

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: Invicorpi 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 paisuvauskudokseen on annettava steriileissä olosuhteissa. Invicorp on pistettävä suoraan paisuvauskudokseen. 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.

Invicorp ei sovi miehelle, jolla on jokin seuraavista:

- priapismille mahdollisesti altistava tila, kuten sirppisoluanemia tai sirppisolupoikkeavuus, multippeli myelooma tai leukemia
- siittimen anatominen epämuodostuma, kuten angulaatio, paisuvaisen 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 paisuvaiseen voi aiheuttaa pitkittyneen erektion ja/tai priapismia (ks. kohta 4.8). Potilasta on kehoitettava 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 paisuvaiseen voi aiheuttaa siittimen fibroosia, myös angulaatiota, paisuvaisen fibroosia, fibroottisia kyhmyjä ja Peyronien taudin. Mitä pidempään valmistetta käytetään, sitä enemmän fibroosia saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8). Siittimen fibroosin tai Peyronien taudin merkkien havaitsemiseksi suositellaan voimakkaasti potilaan säännöllistä seurantaa ja siittimen tarkkaa tutkimista. Vaikka fibroosia ei ole toistaiseksi havaittu Invicorpin käytössä, hoitavan lääkärin pitäisi olla tietoinen mahdollisen yhteyden mahdollisuudesta. Invicorp-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy siittimen angulaatio, paisuvaisen fibroosia tai Peyronien tauti.

Lievää, ohimenevää kasvojen tai ylävartalon punoitusta ja kuumotusta esiintyy yleisesti (ks. kohta 4.8). Siihen liittyy joissakin harvinaisissa tapauksissa epämukavuudentunnetta ja sydämentykytystä tai takykardiaa (ks. kohta 4.8). Näissä tapauksissa 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 (ks. kohta 4.5).

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 (ks. kohta 4.2).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Intercorpia pitää käyttää varoen antikoagulanttien kanssa, kuten hepariini ja varfariini, mukaan lukien suun kautta otettavat antikoagulantit, kuten dabigatraani, rivaroksabaani tai apiksabaani.

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

Intercorpin ja muiden samanaikaisten erektihäiriöhoitojen (esim. sildenafili) tai muiden erektiohäiriölääkkeiden (esim. papaveriini) tehoa ei ole virallisesti tutkittu. Tällaisia lääkkeitä ei pidä käyttää Intercorpin kanssa erektioiden mahdollisen pitkittymisen takia.

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, rasisurintakipu.
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.
Yleis oireet 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Pitkäkestoisen erektion (priapismien) 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 hajoaa 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 (happamuudensäättöön)
Kloorivetyhappo (happamuudensäättöön)
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 pakkauskojoja 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: 7.8.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.2.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Invicorp 25 mikrogram/ 2 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Invicorp 25 mikrogram/ 2 mg injektionsvätska, lösning:
1 dos (0,35ml ampull) innehåller 25 mikrogram aviptadil och 2 mg fentolaminmesilat

Hjälpämne med känd effekt: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Utseende: Färglös till ljus gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Invicorp är avsett för symptomatisk behandling av erektil dysfunktion med neurogen, vasculär, psykogen eller blandad etiologi hos vuxna män.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Invicorp 25 mikrogram/ 2 mg.

Injektionen bör ge patienten en erektion som är tillfredsställande för samlag. Det rekommenderas att varaktigheten på erektionen inte överstiger en timme.

Injektionsfrekvens bör inte överstiga en gång per dag eller 3 gånger per vecka.

Pediatrik population: Invicorp rekommenderas inte till barn.

Äldre: Inga formella studier har utförts på patienter över 75 år.

Nedsatt njur- eller leverfunktion: Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Administreringsätt

Ampullen kan låtas anta rumstemperatur före användning eller så kan den användas direkt från kylskåpet (se avsnitt 6.6).

Intrakavernös injektion måste utföras under sterila förhållanden. Invicorp ska administreras genom direkt intrakavernös injektion. Det vanliga injektionsstället är längs den dorsolaterala delen av den

proximala tredjedelen av penis. Synliga vener bör undvikas. Såväl sida som plats på penis ska ändras från en injektion till nästa.

De första injektionerna av Invicorp måste ges av sjukvårdspersonal och efter korrekt utbildning kan Invicorp injiceras i hemmet. Patienterna bör kontrolleras regelbundet (t ex var tredje månad), särskilt under den första tiden med egeninjicering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Män för vilka sexuell aktivitet inte är lämplig eller är kontraindicerat på grund av organisk sjukdom.

Män med något av följande ska inte behandlas med Invicorp:

- Tillstånd som kan predisponera för priapism, såsom sicklecellanemi eller anlag för sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi.
- Anatomisk deformation av penis, såsom vinkling, kavernös fibros eller Peyronies sjukdom.
- Penisimplantat.

4.4 Varningar och försiktighet

Underliggande behandlingsbara medicinska orsaker till erektil dysfunktion bör diagnostiseras och behandlas innan behandling med Invicorp.

Förlängd erektion och/eller priapism kan förekomma efter intrakavernös administrering av Invicorp. Patienterna bör instrueras att omedelbart kontakta läkare om någon erektion varar en längre tid, till exempel fyra timmar eller längre. Priapism bör behandlas inom 6 timmar. Behandling av priapism ska ske enligt etablerad medicinsk praxis (se avsnitt 4.9).

Penisfibros, inklusive vinkling, kavernös fibros, fibrösa noduli och Peyronies sjukdom kan uppträda efter intrakavernös administrering av Invicorp. Förekomsten av fibros kan öka efter längre tids användning (se avsnitt 4.8). Regelbunden uppföljning av patienterna, med noggrann undersökning av penis, rekommenderas starkt för att upptäcka tecken på penisfibros eller Peyronies sjukdom. Även om detta hittills inte har observerats med Invicorp, måste den behandlande läkaren överväga ett möjligt samband. Behandling med Invicorp ska avbrytas hos patienter som utvecklar penisvinkling, kavernös fibros eller Peyronies sjukdom.

Mild övergående rodnad av ansiktet eller bålen är vanligt förekommande (se avsnitt 4.8). Detta är i sällsynta fall förknippat med obehag och hjärtklappning eller takykardi (se avsnitt 4.8). I sådana fall kan patienterna behöva avsluta behandlingen. Se även avsnitt 4.8.

Invicorp måste användas med försiktighet till patienter med svåra kardiovaskulära eller cerebrovaskulära sjukdomar.

Sexuell stimulering och samlag kan leda till hjärt- och lungproblem hos patienter med kranskärslsjukdom, hjärtsvikt och lungsjukdom. De potentiella riskerna i samband med samlag hos patienter med flera läkemedelsbehandlingar för kardiovaskulära symtom kan vara ökad genom själva behandlingen eller av patientens underliggande hjärtsjukdom. Dessa patienter bör vid användning av Invicorp iaktta försiktighet vid sexuell aktivitet. Om takykardi inträffar bör behandling med Invicorp avbrytas.

Invicorp är inte lämpligt för användning tillsammans med andra behandlingar av erektil dysfunktion (se avsnitt 4.8).

Risken för missbruk av Invicorp bör övervägas för patienter med psykiatrisk sjukdom eller missbruk i anamnesen.

Korrekt injektionsteknik är viktigt och Invicorp bör inte förskrivas utan adekvat utbildning och användarteknik (se avsnitt 4.2).

Invicorp innehåller 0,05 mmol natrium per dos vilket innebär att det är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Invicorp ska användas med försiktighet i kombination med antikoagulerande medel, såsom heparin och warfarin, inklusive orala antikoagulantia, såsom dabigatran, rivaroxaban eller apixaban.

Inga kliniska interaktioner har observerats vid användning av Invicorp vid samtidigt intag av antihypertensiva eller andra kardiovaskulära läkemedel.

Effekten av samtidig behandling med Invicorp och andra medel för behandling av erektil dysfunktion (t.ex. sildenafil) eller andra läkemedel som ger erektion (t.ex. papaverin) har inte studerats. Sådana medel ska inte användas i kombination med Invicorp på grund av risken för förlängd erektion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant. Invicorp är endast avsett för män.

Inga reproduktionsstudier har utförts på djur med en kombination av aviptadil och fentolaminmesilat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att köra bil eller använda maskiner har gjorts.

4.8 Biverkningar

Ungefär 10 % av patienterna upplever biverkningar. Rodnad observeras ofta men är sällan problematiskt och kan vara svåra att skilja från rodnad i samband med samlag.

Hematom och blåmärken kan uppstå vid injektionsstället. Detta problem minskar allteftersom patienterna blir mer erfarna i injektionstekniken.

Centrala och perifera nervsystemet Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Huvudvärk, yrsel
Hjärtat Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Takykardi, hjärtklappning Hjärtinfarkt, angina pectoris.
Blodkärl Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Rodnad.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Priapism, långvarig erektion. Penila knutor/fibros efter flera injektioner.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Blåmärken. Hematom. Smärta efter injektion.

Rapportering av biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Långvariga erektioner och/eller priapism kan förekomma med vasoaktiva substanser efter intrakavernös injektion.

Behandling av långvarig erektion (priapism) bör ske inom 6 timmar. Initial behandling bör vara penisaspiration. Aseptisk teknik används, en 19-21G fjärilsnål förs in i corpus cavernosum, varefter 20-50 ml blod tas ut. Detta kan leda till relaxering av penis. Vid behov kan proceduren upprepas på andra sidan av penis. Om detta är ineffektivt, rekommenderas en intrakavernös injektion av ett alfa-adrenergt läkemedel. Blodtryck och puls ska övervakas under denna procedur. Extrem försiktighet krävs hos patienter med kranskärslsjukdomar, icke-kontrollerad hypertoni, cerebral ischemi, och hos patienter som får monoaminoxidashämmare. I det senare fallet, bör det finnas möjligheter att hantera en hypertensiv kris.

En lösning av fenylefrin 200 mikrogram/ml, bör beredas, och 0,5-1,0 ml av lösningen injiceras var 5:e till 10:e minut. Alternativt kan en adrenalinlösning på 20 mikrogram/ml administreras med ytterligare aspiration av blod. Den maximala dosen bör vara 1 mg fenylefrin, eller 100 mikrogram adrenalin (5 ml lösning). Om priapism ändå kvarstår, krävs ett kirurgiskt ingrepp för ytterligare kontroll, vilket kan innefatta en shunt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinerade medel vid erektil dysfunktion, ATC-kod: G04BE30.

Fentolamin är en kortverkande alfa-adrenoceptorantagonist. Den orsakar vasodilatation och en sänkning av blodtrycket, som en följd av blockaden av både post-junction vaskulär alfa 1 och alfa 2 adrenoceptorer med nästan samma effekt. Det har en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur som är oberoende av alfablockad.

Efter upptäckten av nerver i den manliga könsorganskanalen som besitter VIP-(vasoaktiv intestinal polypeptid) immunoactivity övervägdes huruvida aviptadil (vasoaktiv intestinal polypeptid) hade en möjlig roll i förhållande till lokal nervkontroll av aktiviteten i den glatta muskulaturen i den manliga urogenitala kanalen. Den venösa ocklusionen orsakad av en uppmjukning av den glatta muskulaturen verkar vara under VIP kontroll. I prover med glatt muskulatur från human corpus cavernosa har det visat sig att VIP har en avslappnande effekt, både på spontan aktivitet och elektriskt färdigkontrakterad vävnad.

Effekt av Invicorp hos patienter med övervägande icke-psykogen erektil dysfunktion:

Studie	Antal patienter	Antal injektioner		Antal Grad 3 responders* (%)	
		Aktiv**	Placebo	Aktiv**	Placebo
VP004	238	2272	451	1674 (74%)	53 (12%)
VP005	105	1017	207	747 (73%)	26 (13%)

* Patienter med erektion som lämpar sig för vaginal penetration (bedömt vid kliniken) eller samlag i hemmiljö.

**25 mcg VIP och 1.0 mg fentolamin eller 25 mcg VIP och 2.0 mg fentolamin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

*Farmakokinetiska parametrar av VIP efter administrering av Invicorp 25 mikrogram/2 mg (Baslinjusterad)		
Farmakokinetisk parameter	Intravenös injektion	Intrakavernös injektion
Cmax (pmol/L)	396,6	37,2
Tmax (minuter)	1,4	4,3
AUC _{0-∞} (pmol.tim/L)	10,4	6,1
Halveringstid (minuter)	1,7	5,3
Clearance (L/hr)	987,1	
Distributionsvolym (L)	50,4	

* Farmakokinetiska parametrar av Fentolamin efter administrering av Invicorp 25 mikrogram/2 mg		
Farmakokinetisk parameter	Intravenös injektion	Intrakavernös injektion
Cmax (pmol/L)	79,5	12,4
Tmax (minuter)	1,5	2,0
AUC (ng/tim/ml)	1,9	0,2
Halveringstid (minuter)	1,2	
Clearance (L/min)	14,4	

* Studie VP001 – En två-vägs crossover farmakokinetisk studie av vasopotin 2 i friska manliga frivilliga.

Endogena katekolaminer tränger undan fentolamin från alfa-receptorer och står för den korta observerade verknings tiden.

Den biologiska responsen hos VIP avslutas genom enzymatisk nedbrytning av peptiden efter dess bindning till receptorn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga tecken på genotoxisk potential av Invicorp har påvisats i *in vitro* och *in vivo*-studier.

I en 6-månader lång studie på manliga cynomolgusapor som gavs intrakavernösa injektioner av Invicorp 25 mikrogram/2 mg, två gånger i veckan sågs ingen läkemedelsrelaterad toxicitet och inga lokala reaktioner som inte kunde hänföras till mekaniska skador i samband med upprepade injektioner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Dinatriumedetat

Fosforsyra

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

9 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampull

Ljusbrun glasampull.

Spruta

Steril subkutan injektionsspruta i tre delar utan nål och för engångsbruk.

Cylinder: Polypropen

Kolv: Polystyren

Kolvtätning: Syntetiskt polyisopren gummi

Injektionsnål:

Steril engångsinjektionsnål tillverkad av rostfritt stål, avsedd för engångsbruk.

Gauge x längd: 30G x ½ (diameter x längd: 0,30 x 13,0 mm)

Gauge x längd: 21G x 1½ (diameter x längd 0,80 x 40,0mm).

Ampullerna packas i kartonger. Ampullerna är sampackade med en separat låda som innehåller sprutor och nålar.

Förpackningsstorlekar:

Glasampull 1 x 0,35 ml med 1 spruta, 1 30G nål och 1 21G nål

Glasampuller 2 x 0,35 ml med 2 sprutor, 2 30G nålar och 2 21G nålar

Glasampuller 3 x 0,35 ml med 3 sprutor, 3 30G nålar och 3 21G nålar

Glasampuller 4 x 0,35 ml med 4 sprutor, 4 30G nålar och 4 21G nålar

Glasampuller 5 x 0,35 ml med 5 sprutor, 5 30G nålar och 5 21G nålar

Glasampuller 10 x 0,35 ml med 10 sprutor, 10 30G nålar och 10 21G nålar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ampullen kan låtas anta rumstemperatur före användning eller så kan den användas direkt från kylskåpet.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120

182 12 Danderyd

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50365

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-05-07/2020-02-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.07.2023