

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS 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 hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELIFORM

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, vaskulär, psykogen eller blandad etiologi hos vuxna män.

4.2 Dosering och administreringssätt

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.

Pediatrisk 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.

Administreringssätt

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 (se avsnitt 4.8). 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 hjärklappning 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 kranskärslssjukdom, 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 4.5).

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 läkemedel för behandling av erektil dysfunktion (t.ex. sildenafil) eller andra läkemedel som ger erektion (t.ex. papaverin) har inte studerats. Sådana läkemedel 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, hjärklappning 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Blåmärken.

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	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 alfablokad.

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 (Baslinjejusterad)		
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 verkningstiden.

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

6 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 polyisoprengummi

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

2026-07-09