

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fortacin 150 mg/ml + 50 mg/ml spray cutaneo, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 150 mg di lidocaina e 50 mg di prilocaina.

Ciascuno spruzzo somministra 50 microlitri di prodotto, che contengono 7,5 mg di lidocaina e 2,5 mg di prilocaina.

1 dose è pari a 3 spruzzi.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray cutaneo, soluzione

Soluzione da incolore a giallo chiaro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fortacin è indicato per il trattamento dell'ejaculazione precoce primaria negli uomini adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 3 spruzzi da applicare sull'intera superficie del glande. Ciascuna dose è composta da un totale di 22,5 mg di lidocaina e 7,5 mg di prilocaina per applicazione (1 dose è pari a 3 spruzzi).

Nell'arco di 24 ore possono essere utilizzate un massimo di 3 dosi, a distanza di almeno 4 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per gli anziani (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale

Non sono stati effettuati studi clinici su pazienti con compromissione della funzionalità renale, tuttavia, considerato il modo di somministrazione e l'assorbimento sistemico molto ridotto di questo medicinale, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi clinici su pazienti con compromissione della funzionalità epatica, tuttavia, considerato il modo di somministrazione e l'assorbimento sistemico molto ridotto di questo medicinale, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Si consiglia cautela in caso di compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non è previsto un uso specifico di Fortacin nella popolazione pediatrica per l'indicazione al trattamento dell'ejaculazione precoce primaria.

Modo di somministrazione

Uso cutaneo.

Fortacin è indicato esclusivamente per l'applicazione sul glande.

Prima dell'uso iniziale, il contenitore spray deve essere agitato brevemente e poi innescato erogando tre spruzzi in aria.

Prima di ciascun uso successivo, deve essere agitato brevemente e poi innescato di nuovo erogando uno spruzzo in aria una volta.

Il prepuzio deve essere ritratto dal glande. Il contenitore spray deve essere tenuto in posizione verticale prima dell'uso. Fortacin deve essere applicato all'intero glande, azionando la valvola 3 volte. Ciascuno spruzzo deve coprire un terzo del glande. Dopo 5 minuti, prima del rapporto sessuale, asciugare lo spray in eccesso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità del paziente o del suo partner ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti o loro partner con anamnesi nota di sensibilità agli anestetici locali amidici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Precauzioni per l'uso

L'ejaculazione precoce può essere causata da una condizione che richiede supervisione medica. Se questo prodotto, usato secondo le istruzioni, non fornisce rimedio, il paziente deve interrompere l'uso e consultare un medico.

Evitare il contatto con gli occhi e le orecchie.

Se applicato in prossimità degli occhi, Fortacin può causare irritazione oculare. Anche la perdita dei riflessi protettivi può consentire irritazione corneale e potenziale abrasione. In caso di contatto con gli occhi, l'occhio deve essere immediatamente risciacquato con acqua o soluzione di cloruro di sodio e protetto fino al ritorno della sensibilità.

Se applicato su una membrana timpanica danneggiata, Fortacin può causare ototossicità dell'orecchio medio.

Rischio di lesioni

Se spruzzato sulle membrane mucose (quali la bocca, il naso o la gola) del paziente o del partner o trasferito sui genitali femminili o sul rivestimento anale, Fortacin potrebbe essere assorbito e provocare anestesia/intorpidimento locale temporaneo. Tale ipoestesia potrebbe coprire le normali sensazioni di dolore e quindi aumentare il pericolo di ferite localizzate.

Uso con profilattici

Fortacin non deve essere utilizzato con profilattici maschili o femminili in poliuretano, in quanto è stato osservato un loro deterioramento ed è possibile una minore protezione da malattie a trasmissione sessuale o da gravidanze. Fortacin può essere utilizzato con contraccettivi realizzati in lattice, poliisoprene, nitrile e silicone, poiché questi materiali non hanno mostrato segni di deterioramento.

Quando si utilizza Fortacin con i profilattici maschili, potrebbe presentarsi una percentuale maggiore di disfunzione erettile e ipoestesia dei genitali maschili.

Condizioni associate all'anemia

I pazienti o i loro partner affetti da carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi oppure da metemoglobinemia congenita o idiopatica sono più sensibili alla metemoglobinemia indotta da farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Sebbene la disponibilità sistemica della prilocaina per assorbimento cutaneo di Fortacin sia ridotta, si deve prestare particolare attenzione nei pazienti affetti da anemia, metemoglobinemia congenita o acquisita o nei pazienti in trattamento concomitante con medicinali noti per provocare tali condizioni.

Ipersensibilità

I pazienti allergici ai derivati dell'acido paraminobenzoico (procaina, tetracaina, benzocaina, ecc.) non hanno mostrato sensibilità crociata alla lidocaina e/o alla prilocaina; tuttavia, Fortacin deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi (o i cui partner abbiano un'anamnesi) di sensibilità ai medicinali, in particolare se il medicinale che ha causato la sensibilità non è noto.

Effetti sulla cute

Nel caso in cui il paziente o il partner sviluppi un'eruzione o un'irritazione cutanea, il trattamento con Fortacin deve essere interrotto. Se i sintomi persistono, il paziente deve consultare un medico.

Pazienti con compromissione epatica grave

A causa della loro incapacità di metabolizzare in modo normale gli anestetici locali, i pazienti affetti da patologie epatiche gravi presentano un rischio più elevato di sviluppare concentrazioni plasmatiche tossiche di lidocaina e prilocaina (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La metemoglobinemia può essere esacerbata nei pazienti già in trattamento con medicinali noti per indurre tale condizione, ad esempio sulfamidici, acetanilide, coloranti anilini, benzocaina, cloroquina, dapsona, metoclopramide, naftalene, nitrati e nitriti, nitrofurantoina, nitroglicerina, nitroprussiato, pamachina, acido paraminosalicilico, fenobarbitale, fenitoina, primachina e chinina (vedere paragrafo 4.4).

È necessario considerare il rischio di tossicità sistemica aggiuntiva quando si applicano dosi considerevoli di Fortacin su pazienti già in trattamento con altri anestetici locali o medicinali strutturalmente correlati, ad esempio gli antiaritmici di classe I come la mexiletina.

Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici con lidocaina/prilocaina e medicinali antiaritmici di classe III (es. amiodarone), ma si consiglia cautela a causa del potenziale aumento dell'effetto antiaritmico.

I medicinali che inibiscono il citocromo P450 (CYP) 1A2 riducono la clearance della lidocaina (es. fluvoxamina, cimetidina o betabloccanti) e possono potenzialmente provocare concentrazioni plasmatiche tossiche, laddove la lidocaina sia somministrata per via endovenosa in dosi elevate e ripetute per un periodo di tempo prolungato (30 ore).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fortacin non è indicato per l'uso da parte delle donne. Tuttavia, le partner femminili di uomini trattati con Fortacin potrebbero essere anche loro esposte al medicinale.

Donne in età fertile/contraccezione per gli uomini e le donne

I pazienti alla ricerca di una gravidanza devono evitare l'uso di Fortacin o, se è necessario per raggiungere la penetrazione, lavare il glande il più accuratamente possibile 5 minuti dopo l'applicazione dello spray ma prima del rapporto sessuale.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lidocaina e prilocaina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Fortacin durante la gravidanza, a meno che si intraprendano metodi contraccettivi maschili a barriera efficaci per evitare la potenziale esposizione fetale.

Allattamento

La lidocaina e la prilocaina sono escrete nel latte materno, ma alle dosi terapeutiche di Fortacin si ritiene che non vi siano effetti su neonati/lattanti a causa del trasferimento del principio attivo dal paziente alla sua partner. Fortacin può essere usato durante l'allattamento se clinicamente necessario.

Fertilità

Non vi sono dati adeguati relativi agli effetti dell'uso di lidocaina e prilocaina sulla fertilità dell'uomo. In uno studio sui ratti Fortacin ha provocato una riduzione della motilità spermatica (vedere paragrafo 5.3). Questo medicinale potrebbe ridurre la possibilità di gravidanza, ma non deve essere usato come contraccettivo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fortacin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più di frequente con l'uso di questo medicinale nei pazienti di sesso maschile sono state effetti locali d'ipoestesia genitale (4,5%) e disfunzione erettile (4,4%). Tali reazioni avverse hanno comportato l'interruzione del trattamento rispettivamente nello 0,2% e nello 0,5% dei pazienti.

Le reazioni avverse segnalate più di frequente con l'uso di questo medicinale nelle partner di sesso femminile sono state sensazione di bruciore vulvovaginale (3,9%) e ipoestesia genitale (1,0%). Il fastidio vulvovaginale o la sensazione di bruciore hanno causato l'interruzione del trattamento nello 0,3% dei soggetti.

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di severità.

Reazioni avverse al farmaco nei soggetti di sesso maschile trattati sul glande		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi psichiatrici	Non comune	Orgasmo anomalo
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Irritazione della gola
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Irritazione cutanea
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Ipoestesia dei genitali maschili, Disfunzione erettile, Sensazione di bruciore genitale
	Non comune	Eritema genitale, Incapacità di eiaculazione, Parestesia dei genitali maschili, Dolore al pene, Disturbi al pene, Prurito genitale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Piressia

Reazioni avverse al farmaco nel partner sessuale		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Candidosi vaginale
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Irritazione della gola
Patologie gastrointestinali	Non comune	Fastidio anorettale, Parestesia orale
Patologie renali e urinarie	Non comune	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Sensazione di bruciore vulvovaginale, Ipoestesia
	Non comune	Fastidio vulvovaginale, Dolore vaginale, Prurito vulvovaginale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

È improbabile che Fortacin ai dosaggi raccomandati provochi un sovradosaggio.

Comunque, nel caso in cui si manifestassero altri sintomi di tossicità sistemica, si prevede che i segni siano di natura simile a quelli successivi alla somministrazione di anestetici locali per altre vie. La tossicità degli anestetici locali si manifesta con sintomi di eccitazione del sistema nervoso (ad es. irrequietezza, vertigini, disturbi dell'udito e della vista, nausea, vomito, tremore e contrazioni muscolari) e, nei casi gravi, depressione cardiovascolare e del sistema nervoso centrale (ad es. ipotensione, bradicardia e collasso circolatorio che possono portare ad arresto cardiaco).

I sintomi neurologici gravi (convulsioni, depressione del SNC) devono essere trattati in modo sintomatico con il supporto respiratorio e la somministrazione di medicinali anticonvulsivanti.

La prilocaina a dosi elevate può causare un aumento del livello di metaemoglobina, in particolare in congiunzione con medicinali che inducono la metaemoglobina (es. sulfonamidi). La metemoglobinemia clinicamente significativa deve essere trattata con un'iniezione endovenosa lenta di metiltioninio cloruro.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici, amidi, codice ATC: N01BB20

Meccanismo d'azione

Fortacin fornisce anestesia topica al glande. I principi attivi lidocaina e prilocaina bloccano la trasmissione degli impulsi nervosi nel glande, riducendone la sensibilità. Ciò comporta un ritardo del tempo di latenza eiaculatoria senza compromettere la sensazione dell'eiaculazione.

Effetti farmacodinamici

Gli studi clinici hanno dimostrato che Fortacin aumenta il tempo di latenza eiaculatoria intravaginale (IELT), migliora il controllo dell'eiaculazione e riduce la sensazione di ansia nei pazienti affetti da eiaculazione precoce, come misurata dall'Indice di eiaculazione precoce (IPE). Il medicinale è ad azione rapida e risulta efficace entro 5 minuti dall'applicazione. È stato dimostrato che l'efficacia del medicinale persiste con l'uso ripetuto nel tempo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Fortacin è stata dimostrata in due studi multicentrici, multinazionali, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (PSD502-PE-002 e PSD502-PE-004), entrambi seguiti da una fase in aperto. Erano idonei per l'arruolamento gli uomini che durante lo screening soddisfacevano i criteri della International Society for Sexual Medicine (ISSM) per l'eiaculazione precoce (EP) e che avevano un IELT al basale ≤ 1 minuto in almeno 2 dei primi 3 rapporti sessuali.

La popolazione dell'analisi per Intenzione al Trattamento (*Intention To treat* - ITT) per i due studi registrativi combinati comprendeva 539 pazienti, con 358 e 181 pazienti nei gruppi Fortacin e placebo, rispettivamente (rapporto 2:1) per la fase di doppio cieco (*Double Blind* – DB) iniziale di tre mesi. La popolazione dell'analisi Per Protocollo (*Per Protocol* – PP) comprendeva 430 pazienti (284 e 146 pazienti nei gruppi Fortacin e placebo, rispettivamente).

Le caratteristiche demografiche per la popolazione ITT di PSD502 PE 002 e PSD502-PE-004 individualmente sono riassunte nella tabella seguente.

Dati demografici: popolazione ITT (risultati individuali PSD502-PE-002 e PSD502-PE-004)

Demografico	PSD502-PE-002			PSD502-PE-004		
	PSD502 N = 167	Placebo N = 82	Totale N = 249	PSD502 N = 191	Placebo N = 99	Totale N = 290
Età (anni)						
N	167	82	249	191	99	290
Media	39.1	37.9	38.7	34.6	35.2	34.8
DS	11.71	11.97	11.97	9.56	11.20	10.13
Intervallo	18 - 67	18 - 68	18 - 68	19 - 65	20 - 60	19 - 65
Mediana	39.0	36.0	38.0	33.0	33.0	33.0
Gruppi di età (anni)						
18 to < 25	14 (8.4%)	12 (14.6%)	26 (10.4)	27 (14.1%)	19 (19.2%)	46 (15.9%)
25 to < 35	53 (31.7%)	26 (31.7%)	79 (31.7)	82 (42.9%)	36 (36.4%)	118 (40.7%)
35 to < 45	44 (26.3%)	18 (22.0%)	62 (24.9)	50 (26.2%)	20 (20.2%)	70 (24.1%)
45 to < 55	39 (23.4%)	18 (22.0%)	57 (22.9)	24 (12.6%)	19 (19.2%)	43 (14.8%)
55 to < 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%)
Etnia/origine etnica						
Caucasico	133 (79.6%)	74 (90.2%)	207 (83.1%)	188 (98.4%)	99 (100%)	287 (99.0%)
Afroamericano/Caraibico	17 (10.2%)	4 (4.9%)	21 (8.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Ispanico	9 (5.4%)	2 (2.4%)	11 (4.4%)	0	0	0
Asiatico	5 (3.0%)	2 (2.4%)	7 (2.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Altro	3 (1.8%)	0	3 (1.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Abbreviazioni: IMB = indice di massa corporea; ITT = intenzione al trattamento; DS = Deviazione standard

L'efficacia di Fortacin nel trattamento dell'EP è stata valutata misurando l'IELT e gli endpoint co-primari di controllo eiaculatorio, soddisfazione sessuale e ansia utilizzando l'IPE. Nel corso dei 3 mesi della fase di trattamento in doppio cieco, la media geometrica dell'IELT è aumentata da 0,58 a 3,17 minuti nel gruppo Fortacin e da 0,56 a 0,94 minuti nel gruppo placebo.

L'85,2% dei soggetti appartenenti al gruppo Fortacin ha raggiunto un IELT medio > 1 minuto nel corso di 3 mesi di trattamento, mentre la percentuale dei soggetti appartenenti al gruppo placebo che hanno rilevato un IELT medio > 1 minuto è stata del 46,4%. Il 66,2% dei soggetti trattati con Fortacin e il 18,8% dei soggetti trattati con il placebo hanno raggiunto un IELT medio > 2 minuti.

Gli aumenti clinicamente significativi del IELT sono stati affiancati da differenze significative nei punteggi IPE ($p < 0,0001$). I punteggi medi aggiustati correlati al cambiamento (Fortacin vs. placebo) al mese 3 sono stati 8,2 vs. 2,2 per il punteggio relativo al controllo eiaculatorio, 7,2 vs. 1,9 per il punteggio relativo alla soddisfazione sessuale e 3,7 vs. 1,1 per il punteggio relativo all'ansia.

Nei soggetti trattati con Fortacin, i punteggi IELT e IPE sono aumentati al primo timepoint misurato. I punteggi IELT e IPE hanno continuato ad aumentare leggermente per la restante parte della fase in doppio cieco. I cambiamenti positivi dei punteggi IELT e IPE si sono mantenuti nella fase di trattamento in aperto.

In corrispondenza di ciascuna delle tre valutazioni mensili, tutti i soggetti hanno compilato un questionario sul Profilo dell'eiaculazione precoce (PEP) che riguardava la percezione del controllo sull'eiaculazione, l'ansia personale correlata all'eiaculazione, la soddisfazione del rapporto sessuale e le difficoltà interpersonali correlate all'eiaculazione. I punteggi PEP hanno seguito uno schema di miglioramento simile a quello dei punteggi IELT e IPE. È stata rilevata una differenza significativa tra Fortacin e il placebo ($p < 0,0001$) in tutte le tre valutazioni mensili completate dai soggetti. Anche i

partner hanno compilato il questionario PEP al terzo mese. È stata rilevata una differenza significativa rispetto al placebo in tutti i campi anche nelle risposte delle partner ($p < 0,0001$).

Pazienti anziani

I pazienti reclutati negli studi clinici avevano un'età compresa tra 18 e 68 anni. Negli studi clinici registrativi, l'analisi per sottogruppi della risposta di efficacia stratificata per diversi gruppi di età ha mostrato che i profili di efficacia e sicurezza erano abbastanza coerenti tra i diversi gruppi di età. Esiste un ampio database sulla sicurezza per lidocaina e prilocaina, grazie al loro uso consolidato. Questo non indica un problema di sicurezza per gli anziani.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Fortacin in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'eiaculazione precoce primaria (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I livelli plasmatici di lidocaina e prilocaina nei soggetti di sesso maschile e di sesso femminile sono risultati al di sotto del livello associato a tossicità (5 000 ng/ml). I volontari di sesso maschile hanno presentato concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina inferiori al 4% dei livelli tossici e di prilocaina inferiori allo 0,4% dei livelli tossici, dopo dosi ripetute. Le volontarie di sesso femminile, che hanno ricevuto dosi ripetute direttamente sulla cervice e sulla vagina cinque volte maggiori rispetto alla dose raccomandata per il partner maschile, hanno presentato livelli plasmatici massimi di lidocaina inferiori all'8% dei livelli tossici e di prilocaina inferiori all'1% dei livelli tossici.

L'esposizione sistemica alla lidocaina, alla prilocaina e ai loro metaboliti (rispettivamente 2,6-xilidina e *o*-toluidina) in dosi superiori a quelle raccomandate, è bassa a seguito dell'applicazione sul glande nei pazienti di sesso maschile e sulla cervice/sui fornicci vaginali nei soggetti di sesso femminile.

Distribuzione

Lidocaina

Il volume di distribuzione allo stato stazionario è tra 1,1 e 2,1 L/kg dopo somministrazione endovenosa. È stato segnalato che la lidocaina si lega per il 66% alle proteine plasmatiche, compresa l'alfa-1 glicoproteina acida. La lidocaina può attraversare la barriera ematoencefalica e la placenta ed essere distribuita nel latte materno.

Prilocaina

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario della prilocaina è tra 0,7 e 4,4 L/kg. È stato segnalato che la prilocaina si lega per il 55% alle proteine plasmatiche, compresa l'alfa-1 glicoproteina acida. La prilocaina attraversa la barriera ematoencefalica e la placenta. Viene altresì distribuita nel latte materno.

Biotrasformazione

La lidocaina è metabolizzata in gran parte nel fegato dal citocromo P450 (CYP 3A4) e probabilmente in misura minore nella cute. Il metabolismo di primo passaggio è rapido e ampio e la biodisponibilità è di circa il 35% dopo dosi orali.

La prilocaina viene metabolizzata rapidamente sia nel fegato, dal citocromo P450, sia nei reni dalle amidasi.

Il metabolismo della lidocaina e della prilocaina comporta la formazione rispettivamente di 2,6-xilidina e *o*-toluidina, tra gli altri metaboliti. I livelli plasmatici di tali metaboliti rilevati dopo la

somministrazione di Fortacin negli studi clinici sono stati bassi nei soggetti di sesso maschile e in quelli di sesso femminile, anche nei casi in cui sono state applicate dosi molte volte superiori a quella clinica. Non sono stati rilevati 2,6-xilidina o o-toluidina nei fluidi vaginali in corrispondenza di nessun timepoint, a seguito dell'applicazione locale del medicinale in volontarie di sesso femminile.

Eliminazione

Lidocaina

L'emivita di eliminazione terminale della lidocaina dal plasma a seguito di somministrazione endovenosa è di circa 65-150 minuti e la clearance sistemica è di 10-20 ml/min/kg. La lidocaina è escreta nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti, con una piccola percentuale escreta in forma immodificata.

Prilocaina

L'emivita di eliminazione della prilocaina a seguito di somministrazione endovenosa è di circa 10-150 minuti. La clearance sistemica è di 18-64 ml/min/kg. La prilocaina è escreta nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti, con una piccola percentuale escreta in forma immodificata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

Lidocaina

Negli studi sullo sviluppo embrionale/fetale di ratti e conigli cui sono state somministrate dosi durante l'organogenesi non sono stati rilevati effetti teratogeni. È stata rilevata embriotossicità nei conigli a dosi tossiche per la madre. È stata dimostrata una riduzione del tempo di sopravvivenza postnatale della prole dei ratti trattati durante la gravidanza e l'allattamento con una dose tossica per la madre.

Prilocaina

In uno studio su ratti in gravidanza cui veniva somministrata una combinazione di lidocaina e prilocaina durante l'organogenesi, non è stato osservato alcun effetto sullo sviluppo embrionale/fetale. Tuttavia non si dispone di alcun dato sull'esposizione sistemica per il confronto con l'esposizione clinica.

Genotossicità e cancerogenicità

Lidocaina

La lidocaina non è risultata genotossica e il suo potenziale cancerogeno non è stato studiato. Il metabolita della lidocaina 2,6-xilidina ha un potenziale di genotossicità *in vitro*. In uno studio sulla cancerogenicità in ratti esposti a 2,6-xilidina *in utero*, in fase post-natale e per tutta la loro vita, sono stati osservati tumori sottocutanei, epatici e della cavità nasale. La significatività clinica delle risultanze sui tumori in relazione all'uso a breve termine/intermittente di lidocaina nell'uomo è sconosciuta. L'esposizione umana derivante da Fortacin è 20-30 volte inferiore rispetto alla dose minima che non ha provocato tumori e 200 volte inferiore alla dose minima che ha provocato tumori.

Prilocaina

La prilocaina non è risultata genotossica e il suo potenziale cancerogeno non è stato studiato. Il metabolita della prilocaina o-toluidina ha un potenziale di genotossicità *in vitro*. Negli studi di cancerogenicità dell'o-toluidina su ratti, topi e criceti, sono stati rilevati tumori in diversi organi. La significatività clinica delle risultanze sui tumori in relazione all'uso a breve termine/intermittente di prilocaina nell'uomo è sconosciuta. L'esposizione umana è 1 000 volte inferiore rispetto alla dose minima studiata. Si segnala che tale dose ha provocato tumori.

Effetto sulla fertilità

In uno studio *in vitro* su ratti, Fortacin ha dimostrato una riduzione della motilità spermatica nei casi in cui 22,5 mg di lidocaina e 7,5 mg di prilocaina (ossia la quantità di 1 dose umana) sono entrati in

contatto diretto con lo sperma del ratto. Tuttavia questo studio non ha riprodotto le circostanze di uso clinico, poiché la concentrazione di Fortacin in contatto diretto con lo sperma sarebbe notevolmente inferiore. Il potenziale di riduzione della motilità spermatica a seguito dell'uso clinico del medicinale non può essere escluso, pertanto non è possibile stabilire con certezza se Fortacin ostacoli la gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Norflurano

6.2 Incompatibilità

Nei casi in cui Fortacin è stato utilizzato con profilattici maschili o femminili in poliuretano, è stato rilevato un loro deterioramento (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti deve essere raccomandato di utilizzare metodi contraccettivi alternativi.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Dopo il primo utilizzo: 12 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore spray in alluminio con valvola dosatrice.

I componenti della valvola dosatrice sono acciaio inossidabile, POM, TPE, polipropilene, gomma clorobutilica e HDPE.

Ciascuna confezione contiene un contenitore spray contenente 6,5 ml o 5 ml di soluzione.

Ciascun contenitore spray da 6,5 ml contiene un minimo di 20 dosi (1 dose è pari a 3 spruzzi).

Ciascun contenitore spray da 5 ml contiene un minimo di 12 dosi (1 dose è pari a 3 spruzzi).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il contenitore di metallo è pressurizzato. Non deve essere forato, rotto o bruciato, nemmeno quando sembra vuoto.

Dopo la somministrazione di tutte le dosi, nel contenitore resterà un volume residuo di liquido non utilizzabile.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/881/001

EU/1/13/881/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 2013

Data del rinnovo più recente: 17 settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Genetic S.p.A.
Via Canfora, 64
84084 Fisciano (SA)
Italia

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Milano
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale non soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).