

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MUSE 125 microgrammi bastoncini uretrali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

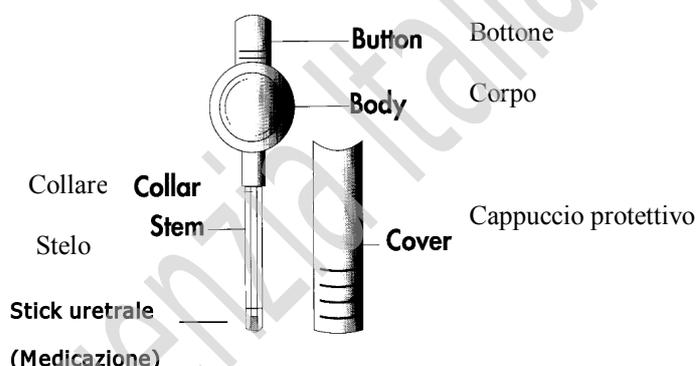
Ciascun bastoncino uretrale contiene: 125 microgrammi di alprostadil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Bastoncino uretrale.

MUSE è un dispositivo transuretrale, sterile, monouso per il rilascio di alprostadil nell'uretra maschile. Il principio attivo è in sospensione di polietilenglicole, sotto forma di bastoncino uretrale (diametro 1,4 mm, lunghezza 3 o 6 mm), che è contenuto nell'estremità di un applicatore di polipropilene



4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento della disfunzione erettile di origine prevalentemente organica.

Metodo aggiuntivo ad altri test per la diagnosi e la cura della disfunzione erettile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

OK per

VC2/2012/287 (UK/H/272/001-004/II/047)

Uso negli Adulti

Trattamento della disfunzione erettile:

Inizio della terapia: un medico esperto deve istruire ogni paziente sull'uso corretto di MUSE. La dose raccomandata per iniziare la terapia è di 500 microgrammi. Il dosaggio può essere aumentato in modo scalare (a 1000 microgrammi) oppure diminuito (a 250 o 125 microgrammi) sotto la supervisione del medico fino a che il paziente ottenga una risposta soddisfacente. Dopo una valutazione dell'abilità del paziente nella procedura, la dose scelta può essere mantenuta nel corso del trattamento domiciliare.

E' importante che il paziente urini prima della somministrazione in quanto l'umidificazione dell'uretra facilita la somministrazione di MUSE ed è essenziale per dissolvere il farmaco. Per somministrare MUSE, rimuovere il cappuccio protettivo dall'applicatore, tendere il pene fino alla sua lunghezza massima e inserire lo stelo dell'applicatore nell'uretra. Premere la parte superiore dell'applicatore per permettere la fuoriuscita del farmaco e rimuovere l'applicatore dall'uretra (scuotere delicatamente da destra a sinistra l'applicatore prima di rimuoverlo per assicurare che il farmaco ne fuoriesca). Massaggiare il pene tra le mani per circa 10 secondi per assicurare che il farmaco sia adeguatamente distribuito lungo le pareti dell'uretra. Se il paziente avverte una sensazione di bruciore, può essere utile massaggiare il pene per ulteriori 30-60 secondi o fino a che la sensazione di bruciore è scomparsa. L'erezione comparirà entro 5-10 minuti dalla somministrazione e durerà circa 30-60 minuti. Dopo somministrazione di MUSE, è importante stare seduti o preferibilmente in piedi o camminare per circa 10 minuti fino a quando non si verifichi l'erezione. Informazioni più dettagliate sono riportate nel paragrafo "6.6 Istruzioni per l'uso" e nel foglio illustrativo. Durante il trattamento domiciliare si raccomandano periodici controlli dell'efficacia e della tollerabilità.

Non è raccomandabile utilizzare più di due somministrazioni nell'arco di 24 ore e più di 7 somministrazioni in 7 giorni. Non si deve superare il dosaggio prescritto.

Metodo aggiuntivo ad altri test per la diagnosi e la cura della disfunzione erettile:

MUSE può essere usato come metodo aggiuntivo per la valutazione della funzione vascolare del pene mediante impiego del doppler ad ultrasuoni. E' stato dimostrato che una dose di 500 microgrammi di MUSE ha un effetto sulla dilatazione arteriosa del pene e sulla velocità di flusso di picco sistolico comparabile a 10 microgrammi di alprostadil somministrato per via intracavernosa. Al momento della dimissione del paziente dall'ambulatorio medico, l'erezione deve essere cessata.

Uso negli anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose.

4.3 Controindicazioni

MUSE è controindicato nei seguenti pazienti:

- Pazienti che hanno nota ipersensibilità verso alprostadil o uno qualsiasi degli eccipienti;
- Pazienti con deformazioni anatomiche del pene come stenosi dell'uretra distale, ipospadia grave, grave incurvatura, balanite, uretrite acuta o cronica, curvatura, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie.
- Pazienti con condizioni che possono predisporre al priapismo, come pazienti portatori o affetti da anemia falciforme, trombocitemia, policitemia, mieloma multiplo o leucemia, predisposizione a trombosi venosa o con un'anamnesi di priapismo ricorrente.
- Pazienti per i quali è sconsigliata l'attività sessuale o controindicata, come per uomini con condizioni cardiovascolari o cerebrovascolari instabili.

MUSE non deve essere utilizzato se la partner è in gravidanza accertata o presunta a meno che la coppia usi il preservativo.

MUSE è controindicato nelle donne e nei bambini.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se la disfunzione erettile è secondaria a patologie curabili, queste devono essere diagnosticate e trattate prima di iniziare il trattamento con MUSE.

E' più probabile che si verifichi una erezione dolorosa in pazienti con deformazioni anatomiche del pene, quali incurvatura, fimosi, fibrosi cavernosa, malattia di Peyronie o placche.

Il non corretto inserimento di MUSE può provocare abrasioni uretrali e lieve sanguinamento uretrale. In pazienti affetti da malattie trasmissibili per via ematica, questo può aumentare il rischio di trasmissione della malattia al partner;

Pazienti in trattamento con anticoagulanti o con disturbi della coagulazione possono avere un aumentato rischio di sanguinamento uretrale.

Può verificarsi priapismo (erezione che dura più di sei ore) dopo la somministrazione di MUSE. Il trattamento del priapismo non deve essere ritardato per più di 6 ore (si veda la Sezione 4.9 Sovradosaggio). Informare i pazienti di riferire immediatamente al loro medico, o se non disponibile, di cercare immediatamente assistenza medica per ogni erezione che persiste per più di 4 ore. Il trattamento del priapismo deve avvenire secondo una consolidata pratica medica.

Negli studi clinici con MUSE, priapismo (erezioni di durata uguale o superiore a 6 ore) ed erezioni prolungate (erezioni di durata uguale o

superiore da 4 a 6 ore) si sono riscontrate di rado (rispettivamente < 0,1% e 0,3% dei pazienti). Per ridurre al minimo il rischio, selezionare la dose minima efficace. Può essere necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento nei pazienti che sviluppino priapismo.

Fibrosi del pene, tra cui incurvatura, fibrosi cavernosa, noduli fibrotici e malattia di Peyronie possono verificarsi in seguito alla somministrazione di MUSE. Il verificarsi di fibrosi può incrementare con l'aumentare della durata di utilizzo. Si raccomanda vivamente un regolare follow-up dei pazienti, con un attento esame del pene, al fine di individuare segni di fibrosi del pene o malattia di Peyronie. Il trattamento con MUSE deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano incurvatura del pene, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie.

MUSE deve essere usato con cautela in pazienti che hanno subito attacchi ischemici transitori o con disturbi cardiovascolari instabili.

MUSE non è destinato ad una co-somministrazione con qualsiasi altro agente per il trattamento della disfunzione erettile (vedere anche 4.5).

Il rischio di un abuso di MUSE deve essere considerato in pazienti con una storia di disturbi psichiatrici o dipendenza.

La stimolazione sessuale e il rapporto possono portare ad eventi cardiaci e polmonari in pazienti con malattia coronarica, insufficienza cardiaca congestizia o malattie polmonari. Questi pazienti quando utilizzano MUSE devono effettuare l'attività sessuale con cautela.

I pazienti e le loro partners devono essere avvisati che MUSE non offre alcuna protezione nei confronti di malattie sessualmente trasmesse. Devono essere consigliate sulle misure precauzionali da adottare per prevenire la diffusione di agenti sessualmente trasmissibili, compreso il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV). L'uso di MUSE non compromette l'integrità del preservativo. Dal momento che MUSE può aggiungere piccole quantità di alprostadil a quelle di PGE₁ presenti naturalmente nel liquido seminale, si raccomanda di usare un adeguato sistema di contraccezione se la donna è potenzialmente in grado di concepire.

In letteratura è riportato un limitato numero di casi relativo all'impiego di MUSE in pazienti con impianto penieno; tuttavia, non possono essere tratte conclusioni per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia di questa combinazione.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni a livello sistemico sono improbabili dati i bassi livelli di alprostadil nel circolo venoso periferico, tuttavia l'uso contemporaneo di

medicinali attivi sulla funzionalità erettile possono influenzare la risposta a MUSE. I decongestionanti e gli anoressanti possono diminuire l'effetto di MUSE. Pazienti in trattamento con anticoagulanti o con disturbi della coagulazione possono incorrere in un rischio maggiore di sanguinamento uretrale.

Gli effetti della combinazione di alprostadil con altri trattamenti per la disfunzione erettile (es. sildenafil) o altri farmaci che inducono l'erezione (es. papaverina) non sono stati formalmente studiati. Non possono essere quindi dedotte conclusioni per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia di questa associazione.

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto di alprostadil. Alprostadil può aumentare gli effetti di antipertensivi, , anticoagulanti e inibitori dell'aggregazione piastrinica.

Non esistono dati sufficienti sull'uso concomitante di MUSE e medicinali vasoattivi. Tale associazione può potenzialmente aumentare il rischio di ipotensione; questo effetto può essere più comune negli anziani.

4.6 Gravidanza ed allattamento

MUSE può aggiungere piccole quantità di alprostadil alla PGE₁ già naturalmente contenuta nel liquido seminale. Per questo motivo durante il rapporto sessuale è opportuno utilizzare un preservativo se la partner è gravida, per evitare di irritare la vagina e preservare il feto da qualsiasi possibile rischio.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

E' opportuno sconsigliare ai pazienti quelle mansioni, come la guida o attività rischiose, che potrebbero provocare incidenti nel caso insorgessero ipotensione o sincope in seguito alla somministrazione di MUSE. Nei pazienti che hanno sperimentato ipotensione e/o sincope, questi effetti di solito si sono verificati durante la titolazione iniziale ed entro un'ora dalla somministrazione del farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

L'evento avverso riportato con maggior frequenza in seguito al trattamento con MUSE è il dolore al pene. Nella maggior parte dei casi, il dolore è stato valutato come lieve o moderato.

Fibrosi del pene, tra cui angolazione, noduli fibrotici, e la malattia di La Peyronie, è stata riportata nel 3% dei pazienti degli studi clinici complessivi.

Gli eventi avversi al farmaco riportati durante il trattamento con MUSE sono presentati nella seguente tabella. Le frequenze sono Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100 < 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000 < 1/100$);

Raro ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema e Organo	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Raffreddore comune
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, capogiri
	Non comune	Sincope, pre-sincope ipoestesia, iperestesia
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione sintomatica, ematoma
	Non comune	Disturbi delle vene, disturbi vascolari periferici, vasodilatazione
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Edema venoso alle gambe, eritema, iperidrosi, rash, prurito, eritema scrotale
	Molto raro	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e osseo	Comune	Spasmi muscolari
	Non comune	Dolore alle gambe,
Patologie renali e urinarie		
	Molto comune	Bruciore all'uretra
	Comune	Lieve sanguinamento uretrale
	Non comune	Disuria, pollachiuria, urgenza minzionale, emorragia uretrale
	Raro	Infezioni del tratto urinario
Patologie dell'apparato riproduttivo	Molto comune	Dolore al pene
	Comune	Erezione aumentata, malattia di Peyronie, disturbi del pene, bruciore/prurito vaginale (nelle partners)
	Non comune	Dolore perineale, disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, balanite, erezione dolorosa, fimosi, priapismo, dolore testicolare, disturbo scrotale, eritema scrotale, dolore scrotale, spermatocele, edema scrotale, disturbo testicolare, gonfiore testicolare, edema testicolare, massa testicolare, dolore pelvico.

	Raro	Fibrosi del pene,
Esami diagnostici	Non comune	Diminuzione della pressione sanguigna, aumento della frequenza cardiaca, aumento della creatinina ematica

E' stato riportato bruciore e prurito vaginale circa nel 6% delle partners dei pazienti trattati con il medicinale. Ciò può essere imputato alla ripresa dei rapporti sessuali o all'uso di MUSE.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili". Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con MUSE.

In caso di sovradosaggio di alprostadil, si possono verificare ipotensione sintomatica, dolore penieno persistente e, in rari casi, priapismo. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza medica fino a che i sintomi locali o sistemici non si siano risolti.

Si deve avvisare il paziente di consultare immediatamente un medico, se l'erezione perdura per più di 4 ore. Devono essere presi i seguenti provvedimenti:

- Far stendere il paziente supino o sul fianco. Applicare alternativamente per due minuti su ciascun lato superiore interno della coscia del ghiaccio (questo dovrebbe portare ad un rilasciamento riflesso delle valvole venose). Se non si ottiene risposta entro 10 minuti, interrompere il trattamento.
- Se questo trattamento è inefficace e l'erezione perdura per più di 6 ore, si deve effettuare un'aspirazione peniena. Usando procedure sterili, inserire un ago Butterfly di calibro 19-21 gauge nel corpo cavernoso e aspirare 20-50 ml di sangue. Questo dovrebbe portare a una detumescenza del pene. Se necessario, ripetere l'operazione sul lato opposto del pene.
- Se il trattamento non ha successo, si raccomanda la somministrazione di un farmaco α -adrenergico per iniezione intracavernosa. Questa operazione deve essere effettuata con cautela, anche se nel trattamento del priapismo l'abituale controindicazione alla somministrazione intrapeniena di un vasocostrittore non è valida. Si devono monitorare attentamente la pressione arteriosa e il polso durante la procedura. Estrema cautela va usata in pazienti che presentano patologie delle coronarie, ipertensione non controllata,

ischemia cerebrale, e in tutti i soggetti che sono in trattamento con inibitori delle MAO (mono ammino ossidasi). In quest'ultimo caso, devono essere disponibili i presidi per il controllo delle crisi ipertensive. Si deve preparare una soluzione di 200 mcg/ml di fenilefrina e iniettare, ogni 5-10 minuti, da 0.5 a 1.0 ml di soluzione. In alternativa può essere usata una soluzione di 20 mcg/ml di adrenalina. Se necessario, questo può essere seguito da una ulteriore aspirazione di sangue tramite lo stesso ago Butterfly. La massima dose di fenilefrina deve essere di 1 mg, quella di adrenalina 100 mcg (5 ml di soluzione).

- Come alternativa può essere usato metaraminolo, ma si deve tener presente che sono state riportate crisi ipertensive fatali. Se anche questo trattamento si dimostra inefficace a risolvere il priapismo, il paziente deve essere immediatamente sottoposto a trattamento chirurgico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella disfunzione dell'erezione, codice ATC: G04B E01

Alprostadil è chimicamente identico alla Prostaglandina E₁, la cui azione comporta dilatazione dei vasi sanguigni nei tessuti erettili dei corpi cavernosi ed aumento del flusso arterioso cavernoso, causando la rigidità del pene.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Approssimativamente l'80% di alprostadil veicolato attraverso MUSE è assorbito attraverso la mucosa uretrale entro 10 minuti. L'emivita è inferiore a 10 minuti e le concentrazioni plasmatiche periferiche venose sono basse o non rilevabili. Alprostadil è rapidamente metabolizzato, sia localmente, sia a livello dei capillari polmonari: i metaboliti sono escreti nelle urine (90% entro 24 ore) e nelle feci. Non esistono evidenze che alprostadil o i suoi metaboliti si accumulino nei tessuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei ratti, alte dosi di Prostaglandina E₁ hanno aumentato il riassorbimento fetale, presumibilmente a causa dello stress materno. Elevate concentrazioni di alprostadil (400 mcg/ml) non hanno avuto effetti sulla motilità o vitalità degli spermatozoi *in vitro*. Nei conigli, non si sono manifestati effetti sulla funzione riproduttiva o danni al feto alla massima dose intravaginale testata di 4 mg.

La maggioranza dei test di genotossicità con cui alprostadil è stato valutato *in vitro* e *in vivo*, hanno dato risultati negativi. Questi test includono il test di reversione batterica in *Salmonella typhimurium*, test di sintesi non programmata del DNA in epatociti primari di ratto, test della mutazione precoce nel sito *hprt* in cellule ovariche di hamster cinese in coltura, test di eluizione alcalina, test dello scambio di cromatidi fratelli (tutti test *in vitro*) e il test del micronucleo sia in ratti che in topi (test *in vivo*). In altri due test *in vitro*, il test di mutazione precoce nel linfoma del

topo e dell'aberrazione cromosomica delle ovaie dell'hamster cinese, alprostadil ha prodotto risultati ai limiti della positività e nettamente positivi, rispettivamente, per il danno cromosomico. In vista dei numerosi risultati negativi *in vitro* e della mancanza di manifestazioni di genotossicità nei test *in vivo*, si ritiene che i risultati ottenuti in questi due test *in vitro* siano di dubbia rilevanza biologica. In conclusione, i dati disponibili a tutt'oggi non possono pienamente escludere il rischio di attività genotossica nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 1450.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere somministrato immediatamente dopo l'apertura della busta sigillata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero a 2° - 8°C. Conservare nella confezione originale.

Le confezioni sigillate possono essere conservate dal paziente a temperatura non superiore a 30°C, fino ad un massimo di 14 giorni prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MUSE è fornito in scatole di cartone contenenti 1, 2 3, 6 o 10 buste; ogni busta contiene un singolo dispositivo. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Le buste sono formate da uno strato di alluminio/laminato. Gli applicatori sono costituiti da polipropilene per uso medico resistente alle radiazioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MEDA Pharma S.p.A., viale Brenta 18, 20139 Milano

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1 bastoncino uretrale 125 mcg	AIC n. 034376018
2 bastoncini uretrali 125 mcg	AIC n. 034376133
3 bastoncini uretrali 125 mcg	AIC n. 034376020

6 bastoncini uretrali 125 mcg AIC n. 034376032
10 bastoncini uretrali 125 mcg AIC n. 034376145

9. Data della prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione
Ottobre 1999/Ottobre 2007

10. Data di revisione del testo

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MUSE 250 microgrammi bastoncini uretrali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

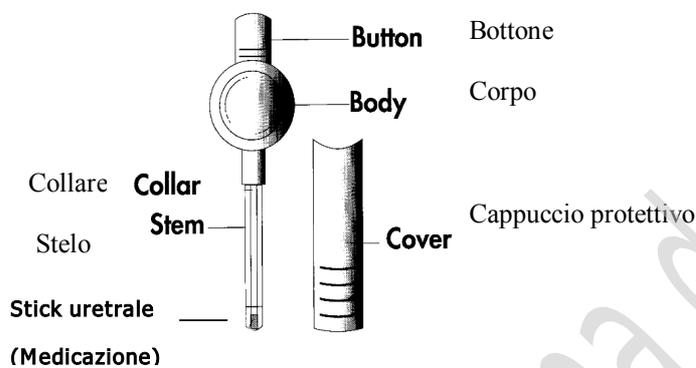
Ciascun bastoncino uretrale contiene: 250 microgrammi di alprostadil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Bastoncino uretrale.

MUSE è un dispositivo transuretrale, sterile, monouso per il rilascio di alprostadil nell'uretra maschile. Il principio attivo è in sospensione di polietilenglicole, sotto forma di bastoncino uretrale (diametro 1,4 mm, lunghezza 3 o 6 mm), che è contenuto nell'estremità di un applicatore di polipropilene



4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile di origine prevalentemente organica. Metodo aggiuntivo ad altri test per la diagnosi e la cura della disfunzione erettile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso negli Adulti

Trattamento della disfunzione erettile:

Inizio della terapia: un medico esperto deve istruire ogni paziente sull'uso corretto di MUSE. La dose raccomandata per iniziare la terapia è di 500 microgrammi. Il dosaggio può essere aumentato in modo scalare (a 1000 microgrammi) oppure diminuito (a 250 o 125 microgrammi) sotto la supervisione del medico fino a che il paziente ottenga una risposta soddisfacente. Dopo una valutazione dell'abilità del paziente nella procedura, la dose scelta può essere mantenuta nel corso del trattamento domiciliare.

E' importante che il paziente urini prima della somministrazione in quanto l'umidificazione dell'uretra facilita la somministrazione di MUSE ed è

essenziale per dissolvere il farmaco. Per somministrare MUSE, rimuovere il cappuccio protettivo dall'applicatore, tendere il pene fino alla sua lunghezza massima e inserire lo stelo dell'applicatore nell'uretra. Premere la parte superiore dell'applicatore per permettere la fuoriuscita del farmaco e rimuovere l'applicatore dall'uretra (scuotere delicatamente da destra a sinistra l'applicatore prima di rimuoverlo per assicurare che il farmaco ne fuoriesca). Massaggiare il pene tra le mani per circa 10 secondi per assicurare che il farmaco sia adeguatamente distribuito lungo le pareti dell'uretra. Se il paziente avverte una sensazione di bruciore, può essere utile massaggiare il pene per ulteriori 30-60 secondi o fino a che la sensazione di bruciore è scomparsa. L'erezione comparirà entro 5-10 minuti dalla somministrazione e durerà circa 30-60 minuti. Dopo somministrazione di MUSE, è importante stare seduti o preferibilmente in piedi o camminare per circa 10 minuti fino a quando non si verifichi l'erezione. Informazioni più dettagliate sono riportate nel paragrafo "6.6 Istruzioni per l'uso" e nel foglio illustrativo. Durante il trattamento domiciliare si raccomandano periodici controlli dell'efficacia e della tollerabilità.

Non è raccomandabile utilizzare più di due somministrazioni nell'arco di 24 ore e più di 7 somministrazioni in 7 giorni. Non si deve superare il dosaggio prescritto.

Metodo aggiuntivo ad altri test per la diagnosi e la cura della disfunzione erettile:

MUSE può essere usato come metodo aggiuntivo per la valutazione della funzione vascolare del pene mediante impiego del doppler ad ultrasuoni. E' stato dimostrato che una dose di 500 microgrammi di MUSE ha un effetto sulla dilatazione arteriosa del pene e sulla velocità di flusso di picco sistolico comparabile a 10 microgrammi di alprostadil somministrato per via intracavernosa. Al momento della dimissione del paziente dall'ambulatorio medico, l'erezione deve essere cessata.

Uso negli anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose.

4.3 Controindicazioni

MUSE è controindicato nei seguenti pazienti:

- Pazienti che hanno nota ipersensibilità verso alprostadil o uno qualsiasi degli eccipienti;
- Pazienti con deformazioni anatomiche del pene come stenosi dell'uretra distale, ipospadia grave, grave incurvatura, balanite, uretrite acuta o cronica, curvatura, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie.
- Pazienti con condizioni che possono predisporre al priapismo, come pazienti portatori o affetti da anemia falciforme, trombocitemia, policitemia, mieloma multiplo o leucemia, predisposizione a trombosi venosa o con un'anamnesi di priapismo ricorrente.

- Pazienti per i quali è sconsigliata l'attività sessuale o controindicata, come per uomini con condizioni cardiovascolari o cerebrovascolari instabili.

MUSE non deve essere utilizzato se la partner è in gravidanza accertata o presunta a meno che la coppia usi il preservativo.

MUSE è controindicato nelle donne e nei bambini.

4.5. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se la disfunzione erettile è secondaria a patologie curabili, queste devono essere diagnosticate e trattate prima di iniziare il trattamento con MUSE.

E' più probabile che si verifichi una erezione dolorosa in pazienti con deformazioni anatomiche del pene, quali incurvatura, fimosi, fibrosi cavernosa, malattia di Peyronie o placche.

Il non corretto inserimento di MUSE può provocare abrasioni uretrali e lieve sanguinamento uretrale. In pazienti affetti da malattie trasmissibili per via ematica, questo può aumentare il rischio di trasmissione della malattia al partner;

Pazienti in trattamento con anticoagulanti o con disturbi della coagulazione possono avere un aumentato rischio di sanguinamento uretrale.

Può verificarsi priapismo (erezione che dura più di sei ore) dopo la somministrazione di MUSE. Il trattamento del priapismo non deve essere ritardato per più di 6 ore (si veda la Sezione 4.9 Sovradosaggio). Informare i pazienti di riferire immediatamente al loro medico, o se non disponibile, di cercare immediatamente assistenza medica per ogni erezione che persiste per più di 4 ore. Il trattamento del priapismo deve avvenire secondo una consolidata pratica medica.

Negli studi clinici con MUSE, priapismo (erezioni di durata uguale o superiore a 6 ore) ed erezioni prolungate (erezioni di durata uguale o superiore da 4 a 6 ore) si sono riscontrate di rado (rispettivamente < 0,1% e 0,3% dei pazienti). Per ridurre al minimo il rischio, selezionare la dose minima efficace. Può essere necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento nei pazienti che sviluppino priapismo.

Fibrosi del pene, tra cui incurvatura, fibrosi cavernosa, noduli fibrotici e malattia di Peyronie possono verificarsi in seguito alla somministrazione di MUSE. Il verificarsi di fibrosi può incrementare con l'aumentare della durata di utilizzo. Si raccomanda vivamente un regolare follow-up dei pazienti, con un attento esame del pene, al fine di individuare segni di fibrosi del pene o malattia di Peyronie. Il trattamento con MUSE deve

essere interrotto nei pazienti che sviluppano incurvatura del pene, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie.

MUSE deve essere usato con cautela in pazienti che hanno subito attacchi ischemici transitori o con disturbi cardiovascolari instabili.

MUSE non è destinato ad una co-somministrazione con qualsiasi altro agente per il trattamento della disfunzione erettile (vedere anche 4.5).

Il rischio di un abuso di MUSE deve essere considerato in pazienti con una storia di disturbi psichiatrici o dipendenza.

La stimolazione sessuale e il rapporto possono portare ad eventi cardiaci e polmonari in pazienti con malattia coronarica, insufficienza cardiaca congestizia o malattie polmonari. Questi pazienti quando utilizzano MUSE devono effettuare l'attività sessuale con cautela.

I pazienti e le loro partners devono essere avvisati che MUSE non offre alcuna protezione nei confronti di malattie sessualmente trasmesse. Devono essere consigliate sulle misure precauzionali da adottare per prevenire la diffusione di agenti sessualmente trasmissibili, compreso il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV). L'uso di MUSE non compromette l'integrità del preservativo. Dal momento che MUSE può aggiungere piccole quantità di alprostadil a quelle di PGE₁ presenti naturalmente nel liquido seminale, si raccomanda di usare un adeguato sistema di contraccezione se la donna è potenzialmente in grado di concepire.

In letteratura è riportato un limitato numero di casi relativo all'impiego di MUSE in pazienti con impianto penieno; tuttavia, non possono essere tratte conclusioni per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia di questa combinazione.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni a livello sistemico sono improbabili dati i bassi livelli di alprostadil nel circolo venoso periferico, tuttavia l'uso contemporaneo di medicinali attivi sulla funzionalità erettile possono influenzare la risposta a MUSE. I decongestionanti e gli anoressanti possono diminuire l'effetto di MUSE. Pazienti in trattamento con anticoagulanti o con disturbi della coagulazione possono incorrere in un rischio maggiore di sanguinamento uretrale.

Gli effetti della combinazione di alprostadil con altri trattamenti per la disfunzione erettile (es. sildenafil) o altri farmaci che inducono l'erezione (es. papaverina) non sono stati formalmente studiati. Non possono essere

quindi dedotte conclusioni per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia di questa associazione.

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto di alprostadil. Alprostadil può aumentare gli effetti di antipertensivi, anticoagulanti e inibitori dell'aggregazione piastrinica.

Non esistono dati sufficienti sull'uso concomitante di MUSE e medicinali vasoattivi. Tale associazione può potenzialmente aumentare il rischio di ipotensione; questo effetto può essere più comune negli anziani.

4.6 Gravidanza ed allattamento

MUSE può aggiungere piccole quantità di alprostadil alla PGE₁ già naturalmente contenuta nel liquido seminale. Per questo motivo durante il rapporto sessuale è opportuno utilizzare un preservativo se la partner è gravida, per evitare di irritare la vagina e preservare il feto da qualsiasi possibile rischio.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

E' opportuno sconsigliare ai pazienti quelle mansioni, come la guida o attività rischiose, che potrebbero provocare incidenti nel caso insorgessero ipotensione o sincope in seguito alla somministrazione di MUSE. Nei pazienti che hanno sperimentato ipotensione e/o sincope, questi effetti di solito si sono verificati durante la titolazione iniziale ed entro un'ora dalla somministrazione del farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

L'evento avverso riportato con maggior frequenza in seguito al trattamento con MUSE è il dolore al pene. Nella maggior parte dei casi, il dolore è stato valutato come lieve o moderato.

Fibrosi del pene, tra cui angolazione, noduli fibrotici, e la malattia di La Peyronie, è stata riportata nel 3% dei pazienti degli studi clinici complessivi.

Gli eventi avversi al farmaco riportati durante il trattamento con MUSE sono presentati nella seguente tabella. Le frequenze sono Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100 < 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000 < 1/100$); Raro ($> 1/10.000, < 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema e Organo	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Raffreddore comune
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, capogiri
	Non comune	Sincope, pre-sincope

		ipoestesia, iperestesia
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione sintomatica, ematoma
	Non comune	Disturbi delle vene, disturbi vascolari periferici, vasodilatazione
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Edema venoso alle gambe, eritema, iperidrosi, rash, prurito, eritema scrotale
	Molto raro	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e osseo	Comune	Spasmi muscolari
	Non comune	Dolore alle gambe,
Patologie renali e urinarie		
	Molto comune	Brucciore all'uretra
	Comune	Lieve sanguinamento uretrale
	Non comune	Disuria, pollachiuria, urgenza minzionale, emorragia uretrale
	Raro	Infezioni del tratto urinario
Patologie dell'apparato riproduttivo	Molto comune	Dolore al pene
	Comune	Erezione aumentata, malattia di Peyronie, disturbi del pene, bruciore/prurito vaginale (nelle partners)
	Non comune	Dolore perineale, disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, balanite, erezione dolorosa, fimosi, priapismo, dolore testicolare, disturbo scrotale, eritema scrotale, dolore scrotale, spermatocele, edema scrotale, disturbo testicolare, gonfiore testicolare, edema testicolare, massa testicolare, dolore pelvico.

	Raro	Fibrosi del pene,
Esami diagnostici	Non comune	Diminuzione della pressione sanguigna, aumento della frequenza cardiaca, aumento della creatinina ematica

E' stato riportato bruciore e prurito vaginale circa nel 6% delle partners dei pazienti trattati con il medicinale. Ciò può essere imputato alla ripresa dei rapporti sessuali o all'uso di MUSE.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato , compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili". Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con MUSE.

In caso di sovradosaggio di alprostadil, si possono verificare ipotensione sintomatica, dolore penieno persistente e, in rari casi, priapismo. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza medica fino a che i sintomi locali o sistemici non si siano risolti.

Si deve avvisare il paziente di consultare immediatamente un medico, se l'erezione perdura per più di 4 ore. Devono essere presi i seguenti provvedimenti:

- Far stendere il paziente supino o sul fianco. Applicare alternativamente per due minuti su ciascun lato superiore interno della coscia del ghiaccio (questo dovrebbe portare ad un rilasciamento riflesso delle valvole venose). Se non si ottiene risposta entro 10 minuti, interrompere il trattamento.
- Se questo trattamento è inefficace e l'erezione perdura per più di 6 ore, si deve effettuare un'aspirazione peniena. Usando procedure sterili, inserire un ago Butterfly di calibro 19-21 gauge nel corpo cavernoso e aspirare 20-50 ml di sangue. Questo dovrebbe portare a una detumescenza del pene. Se necessario, ripetere l'operazione sul lato opposto del pene.
- Se il trattamento non ha successo, si raccomanda la somministrazione di un farmaco α -adrenergico per iniezione intracavernosa. Questa operazione deve essere effettuata con cautela, anche se nel trattamento del priapismo l'abituale controindicazione alla somministrazione intrapeniena di un vasocostrittore non è valida. Si devono monitorare attentamente la pressione arteriosa e il polso durante la procedura. Estrema cautela va usata in pazienti che

presentano patologie delle coronarie, ipertensione non controllata, ischemia cerebrale, e in tutti i soggetti che sono in trattamento con inibitori delle MAO (mono ammino ossidasi). In quest'ultimo caso, devono essere disponibili i presidi per il controllo delle crisi ipertensive. Si deve preparare una soluzione di 200 mcg/ml di fenilefrina e iniettare, ogni 5-10 minuti, da 0.5 a 1.0 ml di soluzione. In alternativa può essere usata una soluzione di 20 mcg/ml di adrenalina. Se necessario, questo può essere seguito da una ulteriore aspirazione di sangue tramite lo stesso ago Butterfly. La massima dose di fenilefrina deve essere di 1 mg, quella di adrenalina 100 mcg (5 ml di soluzione).

- Come alternativa può essere usato metaraminolo, ma si deve tener presente che sono state riportate crisi ipertensive fatali. Se anche questo trattamento si dimostra inefficace a risolvere il priapismo, il paziente deve essere immediatamente sottoposto a trattamento chirurgico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella disfunzione dell'erezione, codice ATC: G04B E01

Alprostadil è chimicamente identico alla Prostaglandina E₁, la cui azione comporta dilatazione dei vasi sanguigni nei tessuti erettili dei corpi cavernosi ed aumento del flusso arterioso cavernoso, causando la rigidità del pene.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Approssimativamente l'80% di alprostadil veicolato attraverso MUSE è assorbito attraverso la mucosa uretrale entro 10 minuti. L'emivita è inferiore a 10 minuti e le concentrazioni plasmatiche periferiche venose sono basse o non rilevabili. Alprostadil è rapidamente metabolizzato, sia localmente, sia a livello dei capillari polmonari: i metaboliti sono escreti nelle urine (90% entro 24 ore) e nelle feci. Non esistono evidenze che alprostadil o i suoi metaboliti si accumulino nei tessuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei ratti, alte dosi di Prostaglandina E₁ hanno aumentato il riassorbimento fetale, presumibilmente a causa dello stress materno. Elevate concentrazioni di alprostadil (400 mcg/ml) non hanno avuto effetti sulla motilità o vitalità degli spermatozoi *in vitro*. Nei conigli, non si sono manifestati effetti sulla funzione riproduttiva o danni al feto alla massima dose intravaginale testata di 4 mg.

La maggioranza dei test di genotossicità con cui alprostadil è stato valutato *in vitro* e *in vivo*, hanno dato risultati negativi. Questi test includono il test di reversione batterica in *Salmonella typhimurium*, test di sintesi non programmata del DNA in epatociti primari di ratto, test della mutazione precoce nel sito *hprt* in cellule ovariche di hamster cinese in coltura, test di eluizione alcalina, test dello scambio di cromatidi fratelli (tutti test *in vitro*) e il test del micronucleo sia in ratti che in topi (test *in*

vivo). In altri due test *in vitro*, il test di mutazione precoce nel linfoma del topo e dell'aberrazione cromosomica delle ovaie dell'hamster cinese, alprostadil ha prodotto risultati ai limiti della positività e nettamente positivi, rispettivamente, per il danno cromosomico. In vista dei numerosi risultati negativi *in vitro* e della mancanza di manifestazioni di genotossicità nei test *in vivo*, si ritiene che i risultati ottenuti in questi due test *in vitro* siano di dubbia rilevanza biologica. In conclusione, i dati disponibili a tutt'oggi non possono pienamente escludere il rischio di attività genotossica nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 1450.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere somministrato immediatamente dopo l'apertura della busta sigillata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero a 2° - 8°C. Conservare nella confezione originale.

Le confezioni sigillate possono essere conservate dal paziente a temperatura non superiore a 30°C, fino ad un massimo di 14 giorni prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MUSE è fornito in scatole di cartone contenenti 1, 2 3, 6 o 10 buste; ogni busta contiene un singolo dispositivo. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Le buste sono formate da uno strato di alluminio/laminato. Gli applicatori sono costituiti da polipropilene per uso medico resistente alle radiazioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MEDA Pharma S.p.A., viale Brenta 18, 20139 Milano

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1 bastoncino uretrale 250 mcg AIC n. 034376044

2 bastoncini uretrali 250 mcg AIC n. 034376158

3 bastoncini uretrali 250 mcg AIC n. 034376057
6 bastoncini uretrali 250 mcg AIC n. 034376069
10 bastoncini uretrali 250 mcg AIC n. 034376160

9. Data della prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione

Ottobre 1999/Ottobre 2007

10. Data di revisione del testo

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MUSE 500 microgrammi bastoncini uretrali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun bastoncino uretrale contiene: 500 microgrammi di alprostadil.

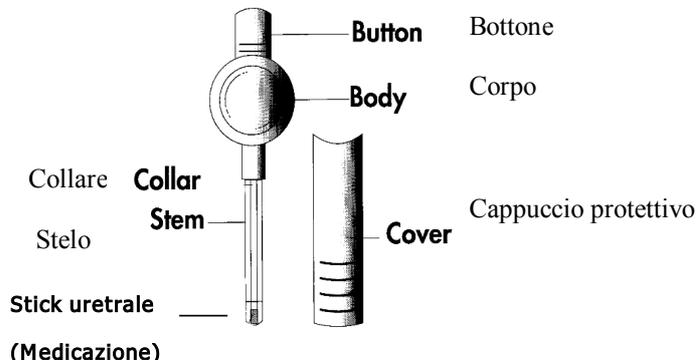
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Bastoncino uretrale.

MUSE è un dispositivo transuretrale, sterile, monouso per il rilascio di alprostadil nell'uretra maschile. Il principio attivo è in sospensione di polietilenglicole, sotto forma di bastoncino uretrale (diametro 1,4 mm,

lunghezza 3 o 6 mm), che è contenuto nell'estremità di un applicatore di polipropilene



4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile di origine prevalentemente organica. Metodo aggiuntivo ad altri test per la diagnosi e la cura della disfunzione erettile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso negli Adulti

Trattamento della disfunzione erettile:

Inizio della terapia: un medico esperto deve istruire ogni paziente sull'uso corretto di MUSE. La dose raccomandata per iniziare la terapia è di 500 microgrammi. Il dosaggio può essere aumentato in modo scalare (a 1000 microgrammi) oppure diminuito (a 250 o 125 microgrammi) sotto la supervisione del medico fino a che il paziente ottenga una risposta soddisfacente. Dopo una valutazione dell'abilità del paziente nella procedura, la dose scelta può essere mantenuta nel corso del trattamento domiciliare.

E' importante che il paziente urini prima della somministrazione in quanto l'umidificazione dell'uretra facilita la somministrazione di MUSE ed è essenziale per dissolvere il farmaco. Per somministrare MUSE, rimuovere il cappuccio protettivo dall'applicatore, tendere il pene fino alla sua lunghezza massima e inserire lo stelo dell'applicatore nell'uretra. Premere la parte superiore dell'applicatore per permettere la fuoriuscita del farmaco e rimuovere l'applicatore dall'uretra (scuotere delicatamente da destra a sinistra l'applicatore prima di rimuoverlo per assicurare che il farmaco ne fuoriesca). Massaggiare il pene tra le mani per circa 10 secondi per assicurare che il farmaco sia adeguatamente distribuito lungo le pareti dell'uretra. Se il paziente avverte una sensazione di bruciore, può essere

utile massaggiare il pene per ulteriori 30-60 secondi o fino a che la sensazione di bruciore è scomparsa. L'erezione comparirà entro 5-10 minuti dalla somministrazione e durerà circa 30-60 minuti. Dopo somministrazione di MUSE, è importante stare seduti o preferibilmente in piedi o camminare per circa 10 minuti fino a quando non si verifichi l'erezione. Informazioni più dettagliate sono riportate nel paragrafo "6.6 Istruzioni per l'uso" e nel foglio illustrativo. Durante il trattamento domiciliare si raccomandano periodici controlli dell'efficacia e della tollerabilità.

Non è raccomandabile utilizzare più di due somministrazioni nell'arco di 24 ore e più di 7 somministrazioni in 7 giorni. Non si deve superare il dosaggio prescritto.

Metodo aggiuntivo ad altri test per la diagnosi e la cura della disfunzione erettile:

MUSE può essere usato come metodo aggiuntivo per la valutazione della funzione vascolare del pene mediante impiego del doppler ad ultrasuoni. E' stato dimostrato che una dose di 500 microgrammi di MUSE ha un effetto sulla dilatazione arteriosa del pene e sulla velocità di flusso di picco sistolico comparabile a 10 microgrammi di alprostadil somministrato per via intracavernosa. Al momento della dimissione del paziente dall'ambulatorio medico, l'erezione deve essere cessata.

Uso negli anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose.

4.3 Controindicazioni

MUSE è controindicato nei seguenti pazienti:

- Pazienti che hanno nota ipersensibilità verso alprostadil o uno qualsiasi degli eccipienti;
- Pazienti con deformazioni anatomiche del pene come stenosi dell'uretra distale, ipospadia grave, grave incurvatura, balanite, uretrite acuta o cronica, curvatura, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie.
- Pazienti con condizioni che possono predisporre al priapismo, come pazienti portatori o affetti da anemia falciforme, trombocitemia, policitemia, mieloma multiplo o leucemia, predisposizione a trombosi venosa o con un'anamnesi di priapismo ricorrente.
- Pazienti per i quali è sconsigliata l'attività sessuale o controindicata, come per uomini con condizioni cardiovascolari o cerebrovascolari instabili.

MUSE non deve essere utilizzato se la partner è in gravidanza accertata o presunta a meno che la coppia usi il preservativo.

MUSE è controindicato nelle donne e nei bambini.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se la disfunzione erettile è secondaria a patologie curabili, queste devono essere diagnosticate e trattate prima di iniziare il trattamento con MUSE.

E' più probabile che si verifichi una erezione dolorosa in pazienti con deformazioni anatomiche del pene, quali incurvatura, fimosi, fibrosi cavernosa, malattia di Peyronie o placche.

Il non corretto inserimento di MUSE può provocare abrasioni uretrali e lieve sanguinamento uretrale. In pazienti affetti da malattie trasmissibili per via ematica, questo può aumentare il rischio di trasmissione della malattia al partner;

Pazienti in trattamento con anticoagulanti o con disturbi della coagulazione possono avere un aumentato rischio di sanguinamento uretrale.

Può verificarsi priapismo (erezione che dura più di sei ore) dopo la somministrazione di MUSE. Il trattamento del priapismo non deve essere ritardato per più di 6 ore (si veda la Sezione 4.9 Sovradosaggio). Informare i pazienti di riferire immediatamente al loro medico, o se non disponibile, di cercare immediatamente assistenza medica per ogni erezione che persiste per più di 4 ore. Il trattamento del priapismo deve avvenire secondo una consolidata pratica medica.

Negli studi clinici con MUSE, priapismo (erezioni di durata uguale o superiore a 6 ore) ed erezioni prolungate (erezioni di durata uguale o superiore da 4 a 6 ore) si sono riscontrate di rado (rispettivamente < 0,1% e 0,3% dei pazienti). Per ridurre al minimo il rischio, selezionare la dose minima efficace. Può essere necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento nei pazienti che sviluppino priapismo.

Fibrosi del pene, tra cui incurvatura, fibrosi cavernosa, noduli fibrotici e malattia di Peyronie possono verificarsi in seguito alla somministrazione di MUSE. Il verificarsi di fibrosi può incrementare con l'aumentare della durata di utilizzo. Si raccomanda vivamente un regolare follow-up dei pazienti, con un attento esame del pene, al fine di individuare segni di fibrosi del pene o malattia di Peyronie. Il trattamento con MUSE deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano incurvatura del pene, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie.

MUSE deve essere usato con cautela in pazienti che hanno subito attacchi ischemici transitori o con disturbi cardiovascolari instabili.

MUSE non è destinato ad una co-somministrazione con qualsiasi altro agente per il trattamento della disfunzione erettile (vedere anche 4.5).

Il rischio di un abuso di MUSE deve essere considerato in pazienti con una storia di disturbi psichiatrici o dipendenza.

La stimolazione sessuale e il rapporto possono portare ad eventi cardiaci e polmonari in pazienti con malattia coronarica, insufficienza cardiaca congestizia o malattie polmonari. Questi pazienti quando utilizzano MUSE devono effettuare l'attività sessuale con cautela.

I pazienti e le loro partners devono essere avvisati che MUSE non offre alcuna protezione nei confronti di malattie sessualmente trasmesse. Devono essere consigliate sulle misure precauzionali da adottare per prevenire la diffusione di agenti sessualmente trasmissibili, compreso il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV). L'uso di MUSE non compromette l'integrità del preservativo. Dal momento che MUSE può aggiungere piccole quantità di alprostadil a quelle di PGE₁ presenti naturalmente nel liquido seminale, si raccomanda di usare un adeguato sistema di contraccezione se la donna è potenzialmente in grado di concepire.

In letteratura è riportato un limitato numero di casi relativo all'impiego di MUSE in pazienti con impianto penieno; tuttavia, non possono essere tratte conclusioni per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia di questa combinazione.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni a livello sistemico sono improbabili dati i bassi livelli di alprostadil nel circolo venoso periferico, tuttavia l'uso contemporaneo di medicinali attivi sulla funzionalità erettile possono influenzare la risposta a MUSE. I decongestionanti e gli anoressanti possono diminuire l'effetto di MUSE. Pazienti in trattamento con anticoagulanti o con disturbi della coagulazione possono incorrere in un rischio maggiore di sanguinamento uretrale.

Gli effetti della combinazione di alprostadil con altri trattamenti per la disfunzione erettile (es. sildenafil) o altri farmaci che inducono l'erezione (es. papaverina) non sono stati formalmente studiati. Non possono essere quindi dedotte conclusioni per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia di questa associazione.

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto di alprostadil. Alprostadil può aumentare gli effetti di antipertensivi, , anticoagulanti e inibitori dell'aggregazione piastrinica.

Non esistono dati sufficienti sull'uso concomitante di MUSE e medicinali vasoattivi. Tale associazione può potenzialmente aumentare il rischio di ipotensione; questo effetto può essere più comune negli anziani.

4.6 Gravidanza ed allattamento

MUSE può aggiungere piccole quantità di alprostadil alla PGE₁ già naturalmente contenuta nel liquido seminale. Per questo motivo durante il rapporto sessuale è opportuno utilizzare un preservativo se la partner è gravida, per evitare di irritare la vagina e preservare il feto da qualsiasi possibile rischio.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

E' opportuno sconsigliare ai pazienti quelle mansioni, come la guida o attività rischiose, che potrebbero provocare incidenti nel caso insorgessero ipotensione o sincope in seguito alla somministrazione di MUSE. Nei pazienti che hanno sperimentato ipotensione e/o sincope, questi effetti di solito si sono verificati durante la titolazione iniziale ed entro un'ora dalla somministrazione del farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

L'evento avverso riportato con maggior frequenza in seguito al trattamento con MUSE è il dolore al pene. Nella maggior parte dei casi, il dolore è stato valutato come lieve o moderato.

Fibrosi del pene, tra cui angolazione, noduli fibrotici, e la malattia di La Peyronie, è stata riportata nel 3% dei pazienti degli studi clinici complessivi.

Gli eventi avversi al farmaco riportati durante il trattamento con MUSE sono presentati nella seguente tabella. Le frequenze sono Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100 < 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000 < 1/100$); Raro ($> 1/10.000, < 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema e Organo	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Raffreddore comune
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, capogiri
	Non comune	Sincope, pre-sincope ipoestesia, iperestesia
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione sintomatica, ematoma
	Non comune	Disturbi delle vene, disturbi vascolari periferici, vasodilatazione

Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Edema venoso alle gambe, eritema, iperidrosi, rash, prurito, eritema scrotale
	Molto raro	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e osseo	Comune	Spasmi muscolari
	Non comune	Dolore alle gambe,
Patologie renali e urinarie		
	Molto comune	Brucciore all'uretra
	Comune	Lieve sanguinamento uretrale
	Non comune	Disuria, pollachiuria, urgenza minzionale, emorragia uretrale
	Raro	Infezioni del tratto urinario
Patologie dell'apparato riproduttivo	Molto comune	Dolore al pene
	Comune	Erezione aumentata, malattia di Peyronie, disturbi del pene, bruciore/prurito vaginale (nelle partners)
	Non comune	Dolore perineale, disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, balanite, erezione dolorosa, fimosi, priapismo, dolore testicolare, disturbo scrotale, eritema scrotale, dolore scrotale, spermatocele, edema scrotale, disturbo testicolare, gonfiore testicolare, edema testicolare, massa testicolare, dolore pelvico.
	Raro	Fibrosi del pene,
Esami diagnostici	Non comune	Diminuzione della pressione sanguigna, aumento della frequenza cardiaca, aumento della creatinina ematica

E' stato riportato bruciore e prurito vaginale circa nel 6% delle partners dei pazienti trattati con il medicinale. Ciò può essere imputato alla ripresa dei rapporti sessuali o all'uso di MUSE.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato , compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili". Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con MUSE.

In caso di sovradosaggio di alprostadil, si possono verificare ipotensione sintomatica, dolore penieno persistente e, in rari casi, priapismo. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza medica fino a che i sintomi locali o sistemici non si siano risolti.

Si deve avvisare il paziente di consultare immediatamente un medico, se l'erezione perdura per più di 4 ore. Devono essere presi i seguenti provvedimenti:

- Far stendere il paziente supino o sul fianco. Applicare alternativamente per due minuti su ciascun lato superiore interno della coscia del ghiaccio (questo dovrebbe portare ad un rilasciamento riflesso delle valvole venose). Se non si ottiene risposta entro 10 minuti, interrompere il trattamento.
- Se questo trattamento è inefficace e l'erezione perdura per più di 6 ore, si deve effettuare un'aspirazione peniena. Usando procedure sterili, inserire un ago Butterfly di calibro 19-21 gauge nel corpo cavernoso e aspirare 20-50 ml di sangue. Questo dovrebbe portare a una detumescenza del pene. Se necessario, ripetere l'operazione sul lato opposto del pene.
- Se il trattamento non ha successo, si raccomanda la somministrazione di un farmaco α -adrenergico per iniezione intracavernosa. Questa operazione deve essere effettuata con cautela, anche se nel trattamento del priapismo l'abituale controindicazione alla somministrazione intrapeniena di un vasocostrittore non è valida. Si devono monitorare attentamente la pressione arteriosa e il polso durante la procedura. Estrema cautela va usata in pazienti che presentano patologie delle coronarie, ipertensione non controllata, ischemia cerebrale, e in tutti i soggetti che sono in trattamento con inibitori delle MAO (mono ammino ossidasi). In quest'ultimo caso, devono essere disponibili i presidi per il controllo delle crisi ipertensive. Si deve preparare una soluzione di 200 mcg/ml di fenilefrina e iniettare, ogni 5-10 minuti, da 0.5 a 1.0 ml di soluzione. In alternativa può essere usata una soluzione di 20 mcg/ml di adrenalina. Se

necessario, questo può essere seguito da una ulteriore aspirazione di sangue tramite lo stesso ago Butterfly. La massima dose di fenilefrina deve essere di 1 mg, quella di adrenalina 100 mcg (5 ml di soluzione).

- Come alternativa può essere usato metaraminolo, ma si deve tener presente che sono state riportate crisi ipertensive fatali. Se anche questo trattamento si dimostra inefficace a risolvere il priapismo, il paziente deve essere immediatamente sottoposto a trattamento chirurgico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella disfunzione dell'erezione, codice ATC: G04B E01

Alprostadil è chimicamente identico alla Prostaglandina E₁, la cui azione comporta dilatazione dei vasi sanguigni nei tessuti erettili dei corpi cavernosi ed aumento del flusso arterioso cavernoso, causando la rigidità del pene.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Approssimativamente l'80% di alprostadil veicolato attraverso MUSE è assorbito attraverso la mucosa uretrale entro 10 minuti. L'emivita è inferiore a 10 minuti e le concentrazioni plasmatiche periferiche venose sono basse o non rilevabili. Alprostadil è rapidamente metabolizzato, sia localmente, sia a livello dei capillari polmonari: i metaboliti sono escreti nelle urine (90% entro 24 ore) e nelle feci. Non esistono evidenze che alprostadil o i suoi metaboliti si accumulino nei tessuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei ratti, alte dosi di Prostaglandina E₁ hanno aumentato il riassorbimento fetale, presumibilmente a causa dello stress materno. Elevate concentrazioni di alprostadil (400 mcg/ml) non hanno avuto effetti sulla motilità o vitalità degli spermatozoi *in vitro*. Nei conigli, non si sono manifestati effetti sulla funzione riproduttiva o danni al feto alla massima dose intravaginale testata di 4 mg.

La maggioranza dei test di genotossicità con cui alprostadil è stato valutato *in vitro* e *in vivo*, hanno dato risultati negativi. Questi test includono il test di reversione batterica in *Salmonella typhimurium*, test di sintesi non programmata del DNA in epatociti primari di ratto, test della mutazione precoce nel sito *hprt* in cellule ovariche di hamster cinese in coltura, test di eluizione alcalina, test dello scambio di cromatidi fratelli (tutti test *in vitro*) e il test del micronucleo sia in ratti che in topi (test *in vivo*). In altri due test *in vitro*, il test di mutazione precoce nel linfoma del topo e dell'aberrazione cromosomica delle ovaie dell'hamster cinese, alprostadil ha prodotto risultati ai limiti della positività e nettamente positivi, rispettivamente, per il danno cromosomico. In vista dei numerosi risultati negativi *in vitro* e della mancanza di manifestazioni di genotossicità nei test *in vivo*, si ritiene che i risultati ottenuti in questi due test *in vitro* siano di dubbia rilevanza biologica. In conclusione, i dati

disponibili a tutt'oggi non possono pienamente escludere il rischio di attività genotossica nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 1450.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere somministrato immediatamente dopo l'apertura della busta sigillata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero a 2° - 8°C. Conservare nella confezione originale.

Le confezioni sigillate possono essere conservate dal paziente a temperatura non superiore a 30°C, fino ad un massimo di 14 giorni prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MUSE è fornito in scatole di cartone contenenti 1, 2, 3, 6 o 10 buste; ogni busta contiene un singolo dispositivo. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Le buste sono formate da uno strato di alluminio/laminato. Gli applicatori sono costituiti da polipropilene per uso medico resistente alle radiazioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MEDA Pharma S.p.A., viale Brenta 18, 20139 Milano

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1 bastoncino uretrale 500 mcg AIC n. 034376071

2 bastoncini uretrali 500 mcg AIC n. 034376172

3 bastoncini uretrali 500 mcg AIC n. 034376083

6 bastoncini uretrali 500 mcg AIC n. 034376095

10 bastoncini uretrali 500 mcg AIC n. 034376184

9. Data della prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione

10. Data di revisione del testo

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MUSE 1000 microgrammi bastoncini uretrali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

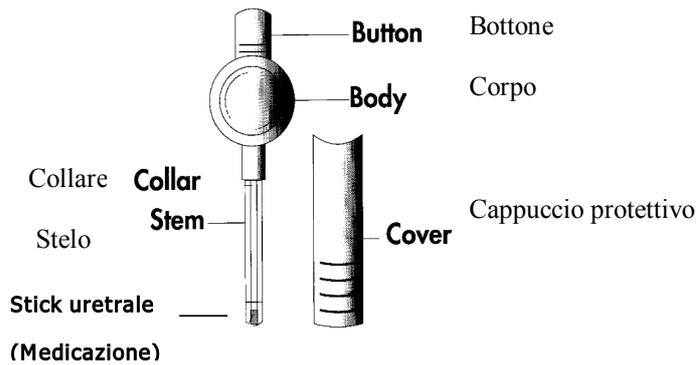
Ciascun bastoncino uretrale contiene: 1000 microgrammi di alprostadil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Bastoncino uretrale.

MUSE è un dispositivo transuretrale, sterile, monouso per il rilascio di alprostadil nell'uretra maschile. Il principio attivo è in sospensione di polietilenglicole, sotto forma di bastoncino uretrale (diametro 1,4 mm, lunghezza 3 o 6 mm), che è contenuto nell'estremità di un applicatore di polipropilene



4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile di origine prevalentemente organica. Metodo aggiuntivo ad altri test per la diagnosi e la cura della disfunzione erettile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso negli Adulti

Trattamento della disfunzione erettile:

Inizio della terapia: un medico esperto deve istruire ogni paziente sull'uso corretto di MUSE. La dose raccomandata per iniziare la terapia è di 500 microgrammi. Il dosaggio può essere aumentato in modo scalare (a 1000 microgrammi) oppure diminuito (a 250 o 125 microgrammi) sotto la supervisione del medico fino a che il paziente ottenga una risposta soddisfacente. Dopo una valutazione dell'abilità del paziente nella procedura, la dose scelta può essere mantenuta nel corso del trattamento domiciliare.

È importante che il paziente urini prima della somministrazione in quanto l'umidificazione dell'uretra facilita la somministrazione di MUSE ed è essenziale per dissolvere il farmaco. Per somministrare MUSE, rimuovere il cappuccio protettivo dall'applicatore, tendere il pene fino alla sua lunghezza massima e inserire lo stelo dell'applicatore nell'uretra. Premere la parte superiore dell'applicatore per permettere la fuoriuscita del farmaco e rimuovere l'applicatore dall'uretra (scuotere delicatamente da destra a sinistra l'applicatore prima di rimuoverlo per assicurare che il farmaco ne fuoriesca). Massaggiare il pene tra le mani per circa 10 secondi per assicurare che il farmaco sia adeguatamente distribuito lungo le pareti dell'uretra. Se il paziente avverte una sensazione di bruciore, può essere utile massaggiare il pene per ulteriori 30-60 secondi o fino a che la sensazione di bruciore è scomparsa. L'erezione comparirà entro 5-10 minuti dalla somministrazione e durerà circa 30-60 minuti. Dopo somministrazione di MUSE, è importante stare seduti o preferibilmente in piedi o camminare per circa 10 minuti fino a quando non si verifichi

l'erezione. Informazioni più dettagliate sono riportate nel paragrafo "6.6 Istruzioni per l'uso" e nel foglio illustrativo. Durante il trattamento domiciliare si raccomandano periodici controlli dell'efficacia e della tollerabilità.

Non è raccomandabile utilizzare più di due somministrazioni nell'arco di 24 ore e più di 7 somministrazioni in 7 giorni. Non si deve superare il dosaggio prescritto.

Metodo aggiuntivo ad altri test per la diagnosi e la cura della disfunzione erettile:

MUSE può essere usato come metodo aggiuntivo per la valutazione della funzione vascolare del pene mediante impiego del doppler ad ultrasuoni. E' stato dimostrato che una dose di 500 microgrammi di MUSE ha un effetto sulla dilatazione arteriosa del pene e sulla velocità di flusso di picco sistolico comparabile a 10 microgrammi di alprostadil somministrato per via intracavernosa. Al momento della dimissione del paziente dall'ambulatorio medico, l'erezione deve essere cessata.

Uso negli anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose.

4.3 Controindicazioni

MUSE è controindicato nei seguenti pazienti:

- Pazienti che hanno nota ipersensibilità verso alprostadil o uno qualsiasi degli eccipienti;
- Pazienti con deformazioni anatomiche del pene come stenosi dell'uretra distale, ipospadia grave, grave incurvatura, balanite, uretrite acuta o cronica, curvatura, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie.
- Pazienti con condizioni che possono predisporre al priapismo, come pazienti portatori o affetti da anemia falciforme, trombocitemia, policitemia, mieloma multiplo o leucemia, predisposizione a trombosi venosa o con un'anamnesi di priapismo ricorrente.
- Pazienti per i quali è sconsigliata l'attività sessuale o controindicata, come per uomini con condizioni cardiovascolari o cerebrovascolari instabili.

MUSE non deve essere utilizzato se la partner è in gravidanza accertata o presunta a meno che la coppia usi il preservativo.

MUSE è controindicato nelle donne e nei bambini.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se la disfunzione erettile è secondaria a patologie curabili, queste devono essere diagnosticate e trattate prima di iniziare il trattamento con MUSE.

E' più probabile che si verifichi una erezione dolorosa in pazienti con deformazioni anatomiche del pene, quali incurvatura, fimosi, fibrosi cavernosa, malattia di Peyronie o placche.

Il non corretto inserimento di MUSE può provocare abrasioni uretrali e lieve sanguinamento uretrale. In pazienti affetti da malattie trasmissibili per via ematica, questo può aumentare il rischio di trasmissione della malattia al partner;

Pazienti in trattamento con anticoagulanti o con disturbi della coagulazione possono avere un aumentato rischio di sanguinamento uretrale.

Può verificarsi priapismo (erezione che dura più di sei ore) dopo la somministrazione di MUSE. Il trattamento del priapismo non deve essere ritardato per più di 6 ore (si veda la Sezione 4.9 Sovradosaggio). Informare i pazienti di riferire immediatamente al loro medico, o se non disponibile, di cercare immediatamente assistenza medica per ogni erezione che persiste per più di 4 ore. Il trattamento del priapismo deve avvenire secondo una consolidata pratica medica.

Negli studi clinici con MUSE, priapismo (erezioni di durata uguale o superiore a 6 ore) ed erezioni prolungate (erezioni di durata uguale o superiore da 4 a 6 ore) si sono riscontrate di rado (rispettivamente < 0,1% e 0,3% dei pazienti). Per ridurre al minimo il rischio, selezionare la dose minima efficace. Può essere necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento nei pazienti che sviluppino priapismo.

Fibrosi del pene, tra cui incurvatura, fibrosi cavernosa, noduli fibrotici e malattia di Peyronie possono verificarsi in seguito alla somministrazione di MUSE. Il verificarsi di fibrosi può incrementare con l'aumentare della durata di utilizzo. Si raccomanda vivamente un regolare follow-up dei pazienti, con un attento esame del pene, al fine di individuare segni di fibrosi del pene o malattia di Peyronie. Il trattamento con MUSE deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano incurvatura del pene, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie.

MUSE deve essere usato con cautela in pazienti che hanno subito attacchi ischemici transitori o con disturbi cardiovascolari instabili.

MUSE non è destinato ad una co-somministrazione con qualsiasi altro agente per il trattamento della disfunzione erettile (vedere anche 4.5).

Il rischio di un abuso di MUSE deve essere considerato in pazienti con una storia di disturbi psichiatrici o dipendenza.

La stimolazione sessuale e il rapporto possono portare ad eventi cardiaci e polmonari in pazienti con malattia coronarica, insufficienza cardiaca congestizia o malattie polmonari. Questi pazienti quando utilizzano MUSE devono effettuare l'attività sessuale con cautela.

I pazienti e le loro partners devono essere avvisati che MUSE non offre alcuna protezione nei confronti di malattie sessualmente trasmesse. Devono essere consigliate sulle misure precauzionali da adottare per prevenire la diffusione di agenti sessualmente trasmissibili, compreso il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV). L'uso di MUSE non compromette l'integrità del preservativo. Dal momento che MUSE può aggiungere piccole quantità di alprostadil a quelle di PGE₁ presenti naturalmente nel liquido seminale, si raccomanda di usare un adeguato sistema di contraccezione se la donna è potenzialmente in grado di concepire.

In letteratura è riportato un limitato numero di casi relativo all'impiego di MUSE in pazienti con impianto penieno; tuttavia, non possono essere tratte conclusioni per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia di questa combinazione.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni a livello sistemico sono improbabili dati i bassi livelli di alprostadil nel circolo venoso periferico, tuttavia l'uso contemporaneo di medicinali attivi sulla funzionalità erettile possono influenzare la risposta a MUSE. I decongestionanti e gli anoressanti possono diminuire l'effetto di MUSE. Pazienti in trattamento con anticoagulanti o con disturbi della coagulazione possono incorrere in un rischio maggiore di sanguinamento uretrale.

Gli effetti della combinazione di alprostadil con altri trattamenti per la disfunzione erettile (es. sildenafil) o altri farmaci che inducono l'erezione (es. papaverina) non sono stati formalmente studiati. Non possono essere quindi dedotte conclusioni per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia di questa associazione.

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto di alprostadil. Alprostadil può aumentare gli effetti di antipertensivi, , anticoagulanti e inibitori dell'aggregazione piastrinica.

Non esistono dati sufficienti sull'uso concomitante di MUSE e medicinali vasoattivi. Tale associazione può potenzialmente aumentare il rischio di ipotensione; questo effetto può essere più comune negli anziani.

4.6 Gravidanza ed allattamento

MUSE può aggiungere piccole quantità di alprostadil alla PGE₁ già naturalmente contenuta nel liquido seminale. Per questo motivo durante il rapporto sessuale è opportuno utilizzare un preservativo se la partner è gravida, per evitare di irritare la vagina e preservare il feto da qualsiasi possibile rischio.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

E' opportuno sconsigliare ai pazienti quelle mansioni, come la guida o attività rischiose, che potrebbero provocare incidenti nel caso insorgessero ipotensione o sincope in seguito alla somministrazione di MUSE. Nei pazienti che hanno sperimentato ipotensione e/o sincope, questi effetti di solito si sono verificati durante la titolazione iniziale ed entro un'ora dalla somministrazione del farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

L'evento avverso riportato con maggior frequenza in seguito al trattamento con MUSE è il dolore al pene. Nella maggior parte dei casi, il dolore è stato valutato come lieve o moderato.

Fibrosi del pene, tra cui angolazione, noduli fibrotici, e la malattia di La Peyronie, è stata riportata nel 3% dei pazienti degli studi clinici complessivi.

Gli eventi avversi al farmaco riportati durante il trattamento con MUSE sono presentati nella seguente tabella. Le frequenze sono Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100 < 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000 < 1/100$); Raro ($> 1/10.000, < 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema e Organo	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Raffreddore comune
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, capogiri
	Non comune	Sincope, pre-sincope ipoestesia, iperestesia
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione sintomatica, ematoma
	Non comune	Disturbi delle vene, disturbi vascolari periferici, vasodilatazione
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Edema venoso alle gambe, eritema, iperidrosi, rash, prurito, eritema scrotale
	Molto raro	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e osseo	Comune	Spasmi muscolari
	Non comune	Dolore alle gambe,
Patologie renali e urinarie		
	Molto comune	Bruciore all'uretra
	Comune	Lieve sanguinamento uretrale
	Non comune	Disuria, pollachiuria, urgenza minzionale, emorragia uretrale

	Raro	Infezioni del tratto urinario
Patologie dell'apparato riproduttivo	Molto comune	Dolore al pene
	Comune	Erezione aumentata, malattia di Peyronie, disturbi del pene, bruciore/prurito vaginale (nelle partners)
	Non comune	Dolore perineale, disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, balanite, erezione dolorosa, fimosi, priapismo, dolore testicolare, disturbo scrotale, eritema scrotale, dolore scrotale, spermatocele, edema scrotale, disturbo testicolare, gonfiore testicolare, edema testicolare, massa testicolare, dolore pelvico.
	Raro	Fibrosi del pene,
Esami diagnostici	Non comune	Diminuzione della pressione sanguigna, aumento della frequenza cardiaca, aumento della creatinina ematica

E' stato riportato bruciore e prurito vaginale circa nel 6% delle partners dei pazienti trattati con il medicinale. Ciò può essere imputato alla ripresa dei rapporti sessuali o all'uso di MUSE.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con MUSE.

In caso di sovradosaggio di alprostadil, si possono verificare ipotensione sintomatica, dolore penieno persistente e, in rari casi, priapismo. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza medica fino a che i sintomi locali o sistemici non si siano risolti.

Si deve avvisare il paziente di consultare immediatamente un medico, se l'erezione perdura per più di 4 ore. Devono essere presi i seguenti provvedimenti:

- Far stendere il paziente supino o sul fianco. Applicare alternativamente per due minuti su ciascun lato superiore interno della coscia del ghiaccio (questo dovrebbe portare ad un rilasciamento riflesso delle valvole venose). Se non si ottiene risposta entro 10 minuti, interrompere il trattamento.
- Se questo trattamento è inefficace e l'erezione perdura per più di 6 ore, si deve effettuare un'aspirazione peniena. Usando procedure sterili, inserire un ago Butterfly di calibro 19-21 gauge nel corpo cavernoso e aspirare 20-50 ml di sangue. Questo dovrebbe portare a una detumescenza del pene. Se necessario, ripetere l'operazione sul lato opposto del pene.
- Se il trattamento non ha successo, si raccomanda la somministrazione di un farmaco α -adrenergico per iniezione intracavernosa. Questa operazione deve essere effettuata con cautela, anche se nel trattamento del priapismo l'abituale controindicazione alla somministrazione intrapeniena di un vasocostrittore non è valida. Si devono monitorare attentamente la pressione arteriosa e il polso durante la procedura. Estrema cautela va usata in pazienti che presentano patologie delle coronarie, ipertensione non controllata, ischemia cerebrale, e in tutti i soggetti che sono in trattamento con inibitori delle MAO (mono ammino ossidasi). In quest'ultimo caso, devono essere disponibili i presidi per il controllo delle crisi ipertensive. Si deve preparare una soluzione di 200 mcg/ml di fenilefrina e iniettare, ogni 5-10 minuti, da 0.5 a 1.0 ml di soluzione. In alternativa può essere usata una soluzione di 20 mcg/ml di adrenalina. Se necessario, questo può essere seguito da una ulteriore aspirazione di sangue tramite lo stesso ago Butterfly. La massima dose di fenilefrina deve essere di 1 mg, quella di adrenalina 100 mcg (5 ml di soluzione).
- Come alternativa può essere usato metaraminolo, ma si deve tener presente che sono state riportate crisi ipertensive fatali. Se anche questo trattamento si dimostra inefficace a risolvere il priapismo, il paziente deve essere immediatamente sottoposto a trattamento chirurgico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella disfunzione dell'erezione, codice ATC: G04B E01

Alprostadil è chimicamente identico alla Prostaglandina E₁, la cui azione comporta dilatazione dei vasi sanguigni nei tessuti erettili dei corpi cavernosi ed aumento del flusso arterioso cavernoso, causando la rigidità del pene.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Approssimativamente l'80% di alprostadil veicolato attraverso MUSE è assorbito attraverso la mucosa uretrale entro 10 minuti. L'emivita è inferiore a 10 minuti e le concentrazioni plasmatiche periferiche venose

sono basse o non rilevabili. Alprostadil è rapidamente metabolizzato, sia localmente, sia a livello dei capillari polmonari: i metaboliti sono escreti nelle urine (90% entro 24 ore) e nelle feci. Non esistono evidenze che alprostadil o i suoi metaboliti si accumulino nei tessuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei ratti, alte dosi di Prostaglandina E₁ hanno aumentato il riassorbimento fetale, presumibilmente a causa dello stress materno. Elevate concentrazioni di alprostadil (400 mcg/ml) non hanno avuto effetti sulla motilità o vitalità degli spermatozoi *in vitro*. Nei conigli, non si sono manifestati effetti sulla funzione riproduttiva o danni al feto alla massima dose intravaginale testata di 4 mg.

La maggioranza dei test di genotossicità con cui alprostadil è stato valutato *in vitro* e *in vivo*, hanno dato risultati negativi. Questi test includono il test di reversione batterica in *Salmonella typhimurium*, test di sintesi non programmata del DNA in epatociti primari di ratto, test della mutazione precoce nel sito *hprt* in cellule ovariche di hamster cinese in coltura, test di eluizione alcalina, test dello scambio di cromatidi fratelli (tutti test *in vitro*) e il test del micronucleo sia in ratti che in topi (test *in vivo*). In altri due test *in vitro*, il test di mutazione precoce nel linfoma del topo e dell'aberrazione cromosomica delle ovaie dell'hamster cinese, alprostadil ha prodotto risultati ai limiti della positività e nettamente positivi, rispettivamente, per il danno cromosomico. In vista dei numerosi risultati negativi *in vitro* e della mancanza di manifestazioni di genotossicità nei test *in vivo*, si ritiene che i risultati ottenuti in questi due test *in vitro* siano di dubbia rilevanza biologica. In conclusione, i dati disponibili a tutt'oggi non possono pienamente escludere il rischio di attività genotossica nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 1450.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere somministrato immediatamente dopo l'apertura della busta sigillata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero a 2° - 8°C. Conservare nella confezione originale.

Le confezioni sigillate possono essere conservate dal paziente a temperatura non superiore a 30°C, fino ad un massimo di 14 giorni prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MUSE è fornito in scatole di cartone contenenti 1, 2 3, 6 o 10 buste; ogni busta contiene un singolo dispositivo. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Le buste sono formate da uno strato di alluminio/laminato. Gli applicatori sono costituiti da polipropilene per uso medico resistente alle radiazioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MEDA Pharma S.p.A., viale Brenta 18, 20139 Milano

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1 bastoncino uretrale 1000 mcg	AIC n. 034376107
2 bastoncini uretrali 1000 mcg	AIC n. 034376196
3 bastoncini uretrali 1000 mcg	AIC n. 034376119
6 bastoncini uretrali 1000 mcg	AIC n. 034376121
10 bastoncini uretrali 1000 mcg	AIC n. 034376208

9. Data della prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione

Ottobre 1999/Ottobre 2007

10. Data di revisione del testo