

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fortacin 150 mg/ml + 50 mg/ml Spray zur Anwendung auf der Haut, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 150 mg Lidocain und 50 mg Prilocain.

Jeder Sprühstoß liefert 50 Mikroliter, die 7,5 mg Lidocain und 2,5 mg Prilocain enthalten.

1 Dosis entspricht 3 Sprühstößen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Spray zur Anwendung auf der Haut, Lösung

Farblose bis hellgelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fortacin wird zur Behandlung von primärer vorzeitiger Ejakulation bei erwachsenen Männern angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 3 Sprühstöße über die gesamte Glans penis. Jede Dosis enthält insgesamt 22,5 mg Lidocain und 7,5 mg Prilocain pro Anwendung (1 Dosis entspricht 3 Sprühstößen).

Innerhalb von 24 Stunden können maximal 3 Dosen in Abständen von mindestens 4 Stunden zwischen den einzelnen Dosen angewendet werden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen bei älteren Patienten sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. Allerdings ist aufgrund der Art der Anwendung und der sehr niedrigen systemischen Resorption keine Dosisanpassung erforderlich.

Beeinträchtigung der Leber

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber durchgeführt. Allerdings ist aufgrund der Art der Anwendung und der sehr niedrigen systemischen Resorption keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist im Falle einer schweren Beeinträchtigung der Leber geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet der Behandlung von primärer vorzeitiger Ejakulation keinen relevanten Nutzen von Fortacin bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Anwendung auf der Haut

Fortacin ist nur zur Anwendung auf die Glans penis indiziert.

Vor der ersten Anwendung sollte die Sprühdose kurz geschüttelt und danach durch

dreimaliges Sprühen in die Luft anwendungsbereit gemacht werden.

Vor jeder weiteren Anwendung sollte sie kurz geschüttelt und danach durch einmaliges Sprühen in die Luft erneut anwendungsbereit gemacht werden.

Die Vorhaut muss zurückgezogen werden, um die Glans penis freizulegen.. Der Sprühbehälter soll vor der Anwendung in aufrechter Position gehalten werden. Fortacin soll auf die gesamte Eichel aufgetragen werden, indem das Ventil 3 Mal betätigt wird. Pro Sprühstoß sollte ein Drittel der Glans penis bedeckt werden. Nach 5 Minuten sollte überschüssiges Spray vor dem Geschlechtsverkehr abgewischt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit des Patienten oder dessen Partners/Partnerin gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten oder ihre Partner/ihre Partnerinnen mit einer bekannten Empfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Amidtyp in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorzeitige Ejakulationen können eine Erkrankung, die eine medizinische Überwachung erfordert, zur Ursache haben. Wenn dieses Arzneimittel bei bestimmungsgemäßer Anwendung nicht zu einer Verbesserung der Beschwerden führt, sollte der Patient die Anwendung beenden und einen Arzt aufsuchen.

Vermeiden Sie den Kontakt mit den Augen und Ohren

Bei Anwendung in der Nähe der Augen kann Fortacin Augenreizungen verursachen. Auch der Verlust der Schutzreflexe kann zu einer Hornhautreizung und potenzieller Hornhautabschürfung führen. Bei Augenkontakt sollte das Auge sofort mit Wasser oder Natriumchloridlösung gespült und geschützt werden, bis das Gefühl zurückkehrt. Bei Anwendung auf einem geschädigten Trommelfell kann Fortacin eine Ototoxizität des Mittelohrs verursachen.

Verletzungsgefahr

Fortacin, das auf die Schleimhäute des Patienten oder seines Partners/seiner Partnerin, wie etwa Mund, Nase und Rachen, gesprüht wurde oder auf die weiblichen Genitalien oder die Analschleimhaut gelangt ist, könnte resorbiert werden, was wahrscheinlich vorübergehend lokal zu Taubheitsgefühl/Betäubung führt. Diese Hypästhesie kann normales Schmerzempfinden verschleiern und daher die Gefahr lokalisierter Verletzungen erhöhen.

Verwendung mit Kondomen

Fortacin darf nicht mit Männer- oder Frauenkondomen auf Polyurethanbasis verwendet werden, da Beschädigungen beobachtet wurden und der Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten bzw. Schwangerschaft verringert sein kann. Fortacin kann mit Verhütungsmitteln aus Latexgummi, Polyisopren, Nitril und Silikon verwenden

det werden, da bei diesen Materialien keine Beschädigungen festgestellt wurden.-

Die Zahl der Erektionsstörungen und Hypästhesien im Genitalbereich des Mannes kann sich erhöhen, wenn Fortacin zusammen mit Männerkondomen angewendet wird.

Mit Anämie in Zusammenhang stehende Erkrankungen

Patienten oder ihre Partner/Partnerinnen mit Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel oder kongenitaler oder idiopathischer Methämoglobinämie sind für arzneimittelinduzierte Methämoglobinämie empfindlicher (siehe Abschnitt 4.5).

Obwohl die systemische Verfügbarkeit von Prilocain durch kutane Resorption von Fortacin niedrig ist, ist bei Patienten mit Anämie, kongenitaler oder erworbener Methämoglobinämie oder bei Patienten mit einer begleitenden Therapie, die bekanntermaßen zu diesen Erkrankungen führt, Vorsicht geboten.

Überempfindlichkeit

Patienten, die allergisch auf Para-Aminobenzoesäurederivate (Procain, Tetracain, Benzocain etc.) reagieren, haben keine Kreuzsensibilität gegen Lidocain und/oder Prilocain gezeigt. Allerdings sollte Fortacin bei Patienten (oder ihren Partnern/Partnerinnen) mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Arzneimittel, insbesondere wenn das auslösende Arzneimittel ungewiss ist, mit Vorsicht angewendet werden.

Auswirkungen auf die Haut

Falls beim Patienten oder seinem Partner/seiner Partnerin ein Hautausschlag oder eine Hautreizung auftritt, sollte die Behandlung mit Fortacin abgebrochen werden. Wenn die Symptome fortbestehen, sollte der Patient einen Arzt aufsuchen.

Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber

Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber unterliegen aufgrund der Unfähigkeit, Lokalanästhetika normal zu metabolisieren, einem größeren Risiko für die Entwicklung toxischer Plasmakonzentrationen von Lidocain oder Prilocain (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Methämoglobinämie kann bei Patienten verstärkt sein, die bereits Arzneimittel anwenden die bekanntermaßen zu der Erkrankung führen, z.B. Sulfonamide, Acetanilid, Anilinfarben, Benzocain, Chloroquin, Dapson, Metoclopramid, Naphthalin, Nitrate und Nitrite, Nitrofurantoin, Nitroglyzerin, Nitroprussid, Pamaquin, Para-Aminosalicylsäure, Phenobarbital, Phenytoin, Primaquin und Chinin (siehe Abschnitt 4.4).

Das Risiko einer zusätzlichen systemischen Toxizität sollte berücksichtigt werden, wenn große Dosen von Fortacin bei Patienten angewendet werden, die bereits andere Lokalanästhetika oder strukturell verwandte Arzneimittel, z. B. Klasse-I-Antiarhythmika, wie etwa Mexiletin, anwenden.

Spezifische Wechselwirkungsstudien zu Lidocain/Prilocain und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt. Wegen einer möglichen Verstärkung der antiarrhythmischen Wirkung wird jedoch zur Vorsicht geraten.

Arzneimittel, die Cytochrom P450 (CYP) 1A2 hemmen, vermindern die Clearance von Lidocain (z. B. Fluvoxamin, Cimetidin oder Betablocker) und können zu potenziell toxischen Plasmakonzentrationen führen, wenn Lidocain intravenös in wiederholten hohen Dosen über einen langen Zeitraum (30 Stunden) angewendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fortacin ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert. Allerdings kann es zu einer gewissen Exposition bei den Partnerinnen von Männern, die mit Fortacin behandelt werden, kommen.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Patienten, die sich eine Empfängnis erhoffen, sollten entweder die Anwendung von Fortacin vermeiden oder, wenn es für die Erreichung einer Penetration grundlegend ist, die Glans penis 5 Minuten nach dem Auftragen des Sprays, aber vor dem Geschlechtsverkehr, so gründlich wie möglich waschen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lidocain und Prilocain bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Fortacin während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden, sofern vom Mann keine Barriere-methode angewendet wird, um eine potenzielle fetale Exposition zu verhindern.

Stillzeit

Lidocain und Prilocain gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Fortacin sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder aufgrund der Übertragung des Wirkstoffes vom männlichen Patienten auf seine Partnerin zu erwarten. Fortacin kann während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Lidocain und Prilocain in Bezug auf die Fertilität des Menschen vor. Eine Studie an Ratten zeigte, dass Fortacin eine Reduktion der Spermienmotilität verursachte (siehe Abschnitt 5.3). Dieses Arzneimittel kann die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft senken, sollte jedoch nicht als Kontrazeptivum angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fortacin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüch-

tigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei männlichen Patienten berichtet wurden, waren lokale Wirkungen: Hypästhesie im Genitalbereich (4,5 %) und Erektionsstörung (4,4 %). Diese Nebenwirkungen führten bei 0,2 % bzw. 0,5 % der Patienten zu einem Abbruch der Behandlung.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei den Partnerinnen berichtet wurden, waren brennendes Gefühl im Vulvovaginalbereich (3,9 %) und Hypästhesie im Genitalbereich (1,0 %). Vulvovaginale Beschwerden oder brennendes Gefühl im Vulvovaginalbereich führten bei 0,3 % der Probanden zu einem Abbruch der Behandlung.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt

(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabellen unten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist unwahrscheinlich, dass Fortacin bei den empfohlenen Dosierungen zu einer Überdosierung führt.

Sollten jedoch Symptome einer systemischen Toxizität auftreten, ist zu erwarten, dass die Zeichen jenen ähnlich sind, die

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei männlichen Probanden mit Behandlung der Glans penis		
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Anomaler Orgasmus
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Rachenreizung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Hautreizung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Hypästhesie im männlichen Genitalbereich, Erektionsstörungen, Brennen im Genitalbereich
	Gelegentlich	Rötung im Genitalbereich, Ejakulation ausbleibend, Parästhesie der männlichen Geschlechtsorgane, Penis-schmerzen, Erkrankung des Penis, genitaler Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Fieber

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Sexualpartnern		
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Vaginale Candidose
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Gelegentlich	Anorektale Beschwerden, orale Parästhesie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Brennendes Gefühl im Vulvovaginalbereich, Hypästhesie
	Gelegentlich	Vulvovaginale Beschwerden, Vaginalbrennen, vulvovaginaler Pruritus

nach der Anwendung Lokalanästhetika über andere Anwendungswege auftreten. Eine Toxizität aufgrund Lokalanästhetika zeigt sich anhand von Symptomen einer Exzitation des Nervensystems (z.B. Unruhe, Schwindel, Hör- und Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Zittern und Muskelzucken) und in schweren Fällen einer Dämpfung des Zentralnervensystems und einer kardiovaskulären Depression (z.B. Hypotonie, Bradykardie und Kreislaufkollaps, der zum Herzstillstand führen kann)..

Schwere neurologische Symptome (Konvulsionen, ZNS-Depression) müssen symptomatisch durch Atmungsunterstützung und die Anwendung von Antikonvulsiva behandelt werden.

Prilocain kann in hohen Dosen zu einem Anstieg der Methämoglobin-Spiegel führen, insbesondere in Verbindung mit methämoglobininduzierenden Arzneimitteln (z.B. Sulfonamide). Eine klinisch signifikante Methämoglobinämie sollte mit einer langsamen intravenösen Injektion von Methylthioniumchlorid behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika, Amide, ATC-Code: N01BB20

Wirkmechanismus

Fortacin führt zu einer topischen Anästhesie der Glans penis. Die Wirkstoffe Lidocain und Prilocain blockieren die Übertragung von Nervenimpulsen in der Glans penis, was eine Senkung der Sensibilität der Glans penis zur Folge hat. Dies führt zu einer Verzögerung der ejakulatorischen Latenzzeit,

ohne das Empfinden der Ejakulation negativ zu beeinflussen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Studien haben gezeigt, dass Fortacin die intravaginale ejakulatorische Latenzzeit (intravaginal ejaculatory latency time, IELT) erhöht, die Kontrolle über die Ejakulation verbessert und den Leidensdruck bei Patienten mit vorzeitiger Ejakulation senkt, wie anhand des Index of Premature Ejaculation (IPE) gemessen wurde. Die Wirkung des Arzneimittels tritt schnell ein. Es ist innerhalb von 5 Minuten nach der Anwendung wirksam. Es wurde nachgewiesen, dass die Wirksamkeit des Arzneimittels auch nach wiederholter Anwendung im Laufe der Zeit bestehen bleibt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Fortacin wurde in zwei multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (PSD502-PE-002 and PSD502-PE-004) auf die bei beiden im Anschluss eine unverblindete Phase folgte, nachgewiesen. Männer, welche die Kriterien der International Society for Sexual Medicine (ISSM) in Bezug auf vorzeitige Ejakulation (VE) erfüllten und bei Beginn der Behandlung eine IELT von ≤ 1 Minute bei mindestens 2 der ersten 3 Geschlechtsverkehre während des Screenings aufwiesen, konnten in die Studie aufgenommen werden.

Die ITT-Population für die beiden kombinierten Zulassungsstudien umfasste 539 Patienten, davon 358 in der Fortacin-Gruppe und 181 in der Placebo-Gruppe (Verhältnis 2:1) in der ersten dreimonatigen DB-Phase. Die Per-Protokoll-Population umfasste 430 Patienten (284 bzw. 146 Patienten in der Fortacin- bzw. Placebo-Gruppe).

Die demografischen Merkmale der ITT-Population von PSD502-PE-002 und PSD502-PE-004 sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

Siehe Tabelle unten

Die Wirksamkeit von Fortacin zur Behandlung von VE wurde durch Messung der IELT und der co-primären Endpunkte ejakulatorische Kontrolle, sexuelle Befriedigung und Leidensdruck unter Anwendung des IPE beurteilt. Während der 3 Monate der doppelblinden Behandlungsphase stieg der geometrische Mittelwert der IELT in der mit Fortacin behandelten Gruppe von 0,58 auf 3,17 Minuten und in der Placebo-Gruppe von 0,56 auf 0,94 Minuten an.

Insgesamt 85,2% der Probanden in der mit Fortacin behandelten Gruppe erzielten eine mittlere IELT von > 1 Minute im Laufe der 3-monatigen Behandlung, während 46,4% der Probanden unter Placebo eine mittlere IELT von > 1 Minute erzielten. Insgesamt 66,2% der mit Fortacin behandelten Probanden und 18,8% der mit Placebo behandelten Probanden erzielten eine mittlere IELT von > 2 Minuten.

Die klinisch signifikanten Anstiege der IELT entsprachen signifikanten Unterschieden bei den IPE-Scores ($p < 0,0001$). Die angepassten mittleren Veränderungsscores (Fortacin vs. Placebo) in Monat 3 betrugen 8,2 vs. 2,2 für die ejakulatorische Kontrolle, 7,2 vs. 1,9 für die sexuelle Befriedigung und 3,7 vs. 1,1 für den Leidensdruck.

Bei mit Fortacin behandelten Probanden stiegen die IELT- und IPE-Scores beim ersten Messzeitpunkt an. Sowohl die IELT- als auch die IPE-Scores stiegen während der gesamten restlichen doppelblinden Phase weiter leicht an. Die positiven Veränderun-

Demografische Daten: ITT-Population (PSD502-PE-002 und PSD502-PE-004 Einzelergebnisse)

Demografische Daten	PSD502-PE-002			PSD502-PE-004		
	PSD502 N = 167	Placebo N = 82	Total N = 249	PSD502 N = 191	Placebo N = 99	Total N = 290
Alter (Jahre)						
n	167	82	249	191	99	290
Mittelwert	39,1	37,9	38,7	34,6	35,2	34,8
SD	11,71	11,97	11,97	9,56	11,20	10,13
Bereich	18–67	18–68	18–68	19–65	20–60	19–65
Median	39,0	36,0	38,0	33,0	33,0	33,0
Altersgruppe (Jahre)						
18 bis < 25	14 (8,4%)	12 (14,6%)	26 (10,4)	27 (14,1%)	19 (19,2%)	46 (15,9%)
25 bis < 35	53 (31,7%)	26 (31,7%)	79 (31,7)	82 (42,9%)	36 (36,4%)	118 (40,7%)
35 bis < 45	44 (26,3%)	18 (22,0%)	62 (24,9)	50 (26,2%)	20 (20,2%)	70 (24,1%)
45 bis < 55	39 (23,4%)	18 (22,0%)	57 (22,9)	24 (12,6%)	19 (19,2%)	43 (14,8%)
55 bis < 65	13 (7,8%)	7 (8,5%)	20 (8,0)	7 (3,7%)	5 (5,1%)	12 (4,1%)
≥ 65	4 (2,4%)	1 (1,2%)	5 (2,0)	1 (0,5%)	0	1 (0,3%)
Rasse/ ethnische Herkunft						
Kaukasisch	133 (79,6%)	74 (90,2%)	207 (83,1%)	188 (98,4%)	99 (100%)	287 (99,0%)
Afroamerikanisch/Karibisch	17 (10,2%)	4 (4,9%)	21 (8,4%)	1 (0,5%)	0	1 (0,3%)
Hispanoamerikanisch	9 (5,4%)	2 (2,4%)	11 (4,4%)	0	0	0
Asiatisch	5 (3,0%)	2 (2,4%)	7 (2,8%)	1 (0,5%)	0	1 (0,3%)
Andere	3 (1,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,5%)	0	1 (0,3%)

Abkürzungen: BMI = body mass index; ITT = intention-to-treat; SD = Standardabweichung

gen bei den IELT- und IPE-Domänenscores wurden während der unverblindeten Behandlungsphase aufrechterhalten.

Bei allen drei monatlichen Beurteilungen füllten alle Probanden einen Fragenbogen, das sogenannte Premature Ejaculation Profile (PEP), zu Ihrer Empfindung bezüglich der Kontrolle über die Ejakulation, des persönlichen Leidensdrucks im Zusammenhang mit der Ejakulation, der Befriedigung beim Geschlechtsverkehr und der zwischenmenschlichen Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der Ejakulation aus. Die PEP-Scores folgten einem ähnlichen Verbesserungsmuster wie die IELT- und IPE-Scores. Bei allen drei monatlichen Beurteilungen, die von den Probanden durchgeführt wurden, bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Fortacin und Placebo ($p < 0,0001$). Die Partnerinnen füllten den PEP-Fragebogen in Monat 3 aus. Es bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo in allen Domänen bei den Antworten der Partnerinnen ($p < 0,0001$).

Ältere Patienten

Die für die klinischen Studien rekrutierten Patienten waren zwischen 18 und 68 Jahre alt. In den pivotalen klinischen Studien zeigte eine Subgruppenanalyse des Wirksamkeitsnachweises in verschiedenen Altersgruppen, dass die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile in den verschiedenen Altersgruppen recht einheitlich waren.

Aufgrund der etablierten Verwendung gibt es eine breite Datenlage für die Sicherheit von Lidocain und Prilocain. Diese deutet nicht auf Sicherheitsbedenken für ältere Menschen hin.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Fortacin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in primärer vorzeitiger Ejakulation gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Plasmaspiegel von Lidocain und Prilocain lagen bei männlichen und weiblichen Probanden unter der mit einer Toxizität assoziierten Konzentration (5 000 ng/ml). Männliche Probanden hatten nach wiederholten Dosen maximale Plasmaspiegel von Lidocain, die weniger als 4 % der toxischen Konzentration betragen, und von Prilocain, die weniger als 0,4 % der toxischen Konzentration betragen. Weibliche Probanden, die wiederholte Dosen direkt an der Zervix und in der Vagina erhielten, die dem bis zu Fünffachen der empfohlenen Dosis für den männlichen Partner entsprachen, hatten maximale Plasmaspiegel von Lidocain, die weniger als 8 % der toxischen Konzentration betragen, und von Prilocain, die weniger als 1 % der toxischen Konzentration betragen.

Die systemische Exposition gegenüber Lidocain und Prilocain und deren Metaboliten (2,6-Xylidin bzw. *o*-Toluidin) ist nach Anwendung auf die Glans penis bei männlichen Patienten und nach Anwendung auf

die Zervix/ im Scheidengewölbe bei weiblichen Probanden in höheren als den empfohlenen Dosen niedrig.

Verteilung

Lidocain

Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt nach intravenöser Anwendung 1,1 bis 2,1 l/kg. Es wird berichtet, dass Lidocain zu 66 % an Plasmaproteine, einschließlich sauren Alpha1-Glykoproteins, bindet. Lidocain kann die Bluthirnschranke und die Plazenta passieren und geht in die Muttermilch über.

Prilocain

Nach intravenöser Anwendung beträgt das Verteilungsvolumen von Prilocain im Steady-State 0,7 bis 4,4 l/kg. Es wird berichtet, dass Prilocain zu 55 % an Plasmaproteine, einschließlich sauren Alpha1-Glykoproteins, bindet. Prilocain passiert die Bluthirnschranke und die Plazenta. Prilocain geht außerdem in die Muttermilch über.

Biotransformation

Lidocain wird weitgehend in der Leber vom Cytochrom P450 (CYP 3A4) und wahrscheinlich zu geringerem Ausmaß in der Haut metabolisiert. Der First-pass-Metabolismus ist schnell und extensiv und die Bioverfügbarkeit beträgt nach oralen Dosen etwa 35 %.

Prilocain wird in der Leber vom Cytochrom P450 und in den Nieren durch Amidasen schnell metabolisiert.

Der Metabolismus von Lidocain und Prilocain führt zur Bildung der Metaboliten 2,6-Xylidin bzw. *o*-Toluidin (neben anderen Metaboliten). Die Plasmaspiegel dieser Metaboliten, die nach der Anwendung von Fortacin in klinischen Prüfungen festgestellt wurden, waren sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Probanden niedrig, auch wenn Dosen, die vielfach über der klinischen Dosis lagen, angewendet wurden. Es war nach lokaler Anwendung des Arzneimittels bei weiblichen Probanden zu keinem Zeitpunkt 2,6-Xylidin oder *o*-Toluidin in der Vaginalflüssigkeit nachweisbar.

Elimination

Lidocain

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Lidocain aus dem Plasma beträgt nach intravenöser Anwendung etwa 65 bis 150 Minuten und die systemische Clearance beträgt 10 bis 20 ml/min/kg. Lidocain wird hauptsächlich in Form von Metaboliten in den Urin ausgeschieden, wobei nur ein kleiner Anteil unverändert ausgeschieden wird.

Prilocain

Die Eliminationshalbwertszeit von Prilocain beträgt nach intravenöser Anwendung etwa 10 bis 150 Minuten. Die systemische Clearance beträgt 18 bis 64 ml/min/kg. Prilocain wird hauptsächlich in Form von Metaboliten in den Urin ausgeschieden, wobei nur ein kleiner Anteil unverändert ausgeschieden wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Lidocain

In Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen, die während der Organogenese Dosen erhielten, wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Kaninchen wurde bei Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, eine Embryotoxizität beobachtet. Die postnatale Überlebenszeit der Nachkommen von Ratten, die während der Schwangerschaft und der Stillzeit mit Dosen behandelt wurden, die für das Muttertier toxisch waren, erwies sich als reduziert.

Prilocain

In einer Studie mit trächtigen Ratten, die während der Organogenese eine Kombination aus Lidocain und Prilocain erhielten, wurden keine Wirkungen auf die embryonale/fetale Entwicklung beobachtet. Allerdings sind keine Daten zur systemischen Exposition für einen Vergleich mit der klinischen Exposition verfügbar.

Genotoxizität und Karzinogenität

Lidocain

Lidocain erwies sich nicht als genotoxisch. Das karzinogene Potenzial von Lidocain wurde nicht untersucht. Der Lidocain-Metabolit 2,6-Xylidin hat *in vitro* genotoxisches Potenzial. In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten, die *in utero* 2,6-Xylidin ausgesetzt waren, wurden postnatal und während der gesamten Lebensdauer Tumore der Nasenhöhle, subkutane Tumore und Lebertumore beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Tumorbefunde in Bezug auf die kurzfristige/intermittierende Anwendung von Lidocain beim Menschen ist nicht bekannt. Die menschliche Exposition gegenüber Lidocain aus Fortacin ist 20 bis 30-fach niedriger als die Mindestdosis, die nicht zu Tumoren führte, und 200-fach niedriger als die Mindestdosis, die zu Tumoren führte.

Prilocain

Prilocain erwies sich nicht als genotoxisch. Das karzinogene Potenzial von Prilocain wurde nicht untersucht. Der Prilocain-Metabolit *o*-Toluidin hat *in vitro* genotoxisches Potenzial. In Karzinogenitätsstudien zu *o*-Toluidin an Ratten, Mäusen und Hamstern wurden Tumore in verschiedenen Organen beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Tumorbefunde in Bezug auf die kurzfristige/intermittierende Anwendung von Prilocain beim Menschen ist nicht bekannt. Die menschliche Exposition ist 1 000-fach niedriger als die untersuchte Mindestdosis. Anmerkung: Diese Dosis führte zu Tumoren.

Wirkung auf die Fertilität

In einer *In-vitro*-Studie an Ratten zeigte Fortacin eine Reduktion der Spermienmotilität, wenn 22,5 mg Lidocain und 7,5 mg Prilocain (d. h. die in 1 Dosis für den Menschen enthaltene Menge) in direkten Kontakt mit dem Rattensperma kamen. Allerdings spiegelte diese Studie nicht die Umstände der klinischen Anwendung wider, da die Konzentration von Fortacin in direktem Kontakt mit dem Sperma um ein Vielfaches niedriger wäre. Das Potenzial zur Senkung der Spermienmotilität nach der klinischen

Anwendung des Arzneimittels kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist es nicht möglich anzugeben, ob Fortacin eine Schwangerschaft verhindern würde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurden Beschädigungen an Kondomen beobachtet, wenn Fortacin zusammen mit Frauen- oder Männerkondomen aus Polyurethan angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sollte die Anwendung anderer Verhütungsmethoden angeraten werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Nach der ersten Anwendung: 12 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Sprühdose mit Dosierventil.

Die Komponenten des Dosierventils bestehen aus rostfreiem Edelstahl, POM, TPE, Polypropylen, Chlorbutyl, Chlorbutylkautschuk und HDPE.

Jede Packung enthält eine Sprühdose, die 6,5 ml oder 5 ml Lösung enthält.

Jede Sprühdose mit 6,5 ml enthält mindestens 20 Dosen (1 Dosis entspricht 3 Sprühstößen).

Jede Sprühdose mit 5 ml enthält mindestens 12 Dosen (1 Dosis entspricht 3 Sprühstößen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Metalldose steht unter Druck. Sie sollte nicht durchstoßen, beschädigt oder verbrannt werden, auch wenn sie scheinbar leer ist.

Eine Restmenge der Flüssigkeit, die nicht verwendbar ist, wird in der Dose zurückbleiben, nachdem alle Dosen angewendet wurden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Ireland Limited
 Raheens East
 Ringaskiddy Co. Cork P43 KD30
 Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/881/001
 EU/1/13/881/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

15. November 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

09.2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/verfügbar>.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Apothekenpflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Eine Packung enthält eine Aluminium-Sprühdose mit Dosierventil, die 5 ml Lösung enthält.

13. REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

Recordati Pharma GmbH
 Eberhard-Finckh-Str. 55
 89075 Ulm
 Telefon: (0731) 7047-0

24 Stunden-Telefondienst für Notfälle:
 (0731) 440 11

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt