

Journal of ANDROLOGICAL SCIENCES

Official Journal of the Italian Society of Andrology

Cited in
SCOPUS Elsevier Database

Past Editors

Fabrizio Menchini Fabris (Pisa)
1994-2004

Edoardo Pescatori (Modena)
Paolo Turchi (Pisa)
2005-2008

Editors-in-Chief

Vincenzo Ficarra (Padova)
Andrea Salonia (Milano)

Editor Assistant

Ferdinando Fusco (Napoli)

Managing Editor

Vincenzo Gentile (Roma)

**Delegate of Executive Committee
of SIA**

Giuseppe La Pera (Roma)

Section Editor – Psychology

Annamaria Abbona (Torino)

Statistical Consultant

Elena Ricci (Milano)

Editorial Board

Antonio Aversa (Roma)
Ciro Basile Fasolo (Pisa)
Carlo Bettocchi (Bari)
Guglielmo Bonanni (Padova)
Massimo Capone (Gorizia)
Tommasi Cai (Firenze)
Luca Carmignani (Milano)
Antonio Casarico (Genova)
Carlo Ceruti (Torino)
Fulvio Colombo (Milano)
Luigi Cormio (Foggia)
Federico Dehò (Milano)
Giorgio Franco (Roma)
Andrea Galosi (Ancona)
Giulio Garaffa (London)
Andrea Garolla (Padova)
Paolo Gontero (Torino)
Vincenzo Gulino (Roma)
Massimo Iafrate (Padova)
Sandro La Vignera (Catania)
Francesco Lanzafame (Catania)
Giovanni Liguori (Trieste)
Mario Mancini (Milano)
Alessandro Mofferdin (Modena)
Nicola Mondaini (Firenze)
Giacomo Novara (Padova)
Enzo Palminteri (Arezzo)
Furio Pirozzi Farina (Sassari)
Giorgio Pomara (Pisa)
Marco Rossato (Padova)
Paolo Rossi (Pisa)
Antonino Saccà (Milano)
Gianfranco Savoca (Palermo)
Omidreza Sedigh (Torino)
Marcello Soli (Bologna)
Paolo Verze (Napoli)
Alessandro Zucchi (Perugia)

Copyright
SIAS S.r.l. • via Luigi Bellotti Bon, 10
00197 Roma

Editorial Office

Lucia Castelli (Editorial Assistant)
Tel. 050 3130224 • Fax 050 3130300
lcastelli@pacinieditore.it

Pacini Editore S.p.A. • Via A. Gherardesca 1
56121 Ospedaletto (Pisa), Italy

Publisher

Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca 1,
56121 Ospedaletto (Pisa), Italy
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
Info@pacinieditore.it
www.pacinimedicina.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



EDITORIALS

PSA-based screening for prostate cancer: a more conscientious behaviour against the tenacity of a early diagnosis
V. Ficarra, G. Novara..... 147

PSA and male sexual dysfunction
A. Saccà, L. Rocchini, A. Salonia, F. Montorsi..... 151

EXPERT OPINIONS

The case for “PSA screening”: why being “pro” is mandatory!
N. Suardi, F. Montorsi..... 154

A complex biology, men’s *weltanschauung*, and communication challenges
M. Maffezzini..... 156

REVIEW ARTICLE

Health promotion in women with female genital mutilations
J. Abdulcadir, V. Orlando 159

ORIGINAL ARTICLE

Straightening-reinforcing (S-R) technique with selected incisions in the treatment of congenital and acquired penile curvature:
 10 years results of a simplification
F. Mantovani, R. Anceschi, S. Maruccia, G. Cozzi, V. Guarrella, F. Rocco 165

TABLE OF CONTENTS 168

PSA-based screening for prostate cancer: a more conscientious behaviour against the tenacity of a early diagnosis

V. Ficarra, G. Novara

Department of Oncologic and Surgical Sciences, Urologic Unit, University of Padua, Italy

Prostate-specific antigen (PSA)-based screening for prostate cancer is among the most important and controversial issues of medicine with enormous health-care and health-economic relevance. Weighting the real effect of mass screening on prostate-cancer mortality and estimating the risk of overdiagnosis and overtreatment related to the use of PSA test in asymptomatic men were the most relevant unsolved questions in the last decades. The medical community has waited for many years definitive answers from two randomized controlled trials started in the early 1990s in United States (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary [PCLO] trial) and Europe (European Randomized Screening for Prostate Cancer [ERSPC] trial), respectively. During such time, the availability of a “simple” and “safe” test to yield an early diagnosis of prostate cancer forced many urological and oncological societies to recommend periodical dosages of PSA in asymptomatic men over 50 years. For example, in the USA, both American Urological Association ¹ and American Cancer Society ² recommended that screening should be offered to men of 50 years or older. More recently, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) practice guidelines concerning the prostate cancer early detection suggested considering to offer baseline DRE and PSA dosage at the age of 40 years ³. In other words, waiting for the results of the two ongoing randomized controlled trials (RCTs) on prostate cancer mass screening, we assisted to the affirmation of the opportunistic PSA screening with the progressive lower of the cut-off points for “normality” and of age to start dosing PSA. Surely, this trend had larger fortune and impact in the clinical practice that the opposite recommendations of some other scientific societies. Specifically, the US Preventive Services Task Force (USPSTF) had concluded that the evidence was insufficient to recommend for or against PSA screening ⁴ and the Advisory Committee on Cancer Prevention in Europe had stated that screening for prostate cancer was not recommended as health-care policy ⁵. During these years, all the urologic community was hoping that the evident harms related to the screening could be balanced by the convincing evidence of significant reduction in cancer-specific mortality.

Key words

Prostate cancer • PSA • Screening

Corresponding author:

Vincenzo Ficarra, Department of Oncologic and Surgical Sciences, Urologic Clinic, University of Padua, via Giustiniani 2, 35100 Padua, Italy – Tel. +39 0498212720 – Fax +39 0498218757 – E-mail: vincenzo.ficarra@unipd.it

In a recent issue, the *New England Journal of Medicine* published the first reports of both ongoing RCTs evaluating the effects of prostate cancer screening on cancer-specific mortality^{6,7}. Unfortunately, although both studies are still ongoing and future updates were promised, their preliminary conclusions seem to be different.

The results of PCLO trial showed no mortality benefit from combined screening with PSA and digital rectal examination during a median follow-up of 11 years. Specifically, 10 years after the randomization, the Authors observed 92 prostate cancer-related deaths in the screened patients, compared to 82 in the control group (RR 1.11 - 95% CI 0.83-1.50). Although the follow-up of the PCLO trial is planned to continue until 13 years from randomization for all the patients, the persistence lack of a significant difference in the death rates between the two randomized groups supported the need to publish these preliminary results⁶.

The match seems to be finished in favor of the opponents of the PSA screening. However, in the subsequent article of the same issue of the *New England Journal of Medicine*, Schroder et al, reported the results of the third pre-planned interim analysis of the ERSPC trial. Specifically, the authors found that PSA screening without digital rectal examination was associated with a 20% relative risk reduction in the cancer-related death rates at a median follow-up of 9 years (RR 0.80 - 95% CI 0.65-0.98), with an absolute risk reduction of about 7 prostate cancer deaths per 10,000 men screened. In a very balanced final message, the Authors highlighted that the introduction of population-based screening must take into account population coverage, overdiagnosis, overtreatment, quality of life, cost, and cost-effectiveness⁷.

The match remains opened and the players could probably play very long over time. Some considerations can be done. The *New England Journal of Medicine* presented two different messages concerning the same topic coming from two studies with relevant difference in design and different potential drawbacks. Obviously, the controversy remains life but the confusion probably increases.

Table I summarizes the main characteristics of the two studies (Table I).

Looking at the PCLO trial, we can note that the conclusions of this study were based on US patients aged between 55-74 years who underwent annual screening and prostate biopsy for total PSA value higher than 4 ng/ml and/or suspicious digital rectal examination. The compliance to the screening

protocol was 85%, slightly below the value of 90% planned during the design of the study. Vice versa, the contamination rate in the control group (i.e., the percentage of patients randomized to the control arm which, indeed, received PSA testing) ranged from 40 to 52%, which was significantly higher than the pre-planned 20%. On the whole, however, only 174 prostate-cancer deaths were observed and driving the power of the study. Interestingly, considering the high percentage of contamination in the control group of the PCLO, this trial could be considered as a comparison between a population-based and opportunistic screening. Moreover, the significant number of patients who underwent PSA and/or DRE test within past 3 years before the inclusion in the study might have selected a population of patients with lower risk of prostate cancer.

Considering the ERSPC trial, the conclusions of the study were based on a core of patients aged between 55-69 years, screened every 4 years with PSA who received indication for a sextant prostate biopsy for value of PSA > 3 ng/ml. In this study, the compliance to the screening protocol resulted 82% as planned, while the authors did not report any information on contamination in the control group, initially estimated to be as low as 20%. Similarly, no information were available concerning the number of PSA test performed before the enrollment in the trial. 540 prostate-cancer deaths were observed during the study.

On the whole, the PCLO trial was underpowered to detect the modest benefit in favor of the screening found by the ERSPC trial. Nevertheless, the wide confidence interval reported in the PCLO trial (95%CI 0.83-1.50) includes at its lower margin the point estimate effect from the ERSPC (95% CI 0.65-0.98).

At the same time, the results of ERSPC trial in favor of the screening are clearly outweighed by the high risk of overdiagnosis reported in the trial. In particular, our patients (and our governors) must be informed that 1410 men would need to be offered screening for each patients diagnosed with prostate cancer and that 48 men would need to be treated for cancer in order to prevent a single prostate-cancer death during a 10-year period. Although the number needed to screen is similar to the figures of breast and colon-rectal cancers screening, we do not have a curative "organ-sparing" treatment for prostate cancer and the risks of overtreatment and long-term complications related to such treatments are significantly more relevant.

In our opinion, based on these preliminary results and waiting for the final data of both the RCTs, the

Table I. Comparison between PCLO and ESRPC trials.

| PARAMETERS | PCLO | ESRPC |
|--|---|---|
| Design | Randomized, multicenter (10 centres), US study | Randomized, multicenter (7 nations), EU study |
| Age at inclusion | 55-74 years | 50-74 years 55-69 years (core evaluated) |
| Screening schedule | Annual PSA Annual DRE | PSA every 4 years |
| Positive tests | PSA > 4 ng/ml Suspicious DRE | PSA > 3 ng/ml |
| Primary endpoint | Cause-specific mortality | Cause-specific mortality |
| Statistical analysis | Intention to screen analysis | Intention to screen analysis |
| Cases randomized | 38,343 screening 38,350 control | 72,890 screening 89,353 control |
| Compliance screening group | 90% estimated 85% (PSA test) 86% (DRE test) | 82% estimated 82% |
| Contamination control group | 20% estimated 38% re-estimated 40-52% (PSA test) 41-46% (DRE test) | 20% estimated non reported |
| Diagnosis of PCa | | |
| • after 7 year | 2820 screening 2322 control | 5990 screening (8.2%) 4307 control (4.8%) |
| • after 10 year (67% of cases available at follow-up) | 3452 screening 2974 control | |
| Prostate-cancer deaths | | |
| • after 7 years | 50 screening 44 control RR 1.13 (0.75-1.70) | 214 screening 326 control RR 0.80 (0.65-0.98) |
| • after 10 years (67% of cases available at follow-up) | 92 screening 82 control RR 1.11 (0.83-1.50) | |

indications in favor of early PSA testing, lowering both cut-off points to trigger biopsy and age to start the dosage should be clearly reduced. Nevertheless, I believe that our police will continue to be indicating the PSA test in well-informed patients required to entry in a program of early diagnosis for prostate cancer. However, we must reconsider with more caution the age to start the dosage of total PSA, PSA cut-off point, and potential role of static and dynamic PSA-derivates to indicate prostate biopsy. According to the results of ESRPC trial, the opportunistic screening could be reserved only for men aged between 55-70 years, the PSA test should be performed every 4 years and the cut-off value to indicate a prostate biopsy should be higher than 3 ng/ml. The appropriate and opportune number of cores to be sampled during prostate biopsies is another controversial issue

which can multiply the risk of overdiagnosis reported in the two screening RCTs, where a minimal sextant protocol has been used.

In order to enrich the discussion and allow our reader to have a clearer opinion on such an interesting issue, in the present issue of the *Journal of Andrological Sciences* we report two editorials, one in favor and one against prostate cancer screening with PSA. We are sure that you will appreciate these contributions.

References

- ¹ *Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement. 2009 Update.* Download at: <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/psa09.pdf>.
- ² Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Prostate-spe-*

- cific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal.* J Natl Cancer Inst 2005;97:1132-7.
- ³ NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer early detection v.2.2010. Download at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf.
 - ⁴ U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.* Ann Intern Med 2008;149:185-91.
 - ⁵ *Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention.* Eur J Cancer 2000;36:1473-8.
 - ⁶ Andriole GL, Crawford E, Grubb L, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. *Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial.* J Clin Oncol 2009;360:1310-9.
 - ⁷ Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study.* N Engl J Med 2009;360:1320-8.

PSA and male sexual dysfunction

A. Saccà, L. Rocchini, A. Salonia, F. Montorsi

Department of Urology, University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

The case for PSA screening in patients with andrological complaints

Why ask for prostate-specific antigen (PSA) check during an andrological assessment? This question provides numerous points with an interesting link to different aspects in the everyday clinical practice of both the sexual and the reproductive medicine fields. In this context, answers are certainly numerous and may be related to patients' characteristics or to some pointed clinical condition.

1. *Why does "age" matter?* Patients coming to our andrological clinic can be 50 years old or more, complaining of erectile dysfunction (ED), ejaculatory disorders (EjDs), hypoactive sexual desire, and – surprisingly but more and more frequent¹ – male infertility. According to the European Association of Urology (EAU) guidelines, men aged 50 or more would need PSA check-up every year if they do not have prostate cancer (PCa) familiarity, otherwise they should start prevention trial from 40 years of age². In this context, it has been highlighted that PCa risk can be estimated in individual men primarily using PSA, but also using prostate volume, previous biopsy status, family history and ethnicity³ (being these data certainly collected during a comprehensive andrological setup!). In our clinical practice it is very common to see "otherwise healthy" elderly patients with ED. This obvious consideration is the result of several prevalence studies, where, after adjusting for other co-risk factors, ageing is the strongest predictor of ED; data suggests a constant increase in the odds of ED with each decade after the age of 40 years⁴⁻⁷. Moreover, the majority of old (namely, men older than 50 years) impotent patients refer some degrees of lower urinary tract symptoms (LUTS), which have been linked a number of times⁸ to male sexual health both clinically and from the patho-physiology standpoint, this certainly giving us the priority to check for PSA values.
2. *Male infertility meets PCa risk.* Basic science has already shown that men with disorders in fertility may lack certain checkpoint or regulatory genes predisposing them not only to abnormal spermatogenesis but also to abnormal control mechanisms for normal cell division and, hence, a potential increased incidence of cancer⁸⁻¹³, PCa as well¹⁴. This is the case for defects of DNA mismatch repair – a DNA repair mechanism that corrects mispaired

Key words

Male sexual dysfunction • Erectile dysfunction • PSA • Infertility • Lower urinary tract symptoms • Fatherhood

Corresponding author:

Antonino Saccà, Department of Urology, Vita-Salute University, via Olgettina 60, 20132 Milan, Italy – Tel. +39 0226437286 – Fax +39 022643 7298 – E-mail: tolonis@hotmail.com

bases during DNA replication errors – which play an important role in both fertility and cancers. Defective mismatch repair (MMR) proteins result in genome instability with detrimental consequences, that significantly contribute to male infertility and tumorigenesis⁸⁻¹⁴. In this context, as previously described by Kolettis & Sabanegh¹⁵, significant medical disorders can be detected during male infertility evaluation; significant PCa was found in a 38ys old man suffering from secondary infertility¹⁵. He was just one case out of 536 patients screened (0.19%), but we think his young age (along with the aggressiveness of the tumor!) is enough to justify in our daily practice a digital rectal examination to all patients and, in case any abnormalities are detected, a PSA check. This is certainly even more significant when considering our recent finding that male factor infertility (MFI) – by itself – accounts for a higher Charlson Comorbidity Index, which may be considered a reliable proxy of a lower general health status, regardless of the etiology of MFI.¹⁶ What does this really mean? We may speculate that our findings suggest that after adjusting for the patient's age, body mass index –BMI, and educational status, a significantly lower general health was recorded for infertile patients as compared with fertile men. Therefore, why not screening for PSA values in men presenting for couple's infertility? This strengthens the correlation between andrology and PSA!

3. *Is fatherhood a risk factor?* Interesting is the correlation between fatherhood and risk of developing PCa. A number of reports attempt and correlate the two, in scientific terms. Harlap et al.¹⁷, for instance, reported a significant association between childlessness and an increased risk of PCa in fathers from the Jerusalem Perinatal Study Cohort [RR of 1.40]. Prostate cancer cohort members had fathered significantly fewer sons (offspring male:female sex ratio, 0.94) than other men in the cohort (offspring male:female sex ratio, 1.06). They thus concluded that infertility and PCa could have a similar genetic background, probably in terms of Y chromosome abnormalities. In contrast, two different northern European groups reached opposite conclusions after their “local” case-control studies; a significant inverse association between the number of children and subsequent PCa risk was reported, indeed^{18,19}. Interestingly, men with sons seemed at lower risk than men with daughters only.

The above reported observations are only a few among those supporting the importance of screening for PSA during the andrological everyday clinical practice; PSA screening may be considered almost a screening for “male health”, rather than a simple PCa screening! In this context, we may conclude saying that age and male infertility are the two major clinical situations for checking PSA, although one must give attention to the cornerstone aspect that prostate is a fundamental part of the male sexual and reproductive system²⁰.

References

- 1 Fisch H. *Older men are having children, but the reality of a male biological clock makes this trend worrisome.* *Geriatrics* 2009;64:14-7.
- 2 Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. *EAU guidelines on prostate cancer.* *Eur Urol* 2008;53:68-80.
- 3 Roobol MJ, Schröder FH, Crawford ED, Freedland SJ, Sartor AO, Fleshner N, et al. *A framework for the identification of men at increased risk for prostate cancer.* *J Urol* 2009;182:2112-20.
- 4 Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study.* *J Urol* 1994;151:54-61.
- 5 Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors.* *JAMA* 1999;281:537-44.
- 6 Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ. *Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population.* *Arch Intern Med* 2006;166:207-12.
- 7 Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M, Marchand S, Coupal L, DeCarolis E, et al. *The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease.* *Arch Intern Med* 2009;166:213-9.
- 8 Köhler TS, McVary KT. *The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors.* *Eur Urol* 2009;55:38-48.
- 9 Skinner MK, Anway MD. *Seminiferous cord formation and germ-cell programming: epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors.* *Ann N Y Acad Sci* 2005;1061:18-32.
- 10 Maclean JA 2nd, Wilkinson MF. *Gene regulation in spermatogenesis.* *Curr Top Dev Biol* 2005;71:131-97.
- 11 Krausz C, Sassone-Corsi P. *Genetic control of spermiogenesis: insights from the CREM gene and implications for human infertility.* *Reprod Biomed Online* 2005;10:64-71.
- 12 Rajesh C, Pittman DL. *Cell cycle regulation in mammalian germ cells.* *Results Probl Cell Differ* 2006;42:343-67.
- 13 Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, Trifiro M. *The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update.* *Hum Mutat* 2004;23:527-33.

- ¹⁴ Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Smith JF, Chan JM, Turek PJ. *Infertile men may have increased risk for non-germ cell cancers: data from 51,318 infertile couples.* J Urol 2008;179(Suppl. 4):654.
- ¹⁵ Kolettis PN, Sabanegh ES. *Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation.* J Urol 2001;166:178-80.
- ¹⁶ Salonia A, Matloob R, Gallina A, Abdollah F, Saccà A, Briganti A, et al. *Are infertile men less healthy than fertile men? Results of a prospective case-control survey.* Eur Urol 2009;56:1025-32.
- ¹⁷ Harlap S, Paltiel O, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Deutsch L, Kleinhaus KR, et al. *Prostate cancer in fathers with fewer male offspring: the Jerusalem Perinatal Study cohort.* J Natl Cancer Inst 2007;99:77-81.
- ¹⁸ Giwercman A, Richiardi L, Kaijser M, Ekbom A, Akre O. *Reduced risk of prostate cancer in men who are childless as compared to those who have fathered a child: a population based case-control study.* Int J Cancer 2005;115:994-7.
- ¹⁹ Jørgensen KT, Pedersen BV, Johansen C, Frisch M. *Fatherhood status and prostate cancer risk.* Cancer 2008;112:919-23.
- ²⁰ Sampson N, Untergasser G, Plas E, Berger P. *The ageing male reproductive tract.* J Pathol 2007;211:206-18.

The case for “PSA screening”: why being “pro” is mandatory!

N. Suardi, F. Montorsi

Dipartimento di Urologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Two large trials on PSA (prostate-specific antigen) screening, which were published simultaneously in March 2009, came to opposite conclusions. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer randomized 162243 men between the ages of 55 and 69 to undergo PSA screening at an average of once every 4 years or to a control group. Most of the participating centers used a PSA level of 3.0 ng/ml as an indication for biopsy ¹. At an average follow-up time of 8.8 years, 214 men had died for prostate cancer (PCa) in the screening group, as compared with 326 in the control group, for an adjusted rate ratio of 0.80 (95% CI 0.65-0.98, $p = 0.04$). In other words, screening decreased the risk of death due to PCa by 20%.

The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, conducted in the United States, came to the opposite conclusion: there is no benefit from PSA screening in terms of PCa-specific mortality reduction ². This study was smaller, with 76693 men between ages 55 and 74, randomly assigned to receive PSA testing every year for 6 years and digital rectal examination for 4 years, or usual care in the control group. A PSA level of more than 4.0 ng/ml was considered to be positive for PCa. At 7 years of follow-up, of those who reported undergoing no more than 1 PSA test at baseline, 48 men had died of PCa in the screening group, as compared with 41 in the control group (rate ratio 1.16, 95% CI 0.76-1.76).

The designs of the two trials are different and provide complementary insights.

The PLCO investigators offered several explanations for their negative results. First, the PSA threshold of 4 ng/ml that was used in that study may not be effective. Second, more than half the men in the control group actually had a PSA test in the first 6 years of the study, potentially diluting any effect of testing. Third, about 44% of the men in the study had already had one or more PSA tests at baseline, which would have eliminated cancers detectable on screening from the study. Fourth, not all men who were advised to undergo biopsy actually did so. Fifth, the follow-up time may not yet be long enough for the benefit to be apparent. Sixth, treatment for PCa improved during the years of the study, so that fewer men than expected died of PCa in both the

Key words

Prostate cancer • PSA • Screening

Corresponding author:

Nazareno Suardi, Dipartimento di Urologia, Università Vita-Salute S. Raffaele, via Olgettina 60, 20132 Milano, Italia – Tel. 02 26437292 – Fax 02 26432735 – E-mail: suardi.nazareno@hsr.it

screening and the control groups. Moreover, though the PLCO trial has shown no significant effect on PCa mortality to date, the relatively low number of end points begets a wide confidence interval, which includes at its lower margin the point estimate of effect from the ERSPC trial. Finally, the smaller difference in screening intensity between the two study groups in the PLCO trial, as compared with the ERSPC trial, is reflected in a smaller risk of overdiagnosis (23% vs. more than 70%) and a less impressive shift in cancer stage and grade distributions.

Therefore, important differences between the two studies can be found. In the European study, all patients with a PSA \geq 3.0 ng/ml were advised for a prostate biopsy, and the adherence to this advice was very high (86%). Conversely, in the PLCO trial the trigger PSA for a biopsy was higher (4.0 ng/ml), and the biopsy was performed only in 40% of patients, therefore limiting the possibility to diagnose significant prostate cancers in these patients, and limiting the possible benefit related to the screening. Moreover, in the European study only 10% of recruited men had already had a PSA testing before entering the study. Therefore, the risk of having eliminated the most aggressive cancers that would have been found through the screening was extremely low. Conversely, in the American study more than 40% of the men had already had a PSA testing before entering the randomized study, so that the possibility that many PCa would have been diagnosed before the beginning of the study and

excluded from the study itself is quite high. This bias makes the American study weaker when compared to the European one.

In the European study, the effect of PSA testing on cancer-specific mortality began to be evident starting from 7 years after the beginning of the study, and became statistically significant after 10 years. Therefore, since PCa is a slow growing tumor, the European study will demonstrate an increasing benefit of PSA screening in the future years. Conversely, the American study will not show this increasing benefit due to methodological biases.

In conclusion, the European study showed that there is a PSA screening-related benefit in PCa-specific mortality, and the future results of this study might show that the benefit is higher than a 20% reduction of PCa-specific mortality. Conversely, the PLCO study, which is affected by serious methodological biases might not demonstrate such a benefit. However, the longer follow-up results are awaited to better understand the significance on PCa screening trial.

References

- ¹ Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. N Engl J Med 2009;360:1320-8.
- ² Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial*. N Engl J Med 2009;360:1310-9.

A complex biology, men's *weltanschauung*, and communication challenges

M. Maffezzini

Struttura Complessa di Urologia, Ospedali Galliera, Genova

When asked about PSA testing and screening for prostate cancer (PCa), I try to do my best at giving transparent and objective information. In order to be complete, I must say about the limitations of the test, their influence on the subsequent decisions, and the uncertainty surrounding the whole subject. I feel committed to make it clear that patients should see beyond that comprehensible naïve curiosity that moves some people, most of us all actually, when checking the state of our own health. I can remember of countless times when at the end of a thoughtful interview facing my patients, and patients' spouses, putting all my communicational skills to shine the reaction was: "OK. Thank you Doctor, we appreciate it. Mmm ... now then, and *your* suggestion is ...?"

Screening for prostate cancer remains controversial with multiple reasons for being disoriented.

How can we work it out, physicians and patients alike? Cancer has a complex biology and the peculiarities of PCa make it a wonderful example of such complexity. Among the total number of men diagnosed with prostate cancer, there is a proportion of men for whom treatment is not necessary and, notably, treatment can be still effective if delivered at a delayed time after diagnosis. The follow-up data of prospective, active surveillance studies represent a convincing demonstration¹. Interestingly, the same conclusion can be obtained from retrospective analyses, where no difference was observed for patients who remained without treatment for 7.7 ys until delayed treatment was instituted, in comparison to immediate treatment. When looking at retrospective analyses caution has to be used as *ad hoc* principles for selection, as well as, pre-scheduled actions for monitoring the potential progression of stage and grade of the disease were not explicitly in place, in other words, the probability of oversight can not be ruled out completely. But still, PCa mortality did not differ between the two groups².

The results of both retrospective analysis and prospective trials counter our "early detection and early treatment" axiom, at least for some forms of the disease (low stage and grade). Besides, PCa is not destined to remain a single example, as the policy of surveillance

Corresponding author:

Massimo Maffezzini, Struttura Complessa di Urologia, Ospedali Galliera, Genova, Italia – E-mail: massimo.maffezzini@galliera.it

is currently being extended also to tumours of other organs (i.e. kidney, bladder, etc.).

Vice versa, for another proportion of men at the other end of the spectrum, cure is not attained even with immediate active treatment, including multiple treatments association, because of high-risk, poor responsive disease already present from the onset, uninfluenced by early detection³.

In the adult male population we witness a “self-managed” PSA screening and, as a result, P Ca diagnosis is the highest in countries where PSA testing is highest⁴.

Two monumental trials were recently closed and the results yielded are a negative one, and a positive one, respectively^{5,6}. Both excellent trials have received attention deservedly, along with comments and criticisms^{7,8}. Among the latter, outdated PSA cut-off, crossover contamination, mis-classifications of the causes of death, insufficient discriminatory power, have weakened the results of the negative study. In essence, what the results prove is that screening for prostate cancer has shown no survival advantage, or only small, at best.

Among the screened men in the positive trial, the rate of over-diagnosis, that is, the diagnosis of prostate cancer in men who would not have clinical symptoms during their life-time, was prudently estimated at 50%, and the number of men that need to be treated to spare one death was calculated as 49. Both figures that we'd better bear in mind when looking back again at the results of the trial from the clinical and also from the economical standpoints. The results of those trials are likely to be included within the (already thick) list of documents that some patients download from the net before walking through our offices' doors. For some of them, or basically their spouses, the decision of being screened was already made. Some others, or their spouses, will simply seek for orientation. How can we help them out?

Weltanschauung is a German word composed of two parts, *welt* or world, and *anschauung* or vision, therefore, it is generally translated in “vision of the world”. It applies to single persons, human groups, peoples, or societies. Not existing an equivalent word in other languages than German, it is relatively difficult to render an authentic translation. For a more thorough representation, the *weltanschauung* can be regarded also as the sense of existence providing a framework for generating, sustaining, and applying knowledge.

We give information, striving for objectivity and

hinging solidly on evidence, and the way it will be received within anyone *weltanschauung* constitutes a communication challenge. Some men need to be reassured from a generic sense of threat posed by the idea of a disease *per se*. Men and women are alike with respect to this. In breast cancer, the incidence of mastectomy is rising again despite the evidence accumulated so far in favour of breast conserving surgery (BCS)⁹. After the results of six randomised trials, breast conserving surgery, followed by breast irradiation, became the treatment of choice for women with early stage breast cancer, in the nineties¹⁰. Nevertheless, the rate of mastectomy increased 1.8-fold from 2004 to 2007 in comparison to 1994 to 1998⁹. Local recurrence after BCS has been a concern for patients and doctors both, although in the face of evidence.

The desire of being safe, beyond the medical literature, has a central role in the choice.

Men too, just like women, need to be reassured. If a test could tell something about your future health, even with some lack of precision, it would be appealing to most people.

The controversy surrounding PSA screening is likely not to be the point. With regards to screening for PCa, presently, we are but bystanders. The key challenge is to diffuse evidence based information. With early, low stage and grade PCa, the general culture in favour of “early detection and treatment” has probably found an exception.

As the PSA driven increase in PCa diagnoses will inevitably fuel treatment, over-diagnosis will engender over-treatment. This is where we have to be the most vigilant, as doctors are more prone “to recommend interventions that they provide, rather than accurately disseminate information”¹¹. It can be added also that the most rewarding therapeutic options for doctors tend to be offered more frequently. A honest admission. For the time being, surgery, either standard open, or robotic assisted, is the most rewarding followed by external-beam irradiation and brachytherapy. Not the same for active surveillance that could probably serve best most of the cancers found by screening, as initial option,

It's my opinion that the estimates of over-diagnosis, and the number needed to treat in order to spare one single death from the disease represent an excessive toll to pay for screening of PCa, to men and society, both.

However, I admit, this is how it looks to me or, more precisely, to my *weltanschauung*.

References

- ¹ Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, et al. *Active surveillance for prostate cancer: a review of the literature*. *Cancer* 2008;112:1650-9.
- ² Shappley WV, Kenfield S, Kaperzyk JL, Qiu W, Stampfer MJ, Sanda MG, et al. *Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort*. *J Clin Oncol* Epub ahead of print 10.1200/JCO.2008.21.2613.
- ³ D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. *Cancer specific mortality after surgery or radiation for patients with localised prostate cancer managed during the PSA era*. *J Clin Oncol* 2003;21:2163-72.
- ⁴ Ross LE, Brerkowitz Z, Ekwueme DU. *Use of the PSA among U.S. men: findings from the 2005 National Health Interview Survey*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:636-44.
- ⁵ Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al.; PLCO Project Team. *Mortality results from a randomised prostate cancer screening trial*. *J Clin Oncol* 2009;360:1310-9.
- ⁶ Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. *Screening and prostate cancer mortality in a randomised European study*. *J Clin Oncol* 2009;310:1320-8.
- ⁷ Barry MJ. *Screening for prostate cancer. The controversy that refuses to die*. *N Eng J Med* 2009;360:1351-4.
- ⁸ *Prostate Cancer Screening*. *N Eng J Med* 2009;361:202-6.
- ⁹ Morrow M, Harris JR. *More mastectomies: is this what patients really want?* E pub ahead of print as 10.1200/JCO.2009.23.0078
- ¹⁰ NIH Consensus Conference. *Treatment of early stage breast cancer*. *JAMA* 1991;265:391-5.
- ¹¹ Wilt TJ. *Uncertainty in prostate cancer care. The physician's role in clearing the confusion*. *JAMA* 2000;283:3258-60.

Health promotion in women with female genital mutilations

J. Abdulcadir, V. Orlando*

Resident in Gynecology and Obstetrics, Hôpitaux Universitaires de Genève, HUG, Geneva; * Col. (OF 5) MD Ph. D. Italian Army Medical Corps (Gynecology, Obstetrics and Urology), University of Florence

Summary

Introduction. In 2008 WHO estimated that between 100 and 140 million of women have undergone female genital mutilations in the World and that every year about 3 millions of female children are mutilated in Africa. The Guidelines of the Italian Health Minister extrapolated that 93.809 immigrant women with residence permit have a genital mutilation in Italy and the 9th of January of 2006 the law 7/2006 for the specific crime of female genital mutilation was introduced in the Italian Penal Code.

Aim. The aim of this article is to present the Epidemiology, the Legal, Anthropological and Medical aspects of Female Genital Mutilation with particular reference to Italy.

Conclusion. Female Genital Mutilation is a socio-sanitary subject which requires skilled cultural mediators and trained medical professionals to take in charge these patients with competence, cure the related complications and finally prevent these practices. Defibulation is recommended for infibulated women especially in case of long-term complications.

Key words

FGM • Female genital mutilations • Infibulation • Defibulation • Sexuality and FGM

Laws and dialogue to avoid and cure practices nowadays present in the multiethnic society of Western countries, promoting health and creating a new awareness of women rights, including sexuality

In 2008 ISTAT (Italian National Institute of Statistics) published some data showing that there are 3,5 million legal immigrants in Italy and that, among them, 49.9% are women, the majority in fertile age.

It is estimated that more than 93.000 of them have undergone a genital mutilation. The 18th of September of 2009 the Piepoli Institute in Rome revealed the results of a survey conducted in June and July 2009 for the Department of Pair Opportunities and for the *Presidenza del Consiglio dei Ministri*. It estimated a decrease of these practices: among 110,000 women from countries where genital mutilations are performed and with Italian residence permit, 35.000 underwent a genital mutilation. 4600 of these are less than 17 years old. In this survey, it was not taken into consideration the practice of stretching the clitoris and the labia minora (genital stretching), typical of some ethnic groups from Malawi, Burundi, Ruanda and Uganda.

Corresponding author:

Jasmine Abdulcadir – E-mail: jasmine.abdulcadir@gmail.com; Vincenzo Orlando – E-mail: vinceorlando@tin.it

In a multiethnic society a good health promotion policy must include correct education, training and communication, result of experience, knowledge and cultural mediation.

Female genital mutilation is a socio-sanitary subject which requires skilled cultural mediators and trained medical professionals to interact with these women, their partners and their entire community. This is the way that makes possible to prevent these practices and cure the related complications.

Epidemiology

The practice of female genital mutilations is an ancient tradition strongly linked with the ethnic identity of the practitioners. Because of that, it crosses the frontiers of countries and where it is not global, its prevalence is concentrated in some areas which correspond to specific ethnic groups. Female Genital Mutilations exist in Central and Eastern Africa (Sudan, Nigeria, Ivory Coast, Uganda, Mali, Benin, Burkina Faso, Egypt, Ethiopia, Eritrea, Somalia, Djibouti), in Indonesia, Malaysia, part of the Persian Gulf, among some ethnic minorities in Yemen, Oman, Iran, Iraq and among the immigrant communities in Europe, Canada, United States, Australia and New Zealand.

In 2008 WHO (World Health Organization) estimated that between 100 and 140 million of women have undergone female genital mutilations in the World and that every year about 3 millions of female children are mutilated in Africa. Countries with the major incidence are Somalia (97.9% of women between 15 and 49 years old), Egypt (95.8%), Guinea (95.6%), Sierra Leone (94%), Djibouti (93.1%), Mali (91.6%) and Eritrea (88.7%). Some researchers reported that these practices exist in countries such as India, Indonesia, Iraq, Israel, Malaysia and United Arab Emirates, but national official estimations are not available. In addition, it is a changing phenomenon thanks to the feminist movements and to the local governments, the ngos' and the international organizations' actions.

It is difficult to estimate the number of women with female genital mutilations and of the children that are potentially at risk in Italy. The numbers presented in the Guidelines of the Italian Health Minister are extrapolations based on the total number of women from these countries with a regular residence permit (July 2006) and on the percentage of mutilation in the original country. Illegal immigrants are not considered. It is extrapolated that 93.809 women have a genital mutilation, 490 are less than 13 years old and

3535 are between 14 and 18 years old. These ages are potentially at risk of genital mutilations. Women between 19 and 40 years old (age of the mothers) would be 62.710. Mature women (> 40 years old) would be 26.098.

Italian law

The Italian Code of Medical Deontology forbids any practice of female genital mutilations (art. 5).

The Italian Constitution safeguards inviolable human rights in the articles 2, 3 and 32. It recognizes social dignity and equality of all the citizens in front of the law and it guarantees health protection as a fundamental individual right. The article 5 of the Civil Code forbids the acts of body disposition when they cause a permanent damage to the physical integrity or when they are against the law, the public order or the public decency. It was not until the 9th of January of 2006 that the law 7/2006 for the specific crime of female genital mutilation (*Disposizioni concernenti la prevenzione e il divieto delle pratiche di mutilazione genitale femminile*) was introduced in the Italian Penal Code. Before that, the sanctions were



based on the articles 582 (personal lesions) and 583 (severe and very severe personal lesions). The law establishes the necessary measures to prevent and forbid female genital mutilations, considered as a violation of the fundamental human rights and personal integrity of women and children. This measure adds two articles to the Italian Penal Code (art. 583-bis and art. 583-ter) and establishes sentences of imprisonment ranging from 4 to 8 years in case of having performed a mutilation (clitoridectomy, excision, infibulation and any other practice that causes similar effects) in absence of a therapeutic reason. The law is applicable to crimes committed abroad by an Italian citizen or by a foreigner resident in Italy or when the mutilation is performed on an Italian citizen or on a foreigner resident in Italy. In case of medical professionals who perform a mutilation, the legally imposed ban on the profession will last between 3 and 10 years (art. 583-ter). The law contemplates the organization of informative and awareness campaigns for immigrants coming from countries where these practices are indigenous in order to develop socio-cultural integration. It also promotes labour and delivery training courses for infibulated women, information programs for the compulsory education teachers and the monitoring of the known cases of mutilated women by hospitals and the social and health services. Finally, it establishes education and training for medical professionals to guarantee correct diagnosis, cure and prevention of mutilations.

Anthropological aspects

Mutilations are very ancient practices, known since the time of the Pharaohs (infibulation is still called pharaonic circumcision in many African countries). The word infibulation derives from the Latin word *fibula*, which was the brooch used by the Romans to fix the toga but used also on the genitals' slaves to prevent them from having sexual activity.

Female genital mutilations are not prescribed by any religion. They are wrongly associated to Islam but exist among Christians (Copts, Orthodox, Protestants) as well as among Jewishes (Halascia in Ethiopia and their descendents in Israel) and Animists. Anthropologists talk about genital mutilations as an active institution to determine relations and exchanges on which the social organization of the major part of these communities is based. In these patriarchal societies, female sexual control happens through the tradition of genital mutilation to ensure chastity, which is essential for marriage and the honor of the entire community. In countries

where the female genital mutilation is indigenous it represents a time honored and deep-seated social convention and it gives a social status to the child and her family. Not conforming to the practice leads to stigma, exclusion and shame. In these societies, the mutilation makes the child a woman. Biology by itself is not enough and the rite gives honor, value, identity, pride and sense of belonging to the cultural and social group. It also protects virginity and chastity defending a woman from her sexual drives and it guarantees a marriage. Furthermore infibulation is associated with beauty. Centuries of genital modifications have changed their aesthetic perception.

Talking about the meanings of these practices, some of them are typical of certain countries. For example in Somalia the mutilation is also an initiation rite with which the child becomes an adult and in Sudan the purpose is to decrease the vaginal opening to increase the sexual pleasure of the man.

The age at which children undergo the mutilation varies considering the type and the traditions of the community: it can be at the first week of life, during the childhood, the adolescence or before the pregnancy. In some regions after each delivery a woman can be reinfibulated.

For a medical doctor, even if respectful of other cultures, these practices do not have the same social, gender, aesthetic, and personal implications as for the patients; but rather legal, biological and ethical implications considering the risk of unnecessary psychophysical damages for children and women and for the decreased value given to the woman's dignity comparing to men. Besides, they are considered a violation of fundamental human rights.



Consequences and complications

Medical complications of female genital mutilations depend on different factors:

1. hygienic and economic conditions of the family (rural contexts versus richer ones);
2. the pre-existing health and nutritional conditions of the baby or child (disease or malnutrition);
3. the modalities and the instruments used (unhealthy or primitive sanitary and surgical tools such as acacia thorns vs sterile surgical thread, use of traditional curative mixtures instead of modern anesthetics and antibiotics, traditional practitioner or physician or nurse, etc.) and the post-mutilation period: hygiene, availability of water/antibiotics/medications. In case of infibulation the mutilation can be done a second time when the opening is considered too wide;
4. type of mutilation (Table I). In case of infibulation the vulvar vestibule, the urethral orifice and part of the vaginal opening are obstructed by the scar. In a virgin infibulated woman the small opening left is not wider than 2-3 mm from which menstrual blood and urine flow. The urethral orifice continues to be covered by the scar in sexual active women and after the delivery.
5. possible psychological, physical and psychophysical complications, consequence of the experience of the mutilation.

It is important to distinguish between immediate complications after the operation and late complications which can characterize the entire life of a woman and which require sensitivity and attention considering that they are often not regarded as a problem by the patient, but rather as a normal condition of being a woman. Immediate complications can be extreme pain; urinary burning and acute urinary retention; hemorrhage and shock; different grades of anemia depending on the bleeding; death; infection and dehiscence of the injury, which can be saturated more times; urinary tract infections and septicemia; tetanus, infectious diseases like HIV or hepatitis in case of contaminated instruments in multiple operations.

Late complications depend on the type of the mutilation. The main ones are chronic pelvic infections, chronic or repeated vaginitis, especially after the first sexual intercourse, repeated urinary infections, dysuria, stones formation behind the scar because of the stagnation of the urine flowing in a difficult way. In infibulated women one of the more frequent complications is the severe dysmenorrhea, due to mechanical, inflammatory and psychosomatic factors. In addition, in case of a virgin infibulated

woman, if the vaginal opening is too narrow, the blood can stagnate in the vagina or in the uterus producing hematocolpus and hematometra. We can find also drop by drop and prolonged miction (especially in virgin infibulated women) and cutaneous or sebaceous retention cysts in the scar, which can reach considerable dimensions or become an abscess in case of super infections. Finally there can be superficial and deep dyspareunia, especially at the beginning of sexual activity when the penetration is painful and difficult, sometimes impossible for the two partners.

During the labour it can be difficult to evaluate cervix dilation, to monitor the presentation progression and insert a urinary catheter. The expulsion period can be longer than usual with negative effects on the fetus and with possible perineal or anal sphincter lacerations sometimes responsible of incontinence and fistula (more common in developing countries than in western countries).

In some countries such as Sudan and Somalia, after the delivery a reinfibulation can be performed. It consists in re-stitching the scar of the infibulation previously cut to let the woman deliver.

Psychological complications can be often linked to the experience of the mutilation; however nowadays it is frequent that in young and adult women with genital mutilations living and growing in western countries psychological complications originate from the comparison and the differences of new different socialization and female identity construction models. The experience of the mutilation can be lived as negative: sense of humiliation, impotence, inhibition, betrayal of the family; or as positive: women feeling



proud of the mutilation, beautiful, not considering the mutilation as a possible cause of physical, psychological and sexual complications, thinking instead of some associated disorders as a normal condition of being a woman. In this case just with the dialogue with other women, especially if deinfibulated, these problems are recognized as they are. It is very important to be careful with the young patients who were mutilated in their country, where culture made them live the mutilation as a positive condition, and then migrated in a western country, where the new cultural environment makes them live the fact of being mutilated extremely negatively. The change of the image and of the perception of their genitals from beautiful to mutilated and very ugly, can cause a psychological mutilation inhibiting in particular any positive expectation of pleasure in sexuality. Sexual dysfunctions can be experienced even without a severe physical damage.

The real consequences on sexuality are variable. It is important to underline that in case of sexual dysfunction it should not be assumed that the cause is just the physical mutilation without investigating about the situation of the patient. She may probably be like any other woman with intact genitals and a sexual dysfunction, who needs a diagnosis and a treatment. Mutilated women with sexual dysfunctions can and must be cured with an appropriate sexual therapy involving the partner too. In case of infibulation the defibulation must be proposed.

Surgery

Defibulation let women have gynecological examinations and PAP tests.

Defibulation is a surgical operation which exposes the vaginal opening and the urethral meatus (partial

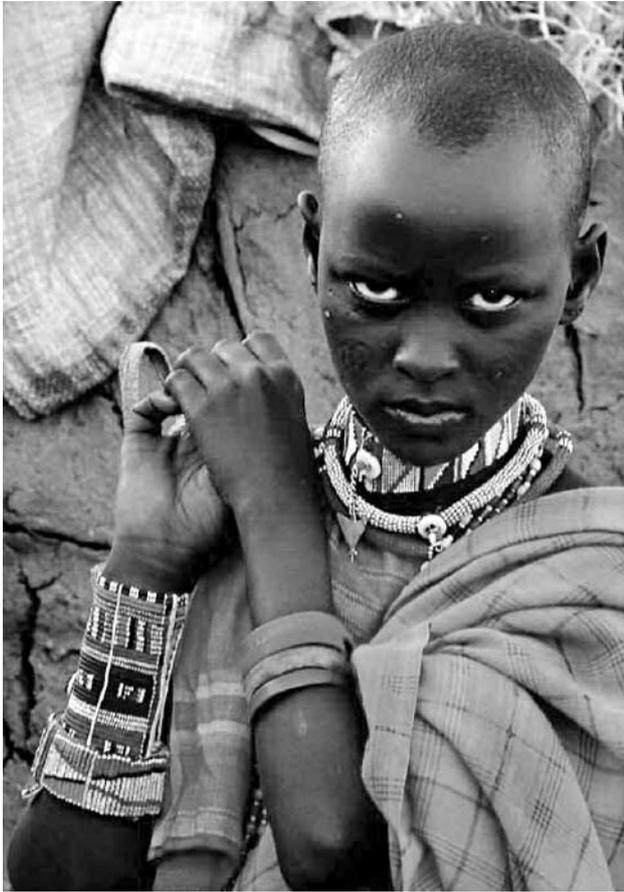
defibulation) or the clitoral tissue and sometimes the whole intact clitoris (total defibulation) covered by the scar of the infibulation. Even if it is a simple operation from a technical point of view, it is part of a complex path for the patient. A path full of doubts, resistances, fear of exclusion by the own community, awareness and learning. It is a medical act which promotes women's health by allowing gynecological screenings such as the PAP test, instrumental exams as hysteroscopy and transvaginal ultrasound. Furthermore it makes easier the vaginal delivery, solves urogenital infections and is part of the psychosexual therapy for dysfunctions such as impossible penetration and dyspareunia.

During the defibulation many are the possible forms of mutilations or the complications (reinfibulated genitals, adhesences, retention cysts, bleedings). At the Regional Centre for Preventing and Curing Female Genital Mutilations of Careggi Hospital, Florence, there are 2 techniques of defibulation employed, both are ambulatory and performed with local anesthesia. The simpler and more frequent technique is the surgery with scissors or scalpel. It is used when the scar of the infibulation is thin and without complications and when it is possible to rebuild a sort of previous anatomy of external mutilated genitals. If there is a thick scar or a keloid, if there are retention cysts and in absence of tissue to rebuild some labia it is preferred to choose the laser surgery in collaboration with the service of colposcopy. In other centers the operation is done under total anesthesia.

After defibulation it is recommended accurate hygiene, daily manipulations with anaesthetical and antibiotic creams to avoid the re-sealing of the borders of the scar during the healing process, which lasts about one week. The patient is advised to urinate in warm water, sometimes disinfected, to avoid urinary burnings.

Table 1. Classification of FGM (WHO 2007).

| | |
|---|---|
| <i>Type I:</i> Partial or total removal of the clitoris and/or the prepuce (clitoridectomy) | Type Ia, removal of the clitoral hood or prepuce only; Type Ib, removal of the clitoris with the prepuce |
| <i>Type II:</i> Partial or total removal of the clitoris and the labia minora, with or without excision of the labia majora (excision) | Type IIa, removal of the labia minora only; Type IIb, partial or total removal of the clitoris and the labia minora; Type IIc, partial or total removal of the clitoris, the labia minora and the labia majora. |
| <i>Type III:</i> Narrowing of the vaginal orifice with creation of a covering seal by cutting and appositioning the labia minora and/or the labia majora, with or without excision of the clitoris (infibulation) | Type IIIa: removal and apposition of the labia minora; Type IIIb: removal and apposition of the labia majora |
| <i>Type IV:</i> Unclassified | All other harmful procedures to the female genitalia for non-medical purposes, for example, pricking, piercing, incising, scraping and cauterization |



When the patient undergoing defibulation is a virgin woman coming with her future husband and their parents, they must be told that during the operation the hymen is not going to be damaged or touched after having previously explained that the physical virginity is not the artificial scar but the presence of the intact hymen, which is not always present and which can have different forms. The dialogue preceding the operation is also the appropriate moment for giving information and education to the couple and their families. It is the moment to explain that female genital mutilations are illegal in the World as also in the original country and that they are dangerous practices not recommended by the religion. In this way women and men will hopefully become responsible of the care of the integrity of their children and the mutilation will gradually stop being considered as indispensable in the choice of a wife. The dialogue does not have to be done with condemnation or sense of superiority. It is fundamental to give explanations and information about how the vulva is going to be after the operation and about the partial reconstruction of the labia to protect the vaginal opening. It is necessary to agree

with the patient about where the opening of the scar is going to be stopped. Many women do not want to feel “completely opened” and prefer the incision to be stopped just after the urethral meatus to have a normal miction (and also to permit the insertion of a urinary catheter). It is vital to inform that the way of urinating is going to change, to avoid that a continuous urine flow, very different from a slow and drop by drop flow, frightens the patients. An informed and understood consentment must be signed.

At the Regional Centre for Preventing and Curing Female Genital Mutilations in Florence a significant and important cultural change has happened during the years. At the beginning defibulation used to be asked or accepted by a few number of married women and just if the husband agreed with it. The operation was secret because women who asked to be defibulated were scared to expose their husbands to ridicule from their own family and community. In their culture, the defloration of the scar of the infibulation is an important demonstration of virility. Hence, a man who allows his wife to be “opened” by a surgeon is criticized. However, recently young women have asked on their own to be “opened” before the planned wedding to improve their health. In one case of an infibulated minor the tutelary judge asked for a defibulation.

Women talk among them and awareness and information about the dangers of infibulation and the beneficial effects of defibulation spread.

During pregnancy, defibulation can be performed during the first trimester, as soon as possible or during the labor. The recommendations are different depending on the country; in Italy it is preferred during the first trimester if possible. Intrapartum defibulation is performed with scissors or scalpel along the median line of the scar until the urinary meatus; then episiotomy is often done too.

After the delivery, the borders are sutured with simple and haemostatic stitches. Often the patient asks to be “closed” again. Because of that, it is important to talk before the labor, giving exhaustive explanations and saying that in Italy it is not legal. At the same time it is fundamental to restore the “normal” anatomy of the genitalia without leaving the vaginal opening too wide to avoid psychosexual distresses that may affect the life of the couple and that often push the woman to go back to her country to be reinfibulated. Finally, it is necessary to talk about the anatomical and physiological changes of the genitalia during the postpartum period and to propose eventually the pelvic floor re-education with Kegel exercises, which will help the patient to feel her genitalia pleasurable.

Straightening-reinforcing (S-R) technique with selected incisions in the treatment of congenital and acquired penile curvature: 10 years results of a simplification

F. Mantovani, R. Anceschi, S. Maruccia, G. Cozzi, V. Guarrella, F. Rocco

U.O. Urologia, Dipartimento dell'Area della Chirurgia e Specialità Chirurgiche, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Specialistiche, Università di Milano

Summary

Objective. The correction of penile curvature is not anymore confined only to severe curvotorsions. Today Peyronie's disease is precociously curable. Moreover, the demand of aesthetical correction for congenital curvatures, even minimal, is greatly increasing, especially from young patients requiring new suitable procedures.

Material and Methods. We perform the straightening-reinforcing technique in local anaesthesia, in day-hospital regimen. The first passage carries out the plicature while the second one seals it discharging the tension during erection. This technique is different from the simple Ebbehøj-Metz stitch, which plicates but doesn't seal, exposing to relapse.

In 10 years we performed 66 plicatures (50 congenital and 16 acquired) with a mean follow-up of two years.

Results. A penetrative activity was possible and satisfactory for every subject within 3 months. To report 6 relapses.

Conclusions. This technique is quicker and less invasive than the Nesbit's corporoplasty technique and, with the appropriate indications, can provide the same goals, even on long term periods.

Key words

Congenital penile curvature • Peyronie's disease • Straightening-reinforcing technique • Selected incisions

Introduction

Correction of penile curvature is not anymore confined to severe curvatures determining impossibility to penetrate or deformities aesthetically unacceptable (severe curvotorsions). At present, Peyronie's disease is precociously curable with premature interruption of the progression and important reduction of morfofunctional damage. Moreover, the demand of aesthetical correction for congenital curvatures, even minimal, is greatly increasing, especially from young patients requiring new suitable procedures less invasive than traditionals and nevertheless offering, for correct indications, same good results.

Corresponding author:

Franco Mantovani, U.O. Urologia, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico "Mangiagalli e Regina Elena", via Sforza Francesco 35, 20122 Milano, Italia – Tel. +39 0255034509 – E-mail: mantovanifranco@yahoo.it

Material and Methods

We perform a straightening-reinforcing technique¹ (Fig. 1) in local anaesthesia, in day-hospital. Until 45° of curvature we simply perform the plication of bulging albuginea with undetectable stitches under the dartos lining of the penile scalp. In our opinion this technique can be suitable also in stabilized In-duratio Penis Plastica with mild curvature and mild coital interference. The first passage carries out the plication, while the second one seals it discharging the tension during erection, differently from the simple Ebbehøj-Metz² stitch, which plicates but doesn't seal. In case of ventral bending, we still prefer the subcoronal access: this approach favours a complete view of the dorsal anatomy, with special regard to the neurovascular bundle, that has to be preserved during placcation (Fig. 2). However, in dor-

Figure 1. S-R technique step by step: a) in-out/in-out double stitch: tightening the suture results in straightening by albuginea plication; b) the reinforcing stitch is then performed with the same suture.

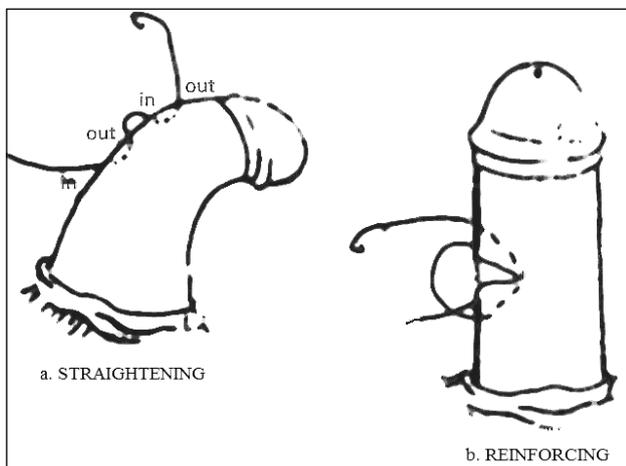


Figure 2. Coronal incision and full penile degloving focusing dorsal neurovascular bundle (correction of ventral curvature).



Figure 3. Peno-scrotal incision focusing urethra and ventral corpora (correction of dorsal curvature).

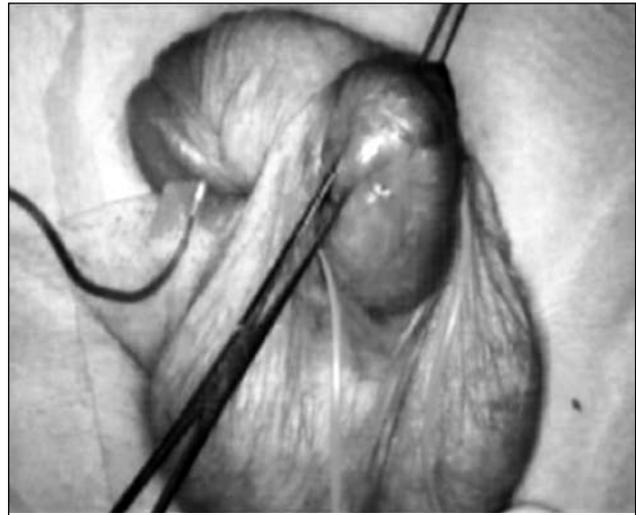


Figure 4. Half-coronal incision focusing controlateral corpora (correction of lateral curvature).



sal curvatures, the peno-scrotal incision is for us the best choice, being in the degree to expose corpora cavernosa and urethra in the best way for the easiest and safest placcation (Fig. 3).

Last but not least, in lateral bendings, an half coronal incision can be suitable (Fig. 4), exposing enough the corpora for the plication, preserving intact the prepuce with all connected advantages.

After the selected incision and penile degloving a hydraulic artificial erection is induced to assess the curvature. Two Allis forceps grasp the corpora cavernosa on the convex profile to achieve satisfactory straightening. The penis is deflected. Superficial Colles' fascia is bilaterally opened exactly where the Allis have grasped. The S-R procedure is now

performed using 2/0 Prolene suture. In-between the marks left by the Allis, the needle enters the albuginea, exits, enters again and again exits, thus ensuring the "straightening". Now comes the "reinforcing": the needle enters the albuginea again at the beginning and exits at the end of the double stitch. The sutures on both corpora cavernosa are now tightened, and the result is checked by inducing an artificial erection. If readjustment is necessary, the knot can be loosened for suitable modification. Colles' fascia and incisions are then closed. Please note that Buck's fascia remains intact, preserving the strength of the albuginea and helping to prevent recurrence. Once the wound is dressed and the patient has left the operating theatre, he is usually able to leave hospital shortly after.

In 10 years we performed 66 plications (50 congenital and 16 acquired) with a mean follow-up of two years each.

Results

Penetrative activity was possible and satisfactory for every subject within 3 months. A total amount of 6 relapses is to be reported.

Restoration of a real fully satisfactory coital activity was however delayed of other 3 months because of some pain during erection. About one third of all patients had some problems with the coronal suture which disappeared 1 month after the operation; 15% reported a reduced sensibility of the glans. Four patients reported a light haematoma. Ten percent regarded the suture visible beneath the skin as unpleasant. Satisfactory straightening was achieved nearly in all the patients, both in their opinion and at photographic check up. Recurrence rate was low: only 3 patients, all of them with Peyronie, received no benefit from the operation: during follow-up, curvature recurred due to disease progression and the patients reported painful erection.

Discussion

S-R plication is not better than Nesbit³ procedure. However, for low degrees of penile curvature, both congenital and acquired, it is probably not absolutely necessary to perform an invasive operation requiring the opening of Buck's fascia, detachment of the urethra or neurovascular dorsal bundle and albuginea excision (as in Nesbit operations or similar)⁴⁻⁶. Simple plication frequently cannot prevent recurrence⁷⁻¹⁰. S-R plication improves the outcome of simple plication, preventing risk of relapse. Based on

our experience, we feel S-R can be recommended as a minimally invasive procedure, particularly for aesthetic operations, which are increasing called for, especially by young males.

Conclusion

Because of the current sexual culture and the focus on physical perfection, even minimal curvatures are not acceptable to young patients, as they increase anxiety and stress in sexual relations. Modified S-R plication¹, in these cases, as in Peyronie's curvatures, may be a minimally invasive and effective treatment suitable for most patients in day hospital and in local anaesthesia.

This technique is quicker and less invasive than the Nesbit's corporoplastic procedure³ and, with the appropriate indications and selected incisions, it can provide the same outcomes, even on long term periods.

References

- Mantovani F, Patelli E, Castelnuovo C, Nicola M. 'Straightening-reinforcing' technique for congenital curvature and Peyronie's disease. *Urol Int* 2005;75:201-3.
- Ebbehoj J, Metz P. New operation for "krummerik" (penile curvature). *Urology* 1985;25:582-7.
- Nesbit RM. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. *J Urol* 1965;93:230-2.
- Knispel HH, Gonnermann D, Huland H. Modified surgical technique to correct congenital acquired penile curvature. *Eur Urol* 1991;20:107-12.
- Poulsen J, Kirkeby HJ. Treatment of penile curvature: a retrospective study of 175 patients operated with plication of the tunica albuginea or with the Nesbit procedure. *Br J Urol* 1995;75:370-4.
- Rehman J, Benet A, Minsky LS, Melman A. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunical shaving and plication). *J Urol* 1997;157:1288.
- Richter S, Shalev M, Nissenkorn I. Correction of congenital or acquired penile curvature through a simple corporoplication technique. *Int J Impot Res* 1996;8:255-8.
- Thiounn N, Missirliu A, Zerbib M, Larrouy M, Dje K, Flam T, et al. Corporeal plication for surgical correction of penile curvature. *Eur Urol* 1998;33:401-4.
- Nooter RI, Bosch JLHR, Schroder FH. Peyronie's disease and congenital penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure. *Br J Urol* 1994;74:497-500.
- Erpenbach K, Rothe H, Derschum W. The penile plication procedure: an alternative method for straightening penile deviation. *J Urol* 1991;146:1276-8.

- J. Abdulcadir, V. Orlando
Health promotion in women with female genital mutilations
Journal of Andrological Sciences 2009;16:159-164
- R. Bartoletti, T. Cai, N. Mondaini, G. Giubilei, A. Gavazzi, S. Mazzoli, P. Gontero
Cycling and genitourinary symptoms: results from an observational analytical cohort study
Journal of Andrological Sciences 2009;16:98-103
- R. Boscolo-Berto, E. Bonandini, M. Gardiman, V. De Marco, M. Iafrate, G. Novara
Leydig cell tumor or adrenal rest tumor of the testes? a case of uncertain diagnosis
Journal of Andrological Sciences 2009;16:64-68
- T. Cai, S. Mazzoli, D. Bani, T. Sacchi Bani, R. Bartoletti
Chlamydia trachomatis attacks young male spermatozoon
Journal of Andrological Sciences 2009;16:130-132
- M. Castagnetti, M.G. Scarpa, L. Musi, W. Rigamonti
Evaluation of cosmetic results in uncomplicated distal hypospadias repairs
Journal of Andrological Sciences 2009;16:121-124
- E. Costantini, M. Lazzeri, E. Frumenzio, S. Giovannozzi, F. Fioretti, A. Zucchi
Prevalence of sexual activity in waiting list women for pelvic organ prolapse and/or urinary incontinence surgery: a cross sectional survey
Journal of Andrological Sciences 2009;16:104-107
- M. Del Zingaro, E. Costantini, L. Mearini, F. Fioretti, G. Tuffu, A. Zucchi
Sexual rehabilitation after nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomised prospective study on vacuum device vs. alprostadil
Journal of Andrological Sciences 2009;16:54-56
- Letter by D. Dehò, Reply by V. Ficarra
Letter to the Editors
Journal of Andrological Sciences 2009;16:62
- F. Dehò, A. Saccà, F. Fabbri, A. Gallina, A. Briganti, K. Rokkas, A. Salonia, P. Rigatti, F. Montorsi
Digital inflection rigidometry and penile dynamic colour doppler ultrasound: analysis and correlations
Journal of Andrological Sciences 2009;16:108-111
- F. Di Tonno, C. Mazzariol, G. Optale, N. Piazza, C. Pianon
Evaluation of female sexual function after vaginal surgery with the FSFI (Female Sexual Function Index): our experience
Journal of Andrological Sciences 2009;16:57-61
- V. Ficarra, G. Novara
PSA-based screening for prostate cancer: a more conscientious behaviour against the tenacity of a early diagnosis
Journal of Andrological Sciences 2009;16:147-150
- A. Garolla, D. Pizzol, A. Moretti, C. Foresta
Genital Human Papillomavirus in spermatozoa of young men
Journal of Andrological Sciences 2009;16:37-41
- F. Korkes, R.R. Moniz, M.G. Castro, L.R.M. Guidoni, R.C. Fernandes, M.D.C. Perez
Modified inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma has no advantages
Journal of Andrological Sciences 2009;16:33-36
- M. Iafrate, M. Rossato
Confounding factors in the evaluation of alpha-fetoprotein plasma levels in patients with testis cancer
Journal of Andrological Sciences 2009;16:21-24
- S. La Vignera, E. Vicari, A.E. Calogero, R. Condorelli, F. Lanzafame
Diabetes, oxidative stress and its impact on male fertility
Journal of Andrological Sciences 2009;16:42-46
- F. Lanzafame, S. La Vignera, P. Asero
Report from the International Congress of Andrology (ICA) 2009 Satellite Symposium "Sperm DNA Damage: from Research to Clinic"
Journal of Andrological Sciences 2009;16:77-90

- G. Liguori, A. Amodeo, B. Deconcilio, S. Benvenuto, R. Napoli, G. Ollandini, G. Mazzon, C. Trombetta, E. Belgrano
Reconstructive penile surgery: a review
Journal of Andrological Sciences 2009;16:69-76
- G. Liguori, S. Bucci, S. Benvenuto, C. Trombetta, E. Belgrano
Priapism: pathophysiology and management
Journal of Andrological Sciences 2009;16:13-20
- G. Liguori, C. Trombetta, G. Ollandini, G. Pomara, I. Gattuccio, P. Turchi, M. Bertolotto, S. Bucci, E. Belgrano
Predictive factors of better improvement in semen quality after sclerotization of varicocele: preliminary report
Journal of Andrological Sciences 2009;16:47-53
- List of Practitioners who adhered in 2008 to the campaign “Amare senza pensieri”
Journal of Andrological Sciences 2009;16:63
- M. Maffezzini
A complex biology, men’s weltanschauung, and communication challenges
Journal of Andrological Sciences 2009;16:156-158
- P. Magioncalda, E. Rasore, C. Trombetta, L. Scati
Gender identity disorder and reassignment procedures. The moment of sex reassignment surgery: a clinical research
Journal of Andrological Sciences 2009;16:125-129
- F. Mantovani, R. Anceschi, S. Maruccia, G. Cozzi, V. Guarrella, F. Rocco
Straightening-reinforcing (S-R) technique with selected incisions in the treatment of congenital and acquired penile curvature: 10 years results of a simplification
Journal of Andrological Sciences 2009;16:165-167
- I. Natali, P. Turchi, S. Simi, S. Cipriani, G. Mario Lentini, L. Carignani, I. Ingrassia, L. Niccoli
Treatment of male infertility and results of first level assisted reproductive techniques
Journal of Andrological Sciences 2009;16:91-97
- G. Pizzocaro, A. Guarneri
Lymph node dissection in squamous cell carcinoma of the penis
Journal of Andrological Sciences 2009;16:7-12
- M. Polito, G. d’Anzeo, D. Cantoro, L. Gasparri, G. Parri, G. Muzzonigro
Scrotal mass in an inguino-scrotal ureteral hernia
Journal of Andrological Sciences 2009;16:133-136
- M. Pow-Sang, J. Astigueta
HPV infection and the risk of penile cancer
Journal of Andrological Sciences 2009;16:1-6
- A. Saccà, L. Rocchini, A. Salonia, F. Montorsi
PSA and male sexual dysfunction
Journal of Andrological Sciences 2009;16:151-153
- A. Simonato, A. Gregori, V. Varca, A.F. De Rose, F. Venzano, T. Montanaro, M. Esposito, G. Carmignani
Surgical correction of congenital penile curvature with dermal grafts: long-term follow-up
Journal of Andrological Sciences 2009;16:112-116
- F. Sogni, B. Frea, A. Tizzani, P. Gontero
Successful palliative conservative penile surgery in patients with metastatic lesion of the penis
Journal of Andrological Sciences 2009;16:117-120
- N. Suardi, F. Montorsi
The case for “PSA screening”: why being “pro” is mandatory!
Journal of Andrological Sciences 2009;16:154-155
- M. Tobias-Machado, E.S. Starling, A.B.P. Oliveira, A.C. Pompeo, E.R. Wroclawski
5-years experience with Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VEIL): learning curve and technical variations of a new procedure
Journal of Andrological Sciences 2009;16:25-32
- A. Zucchi
Andrological experiences from Tuscany, Umbria and Liguria Sections (SIA) in the years 2008-2009
Journal of Andrological Sciences 2009;16:137-145

Treatment of male infertility and results of first level assisted reproductive techniques

I. Natali, P. Turchi, S. Simi, S. Cipriani, G. Mario Lentini, L. Carignani, I. Ingrassia, L. Niccoli

Errata

p. 93

Preparation of semen samples

....

If the entire volume exceeded 2 ml, it was divided into samples of 2 ml and layered onto a gradient comprising by the phases 40% and 80% in 15 ml conical centrifuge tubes. The samples were centrifuged at 300xg for 20 minutes, and the pellet obtained was then suspended in 2 ml of medium [Sperm Wash, Sage IVF (Cooper Surgical Group), USA], and centrifuged at 300xg for 7 minutes. The pellet obtained was again suspended in 4 ml of medium for insemination [Sperm Assist, Sage IVF (Cooper Surgical Group), USA] ready for insemination. Data on the volume, physico-chemical properties, concentration and type of sperm motility were recorded both before and after preparation of the semen.

....

Corrige

p. 93

Preparation of semen samples

....

If the entire volume exceeded 2 ml, it was divided into samples of 2 ml and layered onto a gradient comprising by the phases 40% and 80% in 15 ml conical centrifuge tubes. The samples were centrifuged at 300xg for 20 minutes, and the pellet obtained was then suspended in 2 ml of medium (Sperm Wash, Nidacon International AB, Sweden), and centrifuged at 300xg for 7 minutes. The pellet obtained was again suspended in 4 ml of medium for insemination (Sperm Assist, Nidacon International AB, Sweden) ready for insemination. Data on the volume, physico-chemical properties, concentration and type of sperm motility were recorded both before and after preparation of the semen.

....

Instructions for Authors

General Information

The Journal of Andrological Sciences is the official journal of the Italian Society of Andrology in the field of Medical Education. It publishes contributions in the form of editorials, updates, original articles, case reports, educational articles. Each contribution undergoes a double-blind peer-reviewing process and is evaluated on the basis of the most recent Guidelines and International Consensus Conferences.

The eventual acceptance of articles for publication is conditional upon the implementation of any changes requested by reviewers, and the final decision of the Editor.

Authors will be informed about acceptance of the manuscript within 60 days; they will be given 72 hours for proof-correction (only a set of proofs will be sent to Authors): corrections should be reduced to the minimum and must be made directly on the received proofs. A form for reprints order and payment will be sent together with the proofs.

Statements in articles or opinions expressed by any contributor in any article are not the responsibility of the editors or the publishers. The publisher is not responsible for the loss of manuscripts through circumstances beyond its control.

Accepted manuscripts will be copyedited to make sure they conform to the journal's style. The final version of the manuscript following copyediting will be sent back to the author only if specific queries need clarification.

Editorial Office Contact Information

Authors are requested to submit their manuscripts to:

Journal of Andrological Sciences

Lucia Castelli

Pacini Editore S.p.A.

via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI), Italy

Tel. +39 050 313011

Fax +39 050 3130300

E-mail: lcastelli@pacinieditore.it

Types of Articles

Original articles

These manuscripts typically report on basic and translational research, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, medical or surgical treatment, and minimally invasive therapy related to andrological and urologic diseases.

Each manuscript should clearly state an objective or hypothesis; the design and methods (including the study setting and dates, patients or participants with inclusion and exclusion criteria and/or participation or response rates, or data sources, and how these were selected for the study); the essential features of any interventions; the main outcome measures; the main results of the study; a discussion section placing the results in context with the published literature and addressing study limitations; and the conclusions. Data included in research reports should be as timely and current as possible.

The format of the original article should be as follows:

Abstract

Provide a structured abstract no longer than 300 words with the following sections: Objective; Material and Methods; Results; Conclusions.

Text

The text of the manuscript should be divided as follows: Introduction; Material (Patients) and Methods; Results; Discussion; Conclusions. Number of references should be limited to 30. Maximum word count is 3000, including the abstract but not including the references, tables, figures, or legends.

Review Articles

These are reviews that systematically find, select, critique, and synthesize evidence relevant to well defined questions about diagnosis, therapy, and prognosis. Review articles are in principle solicited by the editorial board. Authors who would like to submit unsolicited review articles should first write to the editorial

office describing the content of the review article they wish to submit. Review articles should not be submitted in full without prior approval from the editors. The format of the review article should be as follows:

Abstract

Provide a structured abstract no longer than 300 words with the following sections: Objective, Material and Methods, Results, Conclusion.

Text

The text of the manuscript should be divided as follows: Introduction, Material and Methods, Results, Conclusions. Maximum word count is 4000, including the abstract but not including the references, tables, figures, or legends. Number of references should be limited to 50.

Editorials

These are commentaries on current topics or on papers published elsewhere in the issue. Word count limit is 1500 and 10 references are allowed. All editorials are solicited by the editors and should not be submitted without prior written approval.

Letters to the Editor

Letters to the Editor are considered for publication (subject to editing and abridgment) provided they do not contain material that has been submitted or published elsewhere.

Manuscript Preparation and Submission Requirements

Manuscript Submission and File Formats

Authors are invited to submit manuscripts in accordance with the following standards:

Storage medium

- CD-ROM or DVD (avoid using 3 1/2" diskettes) (Lucia Castelli, Journal of Andrological Sciences, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) – Tel. 050 3130224 – Fax 050 3130300).
- You can also use USB pen-disk external USB-Firewire devices.
- E-mail (lcastelli@pacinieditore.it).
- FTP (please contact Pacini staff before).

Software

- Text: please use Microsoft Word™ preferably, saving files in .RTF format. Any other programme can be used, including open source programmes: please always save files in .RTF format. Do not use, under any circumstances, graphical layout programmes such as Publisher™, Pacemaker™, Quark X-press™, Adobe Indesign™. Do not format the text in any way (avoid styles, borders, shading ...); use only character styles such as italics, bold, underlined. Do not send the text in PDF.

- Text and individual tables must be stored in separate files.

Illustrations

- Send pictures in separate files from text and tables.
 - Software and format: preferably send images in .TIFF or .EPS format, resolution at least 300 dpi (100 x 150 mm). Other possible formats: .JPEG, .PDF. If possible avoid .PPT (Powerpoint files) and .DOC (images included in .DOC files).
 - Insert an extension that identifies the file format (example: .Tif; .Eps).
- Use 12-point font size, double-space text, and leave right margins unjustified with margins of at least 2.5 cm. Each page should be numbered in the upper right corner, beginning on p. 2. Add continuous line numbering.

Manuscript Components

Text must be written in English. Include:

- title
- full name of Authors
- institute or organisation to which each author is affiliated
- the name, mailing address, and telephone and fax numbers of the author to whom correspondence and the galley proofs should be sent
- a set of key-words (from 3 to 10, conforming to the Index Medicus rules)

- the category under which the authors intend the work to be published (although the final decision here rests with the Editor)
- abstract
- text
- captions and legends for all tables and figures

Abstracts

Include a structured abstract of no more than 300 words for original, review and case report (See instructions above for preparing structured abstracts). Abstracts are not required for editorials. No information should be reported in the abstract that does not appear in the text of the manuscript.

Bibliography

At the end of the text should appear the bibliography, the legends to the tables and figures.

The bibliography must be limited to the most essential and relevant references, identified in the text by Arabic numbers and listed at the end of the manuscript in the order in which they are cited. The format of the references in the bibliography section should conform with the examples provided in *N Engl J Med* 1997;336:309-15. The first three Authors must be indicated, followed by et al. Journals should be cited according to the abbreviations reported on *Index Medicus*.

Examples of the correct format for bibliographic citations:

Journal/articles:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. *Arch Dis Child* 1989;64:1356-61.

Books:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Chapters from books or material from conference proceedings:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd 1994, p. 379-96.

All *units of measurement* should be reported in the metric system in the terms of the International System of Units (SI), reporting in parentheses, if necessary, the same data in conventional units.

Abbreviations should be avoided unless they are standard units of measurement. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.

Drugs should be referred to by their chemical name; the commercial name should be used only when absolutely unavoidable (capitalizing the first letter of the product name).

If a figure or a text has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. Permissions are required irrespective of authorship or publisher, except for documents in public domain.

A statement for copyright assignment to the journal will be included in the proofs and must be signed by the Author.

Acknowledgements and the citation of any grants or other forms of financial support should be provided after the bibliography.

Notes to the text, indicated by an asterisks or similar symbols, should appear at the bottom of the relevant page.

Mathematical terms and formulae, abbreviations, and units of measure should conform to the standards set out in *Science* 1954;120:1078.

Tables must be limited in number (the same data should not be presented twice, in both the text and tables), typewritten one to a page, and numbered consecutively with Roman numbers. In the text and legend of the tables, Authors must use, in the exact order, the following symbols: *, †, ‡, ¶, **, ††, ‡‡ ...

Figures in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.

Printed by Pacini Editore S.p.A., Pisa (Italy) – March 2010

Photocopies, for personal use, are permitted within the limits of 15% of each publication by following payment to SIAE of the charge due, article 68, paragraphs 4 and 5 of the Law April 22, 1941, No 633.

Reproductions for professional or commercial use or for any other other purpose other than personal use can be made following A WRITTEN REQUEST AND specific authorization in writing from AIDRO, corso di Porta Romana 108, 20122 Milan, Italy (segreteria@aidro.org - www.aidro.org).

Subscribers' data are treated in accordance with the provisions of the Legislative Decree, 30 June 2003, n. 196 - by means of computers operated by personnel, specifically responsible. These data are used by the Publisher to mail this publication. In accordance with Article 7 of the Legislative Decree no. 196/2003, subscribers can, at any time, view, change or delete their personal data or withdraw their use by writing to Pacini Editore SpA, via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa), Italy.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Priligy 30 mg compresse rivestite con film. Priligy 60 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni compressa rivestita con film contiene dapoxetine cloridrato, equivalente a 30 mg o a 60 mg di dapoxetine. Eccipienti: lattosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compressa rivestita con film. Le compresse rivestite con film da 30 mg sono di colore grigio chiaro, rotonde, convesse e con impresso su un lato "30" all'interno di un triangolo. Le compresse rivestite con film da 60 mg sono di colore grigio, rotonde, convesse e con impresso su un lato "60" all'interno di un triangolo. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Priligy è indicato per il trattamento dell'eiaculazione precoce (EP) in uomini di età compresa tra 18 e 64 anni. Le condizioni di seguito riportate sono quelle che sono state utilizzate per definire la patologia negli studi clinici sull'EP: • Tempo di latenza eiaculatoria intravaginale (*intravaginal ejaculatory latency time* - IELT) inferiore ai due minuti; e • Eiaculazione persistente o ricorrente alla minima stimolazione sessuale, prima, durante o appena dopo la penetrazione e prima che il paziente lo desideri; e • Spiccato disagio personale o difficoltà interpersonale conseguente all'EP; e • Scarso controllo dell'eiaculazione. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere per evitare di sentire un sapore amaro. Si raccomanda di assumere le compresse con almeno un bicchiere pieno d'acqua. Qualora si manifestasse una sincope o i suoi sintomi prodromici, come capogiri o sensazione di stordimento, i pazienti devono essere avvertiti di evitare situazioni in cui possano provocare danni, compresa la guida o la conduzione di macchinari pericolosi (vedere paragrafo 4.4). **Uomini adulti (di età compresa tra 18 e 64 anni)** Prima di iniziare il trattamento, il medico deve raccogliere un'attenta anamnesi clinica, concentrandosi su eventi ortostatici passati ed effettuare anche un test ortostatico (misurazione della pressione arteriosa e della frequenza del polso, con il paziente supino e in posizione eretta). Se il paziente rivela un'anamnesi positiva per reazioni ortostatiche, oppure un test ortostatico evidenzia questo tipo di reazione, è necessario evitare il trattamento con Priligy. La dose iniziale raccomandata per tutti i pazienti è di 30 mg, da assumere al bisogno, circa 1 - 3 ore prima dell'attività sessuale. La frequenza di dosaggio massima raccomandata è di una volta ogni 24 ore. Se l'effetto della dose da 30 mg non è sufficiente e gli effetti collaterali sono accettabili, è possibile aumentare la dose fino a quella massima raccomandata di 60 mg. Se il paziente ha avuto reazioni ortostatiche alla dose iniziale, la dose non deve essere aumentata a 60 mg. Priligy può essere assunto durante o lontano dai pasti (vedere paragrafo 5.2). Il medico che opta per l'impiego di Priligy nel trattamento dell'eiaculazione precoce, deve valutare i rischi e i benefici riportati dal paziente in seguito all'assunzione del prodotto medicinale dopo le prime quattro settimane di trattamento o dopo 6 dosi, per definire il rapporto rischio/beneficio e decidere se è opportuno continuare il trattamento con Priligy. **Anziani (di età pari o superiore a 65 anni)**. I profili di efficacia e di sicurezza di Priligy non sono stati stabiliti nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni a causa dell'insufficienza di dati a disposizione in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). **Bambini e adolescenti** Priligy non deve essere impiegato in pazienti di età inferiore ai 18 anni. **Pazienti con disfunzione renale** Si raccomanda cautela nei pazienti affetti da disfunzione renale di grado lieve o moderato. L'uso di Priligy non è raccomandato in pazienti con disfunzione renale grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). **Pazienti con disfunzione epatica** L'uso di Priligy è controindicato nei pazienti con disfunzione epatica di grado moderato e grave (classe B e C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). **Metabolizzatori lenti del CYP2D6 o pazienti trattati con potenti inibitori del CYP2D6** Si raccomanda cautela se si aumenta la dose a 60 mg nei pazienti noti per appartenere al genotipo dei metabolizzatori lenti del CYP2D6 o nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP2D6 (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2). **Pazienti trattati con moderati o moderati inibitori del CYP3A4** È controindicato l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4. Nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con moderati inibitori del CYP3A4 la dose è limitata a 30 mg ed è raccomandata cautela (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5). **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Condizioni patologiche significative a carico del cuore come: • Insufficienza cardiaca (NYHA classe II-IV) • Anomalie della conduzione (blocco AV di secondo o terzo grado o sindrome del seno malato) non trattate con *pacemaker* permanente • Cardiopatia ischemica significativa • Cardiopatia valvolare significativa. Trattamento concomitante con inibitori delle mono-amino-ossidasi (IMAO), o entro 14 giorni dall'interruzione del trattamento con un IMAO. Analogamente, non deve essere somministrato alcun IMAO entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.5). Trattamento concomitante con tioridazina, o entro 14 giorni dall'interruzione del trattamento con tioridazina. Analogamente, tioridazina non deve essere somministrata entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.5). Trattamento concomitante con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors* - SSRI), inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* - SNRI), antidepressivi triciclici (*tricyclic antidepressants* - TCA) o altri prodotti medicinali/erboristici ad effetto serotoninergico [p.es., L-triptofano, triptani, tramadol, linezolid, litio, erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)] o entro 14 giorni dall'interruzione del trattamento con questi prodotti medicinali/erboristici. Analogamente, questi prodotti medicinali/erboristici non devono essere somministrati entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.5). Trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodone, nelfinavir, atazanavir, ecc. (vedere paragrafo 4.5). Disfunzione epatica di grado moderato e grave. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** **Generale** Priligy è indicato solo in uomini affetti da EP. Non è stato accertato il profilo di sicurezza e non esistono dati sugli effetti del ritardo dell'eiaculazione in uomini non affetti da EP. **Impiego con droghe ad uso ricreativo (*recreational drugs*)** È necessario informare i pazienti di non assumere Priligy in associazione a droghe ricreative (*recreational drugs*). Le droghe ad uso ricreativo con attività serotoninergica come chetamina, metilendiossimetamfetamina (MDMA) e dietilammine dell'acido lisergico (*lysergic acid diethylamide* - LSD) possono portare a reazioni potenzialmente gravi se associate a Priligy. Queste reazioni comprendono, a titolo esemplificativo ma non limitativo, aritmia, ipertermia e sindrome serotoninergica. L'impiego di Priligy con droghe ricreative aventi proprietà sedative, come per esempio i narcotici e le benzodiazepine, può aumentare ulteriormente la sonnolenza e i capogiri. **Etanolo** L'associazione di alcool e dapoxetine può aumentare gli effetti neurocognitivi dell'alcool e può anche accrescere gli eventi avversi neurocardiogeni come la sincope, aumentando pertanto il rischio di lesioni accidentali. Si raccomanda quindi ai pazienti di evitare di bere alcool durante il trattamento con Priligy (vedere paragrafi 4.5 e 4.7). **Sincope** Nel programma di sviluppo clinico di Priligy, la frequenza della sincope, descritta come perdita di conoscenza, variava in base alla popolazione studiata ed è risultata compresa fra 0,06% (30 mg) e 0,23% (60 mg) per i soggetti arruolati negli studi clinici di Fase 3 controllati con placebo e 0,64% (tutte le dosi analizzate insieme) per gli studi di Fase 1 condotti su volontari sani non affetti da EP. Sintomi potenzialmente prodromici come nausea, capogiri/sensazione di stordimento e diaforesi sono stati segnalati con maggior frequenza fra i pazienti trattati con Priligy rispetto a quelli del gruppo placebo. Nei pazienti che hanno ricevuto la dose di Priligy da 30 mg negli studi clinici di Fase 3, sono stati segnalati nausea nell'11,0% dei casi, capogiri nel 5,8% e iperidrosi/diaforesi nello 0,8%. Nei pazienti che hanno ricevuto la dose di Priligy da 60 mg negli studi clinici di Fase 3, sono stati segnalati nausea nel 21,2% dei casi, capogiri nell'11,7% e iperidrosi/diaforesi nell'1,5%. Inoltre, l'insorgenza di sincope e dei possibili sintomi prodromici pare essere dose-dipendente, come dimostrato dalla maggiore incidenza fra i pazienti trattati con dosi più elevate di quelle raccomandate negli studi clinici di Fase 3. I casi di sincope, descritti come perdita di conoscenza, osservati negli studi clinici, sono stati ritenuti ad eziologia vasovagale e la maggior parte si è manifestata nelle prime 3 ore dall'assunzione del farmaco, dopo la prima dose o in associazione a procedure correlate allo studio clinico (come prelievo di sangue, manovre ortostatiche, misurazioni della pressione arteriosa). I possibili sintomi prodromici, come nausea, capogiri, sensazione di stordimento, palpitazioni, astenia, confusione e diaforesi si manifestano di norma entro le prime 3 ore dall'assunzione del farmaco e precedono spesso la sincope. I pazienti devono essere informati della possibilità di insorgenza di una sincope, con o senza sintomi prodromici, in qualsiasi momento, durante il loro trattamento con Priligy. I medici curanti devono informare i pazienti sull'importanza di mantenere un'idratazione adeguata e su come riconoscere i segni ed i sintomi prodromici, per ridurre la probabilità di gravi lesioni associate a cadute per perdita di conoscenza. Se il paziente avverte i possibili sintomi prodromici, deve immediatamente distendersi in modo che la testa sia più bassa del resto del corpo o sedersi con la testa fra le ginocchia fino a che i sintomi non scompaiano e prestare attenzione alle situazioni in cui potrebbe causare danni, comprese la guida e la conduzione di macchinari pericolosi, qualora si manifestassero sincope o altri effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.7). L'associazione di alcool e dapoxetine può accrescere gli eventi avversi neurocardiogeni come la sincope, aumentando pertanto il rischio di lesioni accidentali. Si raccomanda quindi ai pazienti di evitare di bere alcool durante il trattamento con Priligy. I soggetti con patologie cardiovascolari di base sono stati esclusi dagli studi clinici di Fase 3. Il rischio di eventi avversi cardiovascolari derivanti dalla sincope (sincope cardiaca e sincope a diversa eziologia) è aumentato nei pazienti con patologie cardiovascolari strutturali di base (p.es., ostruzione documentata dell'efflusso, cardiopatia valvolare, stenosi carotidea e coronaropatia). I dati sono insufficienti per determinare se questo aumento di rischio si estenda o meno alla sincope vasovagale in pazienti con patologia cardiovascolare di base. **Ipotensione ortostatica** Prima di iniziare la terapia, è necessario eseguire un test ortostatico. In caso di anamnesi positiva per reazione ortostatica (documentata o sospetta), è necessario evitare il trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.2). Negli studi clinici è stata segnalata la comparsa di ipotensione ortostatica. Il medico curante deve informare prima il paziente che, in caso di possibili sintomi prodromici, come sensazione di stordimento subito dopo essersi alzato in piedi, deve immediatamente distendersi in modo che la testa sia più bassa del resto del corpo o sedersi con la testa fra le ginocchia fino a che i sintomi non scompaiano. Il medico curante deve anche informare il paziente di non alzarsi rapidamente dopo essere rimasto coricato o seduto a lungo. Inoltre, Priligy deve essere prescritto con cautela nei pazienti che assumono prodotti medicinali con proprietà di vasodilatazione (come antagonisti dei recettori alfa adrenergici, nitrati, inibitori della PDE5), a causa di una possibile riduzione della tolleranza ortostatica (vedere paragrafo 4.5). **Inibitori moderati del CYP3A4** Si consiglia cautela nei pazienti che assumono inibitori moderati del CYP3A4 e la dose deve essere limitata a 30 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). **Potenti inibitori del CYP2D6** Si raccomanda cautela se si aumenta la dose a 60 mg nei pazienti che assumono potenti inibitori del CYP2D6 o se si aumenta la dose a 60 mg nei pazienti noti per appartenere al genotipo dei metabolizzatori lenti del CYP2D6, poiché questo può aumentare l'esposizione al farmaco e quindi l'incidenza e la gravità degli eventi avversi dose-dipendenti (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2). **Suicidio/pensieri suicidi** Rispetto al placebo, gli antidepressivi, compresi gli SSRI, hanno aumentato il rischio di pensieri suicidi e di tendenze suicide negli studi a breve termine condotti in bambini ed adolescenti affetti da disturbo depressivo maggiore (DDM) e da altri disturbi psichiatrici. Gli studi a breve termine non hanno evidenziato alcun incremento del rischio di tendenze suicide in adulti di età superiore ai 24 anni che assumevano antidepressivi, rispetto al gruppo assegnato al placebo. Negli studi clinici con Priligy per il trattamento dell'eiaculazione precoce, non c'è stata una netta evidenza di tendenze suicide associate al trattamento. **Mania** Priligy non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi positiva per mania/ipomania o disturbo bipolare e deve essere interrotto in quei pazienti che sviluppano i sintomi di questi disturbi. **Crisi convulsive** A causa della capacità potenziale degli SSRI di ridurre la soglia convulsiva, Priligy deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano crisi convulsive ed evitato nei pazienti con epilessia instabile. I pazienti affetti da epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. **Impiego nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni** Priligy non deve essere impiegato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni. **Depressione concomitante e disturbi psichiatrici** Gli uomini con segni e sintomi depressivi di base, devono essere valutati prima di prescrivere loro il trattamento con Priligy, per escludere disturbi depressivi non diagnosticati. Il trattamento

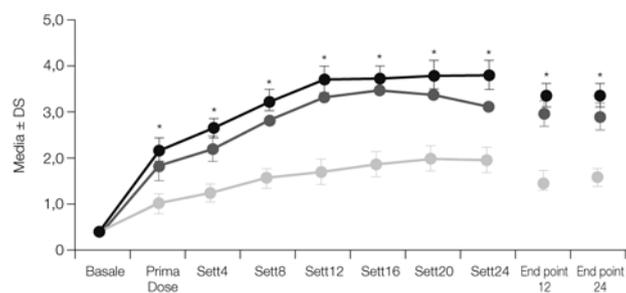
concomitante di Priligy e antidepressivi, fra cui gli SSRI e i SNRI, è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Non è raccomandato sospendere il trattamento in atto per depressione o ansia, al fine di iniziare la somministrazione di Priligy per il trattamento dell'EP. Priligy non è indicato per disturbi psichiatrici e non deve essere impiegato negli uomini affetti da disturbi come schizofrenia, o in quelli affetti da depressione concomitante, poiché non si può escludere un peggioramento della sintomatologia associata alla depressione. Questo potrebbe essere il risultato di un disturbo psichiatrico di base o di una terapia farmacologica. I medici devono incoraggiare i pazienti a segnalare eventuali pensieri o sensazioni di angoscia in qualsiasi momento e, se durante il trattamento si manifestano segni e sintomi depressivi, è necessario sospendere l'assunzione di Priligy. **Emorragia** Con gli SSRI sono state segnalate emorragie anomale. È pertanto necessario prestare attenzione nei pazienti che assumono Priligy, soprattutto in associazione a prodotti medicinali noti per esercitare un effetto sulla funzione piastrinica (p.es., antipsicotici atipici e fenotiazine, acido acetilsalilico, farmaci antiinfiammatori non steroidei [FANS], antiaggreganti piastrinici) o anticoagulanti (p.es., warfarin), così come nei pazienti con un'anamnesi positiva per emorragie o disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.5). **Disfunzione renale** L'uso di Priligy non è raccomandato nei pazienti affetti da disfunzione renale grave e si raccomanda cautela nei pazienti con disfunzione renale di grado lieve o moderato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). **Effetti da interruzione della somministrazione** È stato segnalato che la sospensione repentina di SSRI somministrati cronicamente, impiegati per il trattamento di disturbi depressivi cronici, genera i seguenti sintomi: disforia, irritabilità, agitazione, capogiri, disturbi sensoriali (p.es., parestesia, come sensazioni da shock elettrico), ansia, confusione, cefalea, letargia, labilità emotiva, insonnia e ipomania. Tuttavia, uno studio clinico in doppio cieco condotto in pazienti con EP, volto alla valutazione degli effetti dell'interruzione della terapia dopo 62 giorni di somministrazione, giornaliera o al bisogno, di una dose di Priligy da 60 mg, non ha evidenziato sindrome da astinenza, mentre si è riscontrata solo una lieve evidenza clinica di sintomi da sospensione con un'incidenza appena superiore per l'insonnia lieve o moderata e per i capogiri nei pazienti che sono passati dalla somministrazione giornaliera al placebo (vedere paragrafo 5.1). Risultati analoghi sono stati osservati in un secondo studio clinico in doppio cieco con una fase di trattamento di 24 settimane a dosi di 30 e di 60 mg, al bisogno, seguita da 1 settimana di valutazione dei sintomi dopo interruzione del trattamento. **Intolleranza al lattosio** I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** **Interazioni farmacodinamiche** **Possibilità di interazione con inibitori delle mono-amino-ossidasi** Fra i pazienti che assumono un SSRI in associazione a un inibitore delle mono-amino-ossidasi (IMAO), sono stati segnalati casi di gravi reazioni, talvolta letali, fra cui ipertermia, rigidità, mioclonia, instabilità autonoma con eventuali fluttuazioni rapide dei segni vitali e variazioni dello stato mentale, che comprendono agitazione estrema in grado di evolvere fino al delirio e al coma. Queste reazioni sono state segnalate anche nei pazienti che hanno iniziato ad assumere un IMAO subito dopo aver interrotto un SSRI. Alcuni casi si sono presentati con caratteristiche analoghe alla sindrome neurolettica maligna. I dati sugli animali, relativi agli effetti dell'associazione di un SSRI e di un IMAO, indicano che questi prodotti medicinali possono agire sinergicamente aumentando la pressione arteriosa ed evocando eccitazione comportamentale. Pertanto, Priligy non deve essere assunto in associazione a un IMAO, o entro 14 giorni dalla sospensione del trattamento con un IMAO. Analogamente, un IMAO non deve essere somministrato entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.3). **Possibilità di interazione con tioridazina** La tioridazina somministrata singolarmente produce il prolungamento dell'intervallo del QTc, associato a gravi aritmie ventricolari. I prodotti medicinali come Priligy che inibiscono l'isoenzima CYP2D6, sembrano inibire il metabolismo della tioridazina e si ritiene che il conseguente incremento dei livelli di tioridazina aumenti il prolungamento dell'intervallo del QTc. Priligy non deve essere impiegato in associazione a tioridazina o entro 14 giorni dalla sospensione del trattamento con tioridazina. Analogamente, tioridazina non deve essere somministrata entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.3). **Prodotti medicinali/erboristici con effetto serotoninergico** Analogamente ad altri SSRI, la co-somministrazione di prodotti medicinali/erboristici serotoninergici (compresi IMAO, L–triptofani, triptani, tramadolo, linezolid, SSRI, SNRI, litio e preparazioni a base di erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*)) può portare ad effetti associati alla serotonina. Priligy non deve essere impiegato in associazione ad altri SSRI, IMAO o altri prodotti medicinali/erboristici serotoninergici o entro 14 giorni dalla sospensione del trattamento con questi prodotti medicinali/erboristici. Analogamente, questi prodotti medicinali/erboristici non devono essere somministrati entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con Priligy (vedere paragrafo 4.3). **Prodotti medicinali con effetto sul SNC** L'impiego di Priligy in associazione a prodotti medicinali con effetto sul SNC non è stato valutato in modo sistematico nei pazienti con eiaculazione precoce. Di conseguenza, si raccomanda cautela se è necessario co-somministrare Priligy e tali farmaci. **Interazioni farmacocinetiche** **Effetti della co-somministrazione di prodotti medicinali sul profilo farmacocinetico della dapoxetina** Studi *in vitro* condotti su microsomi epatici, renali e intestinali umani, indicano che la dapoxetina è metabolizzata principalmente mediante CYP2D6, CYP3A4 e flavina monoossigenasi 1 (FMO1). Pertanto, gli inibitori di questi enzimi possono ridurre la clearance della dapoxetina. **Inibitori del CYP3A4** **Potenti inibitori del CYP3A4**. La somministrazione del ketoconazolo (200 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha aumentato C_{max} e AUC_{0-24} della dapoxetina (60 mg in dose singola) rispettivamente del 35% e del 99%. Prendendo in considerazione il contributo sia della frazione libera della dapoxetina, sia della desmetildapoxetina, la C_{max} della frazione attiva può aumentare di circa il 25% e l' AUC della frazione attiva può raddoppiare, se vengono assunti potenti inibitori del CYP3A4. L'aumento della C_{max} e dell' AUC della frazione attiva può incrementare marcatamente nella fetta di popolazione che manifesta una perdita funzionale del CYP2D6, vale a dire i metabolizzatori lenti del CYP2D6, o quando il farmaco viene associato a potenti inibitori del CYP2D6. Pertanto, l'uso concomitante di Priligy e di potenti inibitori del CYP3A4, come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodone, nefelnavir e atazanavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3). **Inibitori moderati del CYP3A4** L'uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A4 (vale a dire eritromicina, claritromicina, fluconazolo, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) può dar luogo, anch'esso, a un significativo incremento dell'esposizione a dapoxetina e desmetildapoxetina, soprattutto nei metabolizzatori lenti del CYP2D6. Se la dapoxetina è associata a uno qualsiasi di questi farmaci, la dose massima di dapoxetina deve essere di 30 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e successivi). Queste misure si applicano a tutti i pazienti a meno che non sia stato verificato mediante genotipizzazione o fenotipizzazione che il paziente è un metabolizzatore rapido del CYP2D6. Nei pazienti risultati essere metabolizzatori rapidi del CYP2D6, si raccomanda la dose massima di 30 mg, se la dapoxetina è associata ad un potente inibitore del CYP3A4 e si raccomanda cautela se la dapoxetina è assunta in dosi da 60 mg insieme a un inibitore moderato del CYP3A4. **Potenti inibitori del CYP2D6** C_{max} e AUC_{0-24} della dapoxetina (60 mg in dose singola) sono aumentati rispettivamente del 50% e dell'88%, in presenza della fluoxetina (60 mg/die per 7 giorni). Prendendo in considerazione il contributo sia della frazione libera della dapoxetina, sia della desmetildapoxetina, la C_{max} della frazione attiva può aumentare di circa il 50% e l' AUC della frazione attiva può raddoppiare, se vengono assunti potenti inibitori del CYP2D6. Questi incrementi di C_{max} e di AUC della frazione attiva sono simili a quelli previsti per i metabolizzatori lenti del CYP2D6 e possono risultare in una maggiore incidenza e gravità degli eventi avversi dose-dipendenti (vedere paragrafo 4.4). **Inibitori della PDE5** Il profilo farmacocinetico della dapoxetina (60 mg) in associazione a tadalafil (20 mg) e sildenafil (100 mg) è stato valutato in uno studio *crossover* con dose singola. Tadalafil non incide sul profilo farmacocinetico della dapoxetina. Sildenafil ha causato lievi variazioni nel profilo farmacocinetico della dapoxetina (aumento del 22% di AUC_{0-24} e del 4% di C_{max}), non ritenute clinicamente significative. Tuttavia, Priligy deve essere prescritto con cautela nei pazienti che assumono inibitori della PDE5, a causa di una possibile riduzione della tolleranza ortostatica (vedere paragrafo 4.4). **Effetti della dapoxetina sul profilo farmacocinetico dei prodotti medicinali somministrati contemporaneamente** **Tamsulosina** La co-somministrazione di dosi singole o multiple di dapoxetina da 30 mg o 60 mg a pazienti che assumono giornalmente tamsulosina, non ha generato variazioni del profilo farmacocinetico della tamsulosina. La co-somministrazione di dapoxetina e tamsulosina non ha modificato il profilo ortostatico né ci sono state differenze sugli effetti ortostatici fra tamsulosina associata a dosi di dapoxetina da 30 o 60 mg e tamsulosina somministrata singolarmente. Tuttavia, Priligy deve essere prescritto con cautela a pazienti che assumono antagonisti dei recettori alfa adrenergici, a causa di una possibile riduzione della tolleranza ortostatica (vedere paragrafo 4.4). **Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2D6** Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) seguite da una dose singola di desipramina da 50 mg, hanno aumentato la C_{max} e l' AUC_{0-24} medie di desipramina, rispettivamente di circa l'11% e del 19%, rispetto alla somministrazione singola di desipramina. La dapoxetina può dar luogo a un incremento analogo delle concentrazioni plasmatiche di farmaci metabolizzati dal CYP2D6. È probabile che la rilevanza clinica sia esigua. **Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP3A4** Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) hanno ridotto l' AUC_{0-24} di midazolam (8 mg in dose singola) di circa il 20% (intervallo da -60 a +18%). La rilevanza clinica dell'effetto su midazolam è probabilmente esigua nella maggior parte dei pazienti. L'aumento dell'attività del CYP3A può essere di rilevanza clinica in alcuni pazienti trattati contemporaneamente con un prodotto medicinale metabolizzato principalmente dal CYP3A e con una finestra terapeutica ristretta. **Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C19** Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) non hanno inibito il metabolismo di una dose singola da 40 mg di omeprazolo. È improbabile che la dapoxetina incida sul profilo farmacocinetico degli altri substrati del CYP2C19. **Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C9** Dosi multiple di dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) non hanno inciso sul profilo farmacocinetico o farmacodinamico di una singola dose di gliburide da 5 mg. È improbabile che la dapoxetina incida sul profilo farmacocinetico degli altri substrati del CYP2C9. **Warfarin** Non esistono dati che valutino l'effetto dell'impiego cronico di warfarin con dapoxetina. Occorre pertanto osservare cautela quando la dapoxetina è somministrata a pazienti che assumono warfarin in modo cronico (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, dapoxetina (60 mg/die per 6 giorni) non ha inciso sul profilo farmacocinetico o farmacodinamico (PT o INR) del warfarin, dopo una singola dose da 25 mg. **Etanolo** La co-somministrazione di una singola dose di etanolo, 0,5 g/kg (circa 2 bicchieri di bevande alcoliche), non incide sul profilo farmacocinetico della dapoxetina (60 mg in dose singola). Tuttavia, la dapoxetina in associazione all'etanolo aumenta la sonnolenza e riduce significativamente la sensazione di stato d'allerta. Le misurazioni farmacodinamiche del deficit cognitivo (*Digit Vigilance Speed, Digit Symbol Substitution Test*) hanno mostrato anche un effetto additivo, quando Priligy è stato co-somministrato con etanolo. L'uso concomitante di alcool e dapoxetina aumenta la possibilità che si verifichino reazioni avverse, come capogiri, sonnolenza, riflessi lenti, o giudizio alterato, oppure aumenta la loro gravità. L'associazione di alcool e dapoxetina può accrescere questi effetti alcool-correlati e può anche esacerbare gli eventi avversi neurocardiogeni come la sincope, aumentando pertanto il rischio di lesioni accidentali. I pazienti devono quindi essere avvertiti di evitare l'assunzione di alcool quando assumono Priligy (vedere paragrafi 4.4 e 4.7). **4.6 Gravidanza e allattamento** L'uso di Priligy non è indicato nelle donne. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza o sviluppo embrionale/fetale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se la dapoxetina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno umano. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** La dapoxetina ha un'influenza scarsa o moderata sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Negli studi clinici sono stati segnalati, nei pazienti che avevano assunto dapoxetina, capogiri, disturbi dell'attenzione, sincope, vista offuscata e sonnolenza. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di evitare situazioni che possono provocare danni, compresi la guida o l'uso di macchinari pericolosi. L'associazione di alcool e dapoxetina può accrescere gli effetti neurocognitivi alcool-correlati e può anche esacerbare gli eventi avversi neurocardiogeni come la sincope, aumentando pertanto il rischio di lesioni accidentali. I pazienti devono quindi essere avvertiti di evitare l'assunzione di alcool quando assumono Priligy (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **4.8 Effetti indesiderati** La sicurezza di Priligy è stata valutata in 4.224 pazienti affetti da eiaculazione precoce che hanno preso parte a cinque studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo. 1.616 pazienti su 4.224, hanno ricevuto una dose di Priligy da 30 mg al bisogno e 2.608 hanno ricevuto una dose di Priligy da 60 mg, al bisogno o una volta al giorno. La sincope, descritta come perdita di conoscenza, è stata segnalata negli studi clinici ed è ritenuta farmaco-correlata. Nella maggioranza dei casi si è manifestata nelle prime 3 ore dall'assunzione del farmaco, dopo la prima dose o in associazione a procedure correlate allo studio clinico quali prelievo di sangue, manovre ortostatiche, misurazioni della pressione arteriosa. Sintomi prodromici hanno spesso preceduto la sincope (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici è stata segnalata ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse più comunemente riportate durante gli studi clinici sono state cefalea, capogiri, nausea, diarrea, insonnia e affaticamento. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento sono stati nausea (2,2% dei pazienti trattati con Priligy) e capogiri (1,2% dei pazienti trattati con Priligy).

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse da farmaco

| Classificazione per sistemi e per organi | Reazioni avverse da farmaco | | | |
|--|-----------------------------|---|---|---|
| | Molto comune (≥1/10) | Comune (≥1/100, <1/10) | Non comune (≥1/1.000, <1/100) | Raro (≥1/10.000, <1/1.000) |
| Disturbi psichiatrici | | Insonnia, ansia, agitazione, irrequietezza, riduzione della libido, sogni anomali | Depressione, umore depresso, nervosismo, incubi, disturbi del sonno, bruxismo, umore euforico, indifferenza, apatia, umore alterato, insonnia iniziale, insonnia intermedia, anorgasmia, stato confusionale, ipervigilanza, pensieri anomali, disorientamento, perdita della libido | |
| Patologie del sistema nervoso | Capogiri, cefalea | Sonnolenza, alterazione dell'attenzione, tremore, parestesia | Disgeusia, ipersonnia, letargia, sedazione, riduzione del livello di coscienza, sincope, sincope vasovagale, capogiri posturali, acatisia | Capogiri da sforzo, Colpi di sonno improvvisi |
| Patologie dell'occhio | | Visione offuscata | Midriasi, disturbi visivi | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | Tinnito | Vertigini | |
| Patologie cardiache | | | Arresto sinusale, bradicardia sinusale, tachicardia | |
| Patologie vascolari | | Vampate | Vampate di calore, ipotensione, ipertensione sistolica | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Congestione sinusale, sbadiglio | | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea | Diarrea, bocca secca, vomito, costipazione, dolore addominale, dolore nella regione addominale superiore, dispepsia, flatulenza, fastidio allo stomaco, distensione dell'addome | Fastidio addominale, fastidio epigastrico | Defecazione urgente |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Iperidrosi | Prurito, sudorazione fredda | |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | Disfunzione erettile | Mancanza di eiaculazione, parestesia degli organi genitali maschili, disturbo dell'orgasmo maschile | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Affaticamento, irritabilità | Astenia, sentirsi accaldato, sentirsi nervoso, sentirsi strano, sentirsi ubriaco | |
| Esami diagnostici | | Aumentata pressione arteriosa | Frequenza cardiaca aumentata, pressione arteriosa diastolica aumentata, pressione arteriosa ortostatica aumentata | |

La Tabella 1 illustra le reazioni avverse da farmaco che sono state segnalate. Le reazioni avverse segnalate nell'estensione a lungo termine, in aperto, dello studio, sono state coerenti con quelle riportate negli studi in doppio cieco e non sono state segnalate ulteriori reazioni avverse da farmaco. **4.9 Sovradosaggio** Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. In uno studio di farmacologia clinica con Priligy non si sono manifestati eventi avversi inaspettati con dosi giornaliere fino a 240 mg (due dosi da 120 mg somministrate a 3 ore di distanza). In linea di massima, i sintomi da sovradosaggio di SSRI comprendono reazioni avverse mediate dalla serotonina, come sonnolenza, disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, tachicardia, tremore, agitazione e capogiri. Nei casi di sovradosaggio, se necessario, devono essere adottate misure standard di supporto. A causa dell'elevato legame proteico e del vasto volume di distribuzione della dapoxetina cloridrato, è improbabile che diuresi forzata, dialisi, emoperfusione e scambio trasfusionele rechino beneficio. Non è noto alcun antidoto specifico per Priligy. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: altri urologici, codice ATC: codice temporaneo G04BX; codice permanente non ancora assegnato Meccanismo di azione Si suppone che il meccanismo d'azione della dapoxetina nell'eiaculazione precoce sia correlato all'inibizione della ricaptazione neuronale della serotonina e al conseguente potenziamento dell'azione del neurotrasmettitore sui recettori pre e post-sinaptici. L'eiaculazione umana è principalmente mediata dal sistema nervoso simpatico. Il processo eiaculatorio trae origine da un centro del riflesso spinale, mediato dal tronco cerebrale, che è inizialmente influenzato da numerosi nuclei cerebrali (nucleo preottico mediano e nucleo paraventricolare). Nel ratto, la dapoxetina inibisce il riflesso eiaculatorio dell'espulsione agendo a livello soprasspinale con il nucleo laterale paragigantocellulare (LPGi) come struttura cerebrale necessaria per ottenere l'effetto. Le fibre nervose post-gangliari simpatiche, che innervano le vescichette seminali, dotto deferente, prostata, muscoli bulbouretrali e collo vescicale, generano, in modo coordinato, la relativa contrazione degli organi innervati, per ottenere l'eiaculazione. La dapoxetina modula questo riflesso eiaculatorio nei ratti, causando un aumento della latenza di scarica del riflesso dei motoneuroni del nervo pudendo (PMRD) e una riduzione della durata di scarica (PMRD). **Studi clinici** L'efficacia di Priligy nel trattamento dell'eiaculazione precoce è stata stabilita in cinque studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo, in cui sono stati randomizzati in totale 6.081 pazienti. I pazienti avevano un'età pari o superiore a 18 anni e un'anamnesi positiva per EP nella maggior parte dei rapporti sessuali, nei 6 mesi precedenti l'arruolamento. Inoltre, in quattro dei cinque studi clinici, i pazienti avevano un tempo di latenza eiaculatoria intravaginale (*intravaginal ejaculatory latency time* - IELT; tempo intercorso dalla penetrazione vaginale al momento dell'eiaculazione intravaginale) ≤2 minuti in un minimo del 75% di rapporti sessuali valutabili durante il periodo basale. I pazienti con altre forme di disfunzione sessuale, compresa la disfunzione erettile, o quelli che utilizzavano altre forme di farmacoterapia per il trattamento dell'EP, sono stati esclusi da tutti gli studi. In quattro studi su cinque, l'*endpoint* primario dell'IELT medio è stato misurato mediante l'impiego di un cronometro, durante ogni episodio di rapporto sessuale. I risultati di tutti gli studi randomizzati sono stati coerenti. In uno studio clinico rappresentativo per la durata di trattamento più lunga (24 settimane), sono stati randomizzati 1.162 pazienti, 385 al trattamento con placebo, 388 al trattamento con una dose di Priligy da 30 mg al bisogno e 389 al trattamento con una dose di Priligy da 60 mg al bisogno. L'IELT medio al basale e all'*endpoint* dello studio per tutti i gruppi di trattamento è illustrato nella Figura 1. Gli aumenti della media aritmetica dell'IELT all'*endpoint* della settimana 24 sono stati statisticamente significativi ($p < 0,001$) nei gruppi di trattamento con Priligy rispetto a quelli del gruppo placebo. L'entità del prolungamento dell'IELT è stata correlata all'IELT basale ed è risultata variabile fra i singoli pazienti. La rilevanza clinica degli effetti del trattamento con Priligy sono descritti di seguito in termini di tassi di risposta segnalati dai pazienti.

Figura 1: Media (+/- DS) dell'IELT medio (min) nel tempo - Studio R096769-PRE-3001



Gruppo di trattamento: ● Priligy 60 mg; ● Priligy 30 mg; ● Placebo al bisogno. *Endpoint* (trattamento settimana 12) = LPOCF alla settimana 12. *Endpoint* (trattamento settimana 24) = LPOCF alla settimana 24. LPOCF (*last post-baseline observation carried forward*) è l'ultima osservazione effettuata dopo il basale.

| | Dimensione del campione (N) per ogni visita nella Figura 1 | | | | | | | | | |
|----------------------|--|--------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|-------------------|-------------------|
| | Basale | Dopo la prima dose | Sett. 4 | Sett. 8 | Sett. 12 | Sett. 16 | Sett. 20 | Sett. 24 | Endpoint Sett. 12 | Endpoint Sett. 24 |
| Placebo | 382 | 339 | 332 | 280 | 238 | 221 | 195 | 182 | 339 | 339 |
| DPX 30 mg al bisogno | 385 | 363 | 356 | 303 | 264 | 240 | 221 | 218 | 363 | 363 |
| DPX 60 mg al bisogno | 387 | 355 | 347 | 287 | 249 | 229 | 214 | 198 | 355 | 355 |

Oltre all'*endpoint* primario dell'IELT medio, il significativo beneficio farmacologico recato al paziente nello studio clinico sopra citato, è stato dimostrato utilizzando una definizione della risposta al trattamento composita ovvero costituita da un insieme di almeno un aumento di 2 categorie del controllo dell'eiaculazione più almeno una riduzione di 1 categoria del disagio correlato all'eiaculazione. In ogni gruppo di pazienti in trattamento con Priligy, una percentuale maggiore rispetto al gruppo placebo, in maniera statisticamente significativa, ha risposto al trattamento, iniziando dalla settimana 4 fino alla settimana 24 compresa ($p = 0,003$ per dapoxetina 30 mg rispetto al placebo alla settimana 16, tutti gli altri confronti $p < 0,001$). Sono stati osservati anche un significativo calo del disagio soggettivo e un significativo miglioramento della soddisfazione del paziente in merito al rapporto sessuale. I miglioramenti alle settimane 12 e 24 relativi agli *endpoint* chiave secondari, sono presentati nella Tabella 2.

| Endpoint chiave secondari (all'LPOCF)* | Placebo % | Priligy 30 mg % | Priligy 60 mg % |
|--|-----------|-----------------|-----------------|
| Risposta composta al trattamento (variazione ≥ 2 del controllo e ≤ -1 del disagio) | (n=346) | (n=359) | (n=353) |
| Settimana 12 | 12,1 | 27,3* | 34,0* |
| Settimana 24 | 13,0 | 25,3* | 37,1* |
| Variazione ≤ -1 del disagio | (n=347) | (n=360) | (n=353) |
| Settimana 12 | 46,1 | 63,1* | 65,4* |
| Settimana 24 | 47,8 | 60,0* | 68,6* |
| Variazione ≥ 1 della soddisfazione | (n=347) | (n=359) | (n=353) |
| Settimana 12 | 31,7 | 51,3* | 56,1* |
| Settimana 24 | 35,7 | 48,5* | 55,8* |

* valore $p < 0,001$ per Priligy rispetto a placebo; LPOCF (last post-baseline observation carried forward) è l'ultima osservazione effettuata dopo il basale.

La Tabella 3 fornisce la distribuzione dell'outcome di risposta per gruppo di trattamento, secondo la scala di valutazione globale del cambiamento (Clinical Global Impression of Change - CGIC), in cui viene richiesto ai pazienti di valutare la propria eiaculazione precoce rispetto all'inizio dello studio, secondo parametri che variano da "Molto meglio" a "Molto peggio".

| Outcome di risposta valutato con la CGIC | Placebo n (%) | Priligy 30 mg n (%)** | Priligy 60 mg n (%)** |
|--|---------------|-----------------------|-----------------------|
| Nessuna variazione o peggioramento*** | 236 (68,0%) | 152 (42,3%) | 97 (27,6%) |
| Lievemente meglio | 57 (16,4%) | 97 (27,0%)+ | 117 (33,2%)+ |
| Meglio | 41 (11,8%) | 74 (20,6%) | 96 (27,3%) |
| Molto meglio | 13 (3,7%) | 36 (10,0%) | 42 (11,9%) |
| Totale | 347 (100%) | 359 (100%) | 352 (100%) |

*LPOCF (last post-baseline observation carried forward) è l'ultima osservazione effettuata dopo il basale
 **Il valore del p a due code $< 0,001$ sia per la dose di Priligy da 30 mg versus placebo, sia per la dose di Priligy da 60 mg versus placebo (usando il test di van Elteren che controlla l'IELT al basale, aggregato per centro e che mostra che la distribuzione valutata con la CGIC nei gruppi trattati con Priligy è stata migliore, in modo statisticamente significativo, di quella del gruppo placebo).
 *** Nessuna variazione o peggioramento comprende Nessuna variazione, Lievemente peggio, Peggio o Molto peggio
 +Tasso di risposta CGIC almeno Lievemente meglio: placebo (32%), Priligy 30 mg (57,7%) e Priligy 60 mg (72,4%) con valore $p < 0,0001$ per Priligy 30 mg versus placebo e Priligy 60 mg versus placebo.

Gli effetti dell'interruzione della somministrazione cronica giornaliera e al bisogno di una dose di Priligy da 60 mg per il trattamento dell'eiaculazione precoce, sono stati valutati in uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, per gruppi paralleli, in cui sono stati randomizzati 1.238 pazienti. I pazienti hanno ricevuto placebo o una dose di Priligy da 60 mg, una volta al giorno o al bisogno, per 62 giorni, seguiti da un periodo della durata di 7 giorni di valutazione dei sintomi da sospensione osservati dopo un trattamento aggiuntivo con Priligy o con placebo. Gli effetti dell'interruzione improvvisa del trattamento sono stati misurati utilizzando uno strumento di valutazione clinica, la DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms), che richiede di indicare i segni e i sintomi associati alla sospensione del trattamento con inibitori della ricaptazione della serotonina. Per ciascun paziente, la sindrome da sospensione è stata definita come un aumento del punteggio DESS settimanale di almeno 4 punti dal giorno 63 al giorno 70. In questo studio clinico, non c'è stata alcuna chiara evidenza di sindrome da sospensione (astinenza) una volta interrotta la terapia con Priligy. I dati relativi agli eventi avversi, coerentemente all'assenza di sindrome da sospensione basata sui valori della DESS, hanno mostrato una scarsa evidenza clinica dei sintomi da sospensione. Risultati analoghi sono stati osservati in un secondo studio clinico in doppio cieco con una fase di trattamento di 24 settimane in cui venivano somministrate dosi da 30 e da 60 mg al bisogno, seguita da 1 settimana di valutazione dei sintomi dopo interruzione del trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento La dapoxetina è assorbita rapidamente con concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) che si raggiungono in circa 1-2 ore dopo l'assunzione della compressa. La biodisponibilità assoluta è del 42% (intervallo 15-76%). Il consumo di pasti ad elevato contenuto di grassi ha ridotto di poco la C_{max} (del 10%) e aumentato di poco l'AUC (del 12%) della dapoxetina e ritardato lievemente il tempo necessario al raggiungimento delle concentrazioni di picco della dapoxetina. Queste variazioni non sono clinicamente significative. Priligy può essere assunto durante o lontano dai pasti.
Distribuzione Più del 99% della dapoxetina si lega *in vitro* alle proteine sieriche umane. Il metabolita attivo, desmetildapoxetina (DED) si lega alle proteine per il 98,5%. La dapoxetina pare avere una distribuzione rapida con un volume di distribuzione medio allo stato stazionario di 162 l. Dopo somministrazione endovenosa nell'uomo, i valori stimati per l'emivita media iniziale, intermedia e finale per la dapoxetina sono stati rispettivamente di 0,10, 2,19 e 19,3 ore. **Biotrasformazione** Gli studi condotti *in vitro* suggeriscono che la dapoxetina è eliminata da sistemi enzimatici multipli a livello epatico e renale, principalmente CYP2D6, CYP3A4 e flavina monoossigenasi 1 (FMO1). Dopo somministrazione orale in uno studio clinico appositamente disegnato per esaminare il metabolismo della dapoxetina marcata con isotopo radioattivo del carbonio ^{14}C , la dapoxetina è stata ampiamente metabolizzata a metaboliti multipli, principalmente attraverso le seguenti vie di biotrasformazione: N-ossidazione, N-demetilazione, idrossilazione del nafite, glucuronidazione e solfazione. Dopo somministrazione orale, c'è evidenza di un metabolismo presistemico di primo passaggio. La dapoxetina immodificata e la dapoxetina-N-ossido sono risultate le principali molecole circolanti nel plasma. Gli studi *in vitro* mostrano che la dapoxetina-N-ossido è inattiva in una batteria di studi *in vitro* di legame e di trasporto. Altri metaboliti comprendono desmetildapoxetina e didemetildapoxetina, che contribuiscono per meno del 3% al totale del materiale circolante correlato al farmaco. Gli studi *in vitro* di legame indicano che DED è equipotente alla dapoxetina e che didemetildapoxetina ha circa il 50% della potenza della dapoxetina. L'esposizione alla frazione non legata di DED è 1/3 dell'esposizione alla frazione libera della dapoxetina. La C_{max} della frazione non legata di DED è stimata fra il 20% e il 25% della C_{max} della dapoxetina, in assenza di fattori intrinseci ed estrinseci che possano modificare i livelli di esposizione. **Eliminazione** I metaboliti della dapoxetina vengono eliminati principalmente nelle urine, come coniugati. La molecola attiva non modificata non è stata individuata nelle urine. La dapoxetina ha una rapida eliminazione, come evidenziato da una bassa concentrazione (inferiore al 5% del picco) 24 ore dopo la somministrazione. È stato osservato un accumulo minimo di dapoxetina dopo la somministrazione giornaliera. L'emivita terminale è di circa 19 ore dopo somministrazione orale. **Profilo farmacocinetico nelle popolazioni speciali** Il metabolita DED contribuisce all'effetto farmacologico di Priligy, in particolare quando la concentrazione di DED aumenta. Di seguito si illustra l'incremento dei parametri relativi alla frazione attiva in alcune popolazioni speciali. Si tratta della somma della frazione non legata di dapoxetina e di DED. DED è equipotente alla dapoxetina. La stima presume una distribuzione equa di DED nel SNC, ma non è noto se ciò si verifichi anche in questo caso. **Razza** Le analisi di studi di farmacologia clinica dopo dose singola di dapoxetina da 60 mg non hanno indicato differenze statisticamente significative fra la popolazione caucasica, nera, ispanica e asiatica. Uno studio clinico condotto per confrontare il profilo farmacocinetico di dapoxetina nei pazienti giapponesi e caucasici, ha evidenziato livelli plasmatici della dapoxetina dal 10% al 20% più elevati (AUC e concentrazione di picco) nei pazienti giapponesi, a causa del peso corporeo inferiore. Non si prevede che l'esposizione lievemente maggiore abbia un effetto clinicamente significativo. **Anziani (di età pari o superiore ai 65 anni)** Le analisi di uno studio di farmacologia clinica dopo dose singola di dapoxetina da 60 mg non hanno evidenziato differenze significative nei parametri farmacocinetici (C_{max} , AUC_{0-24h} , $T_{1/2}$) fra soggetti anziani sani di sesso maschile e giovani sani di sesso maschile. **Disfunzione renale** In uno studio di farmacologia clinica dopo dose singola di dapoxetina da 60 mg, non è stata evidenziata alcuna correlazione fra la clearance della creatinina e C_{max} o AUC_{0-24h} di dapoxetina, in pazienti con disfunzione renale di grado lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min), moderato (clearance della creatinina da 30 a <50 ml/min) e grave (clearance della creatinina <30 ml/min). Il profilo farmacocinetico della dapoxetina non è stato valutato nei pazienti che richiedevano dialisi renale. I dati relativi ai pazienti con disfunzione renale grave sono scarsi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). **Disfunzione epatica** Il profilo farmacocinetico di dapoxetina e DED è invariato nei pazienti con disfunzione epatica di grado lieve. Nei pazienti con disfunzione epatica di grado moderato (Classe B di Child-Pugh), la C_{max} della frazione non legata della dapoxetina è aumentata del 55% e l'AUC della frazione non legata è aumentata del 120%. La C_{max} e l'AUC della frazione non legata attiva sono rispettivamente invariate e raddoppiate. In pazienti con grave disfunzione epatica, la C_{max} della frazione non legata della dapoxetina era invariata, ma l'AUC della frazione non legata era aumentata di oltre 3 volte. L'AUC della frazione non legata attiva era aumentata di varie volte (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). **Polimorfismo del CYP2D6** In uno studio di farmacologia clinica dopo dose singola di Priligy da 60 mg, le concentrazioni plasmatiche nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 sono risultate superiori rispetto a quelle nei metabolizzatori rapidi del CYP2D6 (aumento di circa il 31% per C_{max} e di circa il 36% per AUC_{0-24h} di dapoxetina e del 98% per C_{max} e del 161% per AUC_{0-24h} di desmetildapoxetina). La frazione attiva di Priligy può risultare aumentata di circa il 46% nella C_{max} e di circa il 90% nell'AUC. Questo incremento può comportare un aumento dell'incidenza e della gravità degli eventi avversi dose-dipendenti (vedere paragrafo 4.2). La sicurezza di Priligy nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 è di particolare importanza quando si co-somministrano altri prodotti medicinali che possono inibire il metabolismo della dapoxetina, come gli inibitori potenti e moderati del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). Si suppone che le concentrazioni plasmatiche di dapoxetina e DED nei metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6 siano ridotte. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Una valutazione completa di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, dipendenza/sintomi da sospensione, fototossicità e tossicità riproduttiva della dapoxetina è stata condotta in studi convenzionali preclinici (topo, ratto, coniglio, cane e scimmia) fino alla dose massima tollerata in ciascuna specie. In alcuni studi, per il fatto che vi è una bioconversione più rapida nelle specie animali che nell'uomo, gli indici di esposizione farmacocinetica (C_{max} e AUC_{0-24h}) alle dosi massime tollerate si avvicinavano a quelli osservati nell'uomo. Tuttavia, le dosi multiple normalizzate al peso corporeo sono risultate superiori di 100 volte. Non sono stati evidenziati rischi di sicurezza clinicamente rilevanti in nessuno di questi studi. In studi condotti dopo somministrazione orale, la dapoxetina non è risultata cancerogena nei ratti, quando somministrata ogni giorno per circa due anni a dosi fino a 225 mg/kg/die, producendo un'esposizione quasi doppia (AUC) a quella osservata nei pazienti di sesso maschile cui veniva somministrata la dose massima raccomandata nell'uomo (Maximum Recommended Human Dose - MRHD) di 60 mg. La dapoxetina non ha provocato tumori nemmeno nei topi transgenici di tipo rasH2, quando somministrata alle dosi massime possibili di 100 mg/kg per 6 mesi e di 200 mg/kg per 4 mesi. Le esposizioni allo stato stazionario della dapoxetina nei topi dopo somministrazione orale per 6 mesi di dosi da 100 mg/kg/die sono risultate inferiori alle esposizioni osservate clinicamente dopo dose singola di 60 mg. Non sono stati riscontrati effetti su fertilità, capacità riproduttiva o morfologia degli organi riproduttivi nei ratti maschi o femmine, né segni avversi di embriotossicità o fetotossicità nel ratto o nel coniglio. Gli studi sulla tossicità riproduttiva non comprendono quelli per la valutazione del rischio di effetti collaterali dopo l'esposizione durante il periodo peri e postnatale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti Nucleo della compressa:** • Lattosio monoidrato • Cellulosa microcristallina • Sodio croscarmellosa • Silice colloidale anidra • Magnesio stearato **Rivestimento della compressa:** • Lattosio monoidrato • Ipromellosa • Titanio biossido (E171) • Triacetina • Ferro ossido nero (E172) • Ferro ossido giallo (E172) **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister di PVC-PE-PVDC/alluminio in confezioni da 3 o 6 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** JANSSEN-CILAG SpA Via M. Buonarroti, 23. 20093 COLOGNO MONZESE (MI) **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Priligy 30 mg compresse rivestite con film - 3 compresse AIC n. 039041013/M. Priligy 60 mg compresse rivestite con film - 3 compresse AIC n. 039041037/M **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Prima autorizzazione: 15/05/2009. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 05/2009