

賦久勁外用噴霧劑

Fortacin Cutaneous Spray

本藥須由醫師處方使用

衛部藥輸字第 027989 號

1. 藥品名稱

賦久勁外用噴霧劑/Fortacin Cutaneous Spray

2. 成分及含量

每毫升溶液含有 150 毫克 lidocaine 和 50 毫克 prilocaine。

每按一次送出 50 微升，內含 7.5 毫克 lidocaine 和 2.5 毫克 prilocaine。

每個 5 毫升容器最少可送出 12 劑。

完整賦形劑清單，請參見第 6.1 節。

3. 劑型

皮膚外用噴劑(溶液)

無色至淺黃色溶液

4. 臨床特性

4.1 適應症

治療成年男性之原發性早發性射精。

4.2 用法與用量

用量

建議劑量是按 3 下使藥劑覆蓋於龜頭。每一劑共含 22.5 毫克 lidocaine 和 7.5 毫克 prilocaine (1 劑等於按 3 下)。

在臨床試驗中允許受試者之最高使用劑量為「24 小時內最多可給予 3 劑，每一劑相隔至少 4 小時」，然在臨床試驗中此最高使用劑量之實際使用經驗極為有限。

特殊族群

老年人

老年人不需調整劑量。

針對 Fortacin 在 65 歲以上病人中的療效和安全性，相關資料十分有限，建議謹慎用藥。

腎功能不全

過去未曾在腎功能不全病人中進行臨床試驗，不過基於其用法及全身性吸收量極低的特性，不需調整劑量。

肝功能不全

過去未曾在肝功能不全病人中進行臨床試驗，不過基於其用法及全身性吸收量極低的特性，不需調整劑量。在重度肝功能不全的案例中，建議謹慎用藥(見第 4.4 節)。

兒童族群

因適應症為治療成年男性之原發性早發性射精，而與兒童無關，目前沒有 Fortacin 用於兒童族群的相關資料。

用法

噴於皮膚上使用。

Fortacin 只能施用於龜頭。

在第一次使用前應短暫搖晃噴霧器、然後朝空中噴三次，以完成準備作業。

往後每次使用前，應短暫搖晃噴霧器，然後噴一次以重新完成準備作業。

龜頭應完全退去包皮。應於直立拿著藥罐(氣閥朝上)時按下氣閥3次，對整個龜頭施用1劑Fortacin。每按一下應覆蓋三分之一的龜頭。5分鐘後，應在性交前抹掉多餘藥液。

4.3 禁忌

病人或其伴侶對活性物質或對第6.1節所列任一項賦形劑過敏。

病人或其伴侶已知曾對醯胺類(amide type)局部麻醉劑過敏。

4.4 特殊警語及使用注意事項

貧血相關狀況

病人或其伴侶若患有葡萄糖-6-磷酸脫氫酶缺乏症，或先天性或特發性變性血紅素血症 (congenital or idiopathic methaemoglobinaemia)，則較易發生藥品誘發性變性血紅素血症 (見第4.5節)。

儘管Fortacin經皮吸收後的prilocaine全身可用率偏低，在貧血、先天性或後天性變性血紅素血症的病人，或正在接受已知會引起上述狀況之療法的病人中，仍應特別謹慎。

交互作用

針對正在使用第三類抗心律不整藥品(如amiodarone)的病人，應謹慎治療。

過敏

研究未曾顯示對於對胺基苯甲酸衍生物(procaine、tetracaine、benzocaine等)過敏的病人，曾對lidocaine和/或prilocaine產生交叉過敏性(cross sensitivity)；不過針對(本身或伴侶)有藥品過敏病史的病人，Fortacin應謹慎使用，尤其在不確定引起過敏的藥品為何時。

使用注意事項

應小心避免讓Fortacin接觸眼睛，因為可能引起眼部刺激。此外保護性反射的喪失可導致角膜刺激和潛在的擦傷。尚未測定Fortacin在結膜組織中的吸收。若不慎接觸眼睛，請立即以水或氯化鈉溶液清洗眼睛，並保護眼睛直到感覺恢復為止。

Fortacin若噴到病人或其伴侶的黏膜，例如口腔、鼻和喉嚨黏膜，或接觸女性生殖器或肛門黏膜，有可能被吸收，此時很可能發生暫時性局部麻木/麻醉。此感覺減弱現象可能遮蔽正常痛覺，因此增加局部受傷的危險。

Fortacin若噴到受損的鼓膜，可能造成中耳的耳毒性反應。

當Fortacin搭配含聚氨酯的女用和男用保險套時，過去曾觀察到保險套變質。

當Fortacin搭配男用保險套時，勃起障礙和男性生殖器感覺減弱的發生率可能提高。

由於有轉移至伴侶身上的風險，期望達成受孕的病人應避免使用Fortacin，或者如欲作性器接合，應在噴上噴霧5分鐘後但從事性交前，盡可能徹底洗淨龜頭(見第4.6節)。

重度肝功能不全病人

重度肝病病人由於無法正常代謝局部麻醉劑，故 lidocaine 和 prilocaine 血漿濃度有較高風險達到毒性濃度 (見第 4.2 節)。

4.5 與其他藥品之間的交互作用，以及其他形式的交互作用

在原先即使用已知可誘發變性血紅素血症之藥品的病人中，此疾病可能加重，這類藥品包括磺胺類藥物 (sulphonamides)、acetanilid、苯胺 (aniline) 染料、benzocaine、chloroquine、dapsone、metoclopramide、萘 (naphthalene)、硝酸鹽和亞硝酸鹽、nitrofurantoin、硝化甘油 (nitroglycerin)、nitroprusside、pamaquine、對氨基水楊酸 (para-aminosalicylic acid)、phenobarbital、phenytoin、primaquine 和奎寧 (quinine) (見第 4.4 節)。

對原先即使用其他局部麻醉劑或結構相關藥品 (例如 mexiletine 等第一類抗心律不整藥物) 的病人使用高劑量 Fortacin 時，應考量發生額外全身性毒性的風險。

尚未對 lidocaine/prilocaine 與第三類抗心律不整藥品 (如 amiodarone) 進行專屬交互作用研究，但建議應謹慎使用 (亦請參閱第 4.4 節)。

經由靜脈途徑長時間 (30 小時) 以高劑量反覆給予 lidocaine 時，會降低 lidocaine 清除率的藥品 (如 cimetidine 或乙型阻斷劑) 可造成可能有毒的血漿濃度。

以局部抗真菌 (clotrimazole、econazole、imidazole、nystatin、miconazole、ketoconazole)、抗細菌 (clindamycin、metronidazole) 和抗病毒藥品 (acyclovir) 進行體外交互作用研究後，顯示此藥不影響抗微生物作用。

4.6 生殖能力、懷孕與授乳

Fortacin 並無由女性使用之適應症。不過當男性接受 Fortacin 治療時，其女性伴侶可能受到些許暴露。

有生育能力的女性 / 男性和女性中的避孕

期望達成受孕的病人應避免使用 Fortacin，或者如欲作性器接合，應在從事性交前盡可能徹底洗淨龜頭。

懷孕

目前沒有或幾乎沒有 lidocaine 和 prilocaine 用於孕婦的相關資料。動物研究未指出生殖毒性 (見第 5.3 節)。作為一項防範措施，最好避免在懷孕期間使用 Fortacin，除非已採取有效的男性屏障避孕措施以防止可能的胎兒暴露。

授乳

Lidocaine 和 prilocaine 可分泌至人類乳汁，不過在 Fortacin 的治療劑量下，活性物質由男性病人轉移至女性伴侶身上不預期會對喝母乳的新生兒/嬰兒造成影響。

生殖能力

針對使用 lidocaine 和 prilocaine 對人類生殖能力的影響，目前沒有充分的相關資料。一項大鼠研究曾顯示 Fortacin 導致精蟲活動力下降。此藥品可能降低受孕機率，但不可作為避孕藥使用。

4.7 對駕駛與操作機器能力的影響

Fortacin 對駕駛與操作機器的能力沒有或幾乎沒有影響。

4.8 副作用

安全性概況摘要

使用此藥品時，在男性病人中最常通報的不良反應是生殖器感覺減弱 (4.5%) 和勃起功能障礙 (4.4%) 的局部效應。這些不良反應分別導致 0.2% 和 0.5% 病人停止治療。

使用此藥品時，在女性伴侶中最常通報的不良反應是陰戶陰道灼熱感 (3.9%) 和生殖器感覺減弱 (1.0%)。陰戶陰道不適或灼熱感導致 0.3% 受試者停止治療。

不良反應摘要表

不良反應的發生頻率定義如下：非常常見 ($\geq 1/10$)、常見 ($\geq 1/100$ 到 $< 1/10$)、不常見 ($\geq 1/1,000$ 到 $< 1/100$)、罕見 ($\geq 1/10,000$ 到 $< 1/1,000$)、非常罕見 ($< 1/10,000$) 以及未知 (無法以現有資料估計)。在每個發生頻率組別中，各項不良反應係根據發生率由高排到低。

龜頭接受治療的男性受試者中的藥物不良反應		
系統器官分類	發生頻率	不良反應
精神疾病	不常見	異常性高潮
神經系統疾病	不常見	頭痛
呼吸道、胸腔與縱膈腔疾病	不常見	喉嚨刺激
皮膚與皮下組織疾病	不常見	皮膚刺激
生殖系統與乳房疾病	常見	男性生殖器感覺減弱、勃起功能障礙、生殖器灼熱感
	不常見	生殖器紅斑、射精失敗、男性生殖器感覺異常、陰莖疼痛、陰莖疾病、生殖器搔癢
全身性異常與給藥部位狀況	不常見	發燒

女性伴侶中的藥物不良反應		
系統器官分類	發生頻率	不良反應
感染與寄生	不常見	陰道念珠菌病
神經系統疾病	不常見	頭痛
呼吸道、胸腔與縱膈腔疾病	不常見	喉嚨刺激
胃腸疾病	不常見	肛門直腸不適、口腔感覺異常
腎臟與泌尿疾病	不常見	排尿疼痛
生殖系統與乳房疾病	常見	陰戶陰道灼熱感、感覺減弱
	不常見	陰戶陰道不適、陰道疼痛、陰戶陰道搔癢

疑似不良反應的通報

藥品上市後，疑似不良反應的通報有其重要性，如此能對藥品的效益/風險特性持續進行監測。專業醫療人員必須針對任何疑似不良反應，透過全國通報系統進行通報(不良反應通報中心聯絡方式，電話：02-23960100)。

4.9 藥物過量

由於 Fortacin 是以外用噴灑至龜頭的方式使用，因此藥物過量的風險甚低。

Prilocaine 在高劑量下可能導致變性血紅素濃度上升，尤其是與可誘發變性血紅素血症的藥劑（例如磺胺類藥物）併用時。有臨床意義的變性血紅素血症，應以亞甲基藍 (methylthioninium chloride) 的緩慢靜脈注射治療。

若出現全身性毒性的其他症狀，預期其徵象在性質上會與透過其他途徑施用局部麻醉劑後出現者類似。局部麻醉劑毒性的表徵為神經系統興奮的症狀，在嚴重案例中還會有中樞神經和心血管抑制的症狀。

出現重度神經學症狀（抽搐、中樞神經系統 [CNS] 抑制）時，必須以呼吸支持和施用抗抽搐藥品 (anticonvulsive medicinal products) 的方式作症狀治療。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

治療用藥分類：麻醉劑，醯胺類，ATC 碼：N01BB20

作用機轉

Fortacin 為龜頭提供局部麻醉效果。其活性物質 lidocaine 和 prilocaine 可阻斷龜頭內神經脈衝的傳導，進而降低龜頭的敏感度。這會反映在射精延遲時間的延長上，同時不會對射精的感覺造成不良影響。

藥效學效果

臨床試驗顯示，Fortacin 在早發性射精病人中可延長陰道內射精延遲時間 (intra-vaginal ejaculatory latency time, IELT)，根據早發性射精量表 (Index of Premature Ejaculation, IPE) 的評量，Fortacin 可提升對射精的控制能力，並減少窘迫。本藥品可迅速作用，在施用 5 分鐘內即發揮效果。藥品的有效性經證實在一段時間內反覆使用後仍持續存在。

臨床療效和安全性

Fortacin 的療效曾在兩項多國、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗中得證（兩項試驗結束後都有一個開放標示期）。男性若符合國際性醫學學會 (International Society for Sexual Medicine, ISSM) 之早發性射精 (premature ejaculation, PE) 標準，而且在篩選期間最初 3 次性行為中的至少 2 次基期 IELT \leq 1 分鐘，即有資格進入試驗。

Fortacin 在治療 PE 方面的有效性，其評估方式是測量 IELT，以及利用 IPE 評量射精控制、性滿意度和不適等共同主要指標。在 3 個月的雙盲治療期間，幾何平均 IELT 在 Fortacin 組內從 0.58 延長至 3.17 分鐘，而在安慰劑組內從 0.56 延長至 0.94 分鐘。

Fortacin 組內有 85.2% 受試者在 3 個月治療期間達到 > 1 分鐘的平均 IELT，而安慰劑組內則有 46.4% 受試者達到 > 1 分鐘的平均 IELT。有 66.2% 的 Fortacin 治療組受試者和 18.8% 的安慰劑治療組受試者達到 > 2 分鐘的平均 IELT。

具有臨床意義的 IELT 延長現象，伴隨了 IPE 分數的顯著差異 ($p < 0.0001$)。第 3 個月時的校正後平均變化分數 (以 Fortacin 比上安慰劑)，在射精控制分數方面為 8.2 比上 2.2，在性滿意度分數方面為 7.2 比上 1.9，在不適分數方面為 3.7 比上 1.1。

在接受 Fortacin 治療的受試者中，IELT 和 IPE 分數在第一個測量時間點均上升。IELT 和 IPE 分數在雙盲期剩下的時間內都持續稍微上升。IELT 和 IPE 領域分數的正向變化，在開放標示治療期內均持續存在。

在三次每月評估的每一次中，所有受試者均填寫一份早發性射精概況 (Premature Ejaculation Profile, PEP) 問卷，其內容探討受試者所感受的射精控制、與射精有關的個人不適、對於性交的滿意度，以及與射精有關的人際關係障礙。結果 PEP 分數呈現出與 IELT 和 IPE 分數類似的改善模式。在受試者完成的三次每月評估中，每一次在 Fortacin 與安慰劑之間都有顯著差異 ($p < 0.0001$)。伴侶在第三個月時填寫 PEP 問卷。在伴侶提供的回答方面，所有領域也都相對於安慰劑有顯著差異 ($p < 0.0001$)。

兒童族群

針對在所有原發性早發性射精兒童病人族群次組中進行 Fortacin 研究之結果，歐洲藥物管理局已豁免藥廠呈送該等結果之義務 (關於兒童使用的資訊，請參見第 4.2 節)。

5.2 藥物動力學特性

吸收

Lidocaine 和 prilocaine 在男性和女性受試者中的血漿濃度，係低於會伴隨毒性的濃度 (5,000 毫克/毫升)。男性自願者在反覆用藥後，lidocaine 最大血漿濃度低於有毒濃度的 4%，而 prilocaine 方面則低於有毒濃度的 0.4%。以最高五倍男性伴侶建議劑量之劑量直接反覆施用於子宮頸和陰道的女性自願者，其 lidocaine 最大血漿濃度低於有毒濃度的 8%，而 prilocaine 方面則低於有毒濃度的 1%。

以高於建議之劑量施用於男性病人的龜頭和女性受試者的子宮頸/陰道穹隆後，lidocaine 和 prilocaine 及其代謝物 (分別為 2,6-xylylidine 和 *o*-toluidine) 的全身性暴露量甚低。

分佈

Lidocaine

經靜脈給藥後的穩定態分佈體積為 1.1 到 2.1 公升/公斤。Lidocaine 據報有 66% 會與血漿蛋白結合，包括 α -1-酸性糖蛋白。Lidocaine 可跨越血腦障壁與胎盤，並分佈於乳汁中。

Prilocaine

經靜脈給藥後，prilocaine 的穩定態分佈體積為 0.7 到 4.4 公升/公斤。Prilocaine 據報有 55% 會與血漿蛋白結合，包括 α -1-酸性糖蛋白。Prilocaine 可跨越血腦障壁與胎盤。Prilocaine 也分佈於乳汁中。

生物轉化

Lidocaine 大部分在肝臟內由細胞色素 P450 (CYP 3A4) 代謝，且很可能有一小部分在皮膚代謝。其首渡代謝迅速且比例甚高，口服用藥後的生體可用率約為 35%。

Prilocaine 在肝臟內 (由細胞色素 P450) 和腎臟內 (由醃胺酶) 皆迅速代謝。

Lidocaine 和 prilocaine 的代謝分別生成 2,6-xylylidine 和 *o*-toluidine 以及其他代謝物。在臨床試驗中施用 Fortacin 後測得的上述代謝物血漿濃度，在男性和女性受試者中都偏低，即使以高出臨床劑量多倍之 Fortacin 劑量用藥後亦然。在女性自願者中局部施用藥品後，陰道體液中於任何時間點上均未偵測到 2,6-xylylidine 或 *o*-toluidine。

排除

Lidocaine

經靜脈給藥後，lidocaine 從血漿排出的終末排除半衰期約為 65 - 150 分鐘，而全身清除率為 10 - 20 毫升/分鐘/公斤。Lidocaine 主要以代謝物的形式排至尿中，只有一小部分是原始型態排出。

Prilocaine

經靜脈給藥後，prilocaine 的排除半衰期約為 10 - 150 分鐘。其全身清除率為 18 - 64 毫升/分鐘/公斤。Prilocaine 主要以代謝物的形式排至尿中，只有一小部分是原始型態排出。

5.3 臨床前安全資料

生殖毒性

Lidocaine

在針對器官發生期間接受藥物的大鼠和兔隻進行的胚胎/胎兒發育研究中，未曾觀察到致畸胎作用。在對母體有毒的劑量下，曾在兔隻身上觀察到胚胎毒性。研究顯示在懷孕和泌乳期間之大鼠接受對母體有毒之劑量後，其子代的出生後存活時間縮短。

Prilocaine

在一項針對器官發生期間併用 lidocaine 和 prilocaine 的懷孕大鼠進行的研究中，未曾觀察到藥物對胚胎/胎兒發育造成影響。不過，目前沒有動物全身性藥品暴露量的資料可與臨床藥品暴露量做比較。

基因毒性與致癌性

Lidocaine

Lidocaine 不具基因毒性，且 lidocaine 的致癌可能性未曾被研究。Lidocaine 的代謝物 2,6-xylylidine 在體外試驗中具有基因毒性。在一項探討大鼠於母體內、出生後及終其一生暴露於 2,6-xylylidine 的致癌性研究中，曾觀察到鼻腔內的腫瘤、皮下腫瘤及肝臟腫瘤。相對於 lidocaine 在人體中的短期/間歇性使用，上述腫瘤發現的臨床相關性不明。人體的 Fortacin 暴露量，是未引起腫瘤之最低劑量的 20-30 分之一，同時也是引起腫瘤之最低劑量的 200 分之一。

Prilocaine

Prilocaine 不具基因毒性，且 prilocaine 的致癌可能性未曾被研究。Prilocaine 的代謝物 *o*-toluidine 在體外試驗中具有基因毒性。在大鼠、小鼠和倉鼠的 *o*-toluidine 致癌性研究中，曾在多個器官觀察到腫瘤。相對於 prilocaine 在人體中的短期/間歇性使用，上述腫瘤發現的臨床相關性不明。人體藥品暴露量是試驗最低劑量的 1000 分之一。注意，此劑量確實引起腫瘤。

對生殖能力的影響

一項大鼠的體外研究顯示，當 22.5 毫克 lidocaine 與 7.5 毫克 prilocaine (即 1 個人用劑量中的含量) 直接接觸大鼠精蟲時，Fortacin 會降低精蟲活動力。不過這項研究並未重現臨床使用的情境，因為直接接觸精蟲的 Fortacin 濃度將低上數倍。臨床上使用本藥品後精蟲活動力下降的可能性，無法完全被排除；因此無法聲稱 Fortacin 是否會避免懷孕。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

Norflurane

6.2 不相容之物質

當 Fortacin 搭配含聚氨酯的女用和男用保險套時，過去曾觀察到保險套變質 (見第 4.4 節)。應建議病人採用其他避孕方法。

6.3 保存期限

24 個月。

首次使用後：12 週

6.4 藥物存放特別注意事項

保存在不超過 25°C 的溫度。請勿冷凍。

6.5 容器性質與內容物

附流量控制閥之鋁製噴霧器。

每一包裝有一個噴霧器，內含 5 毫升溶液。

6.6 廢棄處理和其他操作之特別注意事項

金屬容器採加壓裝填。即使看似已無內容物，仍不可刺穿、弄破或焚燒此容器。

所有劑量均已施用後，容器中將留存無法使用的殘餘液體。

任何未用畢的藥品或廢棄物均應遵循當地規定廢棄處理。

製造廠名稱：Pharmaserve (North West) Ltd.

製造廠地址：9 Arkwright Rd., Astmoor Industrial Estate, Runcorn, WA7 1NU, United Kingdom

藥商名稱：友華生技醫藥股份有限公司

藥商地址：台北市復興南路一段 368 號 7 樓

電話：02-2755-4881