

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MUSE 500 Mikrogramm – Stäbchen zur Anwendung in der Harnröhre

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Stäbchen zur Anwendung in der Harnröhre enthält:

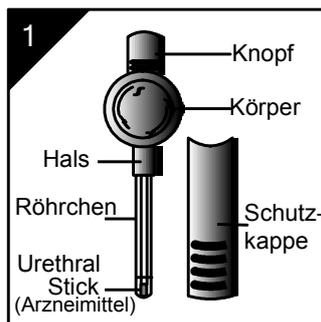
500 Mikrogramm Alprostadil

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Stäbchen zur Anwendung in der Harnröhre

Muse ist ein steriles, transurethrales System zum Einmalgebrauch für die Zufuhr von Alprostadil in die Urethra des Mannes. Alprostadil, in Polyethylenglycol suspendiert, ist zu einem harnröhrendicken (1,4 mm Durchmesser und 3 mm Länge) Stäbchen geformt, der sich in der Spitze eines Polypropylenapplikators befindet.



4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Zur Behandlung erektiler Dysfunktion primär organischer Ätiologie
2. Als Hilfsmittel für andere Untersuchungen zu Diagnose und Management der erektilen Dysfunktion

Muse ist für die Behandlung von Erwachsenen ab 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene:

1. Behandlung der erektilen Dysfunktion

Behandlungsbeginn: Jedem Patienten ist die richtige Anwendung von MUSE von einer medizinisch ausgebildeten Fachkraft zu erklären. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 500 Mikrogramm. Die Dosis kann unter medizinischer Kontrolle schrittweise (bis 1000 Mikrogramm) erhöht werden, bis der Patient zufriedenstellend anspricht. Nach Bewertung der Fähigkeit des Patienten zur richtigen Anwendung von MUSE kann die gewählte Dosis für die Anwendung zu Hause verschrieben werden.

Es ist für den Patienten wichtig, dass er vor der Anwendung zuerst Harn lässt, da eine feuchte Harnröhre die Anwendung von MUSE erleichtert und für das Auflösen des Medikamentes notwendig ist.

Zur Verabreichung von MUSE ist die Schutzkappe vom Applikator abzunehmen, der Penis in seiner vollen Länge aufwärts zu strecken und der Applikatorstiel in die Harnröhre einzuführen. Sodann ist der Applikatorknopf zu drücken, damit die Medikation aus dem Applikator freigesetzt wird; danach ist der Applikator aus der Harnröhre zu ziehen. Wenn der Applikator vor dem Herausziehen leicht geschüttelt wird, ist sichergestellt, dass die Medikation aus dem Applikatorstiel ausgetreten ist.

Der Penis ist dann zwischen den Handflächen mindestens 10 Sekunden lang zu rollen, damit die Medikation entlang den Harnröhrenwänden entsprechend verteilt wird. Wenn der Patient ein Brennen fühlt, ist es hilfreich, den Penis weitere 30 bis 60 Sekunden lang zu rollen oder solange, bis das Brennen nachlässt. Die Erektion entwickelt sich innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach Verabreichung und hält etwa 30 bis 60 Minuten an. Nach der Anwendung von MUSE ist es wichtig, dass sich der Patient 10 Minuten lang hinsetzt oder noch besser steht oder geht, während sich die Erektion entwickelt. Nähere Informationen sind in der Packungsbeilage zu finden. Während der Anwendung werden periodische Überprüfungen der Wirksamkeit und Sicherheit empfohlen.

Innerhalb einer 24stündigen Zeitspanne wird die Anwendung von nicht mehr als 2 Dosen empfohlen, sowie nicht mehr als 7 Dosen innerhalb von 7 Tagen. Die verordnete Dosis sollte nicht erhöht werden.

2. Als Hilfsmittel für andere Untersuchungen zu Diagnose und Management erektiler Dysfunktion

MUSE kann als Hilfsmittel bei der Bewertung der Gefäßfunktion mittels der Doppler Duplex Ultrasonographie verwendet werden. Es hat sich gezeigt, dass eine MUSE-Dosis von 500 Mikrogramm eine vergleichbare Wirkung auf die arterielle Dilatation des Penis und die systolische Spitzenfließgeschwindigkeit wie 10 Mikrogramm Alprostadil in Form einer intracavernösen Injektion hat. Beim Verlassen der Klinik sollte die Erektion abgeklungen sein.

Ältere Patienten:

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

MUSE ist bei folgenden Patienten kontraindiziert:

- - Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. angeführten sonstigen Bestandteile des Präparates.

- -Patienten mit einer anatomischen Anomalie des Penis wie Harnröhrenverengung, schwere Hypospadie, stark ausgebildete Krümmung, Balanitis, akute oder chronische Urethritis, Achsenfehlstellung, Schwellkörperfibrose oder Peyronie-Krankheit.
- Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Zuständen wie Sichelzellanämie oder Merkmale einer Sichelzellanämie, Thrombozythämie, Polyzythämie, multiple Myelome; Neigung zu venöser Thrombose oder wiederkehrender Priapismus in der Anamnese.
- Patienten für die sexuelle Aktivität nicht ratsam oder kontraindiziert ist wie z.B. Männer mit instabiler kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Verfassung.

MUSE sollte ohne Anwendung eines Kondoms nicht eingesetzt werden, wenn die Partnerin schwanger ist oder die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht.

MUSE ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Behandlung mit MUSE sind zugrundeliegende behandelbare medizinische Ursachen der erektilen Dysfunktion zu diagnostizieren und zu behandeln.

Eine schmerzhafte Erektion ist bei Patienten mit anatomischer Anomalie des Penis wie Achsenfehlstellung, Phimose, Schwellkörperfibrose oder Peyronie-Krankheit wahrscheinlicher.

Das unsachgemäße Einführen von MUSE kann eine Abschürfung und eine geringe Blutung der Harnröhre hervorrufen. Bei Patienten mit hämatogenen Infektionen kann sich dadurch das Risiko einer Krankheitsübertragung auf den Partner erhöhen.

Patienten, die Antikoagulantien anwenden oder die Blutungsstörungen haben, können ein erhöhtes Risiko für eine Harnröhrenblutung haben.

Ein Priapismus (eine Erektion über mehr als 6 Stunden) kann nach Applikation von MUSE erfolgen. Die Behandlung eines Priapismus sollte nicht länger als 6 Stunden hinausgezögert werden (siehe auch Abschnitt 4.9 Überdosierung). Die Patienten sollten nachdrücklich darauf hingewiesen werden, bei einer Erektion, die mehr als 4 Stunden andauert, dies sofort ihrem Arzt mitzuteilen oder bei Unerreichbarkeit sofort andernorts ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Die Behandlung des Priapismus sollte nach etablierten medizinischen Richtlinien erfolgen.

In klinischen Untersuchungen mit MUSE trat Priapismus (stabile Erektionen, die länger als 6 Stunden dauern) und verlängerte Erektionszeit (stabile Erektion, die 4-6 Stunden dauert) selten auf (bei <0,1% bzw. 0,3% der Patienten). Um das Risiko zu minimieren, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Es kann notwendig sein, die Dosis zu verringern oder die Behandlung bei Patienten, die Priapismus entwickeln, abzusetzen.

Penisfibrosierung einschließlich Angulation, Schwellkörperfibrose, fibrotische Knötchen und Peyronie Krankheit können nach der Anwendung von MUSE auftreten. Das Risiko einer Fibrose kann bei längerer Behandlungsdauer erhöht sein. Regelmäßige Kontrollen des

Patienten, die eine sorgfältige Untersuchung des Penis einschließen, werden empfohlen, um Anzeichen einer Penisfibrose oder Peyronie Krankheit zu erkennen. Die Anwendung von MUSE soll bei Patienten, die eine Penisangulation, Schwellkörperfibrose oder Peyronie Krankheit entwickeln, abgebrochen werden.

MUSE soll nur mit Vorsicht bei Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken oder instabilen Herz-Kreislauf-Erkrankungen angewendet werden.

MUSE sollte nicht gleichzeitig mit anderen Mitteln zur Behandlung der erektilen Dysfunktion angewendet werden (siehe auch 4.5).

Das Missbrauchspotential von MUSE sollte bei Patienten mit psychischen Erkrankungen oder Suchterkrankungen in Betracht gezogen werden.

Sexuelle Stimulation und Geschlechtsverkehr können bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, dekompensierter Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankung zu Herz – und Lungenproblemen führen. Bei Anwendung von MUSE sollten diese Patienten bei sexuellen Handlungen vorsichtig vorgehen.

Die Patienten und ihre Partner sollten informiert werden, dass MUSE keinen Schutz vor beim Geschlechtsverkehr übertragbaren Krankheiten darstellt. Sie sollten über Schutzmaßnahmen gegen die Verbreitung von sexuell übertragbaren Krankheitserregern, einschließlich dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV), beraten werden. Die Anwendung von MUSE beeinflusst die Schutzwirkung von Kondomen nicht. Da MUSE kleine Mengen an Alprostadil zu natürlich im Samen vorkommenden Prostaglandinen (PGE_1) hinzufügt, wird empfohlen, dass bei Frauen im gebärfähigen Alter eine entsprechende Kontrazeption angewendet wird.

Die Anwendung von MUSE bei Patienten mit Penisimplantaten wurde in einer limitierten Zahl von Fällen in der Literatur berichtet. Über die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination können aber noch keine Schlüsse gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Systemische Wechselwirkungen sind aufgrund der niedrigen Alprostadilspiegel im peripheren Venenkreislauf unwahrscheinlich, dennoch können Medikamente, die auf die erektile Funktion wirken, das Ansprechen auf MUSE beeinflussen. Abschwellende Mittel und Appetitzügler können die Wirkung von MUSE verringern. Patienten, die blutgerinnungshemmende Medikamente nehmen oder Blutungsstörungen haben, können ein erhöhtes Risiko für Harnröhrenblutung haben.

Die Effekte einer gleichzeitigen Anwendung von MUSE mit Sildenafil oder Arzneimitteln, die eine Erektion induzieren (zB. Papaverin), zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wurden nicht ausreichend untersucht.

Über die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination können daher keine Schlüsse gezogen werden.

Sympathomimetika können die Wirkung von Alprostadil verringern. Alprostadil kann die Wirkung von Antihypertensiva, Vasodilatoren, Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern verstärken.

Es gibt nur unzureichende Daten betreffend die gleichzeitige Anwendung von MUSE mit vasoaktiven Arzneimitteln. Diese Kombination kann das Risiko eines Auftretens hypotensiver Symptome erhöhen. Dieser Effekt kann bei älteren Patienten häufiger auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

MUSE kann kleine Mengen von Alprostadil zum natürlich im Samen auftretenden PGE₁ hinzufügen. Es ist daher beim Geschlechtsverkehr ein Kondom zu verwenden, wenn der weibliche Partner schwanger ist, um Reizungen der Vagina und jedes Risiko für den Fötus zu vermeiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Tätigkeiten zu unterlassen, bei denen beim Auftreten von Hypotonie oder Ohnmacht nach der Anwendung von MUSE Verletzungsgefahr bestehen könnte, wie z.B. das Lenken von Kraftfahrzeugen oder gefährliche Arbeiten.

Hypotonie und/oder Ohnmacht traten für gewöhnlich bei der initialen Titration und innerhalb einer Stunde nach Arzneimittelanwendung auf.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung nach der Anwendung von MUSE sind Schmerzen im Penis, die meist als leicht oder mäßig gewertet wurden.

Penisfibrose, einschließlich Achsenfehlstellung, fibrotischen Knoten und Peyronie-Krankheit wurden in klinischen Studien bei insgesamt 3% der Patienten berichtet.

Nebenwirkungen während der Anwendung von MUSE sind in der Tabelle mit folgenden Häufigkeitsangaben gelistet:

sehr häufig (>1/10); häufig (>1/100, <1/10); gelegentlich (>1/1000, <1/100); selten (>1/10 000, < 1/1000); sehr selten (< 1/10 000); unbekannt (kann aus den vorhandenen Daten nicht geschätzt werden)

Organsystemklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	gelegentlich	Erkältung
Erkrankung des Nervensystems	häufig	Kopfschmerz, Schwindel
	gelegentlich	Synkope, Präsynkope, Hypästhesie, Hyperästhesie
Vaskuläre Störungen	häufig	Symptomatische Hypotonie, Hämatome
	gelegentlich	Venenerkrankungen, periphere vaskuläre Erkrankungen, Vasodilatation
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Nausea
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	gelegentlich	Schwellung der Beinvenen, Erytheme, Hyperhidrose, Rash, Pruritus, Erytheme am Skrotum
	sehr selten	Urtikaria

Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems	häufig	Muskelspasmen
	gelegentlich	Beinschmerzen
Erkrankungen der Nieren und des Harnsystems	sehr häufig	Brennen in der Harnröhre
	häufig	geringgradige Harnröhrenblutung
	gelegentlich	Dysurie, Pollakisurie, Harndrang, Harnröhrenblutungen
	selten	Harnwegsinfektion
Störungen der Geschlechtsorgane	sehr häufig	Penisschmerz
	häufig	verlängerte Erektion, Peyronie-Krankheit, Penisbeschwerden, Vaginaljucken/-brennen (bei der Partnerin)
	gelegentlich	Perinealer Schmerz, erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Balanitis, schmerzvolle Erektion, Phimose, Priapismus, Hodenschmerz, Beschwerden, Erytheme Schmerzen und Ödeme des Skrotums, Spermatozele, Funktionsstörungen, Schwellungen und Ödeme der Hoden, Hodenvergrößerung, Beckenschmerzen
	selten	Penisstörungen (z.B. fibröse Komplikationen)
allgemeine Untersuchungen	gelegentlich	erniedrigter Blutdruck, rascher Puls, erhöhter Serumkreatininwert

Etwa 6% der Partnerinnen von mit MUSE behandelten Patienten berichteten über Vaginalblutung/-jucken. Das kann sowohl eine Folge des Geschlechtsverkehrs, als auch der Anwendung von MUSE sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 Fax. +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit MUSE wurde bisher nicht berichtet.

Symptomatische Hypotonie, anhaltender Penisschmerz und in seltenen Fällen Priapismus können bei einer Alprostadil-Überdosierung auftreten. Die Patienten sollten medizinisch überwacht werden, bis die systemischen oder lokalen Symptome verschwunden sind.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass bei Auftreten einer prolongierten Erektion, die 4 Stunden oder mehr dauert, medizinische Hilfe erforderlich ist. Folgende Schritte können unternommen werden:

1. Den Patienten auf den Rücken oder auf die Seite legen. Einen Eisbeutel für die Dauer von 2 Minuten abwechselnd auf die beiden Innenseiten der Oberschenkel legen (das kann einen Reflex zur Öffnung der Venenklappen hervorrufen). Wenn das nicht innerhalb von 10 Minuten hilft, so ist die Behandlung abzusetzen.
2. Wenn diese Behandlung nicht wirkt, und die Erektion mehr als 6 Stunden dauert, sollte eine Penisaspiration durchgeführt werden. Mittels aseptischer Technik ist eine „Butterfly“-Nadel (19-21 Gauge) in den Schwellkörper einzuführen und 20 bis 50 ml Blut abzusaugen. Das kann zu einer Abschwellung des Penis führen. Wenn notwendig, kann dieses Verfahren auf der anderen Penisseite wiederholt werden.
3. Wenn das noch immer nicht hilft, wird eine Injektion eines alpha-adrenergen Mittels in den Schwellkörper empfohlen. Obwohl die übliche Kontraindikation bei intrapeniler Verabreichung eines Vasokonstriktors im Rahmen der Behandlung von Priapismus nicht gegeben ist, ist bei Anwendung dieser Möglichkeit Vorsicht geboten. Während dieses Verfahrens sind Blutdruck und Puls kontinuierlich zu überwachen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, unkontrolliertem Bluthochdruck, zerebraler Ischämie und bei Patienten, die mit Monoaminoxidasehemmern behandelt werden, notwendig. Im letzteren Fall sollte eine Notfallausrüstung zur Beherrschung einer hypertensiven Krise vorhanden sein.
4. 0,5 bis 1,0 ml einer Phenylephrin-Lösung (200 Mikrogramm/ml) sollten alle 5 bis 10 Minuten injiziert werden. Alternativ kann eine 20 Mikrogramm/ml Epinephrin-Lösung zur Anwendung kommen. Falls erforderlich, ist danach nochmals eine Aspiration von Blut durch die gleiche Butterfly-Nadel vorzunehmen. Die maximale Dosis von Phenylephrin liegt bei 1 mg, bzw. 100 Mikrogramm Epinephrin (5 ml der Lösung).
5. Alternativ kann Metaraminol verwendet werden. Es sollte jedoch bedacht werden, dass tödliche hypertensive Krisen aufgetreten sind. Wenn das noch immer nicht zu einer Lösung des Priapismus führt, sollte der Patient einer chirurgischen Behandlung unterzogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC Code: G04BE01 (Substanzen gegen erektile Dysfunktion)

Alprostadil ist ident mit dem Prostaglandin E₁, dessen Wirkung eine Vasodilatation der Blutgefäße im erektilen Gewebe der corpora cavernosa (Schwellkörper) und einen Anstieg des arteriellen Blutflusses einschließt, wodurch eine Steifheit des Penis hervorgerufen wird.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Etwa 80% des mittels MUSE verabreichten Alprostadils werden innerhalb von 10 Minuten von der Harnröhrenschleimhaut resorbiert. Die Halbwertszeit beträgt weniger als 10 Minuten und periphere venöse Plasmakonzentrationen sind niedrig oder nicht nachweisbar. Alprostadil wird rasch metabolisiert, sowohl örtlich als auch im Kapillarbett der Lungen. Metaboliten werden über den Urin (90% innerhalb von 24 Stunden) und über den Stuhl ausgeschieden. Es gibt keinen Hinweis auf eine Retention von Alprostadil oder seiner Metaboliten im Gewebe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten verursachten hohe Prostaglandin E₁-Dosen erhöhte fötale Resorption, wahrscheinlich aufgrund des mütterlichen Stresses. Hohe Alprostadil-Konzentrationen (400 Mikrogramm/ml) hatten auf menschliche Spermienmotilität oder Lebensfähigkeit der Spermien keine Wirkung *in vitro*. Bei Kaninchen gab es bei der höchsten untersuchten intravaginalen Dosis von 4 mg keine fötalen Schäden oder Wirkungen auf die reproduktive Funktion.

Bei einem Großteil der *in vitro* und *in vivo* Testsysteme zur Genotoxizität mit Alprostadil traten negative Ergebnisse auf. Diese Untersuchungen umfassten den Bakterien-Reversionstest mit *Salmonella typhimurium*, die „unscheduled DNA-Synthese“ bei Rattenprimärhepatozyten, den Vorwärtsmutationstest (*hprt* locus) bei kultivierten Ovarialzellen vom Chinesischen Hamster, den alkalischen Eluationstest, den Schwesterchromatidaustausch-Test (alle *in vitro* Tests) und den Mikronucleus-Test an Mäusen und Ratten (*in vivo* Tests). Bei zwei anderen *in vitro* Untersuchungen (Mauslympho-Vorwärtsmutationstest und Chromosomenaberrationstest an Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters) zeigten sich grenzwertig positive bzw. positive Hinweise für Chromosomenschäden. Angesichts der Anzahl negativer *in vitro* Ergebnisse und des Fehlens von Hinweisen auf Genotoxizität bei zwei *in vivo* Untersuchungen werden die positiven Resultate dieser zwei *in vitro* Tests als von zweifelhafter biologischer Signifikanz angesehen. Insgesamt kann durch die gegenwärtig vorliegenden Untersuchungsergebnisse das Risiko einer genotoxischen Aktivität beim Menschen nicht vollkommen ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polyethylenglycol 1450 (PEG 1450)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach Öffnung des Folienbeutels verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank bei 2°C – 8°C lagern und in der Originalverpackung aufbewahren. Der ungeöffnete Folienbeutel kann vom Patienten vor dem Gebrauch bis zu 14 Tage bei Zimmertemperatur (unter 30°C) aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

MUSE ist in Packungen mit 1 Folienbeutel, der ein Applikationssystem enthält, bzw. mit 2, 3, 6 oder 10 einzelnen Folienbeuteln, die jeweils ein Applikationssystem enthalten, verfügbar. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Beutel bestehen aus laminiertes Aluminiumfolie. Die Applikatoren bestehen aus strahlenbeständigem, für medizinische Zwecke bestimmten Polypropylen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22925

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

8. März 1999 / 10. Oktober 2007

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten