

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MUSE 250 mikrogrammi uretraalpulk
MUSE 500 mikrogrammi uretraalpulk
MUSE 1000 mikrogrammi uretraalpulk

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

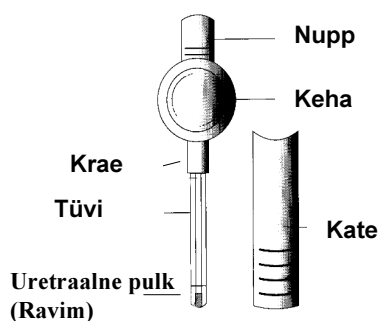
Üks uretraalpulk sisaldab 250 mikrogrammi, 500 mikrogrammi või 1000 mikrogrammi alprostadiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Uretraalpulk.

MUSE on steriilne, ühekordselt kasutatav transuretraalne süsteem alprostadiili manustamiseks mehe uretrasse. Alprostadiil on suspendeeritud makrogooliga ja moodustatud uretraalpulk (diameetriga 1,4 mm ja pikkusega 3 mm või 6 mm), mis asuvad polüpropüleenist aplikaatori tipus.



4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi ja diagnoosimine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kasutamine täiskasvanutel

Erektsioonihäirete ravi

Ravi algus: meditsiinitöötaja peab juhendama patsienti MUSE korrektselt kasutama. Soovituslik algannus on 250 mikrogrammi. Annust suurendatakse astmeliselt (esmal 500 mikrogrammini, siis 1000 mikrogrammini) meditsiinilise järelevalve tingimustes, kuni patsient on saavutanud rahuldava tulemuse. Pärast patsiendi kompetentsuse ja oskuste hindamist selleks protseduuriks, võib valitud annuse talle koduseks kasutamiseks välja kirjutada.

On oluline, et patsient enne MUSE manustamist urineeriks, sest niiske ureetra lihtsustab ravimi paigaldamist ja toimeaine lahustub kergemini. Enne MUSE manustamist tuleb eemaldada aplikaatori kate, tõmmata peenis kogu pikkuses ette ja üles ning sisestada aplikaator uretrasse. Vajutada aplikaatori otsas olevale nupule, mille tulemusel vabaneb ravim uretrasse. Eemaldada aplikaator

ureetras (enne eemaldamist tuleks aplikaatorit kergelt raputada, et kindlustada kogu ravimikoguse eraldumine aplikaatorist). Rullida peenist käte vahel vähemalt 10 sekundi jooksul, et tagada ravimi ühtlane jaotumine ureetras. Juhul, kui patsient tunneb kipitustunnet, võib peenist rullida veel 30...60 sekundi jooksul või kuni kipituse kadumiseni. Ereksioon tekib 5...10 minuti jooksul pärast ravimi manustamist ja kestab 30...60 minutit. Pärast MUSE manustamist võib istuda, eelistatavalt aga seista või kõndida 10 minuti vältel kuni ereksiooni tekkimiseni.

Detailsem informatsioon on antud pakendi infolehes. Koduse ravi ajal on vajalik patsienti perioodiliselt kontrollida ravi efektiivsuse ja ohutuse suhtes.

Rohkem kui 2 annust ei tohi 24 tunni jooksul kasutada ja mitte rohkem kui 7 annust 7 päevase perioodi jooksul. Välja kirjutatud annust ületada ei tohi.

Lisa teistele testidele ereksioonihäirete diagnoosimisel ja ohjamisel

Preparaati kasutatakse abivahendina peenise vaskulaarse funktsiooni hindamisel dupleks-Doppler ultraheliuuringul. On leitud, et 500 µg MUSE toime peenise arteriaalsele dilatatsioonile ja maksimaalsele süstoolsele kiirusele on võrreldav 10 µg alprostadiili süstimisega intrakavernoosselt. Patsiendi haiglast lahkumise hetkeks peab ereksioon olema möödunud.

Kasutamine eakatel

MUSE manustamisel eakatele patsientidele ei ole vaja annust muuta.

4.3 Vastunäidustused

MUSE on vastunäidustatud järgmistele patsientidele:

- Patsientidele, kellel on teada ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Patsientidele, kellel esineb peenise anotoomiline deformatsioon nagu näiteks ureetra ahenemine, raskekujuline hüpospaadia või raske kurvatuur, balaniit, äge või krooniline uretriit, kaardumine, kavernoosfibroos või Peyronie tõbi.
- Patsientidele, kellel on eelsoodumusi priapismi tekkeks nagu näiteks sirprakuline aneemia, trombotsüteemia, polütsüteemia, müeloom või leukeemia, kalduvus veenitromboosi tekkeks või varem esinenud priapism.
- Patsientidele, kellele seksuaalne aktiivsus on ebasoovitav, nagu ebastabiilse kardiovaskulaarse või tserebrovaskulaarse seisundiga mehed.

MUSEd ei tohi kasutada, kui naispartner on või võib olla rase ning kondoomi ei kasutata.

MUSE on vastunäidustatud naistele ja lastele.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist MUSEga tuleb diagnoosida ning välja ravida olemasolevad ravitavad ereksioonihäired.

Valulik ereksioon esineb suurema tõenäosusega patsientidel, kes kannatavad peenise anotoomilise deformatsiooni käes nagu näiteks angulatsioon, fimooos, kavernoosfibroos, Peyronie tõbi või naastud.

MUSE ebaõigel paigaldamisel võib tekkida ureetra abrasioon ning vähene uretraalne verejooks. Patsientide puhul, kellel on verega edasikanduv haigus võib see suurendada haiguse edasikandumisriski partnerile.

Antikoagulante kasutavatel patsientidel või hüübimishäirete esinemise korral suureneb uretraalse verejooksu risk.

MUSE manustamise järgselt võib ilmneda priapism (erektsioon kestvusega üle kuue tunni) . Priapismi ravi ei tohiks edasi lükata rohkem kui 6 tundi (vt lõiku 4.9). Informeeri patsiente, et koheselt tuleb teavitada raviarsti, kui see pole võimalik, otsida viivitamatult meditsiinilist abi erektsiooni puhul, mis on kestnud kauem kui 4 tundi. Priapismi ravi peaks toimumaa vastavalt kehtestatud meditsiinipraktikale.

MUSE kliiniliste uuringute käigus ilmnis priapismi (rigiidne erektsioon kestusega ≥ 6 tundi) ja prolongeeritud erektsiooni (rigiidne erektsioon kestusega 4...6 tundi) vastavalt <0,1%-l ja 0,3%-l patsientidest. Et vähendada riski, valige väikseim efektiivne annus. Priapismi tekkimisel võib osutada vajalikuks annuse vähendamine või ravi lõpetamine.

Peenise fibroosi, sealhulgas angulatsiooni, kavernoosfibroosi, fibrootilisi sõlmi ja Peyronie tõbe võib esineda pärast MUSE manustamist. Mida pikem kasutusaeg, seda suurem tõenäosus fibroosi tekkeks. Regulaarne patsientide järelkontroll ning hoolikas peenise läbivaatus on tugevalt soovituslik, et avastada peenise fibroosi või Peyronie tõbe märke. Ravi MUSE'ga tuleks lõpetada patsientidel, kellel areneb peenise angulatsioon, kavernoosfibroos või Peyronie tõbi.

MUSE't tuleks kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on esinenud transitoorseid isheemilisi atakke või kellel on ebastabiilseid südame-veresoonkonna häireid.

MUSE ei ole mõeldud kooskasutamiseks mõne teise erektsioonihäirete raviks kasutatava ainega (vt lõiku 4.5).

MUSE potentsiaalset kuritarvitamist tuleks arvesse võtta patsientide puhul, kellel on esinenud psühhiaatrilisi häireid või sõltuvust.

Seksuaalne stimulatsioon ning vahekord võivad viia kardiaalsete või pulmonaalsete haigusjuhtudeni patsientide puhul, kellel on südame isheemiatõbi, südamepuudulikkus või kopsuhaigus. Need patsiendid peaksid MUSE kasutamisel suhtuma seksuaalsetesse tegevustesse ettevaatusega.

Patsientidele ja nende partneritele tuleb selgitada, et MUSE ei kaitse suguhaiguste eest. Nõu tuleb anda kaitsevahendite kasutamise osas, mis on oluline suguhaiguste sealhulgas inimese immundefitsiidi viiruse (HIV) leviku takistamisel. MUSE kasutamine ei mõjuta kondoomi kvaliteeti, MUSE kasutamise ajal on võimalik kondoomi kasutada. Kuna MUSE toimel võib väike kogus alprostadiili liituda spermas leiduva PgE₁-ga, on fertiilses eas partneril soovitatav kasutada sobivat kontratseptsiooni meetodit.

MUSE toime kohta peenise implantaadiga patsientidel on kirjanduses üksikuid viiteid. Mingeid kokkuvõtvaid järeldusi ohutuse ja efektiivsuse kohta selles kombinatsioonis siiski teha ei saa.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alprostadiili madala kontsentratsiooni tõttu perifeerses vereringes ei ole süsteemsete koostoimete teke tõenäoline. Teised erektsiooni teket mõjutavad ravimid võivad muuta MUSE toimet. MUSE toime võib nõrgeneda dekongestantide ja söögiisu pärssivate ravimite toimel. Antikoagulantide manustamisel on suurenenud uretraalse verejooksu oht.

Koosmõjusid alprostadiili ning teiste erektsioonihäirete ravimitega (nt sildenafil) või ravimitega, mis põhjustavad erektsiooni (nt papaveriin) ei ole uuritud. Mingeid kokkuvõtvaid järeldusi ohutuse ja efektiivsuse kohta nende kombinatsioonide puhul teha ei saa.

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada alprostadiili efekti. Alprostadiil võib suurendada antihüpertensiivsete ravimite, vasodilatatiivsete ravimite, antikoagulantide ning vereliistakute agregatsiooni inhibiitorite efekti.

Puuduvad adekvaatsed andmed MUSE ja vasoaktiivsete ainete kooskasutamise kohta. On olemas võimalus, et selline kombinatsioon võib suurendada riski hüpertensiivsete sümptomite tekkeks, efekt võib sagedamini esineda vanematel patsientidel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

MUSE toimel võib väike kogus alprostadiili liituda spermas juba leiduva PgE₁-ga. Partneri raseduse korral tuleks seetõttu seksuaalvahekorra vältel kasutada kondoombarjääri, et vältida vaginaalset ärritust ja kaitsta loodet mistahes riski eest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada, et nad väldiksid tegevusi, nagu autojuhtimine või muud ohtlikud tegevused, mille käigus võivad tekkida vigastused, kui kõrgvererõhk või minestamine peaks ilmne MUSE kasutamise järgselt. Patsientidel, kellel on esinenud kõrget vererõhku ja/või minestamist, tekkisid episoodid tavaliselt esmase tiitrimise ajal ning ühe tunni vältel ravimi manustamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemalt teatatud kõrvaltoime pärast ravi MUSE'ga oli valu peenises. Enamikel juhtudel hinnati valu kergeks või mõõdukaks.

Peenise fibroosi kaasa arvatud angulatsioonid fibrootilisi sõlmi ja Peyronie tõbe esines 3% kliinilises uuringus osalenud patsientidest.

MUSE kasutamisega seoses teatatud kõrvaltoimed on toodud alljärgnevas tabelis.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Külmetussümptomid
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, uimasus
	Aeg-ajalt	Minestus, presünkoop, hüpesteesia, hüpersteesia
Vaskulaarsed häired	Sage	Sümptomaatiline hüpotensioon, hematoom
	Aeg-ajalt	Probleemid veenidega, perifeersete veresoonte haigused, vasodilatatsioon
Seedetrakti häired	<u>Aeg-ajalt</u>	Iiveldus
Naha ning subkutaansed häired	Aeg-ajalt	Jalaveenide turse, erüteem, liighigistamine, lööve, sügelus, munandikoti erüteem

	Väga harv	Urtikaaria
Lihas-, sekeleti ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasspasmid
	Aeg-ajalt	Jalavalu
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Põletustunne kuseteedes
	Sage	Vähene uretraalverejooks
	Aeg-ajalt	Düsuuria, pollakisuuria, kusepakitsus, kusiti verejooks
	Harv	Kuseteede põletik
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme	Väga sage	Valu peenises
	Sage	Pikenenud erektsioon, Peyronie tõbi, peenis häire , põletustunne / sügelus tupes (partneril)
	Aeg-ajalt	Valu lahkliha piirkonnas, Peyronie tõbi, erektsioonihäired, ejakulatsiooni häired, balaniit, valulik erektsioon, fimosis, munandikoti häire, munandikoti erüteem, munandikoti valu, <i>spermatocele</i> , skrootumi turse, munandite häired, munandite paistetus, munandite turse, vaagna valu
	Harv	Peenise fibroos
Uuringud	Aeg-ajalt	Vererõhu langus, südame löögisageduse tõus, vere kreatiniinisalduse suurenemine

Naispartneritest 6%-l on esinenud vaginaalset kipitustunnet ja sügelust. See võib olla põhjustatud vahekorra endast või MUSE kasutamisest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest MUSEga ei ole teatatud.

Alprostadiili üleannustamisel on esinenud sümptomaatilist hüpotensiooni, püsivat valu peenises ja harva priapismi. Süsteemsete või lokaalsete sümptomite esinemisel tuleb patsienti hoida jälgimisel kuni sümptomite kadumiseni.

Patsiendil tuleb soovitada arstiga ühendust võtta, kui erektsioon kestab üle 4 tunni. Meditsiinilise abi saabumiseni tuleb võtta tarvitusele järgmised abinõud:

- patsient peab lamama selili või külili ning asetama jääkoti 2 minutiks vaheldumisi kummagi reie ülaosa siseküljele. Selle tulemusel võivad veeniklapid reflektorselt avaneda. Protseduur tuleb lõpetada, kui 10 minuti jooksul efekti ei saavutata
- kui see ravi on edutu ja rigiidne erektsioon on kestnud juba üle 6 tunni, tuleb teha peenise aspiratsioon. Kasutades aseptilist tehnikat, viiakse libliknõel mõõduga 19-21 corpus carvenous'esse ja aspireeritakse 20...50 ml verd. See võib peenist lõõgastada. Vajadusel võib protseduuri korrata peenise teisel küljel.
- kui ikka edu ei saavutata, on soovitatav süstida intrakavernoosselt α -adrenomimeetikume. Kuigi tavaline vastunäidustus vasokonstriktorite peenisesiseseks manustamiseks ei kehti priapismi ravi korral, on vajalik ettevaatus. Kogu protseduuri ajal on vaja jälgida vererõhku ja pulsi sagedust. Erilist tähelepanu vajavad koronaarhaigustega, kontrollimatu hüpertensiooniga, ajuisheemiaga patsiendi ja MAOId kasutavad patsiendid. Sellistel juhtudel peab käepärast olema hüpertensiivse kriisi lahendamiseks esmaabi vahendid.
- valmistatakse fenüülefriini lahus kontsentratsiooniga 200 mikrogrammi/ml, ning iga 5...10 minuti järel süstitakse 0,5...1,0 ml lahust. Võib kasutada ka adrenaliini lahust kontsentratsiooniga 20 mikrogrammi/ml. Vajadusel võib selle järgneda vere aspiratsioon läbi sellesama libliknõela. Fenüülefriini maksimaalne annus on 1 mg või adrenaliinil 100 mikrogrammi (5 ml lahust).

Mõnikord on asenduseks kasutatud metaraminooli, kuid tuleb märkida, et sellega seoses on teatatud fataalsetest hüpertensiivsetest kriisidest. Kui ka need meetmed ei lahenda priapismi, tuleb viivitamatult alustada operatiivse vahelesegamisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

ATC-kood: G04B E01 (erektsioonihäirete ravim).

Alprostadiil on keemiliselt identne prostaglandiin E₁-ga. Viimase toimete hulka kuulub kavernooskeha erektilsete kudede veresoonte dilatatsioon ning kavernoosse arteriaalse verevoolu suurendamine, mille tulemusel tekib erektsioon.

5.2 Farmakokineetilised omadused

80% MUSE abil manustatud alprostadiilist imendub 10 minuti jooksul läbi ureetra limaskestast. Ravimi poolväärtusaeg on alla 10 minuti ja perifeerne venoosne plasmakontsentratsioon on madal või mitte määratav. Alprostadiil metaboliseerub kiiresti nii lokaalselt kui ka pulmonaarsetes kapillaarides. Metaboliidid erituvad uriiniga (90% 24 tunni jooksul) ja väljaheitega. Alprostadiili ega metaboliitide kuhjumist kudedes ei ole täheldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel suurendas suur annus prostaglandiin E₁ loote resorptsiooni, eeskätt oletatavasti ema stressi tõttu. Suur kontsentratsioon alprostadiili (400 mikrogrammi/ml) ei omanud inimese spermatoosidide liikuvusele ja eluvõimelisusele in vitro mingit toimet. Küülikutel ei täheldatud intravaginaalses testis maksimaalselt 4 mg-ga loote kahjustust või toimet reproduktsioonifunktsioonile.

Enamuses in vitro ja in vivo genotoksilisuse testsüsteemides, kus alprostadiili hinnati, saadi negatiivsed vastused. Nende testide hulka kuulusid bakteriaalse reversiooni test, milles kasutati *Salmonella typhimurium* 'i; mitteplaanipärane DNA süntees roti primaarhepatotsüütidel, edasimuteerumise määramine (forward mutation assay) hprt kohas Hiina hamstrite kultiveeritud munasarjarakkudel, alkaalse elutsiooni test, õdekromatiidvahetuse määramine (sister chromatid

exchange assay) (kõik in vitro testid) ja mikronukleaarne test nii hiirtel kui rottidel (in vivo testid). Kahes teises in vitro testis, hiire lümfoomi edasimuteerumise määramises ja Hiina hamstrate munasarja kromosomaalse kõrvalekalde määramises, tekitas alprostadiil vastavalt küsitava väärtusega positiivse ja positiivse tõenduse kromosomaalsele kahjustusele. Hulga negatiivsete in vitro tulemuste valguses ja genotoksilise toime puudumise tõttu kahes in vivo testis järeldati, et need positiivsed tulemused, mis saadi nendes kahes in vivo testis, on kaheldava bioloogilise väärtusega. Üldiselt praeguseks teadaolevatele andmetel tuginedes ei saa täielikult välistada genotoksilisuse riski inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Makrogool 1450

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

MUSE 250 mikrogrammi uretraalpulk – 18 kuud.

MUSE 500 mikrogrammi uretraalpulk, MUSE 1000 mikrogrammi uretraalpulk – 24 kuud.

Mikrobioloogilisest aspektist tuleb ravim kasutada vahetult pärast pakendi avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida originaalpakendis.

Ravimit võib patsient enne kasutamist hoida külmkapist väljas 14 päeva vältel temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

MUSE sisaldab kartongis olevasse fooliumlehte ühekaupa pakendatud süsteeme, 1, 2, 3, 6 või 10 tk karbis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla saadaval.

Pakend koosneb alumiiniumfooliumist/laminaadist. Aplikaator on valmistatud kiirguskindlast meditsiinilisest polüpropüleenist.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Meda AB
Box 906
17009 Solna
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

MUSE 250 mikrogrammi: 493205
MUSE 500 mikrogrammi: 493105
MUSE 1000 mikrogrammi: 493005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

30.09.2005/3.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014