

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Invicorp 25 mikrogrammaa/2 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Invicorp 25 mikrogrammaa/2 mg injektioneste, liuos: 1 annos (0,35 ml:n ampulli) sisältää 25 mikrogrammaa aviptadiilia ja 2 mg fentolamiinimesilaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli se on olennaisesti natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Ulkonäkö: väritön tai vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Invicorp on tarkoitettu neurologisista, vaskulaarisista, psyykkisistä tai monesta eri syystä johtuvan erektiohäiriön oireenmukaiseen hoitoon aikuisille miehille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Invicorp 25 mikrogrammaa/2 mg injektioneste, liuos.

Pistoksen tulisi tuottaa potilaalle sukupuoliyhdyntään mahdollistava erektio. Erektion suositeltu enimmäiskesto on yksi tunti.

Lääkkeen saa pistää enintään kerran vuorokaudessa tai 3 kertaa viikossa.

Pediatriset potilaat: Invicorpia ei suositella lapsille.

Iäkkäät: Virallisia tutkimuksia ei ole tehty yli 75-vuotiaille potilaille.

Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta: Virallisia tutkimuksia ei ole tehty potilaille, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt.

Antotapa

Ampullin voi antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä tai ottaa käyttöön suoraan jääkaapista (ks. kohta 6.6).

Pistos paisuvaiskudokseen on annettava steriileissä olosuhteissa. Invicorp on pistettävä suoraan paisuvaiskudokseen. Pistos annetaan tavallisesti siittimen proksimaaliseen kolmannekseen

dorsolateraalisesti. Näkyviä laskimoita on vältettävä. Pistos on annettava vaihdellen siittimen eri puolelle ja eri kohtaan.

Ensimmäiset Invicorp-pistokset antaa lääketieteellisen koulutuksen saanut hoitohenkilökunta. Asianmukaisen harjoittelun jälkeen Invicorpin voi pistää kotona. Potilaan säännöllistä seurantaa (esim. 3 kuukauden välein) suositellaan, etenkin potilaan itsensä toteuttaman pistoshoidon alkuvaiheessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Miehet, joiden seksuaalinen toiminta ei ole suositeltavaa tai joille lääkevalmistetta ei saa antaa elimellisen sairauden vuoksi.

Hoito antikoagulanteilla, kuten hepariineilla ja varfariinilla, myös suun kautta annettavilla antikoagulanteilla, kuten dabigatraanilla, rivaroksabaanilla tai apiksabaanilla.

Invicorp ei sovi miehelle, jolla on jokin seuraavista:

- priapismille mahdollisesti altistava tila, kuten sirppisoluanemia tai sirppisolupoiikkeavuus, multipeli myelooma tai leukemia
- siittimen anatominen epämuodostuma, kuten angulaatio, paisuvasen fibroosi tai Peyronien tauti
- siittimen implantti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erektiohäiriön taustalla olevat, hoidettavat lääketieteelliset syyt on diagnosoitava ja hoidettava ennen Invicorp-hoidon aloittamista.

Invicorpin anto paisuvaseseen voi aiheuttaa pitkittyneen erektion ja/tai priapismia. Potilasta on kehottava ilmoittamaan heti lääkärille, jos erektio kestää pitkään, esimerkiksi 4 tuntia tai kauemmin. Priapismin hoito on aloitettava viimeistään 6 tunnin kuluessa. Priapismi hoidetaan vakiintuneen lääketieteellisen käytännön mukaan (ks. kohta 4.9).

Invicorpin anto paisuvaseseen voi aiheuttaa siittimen fibroosia, myös angulaatiota, paisuvasen fibroosia, fibroottisia kyhmyjä ja Peyronien taudin. Mitä pidempään valmistetta käytetään, sitä enemmän fibroosia saattaa esiintyä. Siittimen fibroosin tai Peyronien taudin merkkien havaitsemiseksi suositellaan voimakkaasti potilaan säännöllistä seurantaa ja siittimen tarkkaa tutkimista. Fibroosia on ilmoitettu vain harvoin muiden paisuvaseseen annettavien lääkehoitojen pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Vaikka fibroosia ei ole toistaiseksi havaittu Invicorpin käytössä, tällaisen yhteyden mahdollisuus on pidettävä mielessä. Invicorp-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy siittimen angulaatio, paisuvasen fibroosia tai Peyronien tauti.

Lievää, ohimenevää kasvojen tai ylävartalon punoitusta ja kuumotusta esiintyy yleisesti. Siihen liittyy joissakin harvinaisissa tapauksissa epä mukavuudentunnetta ja sydämentykytystä tai takykardiaa, ja tällöin potilaan hoito saatetaan lopettaa. Katso myös kohta 4.8.

Varovaisuutta on noudatettava Invicorpin käytössä, jos potilaalla on vaikea sydän- ja verisuonisairaus tai aivoverisuonisairaus.

Seksuaalinen stimulaatio ja yhdyntä voivat aiheuttaa sydän- ja keuhkotapahtumia potilaalle, jolla on sepelvaltimotauti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja keuhkosairaus. Hoito itsessään tai potilaan perussairautena oleva sydänsairaus saattaa suurentaa yhdyntään liittyviä mahdollisia riskejä sellaisella potilaalla, joka käyttää sydän- ja verisuonioireiden vuoksi monia eri lääkkeitä. Tällaisen potilaan on oltava Invicorp-hoidon aikana varovainen seksuaalisessa toiminnassaan. Takykardian ilmetessä Invicorp-hoito on lopetettava.

Invicorp ei sovi samanaikaiseen käyttöön muiden erektiohäiriön hoitojen kanssa.

Invicorpin väärinkäytön mahdollisuus on huomioitava sellaisella potilaalla, jolla on aiemmin ollut jokin psyykkinen häiriö tai riippuvuus.

Oikea pistotekniikka on tärkeä; Invicorpia ei saa määrätä ilman riittävää käytön opastusta ja harjoittelua.

Yksi Invicorp-annos sisältää 0,05 mmol natriumia, eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Invicorpin ja verenpainelääkkeiden tai muiden sydän- ja verisuonilääkkeiden samanaikaisessa käytössä ei ole havaittu kliinistä yhteisvaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei merkityksellinen. Invicorp on tarkoitettu vain miehille.

Aviptadiilin ja fentolamiinimesilaatin yhdistelmän vaikutusta eläinten lisääntymiskykyyn ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia ilmaantuu noin 10 %:lle potilaista. Kasvojen ohimenevää punoitusta ja kuumotusta havaitaan usein, mutta se on ongelmallista vain harvoin, ja sitä voi olla vaikeaa erottaa yhdyntään liittyvästä kasvojen ohimenevästä punoituksesta ja kuumotuksesta.

Pistokohdassa saattaa ilmetä verenpurkauma ja mustelma. Tämä haitta lievittyy, kun potilaan pistotekniikka kokemuksen myötä paranee.

Hermosto Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Päänsärky, heitehuimaus.
Sydän Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)	Takykardia, sydämentykytykset. Sydäninfarkti, rasisusrintakipu.
Verisuonisto Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kasvojen ohimenevä punoitus ja kuumotus.
Sukupuolielimet ja rinnat Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Priapismi, pitkittynyt erektio. Toistuvien pistosten aiheuttamat siittimen kyhmyt/fibroosi.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mustelmien muodostuminen. Verenpurkauma. Pistoksen jälkeinen kipu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Vasoaktiivisten aineiden pistäminen paisuaiseen saattaa aiheuttaa pitkäkestoisen erektion ja/tai priapismia.

Pitkäkestoisen erektion (priapismin) hoito on aloitettava viimeistään 6 tunnin kuluessa. Hoito aloitetaan aspiroimalla siitin. Siittimen paisuaiseen (*corpus cavernosum*) viedään aseptista tekniikkaa noudattaen 19–21 gaugen siipineula, minkä jälkeen siittimestä aspiroidaan 20–50 ml verta. Tämä saattaa relaksoida siittimen. Toimenpide voidaan tarvittaessa toistaa siittimen toisella puolella. Jos tämä ei tehoa, suositellaan alfa-adrenergisen aineen pistämistä paisuaiseen. Toimenpiteen aikana on seurattava potilaan verenpainetta ja pulssia. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on sepelvaltimotauti, kontrolloimaton verenpainetauti, aivoiskemia tai jos hän saa MAO:n estäjää. Viimeksi mainitussa tapauksessa saatavilla on oltava välineet hypertensiivisen kriisin hoitamiseksi.

Valmista 200 mikrog/ml -fenyyliefriiniliuos, ja pistä 0,5–1,0 ml liuosta 5–10 minuutin välein. Vaihtoehtoisesti potilaalle voi antaa 20 mikrog/ml -adrenaliiniliuosta ja aspiroida verta lisää. Enimmäisannos on 1 mg fenyyliefriiniä tai 100 mikrogrammaa adrenaliinia (5 ml liuosta). Jos priapismi ei korjaannu tälläkään, tarvitaan tilan paremmin hallintaan saamiseksi ehdottomasti kirurginen toimenpide, johon voi kuulua suntileikkaus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G04BE30

Fentolamiini on lyhytvaikutteinen alfa-adrenoseptorien salpaaja. Se laajentaa verisuonia ja alentaa verenpainetta salpaamalla postsynaptisesti verisuonten molemmat lähes samalla tavalla vaikuttavat alfa₁- ja alfa₂-reseptorit. Fentolamiini relaksoi sileää lihaskudosta suoraan alfasalpauksesta riippumattomasti.

Sen jälkeen kun miehen genitaalialueelta löydettiin hermoja, joilla on VIP (vasoaktiivinen intestinaalinen peptidi) -immunoaktiivisuutta, pohdittiin, onko aviptadiililla (vasoaktiivisella intestinaalisella polypeptidillä) osuutta paikallisessa hermosäätelyssä, joka kohdistuu miehen urogenitaalialueen sileän lihaskudoksen aktiivisuuteen. VIP näyttäisi säätelevän sileän lihaskudoksen relaksaatiosta aiheutuvaa laskimo-okklusiota. Ihmisen paisuaisen sileästä lihaskudoksesta tehtyjen preparaattien avulla on havaittu, että VIP:n relaksoiva vaikutus kohdistuu sekä spontaaniin aktiivisuuteen että sähköllä ennalta supistettuun kudokseen.

Invicorpin vaikutus potilaisiin, joiden erektiohäiriö johtuu pääasiassa muista kuin psyykkisistä syistä:

Tutkimus	Potilaita (lkm)	Pistoksia (lkm)		Asteen 3 vasteen saaneita (lkm)* (%)	
		Vaikuttava aine**	Lumelääke	Vaikuttava aine**	Lumelääke
VP004	238	2 272	451	1 674 (74 %)	53 (12 %)
VP005	105	1 017	207	747 (73 %)	26 (13 %)

*Potilaat, joilla on emätinyhdyntään mahdollistava erektio (klinikalla arvioituna) tai sukupuoliyhdyntöjä kotiympäristössä.

**25 mikrogrammaa VIP:ä ja 1,0 mg fentolamiinia tai 25 mikrogrammaa VIP:ä ja 2,0 mg fentolamiinia.

5.2 Farmakokineetiikka

*VIP:n farmakokineettiset parametrit Invicorp 25 mikrogrammaa/2 mg -valmisteen annon jälkeen (lähtöarvoja sovellettu)		
Farmakokineettinen parametri	Pistos laskimoon	Pistos paisuaiseen
C _{max} (pmol/l)	396,6	37,2
T _{max} (min)	1,4	4,3
AUC _{0-∞} (pmol·h/l)	10,4	6,1
Puoliintumisaika (min)	1,7	5,3
Puhdistuma (l/h)	987,1	
Jakautumistilavuus (l)	50,4	

*Fentolamiinin farmakokineettiset parametrit Invicorp 25 mikrogrammaa/2 mg -valmisteen annon jälkeen		
Farmakokineettinen parametri	Pistos laskimoon	Pistos paisuaiseen
C _{max} (ng/ml)	79,5	12,4
T _{max} (min)	1,5	2,0
AUC (ng·h/ml)	1,9	0,2
Puoliintumisaika (min)	1,2	
Puhdistuma (l/min)	14,4	

*VP001-tutkimus – VIP:n ja fentolamiinin yhdistelmää (Vasopotin 2) koskenut kahdensuuntainen farmakokineettinen tutkimus, jossa oli ristikkäisasetelma ja johon osallistui terveitä miehiä.

Endogeeniset katekolamiinit syrjäyttävät fentolamiinin alfareseptoreista, ja siksi vaikutuksen keston on havaittu olevan lyhyt.

VIP:n biologinen vaste päättyy, kun peptidi reseptoriin sitouduttuaan hajoo entsyymaattisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro- tai *in vivo* -tutkimusten perusteella Invicorp ei ole geenitoksinen.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä 6 kuukauden tutkimuksessa, jossa Invicorpiä pistettiin kahdesti viikossa paisuaiseen, ei todettu lääkkeeseen liittyviä toksisuuksia eikä muita paikallisreaktioita kuin toistuvien pistosten aiheuttamasta mekaanisesta vauriosta johtuvia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Dinatriumedetaatti
Fosforihappo

Natriumhydroksidi (happamuudensäätöön)
Kloorivetyhappo (happamuudensäätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

9 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ampulli:

Vaaleanruskea lasiampulli.

Ruisku:

Steriili, kolmiosainen ja neulaton hypoderminen ruisku kerta-antoon.

Kammio: polypropeeni

Mäntä: polystyreeni

Männän tiiviste: synteettinen polyisopreenikumi

Neula:

Steriili, ruostumattomasta teräksestä valmistettu hypoderminen kertakäyttöneula kerta-antoon.

Paksuus x pituus: 30 G x ½ (halkaisija x pituus: 0,30 x 13,0 mm).

Paksuus x pituus: 21 G x 1½ (halkaisija x pituus: 0,80 x 40,0 mm).

Ampulli(t) on (ovat) pakattu pahvikoteloon/-oihin. Ampullikotelossa on erillinen rasia, jossa on ruisku(ja) ja neuloja.

Pakkauskoot:

1 lasiampulli x 0,35 ml ja 1 ruisku, 1 30 G:n neula ja 1 21 G:n neula

2 lasiampullia x 0,35 ml ja 2 ruiskua, 2 30 G:n neulaa ja 2 21 G:n neulaa

3 lasiampullia x 0,35 ml ja 3 ruiskua, 3 30 G:n neulaa ja 3 21 G:n neulaa

4 lasiampullia x 0,35 ml ja 4 ruiskua, 4 30 G:n neulaa ja 4 21 G:n neulaa

5 lasiampullia x 0,35 ml ja 5 ruiskua, 5 30 G:n neulaa ja 5 21 G:n neulaa

10 lasiampullia x 0,35 ml ja 10 ruiskua, 10 30 G:n neulaa ja 10 21 G:n neulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Ampullin voi antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä tai ottaa käyttöön suoraan jääkaapista.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Evolan Pharma AB
Box 120
SE-182 12 Danderyd
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31902

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: <PP KK VVVV>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.7.2017