

1. LEGEMIDLETS NAVN

Invicorp 25 mikrogram/2 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Invicorp 25 mikrogram/2 mg: 1 dose (0,35 ml ampulle) inneholder 25 mikrogram aviptadil og 2 mg fentolaminmesilat.

Hjelpestoff med kjent effekt: Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil si at det er så godt som natriumfritt.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Utseende: Fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Invicorp er indisert til symptomatisk behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn med nevrogen, vaskulær, psykogen eller blandet etiologi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Invicorp 25 mikrogram/2 mg

Injeksjonen skal gi pasienten en ereksjon som er tilfredsstillende for samleie. Ereksjonens varighet bør ikke overskride én time.

Injeksjonsfrekvensen bør ikke overskride én gang daglig eller tre ganger i uken.

Pediatrisk populasjon: Invicorp anbefales ikke til barn.

Eldre: Det er ikke utført formaliserte studier med pasienter eldre enn 75 år.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon: Det er ikke utført formaliserte studier med pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Ampullen kan romtempereres før bruk, eller den kan brukes rett fra kjøleskapet (se pkt. 6.6).

Intrakavernøs injeksjon skal utføres under sterile forhold. Invicorp bør administreres ved direkte intrakavernøs injeksjon. Vanlig injeksjonssted er langs den dorsolaterale delen av den proksimale tredjedelen av penis. Synlige vener bør unngås. Både side på penis og injeksjonssted skal endres for hver injeksjon.

De første injeksjonene med Invicorp skal administreres av helsepersonell, og etter tilstrekkelig opplæring kan pasienten selv injisere Invicorp hjemme. Pasienten bør kontrolleres regelmessig (f.eks. hver 3. måned), spesielt i den første tiden med egeninjisering.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Menn der seksuell aktivitet ikke er anbefalt eller er kontraindisert på grunn av organisk sykdom.

Menn med noen av følgende tilstander skal ikke behandles med Invicorp:

- Tilstander som predisponerer for priapisme, slik som sigdecelleanemi eller tendens til sigdecelleanemi, multippelt myelom eller leukemi.
- Anatomisk deformasjon av penis, slik som angulering, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom.
- Penisimplantater.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Underliggende medisinske årsaker til erektil dysfunksjon bør diagnostiseres og behandles før start av behandling med Invicorp.

Forlenget ereksjon og/eller priapisme kan forekomme etter intrakavernøs administrering av Invicorp (se pkt. 4.8). Pasienten bør oppfordres til umiddelbart å kontakte lege hvis ereksjonen vedvarer i en lengre periode, slik som 4 timer eller mer. Priapisme bør behandles innen 6 timer. Behandling av priapisme skal gis i henhold til etablert medisinsk praksis (se pkt. 4.9).

Fibrose i penis, inkludert angulering, kavernøs fibrose, fibrotiske noder og Peyronies sykdom, kan forekomme etter intrakavernøs administrering av Invicorp. Forekomst av fibrose kan øke når legemidlet brukes over lengre tid (se pkt. 4.8). Det er sterkt anbefalt at pasienten følges nøye opp, med grundig undersøkelse av penis, for å oppdage tegn på fibrose i penis eller Peyronis sykdom. Selv om dette ennå ikke er observert for Invicorp, bør behandlende lege være oppmerksom på muligheten for en eventuell tilknytning. Behandling med Invicorp bør seponeres dersom pasienten utvikler vinklet penis, kavernøs fibrose eller Peyronis sykdom.

Lett, forbigående flushing i ansiktet eller overkroppen er vanlig (se pkt. 4.8). Dette er sjeldent forbundet med ubehag og palpitasjoner eller takykardi (se pkt. 4.8). I disse tilfellene kan pasienter trekkes fra behandlingen. Se også pkt. 4.8.

Invicorp skal brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlige kardiovaskulære eller cerebrovaskulære sykdommer.

Seksuell stimulering og samleie kan føre til hjerte- eller lungeepisoder hos pasienter med koronar hjertesykdom, kongestiv hjertesvikt eller lungesykdom. Mulig risiko i forbindelse med samleie for pasienter som behandles med mange legemidler for kardiovaskulære symptomer, kan være økt på grunn av selve behandlingen, eller av pasientens underliggende hjertesykdom. Ved bruk av Invicorp bør disse pasientene utvise forsiktighet ved seksuell aktivitet. Dersom takykardi forekommer bør behandling med Invicorp seponeres.

Invicorp skal ikke brukes samtidig med andre behandlinger av erektil dysfunksjon (se pkt. 4.5).

Muligheten for misbruk av Invicorp bør vurderes hos pasienter med kjent psykiatrisk sykdom eller avhengighet.

Riktig injeksjonsteknikk er viktig og Invicorp bør ikke forskrives uten tilstrekkelig instruksjon og opplæring i bruk (se pkt. 4.2).

Invicorp inneholder 0,05 mmol natrium per dose, noe som betyr at det er så godt som natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Invicorp bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med antikoagulantia som hepariner og warfarin, inkludert orale antikoagulantia som dabigatran, rivaroksaban eller apiksaban.

Ingen interaksjoner er sett ved bruk av Invicorp samtidig med inntak av antihypertensiver eller andre kardiovaskulære legemidler.

Effekten av samtidig behandling med Invicorp og andre behandlinger for erektil dysfunksjon (f.eks. sildenafil) eller med andre legemidler som induserer ereksjon (f.eks. papaverin) er ikke formelt studert. Slike legemidler bør ikke brukes sammen med Invicorp på grunn av muligheten for forlenget varighet av ereksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ikke relevant. Invicorp er kun indisert for menn.

Det er ikke utført reproduksjonsstudier hos dyr ved bruk av kombinasjonen aviptadil og fentolaminmesilat.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ca. 10 % av pasientene får bivirkninger. Flushing observeres ofte, men er sjeldent problematisk og kan være vanskelig å skille fra flushing forbundet med samleie.

Hematom og blåmerker kan forekomme på injeksjonsstedet. Dette blir et sjeldnere problem når pasienten får mer erfaring med injeksjonsteknikken.

Nevrologiske sykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Hodepine, svimmelhet.
Hjertesykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Takykardi, palpitasjoner. Hjerteinfarkt, angina pectoris.
Karsykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Flushing.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Priapisme, forlenget ereksjon. Noduler/fibrose i penis etter flere injeksjoner.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Blåmerker. Hematom. Smerte etter injeksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Langvarig ereksjon og/eller priapisme kan forekomme med vasoaktive forbindelser etter intrakavernøs injeksjon.

Behandling av forlenget ereksjon (priapisme) bør skje innen maks 6 timer. Den innledende behandlingen bør være aspirasjon i penis. Ved aseptisk teknikk settes en butterfly-kanyle 19-21G i corpus cavernosum og 20-50 ml blod aspireres. Dette kan få penis til å relaksere. Prosedyren kan hvis nødvendig gjentas på den motsatte siden av penis. Dersom dette ikke har effekt anbefales en intrakavernøs injeksjon av en alfaadrenerg agonist. Blodtrykk og puls må overvåkes under en slik prosedyre. Ekstrem forsiktighet må utvises hos pasienter med koronarsykdom, ikke-kontrollert hypertensjon, cerebral iskemi og hos pasienter som behandles med monoaminoksidasehemmere. I sistnevnte tilfelle bør det være ressurser tilgjengelig for å behandle en hypertensiv krise.

Det bør tilberedes en oppløsning av 200 mikrog/ml fenylefrin, og 0,5-1,0 ml av denne oppløsningen injiseres hvert 5.-10. minutt. Alternativt kan en oppløsning av 20 mikrog/ml adrenalin administreres med ytterligere aspirasjon av blod. Maksimal dose bør være henholdsvis 1 mg fenylefrin eller 100 mikrog adrenalin (5 ml oppløsning). Dersom priapismen vedvarer, er det absolutt nødvendig å foreta et kirurgisk inngrep for videre kontroll, og dette kan inkludere innlegging av en shunt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04B E30

Fentolamin er en kortidsvirkende alfaantagonist. Det fører til vasodilatasjon og en senking i blodtrykk, som et resultat av blokaden av både postsynaptiske vaskulære alfa-1- og alfa-2-adrenerge reseptorer, med nesten samme effekt. Det har en direkte relakserende effekt på glatt muskulatur som er uavhengig av alfablokade.

Etter at det ble oppdaget nerver i det mannlige urinrøret som utøver lignende immunologisk effekt som vasoaktivt intestinalt peptid, ble det vurdert om aviptadil (vasoaktivt intestinalt polypeptid) var medvirkende i lokal nervekontroll av glatt muskulatur i det mannlige urinrøret. Venøs okklusjon forårsaket av relaksasjon av glatt muskulatur virker å være under kontroll av vasoaktivt intestinalt peptid. For legemidler med effekt på glatt muskulatur og beregnet på human corpus cavernosa, er det sett at vasoaktivt intestinalt peptid har en relakserende effekt, både på spontan aktivitet og elektrisk prekontrahert vev.

Effekt av Invicorp hos pasienter med hovedsakelig ikke-psykogen erektil dysfunksjon:

Studie	Antall pasienter	Antall injeksjoner		Antall av grad 3-respondere* (%)	
		Aktiv**	Placebo	Aktiv**	Placebo
VP004	238	2272	451	1674 (74 %)	53 (12 %)
VP005	105	1017	207	747 (73 %)	26 (13 %)

*Pasienter med ereksjon som kan gjennomføre vaginal penetrasjon (vurdert i klinikk) eller samleie i hjemlige omgivelser.

**25 mikrogram vasoaktivt intestinalt peptid og 1,0 mg fentolamin eller 25 mikrogram vasoaktivt intestinalt peptid and 2,0 mg fentolamin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

*Farmakokinetiske parametre av vasoaktivt intestinalt peptid etter administrering av Invicorp 25 mikrogram/2 mg (baseline-justert)		
Farmakokinetisk parameter	Intravenøs injeksjon	Intrakavernøs injeksjon
C _{max} (pmol/liter)	396,6	37,2
T _{max} (minutter)	1,4	4,3
AUC _{0-∞} (pmol.time/liter)	10,4	6,1
Halveringstid (minutter)	1,7	5,3
Clearance (liter/time)	987,1	
Distribusjonsvolum (liter)	50,4	

* Farmakokinetiske parametre av fentolamin etter administrering av Invicorp 25 mikrogram/2 mg		
Farmakokinetisk parameter	Intravenøs injeksjon	Intrakavernøs injeksjon
C _{max} (ng/ml)	79,5	12,4
T _{max} (minutter)	1,5	2,0
AUC (ng/time/ml)	1,9	0,2
Halveringstid (minutter)	1,2	
Clearance (liter/minutt)	14,4	

* Studie VP001 – En toveis farmakokinetisk crossoverstudie av vasopatin 2 hos mannlige friske frivillige.

Endogene katekolaminer fortrenger fentolamin fra alfareseptoren og er grunnen til den korte virkningstiden som er observert.

Biologisk respons på vasoaktivt intestinalt peptid avsluttes ved enzymatisk nedbryting av peptidet etter binding til reseptoren.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisk potensiale av Invicorp er ikke sett i studier *in vitro* eller *in vivo*.

I en 6-måneders studie med cynomologus-hannaper som fikk intrakavernøse injeksjoner 2 ganger ukentlig med Invicorp 25 mikrogram/2 mg, var det ingen legemiddelrelatert toksisitet og ingen lokal reaksjon som ikke kunne relateres til mekanisk skade forbundet med gjentatte injeksjoner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Dinatriumedetat
Fosforsyre
Natriumhydroksid (til justering av pH)
Saltsyre (til justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

9 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampulle:

Lysebrun glassampulle.

Sprøyte:

Steril 3-delt sprøyte til hypoderm bruk, uten kanyler, og kun til engangsbruk.

Sprøytekammer: Polypropylen

Stempel: Polystyren

Stempelstopper: Syntetisk polyisoprengummi

Kanyler:

Steril engangskanyler til hypoderm bruk, laget av rustfritt stål.

Gauge x lengde: 30G x ½ (diameter x lengde: 0,30 x 13,00 mm)

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

Ampullen(e) er pakket i eske(r). Ampullen(e) er pakket i samme eske som inneholder sprøyte(r) og kanyler.

Pakningsstørrelser:

Glassampulle 1 x 0,35 ml, med 1 sprøyte, 1 kanyler 30G og 1 kanyler 21G

Glassampuller 2 x 0,35 ml, med 2 sprøyter, 2 kanyler 30G og 2 kanyler 21G

Glassampuller 3 x 0,35 ml, med 3 sprøyter, 3 kanyler 30G og 3 kanyler 21G

Glassampuller 4 x 0,35 ml, med 4 sprøyter, 4 kanyler 30G og 4 kanyler 21G

Glassampuller 5 x 0,35 ml, med 5 sprøyter, 5 kanyler 30G og 5 kanyler 21G

Glassampuller 10 x 0,35 ml, med 10 sprøyter, 10 kanyler 30G og 10 kanyler 21G

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ampullen kan bringes til romtemperatur før bruk, eller den kan brukes direkte fra kjøleskapet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB

Box 120SE-182 12

Danderyd

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9854

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

21.07.2015/ 21.02.2020

10. OPPDATERINGSDATO

21.08.2023