse. Förekomsten av fibros kan öka med ökad användningstid. Regelbunden uppföljning av patienter med noggrann undersökning av penis rekommenderas för att säkerställa att eventuella tecken på penil fibros eller Peyronies sjukdom upptäcks. Behandling med Muse ska avbrytas till patienter som utvecklar penil angulering, kavernös fibros eller Peyronies sjukdom.

Muse ska användas med försiktighet till patienter som har haft transitoriska ischemiska attacker eller patienter med instabil kardiovaskulär sjukdom.

Muse är inte avsett att ges samtidigt med andra läkemedel för behandling av erektil dysfunktion (se avsnitt 4.5).

Risken för missbruk av Muse ska tas i beaktande för patienter med tidigare psykisk sjukdom eller missbruksproblem.

Sexuell stimulering och samlag kan leda till hjärt- och lungbesvär hos patienter med kranskärslsjukdom, hjärtsvikt eller lungsjukdom. Dessa patienter ska, under behandling med Muse, iaktta försiktighet i samband med sexuell aktivitet.

Patienten och patientens partner ska informeras om att Muse inte ger något skydd mot könssjukdomar. Patienten och patientens partner ska instrueras i skydd mot spridning av könssjukdomar inklusive HI-virus (HIV = human immunodeficiency virus). Muse påverkar inte kondomtillförlitlighet. Muse kan tillföra en liten mängd alprostadil till det naturliga PGE₁ som redan finns i semen. Adekvat användning av preventivmedel rekommenderas när partnern är en kvinna i fertil ålder.

Det finns få rön i litteraturen om användning av Muse hos patienter med penila implantat. Det går inte att dra några slutsatser om säkerheten eller effekten av denna kombination.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Systemiska interaktioner är osannolika på grund av de låga alprostadil-nivåerna i perifer vascirkulation. Samtidig användning av läkemedel som har en negativ påverkan på erektion kan ändå påverka terapivaret till Muse. Läkemedel som minskar kognition och aptithämmare kan resultera i minskad effekt av Muse. För patienter som lider av blödarsjuka eller använder antikoagulantia kan en ökad risk för uretral blödning föreligga.

Inga interaktionsstudier har gjorts för alprostadil i kombination med andra erektionsläkemedel (t.ex. sildenafil) eller andra läkemedel som inducerar erektion (t.ex. papaverin). Det går inte att dra några slutsatser om säkerheten eller effekten av denna kombination.

Sympatomimetika kan minska effekten av alprostadil. Alprostadil kan förhöja effekten av antihypertensiva, antikoagulantia och hämmare av trombocytaggregation.

Det finns begränsat med information om samtidig användning av Muse och vasoaktiva läkemedel. Det är möjligt att sådan kombination kan medföra en ökad risk för hypotension. Denna effekt kan vara vanligare hos äldre.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Muse kan tillföra en liten mängd alprostadil till det naturliga PGE₁ som redan finns i semen. Kondom ska därför användas i samlag med en gravid kvinna för att undvika slidirritation och eventuell påverkan på fostret.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienten ska uppmanas undvika bilkörning eller verksamheter som kräver skärpt uppmärksamhet, då hypotension och svindel som eventuellt orsakas av användningen av Muse kan störa utförandet av dessa verksamheter.

Hypotension och/eller svindel uppträder vanligtvis under insättandet av behandlingen och inom en timme efter administrering av läkemedlet.

4.8 Biverkningar

Vanligast förekommande biverkning i samband med behandling med Muse är smärta i penis. I de flesta fall upplevdes smärtan som mild eller måttlig.

Sammanlagt 3 % av patienterna i kliniska studier rapporterades uppvisa penil fibros, bl.a. angulering, kavernös fibros och Peyronies sjukdom.

Biverkningar som rapporterats under behandling med Muse presenteras i tabellen nedan. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Förkylning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Mindre vanliga	Svimning, presynkope, hypoestesi, hyperestesi
Blodkärl	Vanliga	Symptomatisk hypotension, hematom
	Mindre vanliga	Vensjukdom, perifer vaskulär sjukdom, vasodilatation
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Svullnad av vener i benen, erytem, hyperhidros, hudutslag, pruritus, erytem i skrotum
	Mycket sällsynta	Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelspasmer
	Mindre vanliga	Värk i benen
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Sveda i uretra
	Vanliga	Mindre blödning i uretra
	Mindre vanliga	Dysuri, pollakiuri, urinträngning, blödning från urinröret
	Sällsynta	Urinvägsinfektion
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Penil värk
	Vanliga	Förlängd erektion, Peyronies sjukdom, penil dysfunktion, vaginal sveda/klåda (hos partner)
	Mindre vanliga	Värk i bäckenbotten, erektil dysfunktion, ejakulationsstörningar, balanitis, smärtsam erektion, förhudsförträngning, priapism, testikelsmärta, sjukdomstillstånd i skrotum, rodnad av skrotum, smärta i skrotum, spermatocele, svullnad i skrotum, testikelbesvär, testikelsvullnad, testikelödem, knöl i testikel, bäckensmärta
	Sällsynta	Penil fibros
Undersökningar	Mindre vanliga	Blodtrycksfall, pulsökning, ökat blodkreatinin

Vaginal sveda/klåda rapporterades av ca 6 % av partner till patienter under aktiv behandling. Detta kan bero på återupptagande av coitus eller på behandling med Muse.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symptom:

Behandlingskrävande överdosering har inte rapporterats för Muse.

Överdoser av alprostadil kan medföra symptomatisk hypotension, ihållande penissmärta och i sällsynta fall kan priapism uppträda. Patienterna ska övervakas tills systemiska eller lokala symptom försvunnit.

Behandling:

Vid långvarig erektion som varar i fyra timmar eller längre ska patienten rådas att söka läkarvård. Följande åtgärder kan vidtas:

1. Låt patienten ligga på rygg eller på sidan. Applicera ett isomslag på insidan av övre låret under ett par minuter. Växla mellan höger och vänster lår (detta kan orsaka reflexöppnande av venklaffarna). Om ingen reaktion ses efter 10 minuter ska behandlingen avbrytas.
2. Om ovan nämnda behandling är verkningslös, och en stel erektion har varat mer än 6 timmar, ska aspiration från penis genomföras. Med aseptisk teknik införs en 19–21 gauge ”butterfly”-nål i corpus cavernosum, och 20–50 ml blod aspireras. Detta kan reducera svullnaden i penis. Vid behov kan proceduren upprepas på penis motsatta sida.
3. Om ingen effekt uppnås med ovanstående metoder, rekommenderas intrakavernös injektion av α -adrenergikum. Intrapenil tillförsel av vasokonstriktor är normalt sett kontraindicerat, dock ej vid behandling av priapism. Det uppmanas dock till försiktighet vid denna åtgärd. Blodtryck och puls ska kontinuerligt övervakas under åtgärden. Särskild försiktighet krävs hos patienter med kranskärslsjukdom, okontrollerad hypertension, cerebral ischemi och hos patienter som tar monoaminoxidashämmare. Om patienten använder monoaminoxidashämmare ska vårdpersonalen ha beredskap för hantering av en akut hypertensiv kris.
4. En 200 mcg/ml lösning av fenylefrin bereds, och 0,5 till 1,0 ml av denna injiceras med 5–10 minuters intervall. Alternativt används en 20 mcg/ml lösning av adrenalin. Vid behov kan detta följas av ytterligare aspiration av blod genom samma ”butterfly”-nål. Den maximala dosen av fenylefrin är 1 mg, och av adrenalin 100 mcg (5 ml lösning).
5. Som ett alternativ kan metaraminol användas, men det ska noteras att hypertensiva kriser med dödlig utgång har rapporterats. Om de vidtagna åtgärderna fortfarande inte häver priapismen, ska patienten omedelbart remitteras till operation.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp, ATC-kod: G04BE01

Alprostadil är kemiskt identiskt med prostaglandin E_1 . Dess effekter innefattar vasodilatation av blodkärl i den erektila vävnaden i corpora cavernosa och en ökning av det arteriella blodflödet i dessa, vilket framkallar styvhet i penis.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ungefär 80 % av mängden alprostadil absorberas genom uretramucosan inom 10 minuter. Halveringstiden är mindre än 10 minuter och de perifera venplasma-koncentrationerna av alprostadil är låga eller ej mätbara. Alprostadil metaboliseras snabbt både lokalt och i den pulmonella kapillärbädden: metaboliter utsöndras i urinen (90 % inom 24 timmar) och i feces. Det finns inga belägg för att alprostadil eller dess metaboliter lagras i vävnader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttor medförde höga doser av prostaglandin E₁ absorptionen hos foster, sannolikt då honan var stressad. Höga halter av alprostadil (400 mcg/ml) hade ingen effekt på motilitet eller livsduglighet hos manliga spermier *in vitro*. Intravaginal administrering av en högsta dos på 4 mg till kaniner medförde inga skador på fostret eller skadliga effekter på reproduktionsprocessen.

De flesta alprostadilstudierna av gentoxicitet *in vitro* och *in vivo* har visat negativa resultat. I dessa studier ingick test av bakteriell återställning med *Salmonella typhimurium*, slumpmässig DNA-syntes i leverceller från råttor, mutationstest av *hprt*-genen i odlad äggcell från kinesisk hamster, alkalisk tvättning, kromatidbyte (samtliga *in vitro*) och micronucleustest på såväl möss som råttor (*in vivo*). I två andra *in vitro*-test - mutationstest av långt framskriden lymfatisk tumör på möss och test av kromosomavvikelse i äggcell från kinesisk hamster - konstaterades alprostadil både möjligen och med full säkerhet medföra kromosomskador. Med hänsyn till antalet negativa resultat *in vitro* och bristen på gentoxicitet i två test *in vivo* anses det positiva resultatet från dessa två test *in vitro* sakna biologisk betydelse.

Tillgängliga data är sammantaget otillräckliga för att helt utesluta gentoxisk påverkan på människan av alprostadil.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polyetylenglykol 1450 (PEG 1450)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Muse 125 och 250 mikrogram uretralstift: 18 månader

Muse 500 och 1000 mikrogram uretralstift: 2 år.

Används omedelbart sedan foliepåsen öppnats av mikrobiologiska skäl.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid 2 °C – 8 °C (i kylskåp). Förvaras i originalförpackning. Patienten kan förvara oöppnade påsar utanför kylskåp i rumstemperatur under 30 °C i upp till 2 veckor.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1, 2, 3, 6 eller 10 st. enskilt förpackade enheter med läkemedel och applikator i foliepåse.

Påsarna är tillverkade av aluminiumfolie/laminat. Applikatorerna består av strålbeständig polypropylen för medicinskt bruk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meda Oy

Vaisalavägen 4
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Muse 125 mikrogram uretralstift: 13799
Muse 250 mikrogram uretralstift: 13800
Muse 500 mikrogram uretralstift: 13801
Muse 1000 mikrogram uretralstift: 13802

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.12.1998
Datum för den senaste förnyelsen: 10.10.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.11.2020