



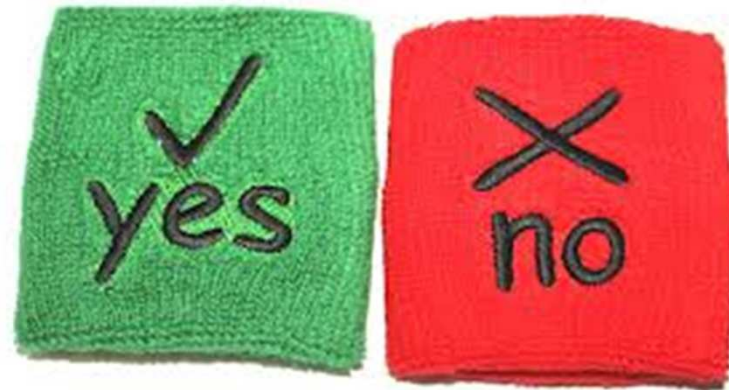
Δημήτρης Χατζηχρήστου

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Ομιλητής: Bayer, Lilly, Medispec, Menarini,
Μέλος Συμβουλευτικής Επιτροπής: Lilly, Medispec, Menarini
Ερευνητής: GSK, Medispec



Η στυτική δυσλειτουργία είναι πιο σοβαρή πάθηση
απο την πρόωρη εκσπερμάτιση.



Ασθενής Α

Χάνω τη
σύτση μου
σε 2-3 λεπτά
μετά τη
διείσδυση



Ολοκληρώνω
1-2 λεπτά
μετά τη
διείσδυση

Ασθενής Β



Ποιος
υποφέρει
περισσότερο;



Ίδιο αποτέλεσμα



Η γνώμη του Ουρολόγου



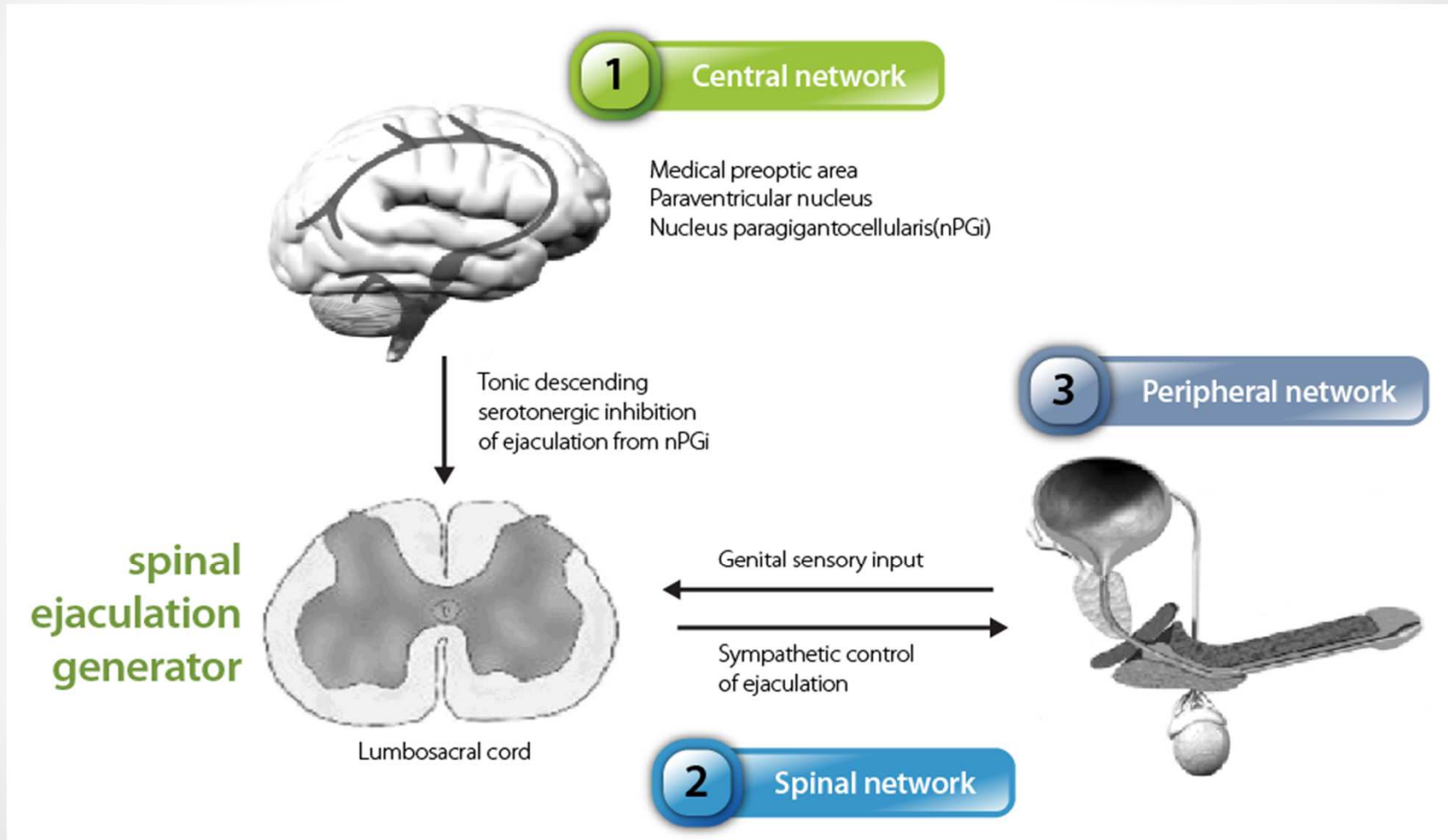
Σιγά το θέμα...
Μόλις είδα έναν
άνδρα που δεν
είχε στύση!
Αυτό είναι
πρόβλημα!



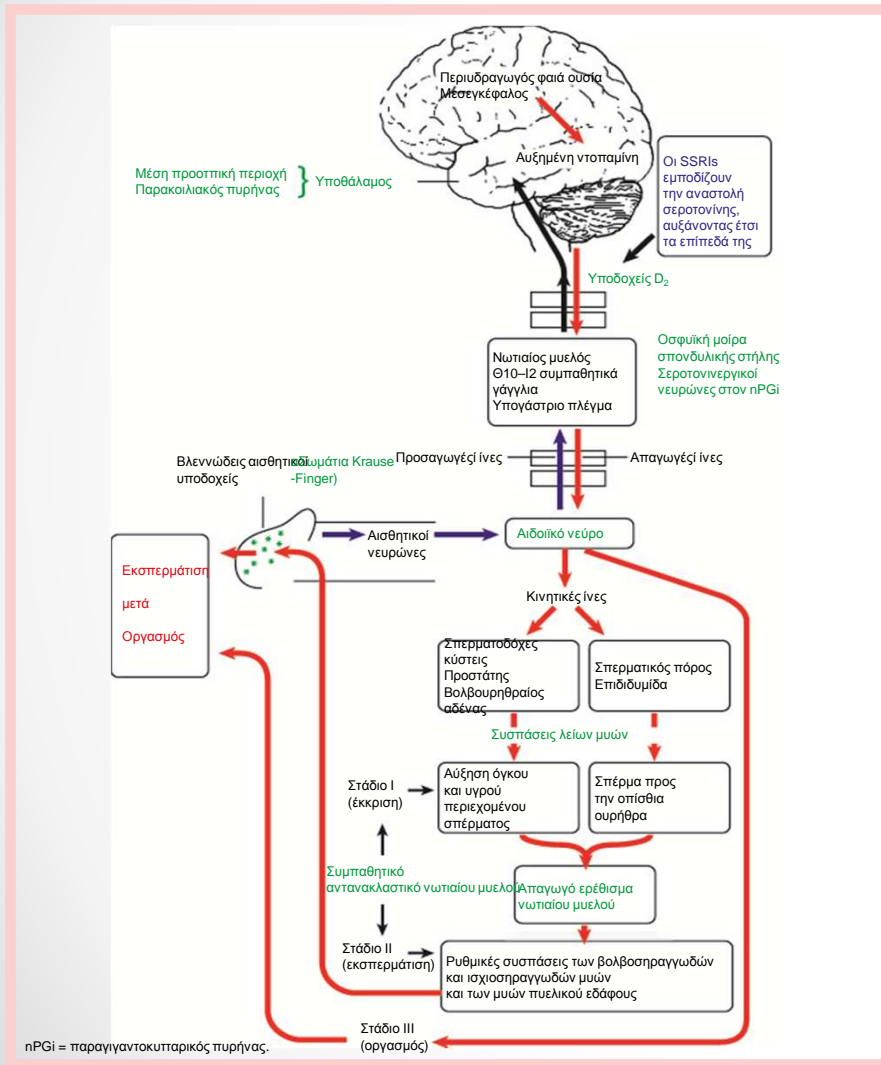


Νευροφυσιολογία της εκσπερμάτισης και
παθοφυσιολογία της ΠΕ

Μηχανισμός εκσπερμάτισης



Νευροβιολογία της εκσπερμάτισης



Αισθητικό ερέθισμα

- Ερεθισμός των βλεννωδών αισθητικών υποδοχέων της βαλάνου του πέους (σωματίδια Krause-Finger)
- Αιδοϊκό νεύρο προσαγωγοί ίνες προς το I4
- Και στη συνέχεια στο υπογάστριο πλέγμα στα συμπαθητικά γάγγλια Θ10-Ο2

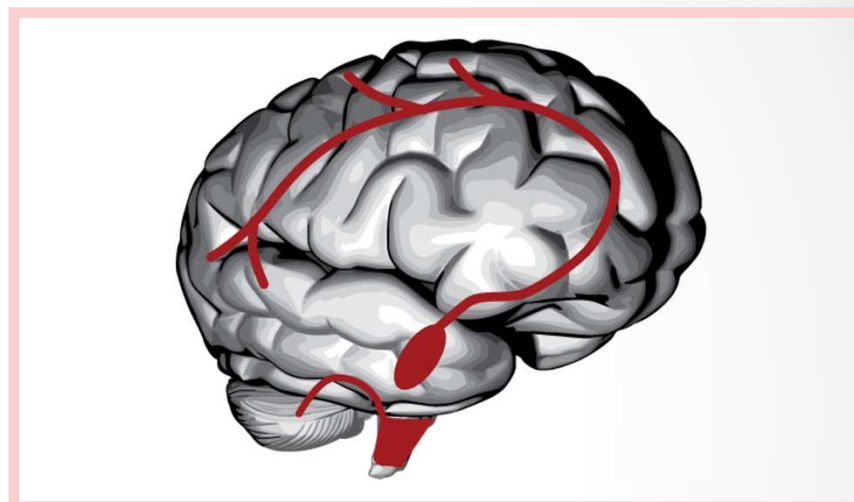
3 κέντρα του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την εκσπερμάτιση

- 2 στον υποθάλαμο (η μέση προοπτική περιοχή και ο παρακοιλιακός πυρήνας)
- 1 στον μεσεγκέφαλο (η περιδραγωγός φαιά ουσία).

Νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στην εκσπερμάτιση

Οι ακόλουθοι νευροδιαβιβαστές εμπλέκονται στη διαδικασία έκκρισης και εκσπερμάτισης:

- Σεροτονίνη (5-HT)
- Ντοπαμίνη (DA)
- Γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)
- Νοραδρεναλίνη



Νευροδιαβιβαστής	Εγκέφαλος
ATP	
Ακετυλοχολίνη	
Ντοπαμίνη	+ / D 2/3
GABA	
Γλουταμάτη	+ / NMDA
Νοραδρεναλίνη	
Νιτρικό οξύ	+ / GC
Οπιοειδή	- / μ
Ωκυτοκίνη	+ / OTR
Σεροτονίνη	- / 5-HT _{1A} /B/2C

+, διεγερτική δράση στην εκσπερμάτιση, -, ανασταλτική δράση στην εκσπερμάτιση.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Χρόνος έναρξης
προβλήματος
(ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ή ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ)

Διάρκεια
προβλήματος

Περιστασιακή ή μόνιμη

Χρόνος μέχρι
την εκσπερμάτιση

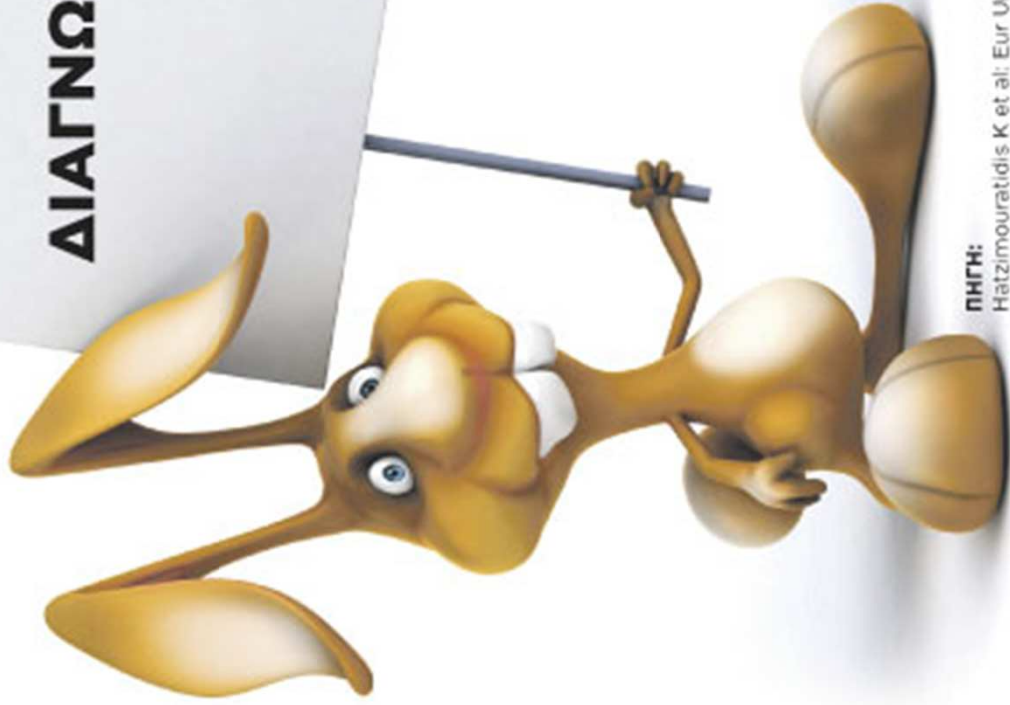
Επιπτώσεις στη σχέση
και τη σεξουαλική... ζωή

Ιατρικές παθήσεις

Χρήση φαρμάκων

Αξιολόγηση με ειδικά
ερωτηματολόγια

ΠΗΓΗ:
Hatzimouratidis K et al: Eur Urol. 2010;57:804-14



ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ

- ⇒ Μαθαίνουμε να «βιαζόμαστε»
- ⇒ Άγχος
- ⇒ Υπερευαίσθησία βαλάνου
- ⇒ Διαταραχή στους υποδοχείς σεροτονίνης στον εγκέφαλο

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ

- ⇒ Στυτική δυσλειτουργία
- ⇒ Υπερθυρεοειδισμός
- ⇒ Χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις προστάτη
- ⇒ Νευρολογικές παθήσεις
- ⇒ Παρενέργειες φαρμάκων

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ

- ⇒ Αντιμετώπιση προβλήματος στύσης
- ⇒ Θεραπεία παθήσεων που σχετίζονται με την πρόωρη εκσπερμάτιση
- ⇒ Συνδυασμός φαρμάκων και sex-therapy

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ

- ⇒ Φαρμακοθεραπεία
- ⇒ Συμβουλευτική ζεύγους
- ⇒ Συμπεριφορική sex therapy
- ⇒ Συνδυασμός φαρμάκων και sex-therapy

ΘΕΡΑΠΕΙΑ



Ένα λεπτό είναι λίγο για σεξουαλική επαφή.



Treatment options

Lets take a
look of the
data!



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



Αυτοθεραπείες και αγορά σκευασμάτων από το διαδίκτυο είναι χωρίς αποτελεσματικότητα, με άγνωστες παρενέργειες.



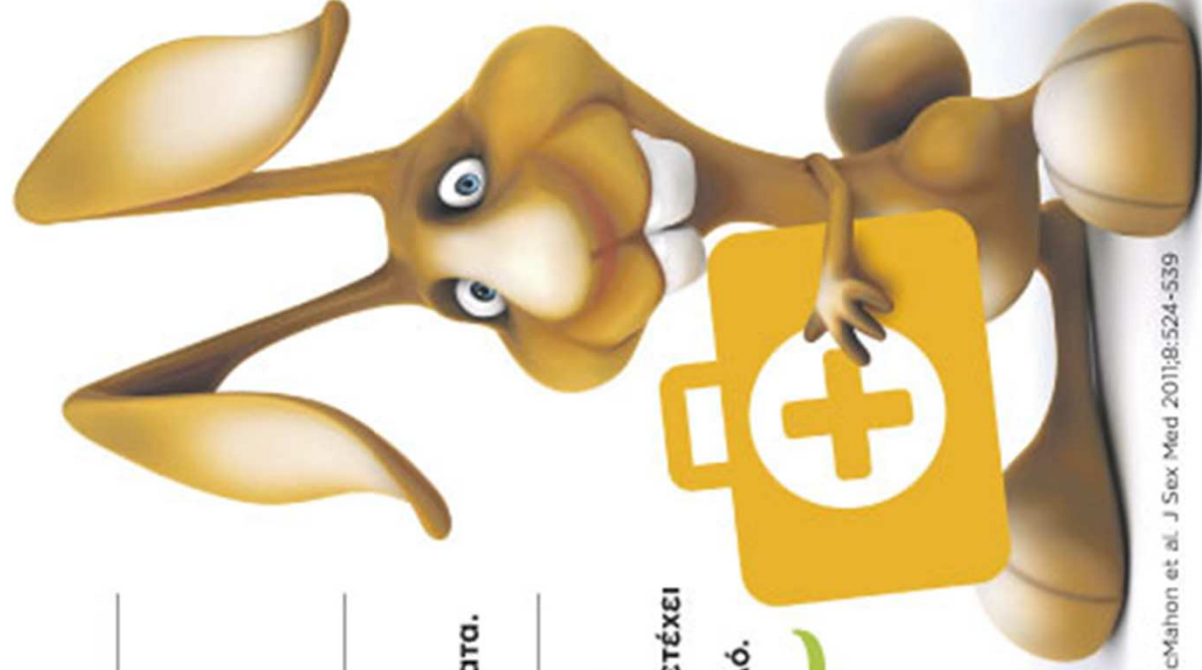
Η χρήση τοπικών αναισθητικών στο πέος πριν την επαφή δεν είναι πρακτική και έχει πτωχά αποτελέσματα.



Η φαρμακοθεραπεία από το στόμα (δαποξετίνη), αυξάνει τα επίπεδα σεροτονίνης, μιας ουσίας που συμμετέχει στον έλεγχο της εκπερμάτισης στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό.



1. Δρα σε 1 ώρα, αυξάνει έως 4 φορές το χρόνο μέχρι την εκπερμάτιση.
2. Συνδυάζεται και με ψυχοσεξουαλική θεραπεία για βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων
3. Αυξάνει τη σεξουαλική ικανοποίηση του ζευγαριού



ΠΕ: Θεραπευτικές επιλογές

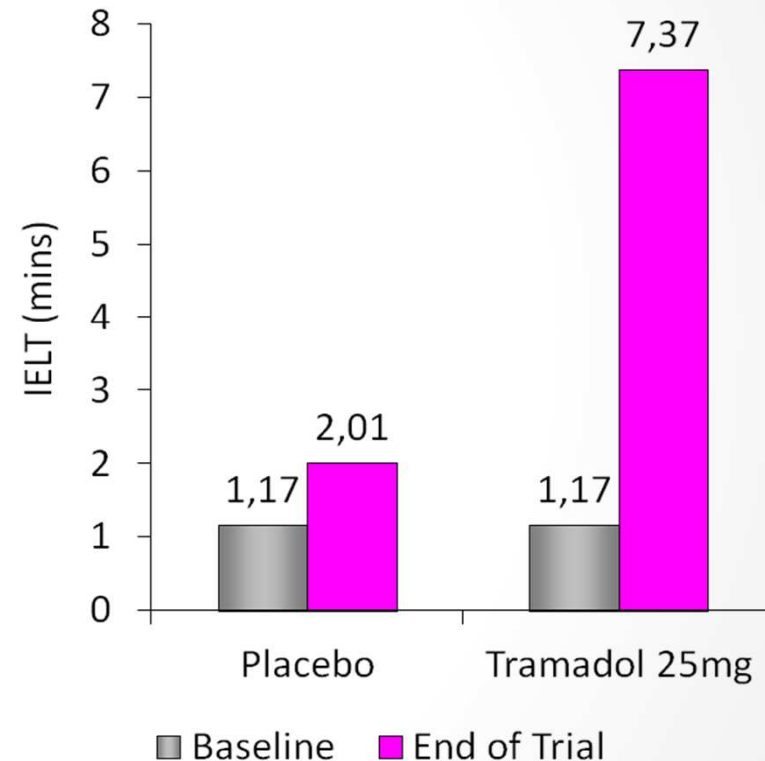
- Πρακτικές αυτοβοήθειας
- Συμπεριφορικές τεχνικές
- **ΚΕΝΤΡΙΚΑ ΔΡΩΝΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**
- ✓ SSRI/τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά για ΠΕ
- ✓ Τραμαδόλη
- **ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΑ ΔΡΩΝΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**
- ✓ Αναστολείς της PDE-5
- ✓ Τοπική θεραπεία (τοπικά αναισθητικά)
- **ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**
- ✓ Νευροτομή ινών των ραχιαίων νεύρων του πέους

Mechanism of Action	Aetiology
Psychorelational	Anxiety Relationship problems
Neurobiological	Serotonin hyperactivity (5-HT _{1A} receptor) Serotoni hypoactivity (5-HT _{2C} receptor) Penile hypersensitivity
Urological	Prostate inflammation/infection
Hormonal	Hyperthyroidism
Andrological	Erectile dysfunction

Τραμαδόλη

- Χωρίς ένδειξη
- Κεντρικά δρων αναλγητικό
 - Οπιοειδές που όμως αναστέλλει και NA + επαναπρόσληψη 5HT
- Systematic review: 7 άρθρα [1]
 - Δόσεις 25mg-89mg
 - Διάρκεια 3-12 weeks
 - Λήψη 1-2 ώρες πριν
 - Μέση διαφορά 2.77mins με placebo
 - 2.89 x περισσότερες AEs απο placebo
- Μεγάλη RCT διακόπηκε γιατί δεν μπόρεσε να εντάξει ασθενείς

Salem et al [2]



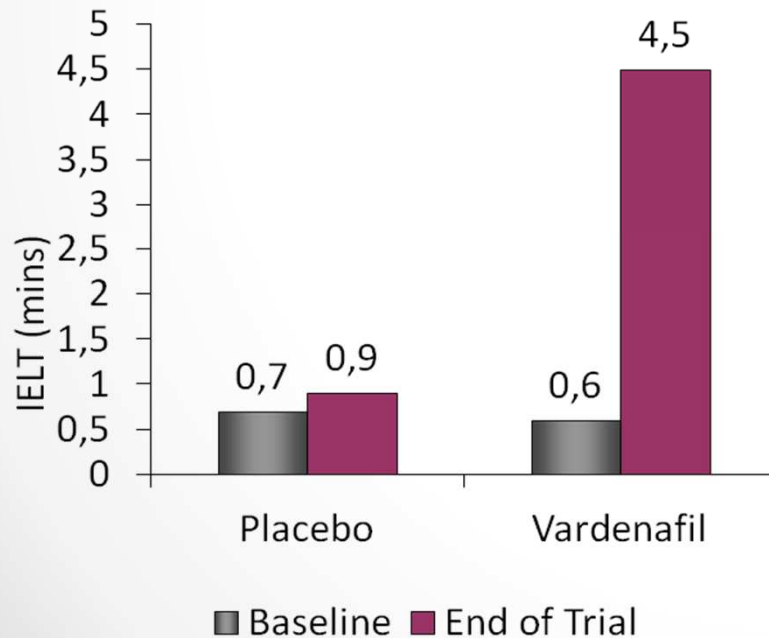
[1] Wu et al, Urology, 2012, 80: 618-624

[2] Salem et al, JSM, 2008: 5: 188-193

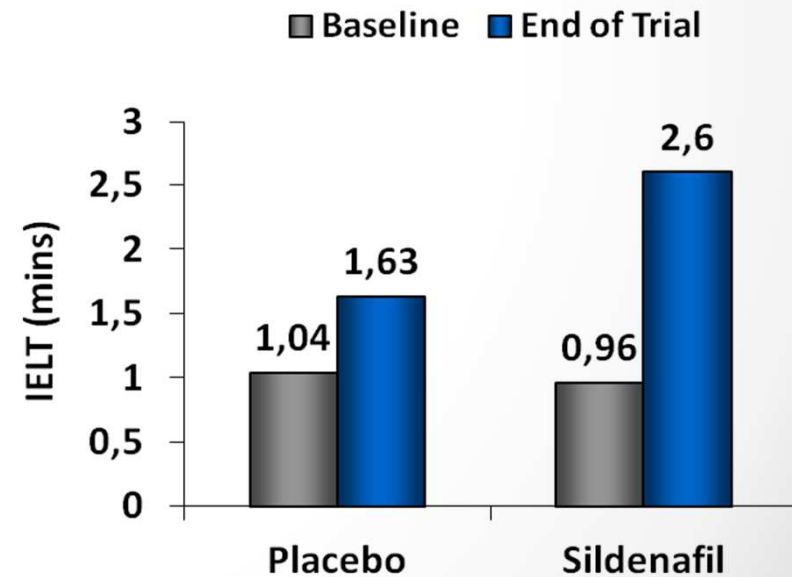
Αναστολείς PDE5

- Χωρίς έγκριση
- Άγνωστος μηχανισμός
- 2 καλές μελέτες με αποτελέσματα αντίθετα

RCT 42 men with lifelong PE
with crossover design ($p < 0.01$)



RCT 144 men with lifelong PE
randomised to placebo or sildenafil
for 8 weeks
(no significant difference)



Τοπικά αναισθητικά

- Σχέση μεταξύ χρόνου εκσπερμάτισης και αισθητικής ουδού πέους
- Ελάχιστα δεδομένα υποστηρίζουν πως η κερατινοποίηση της βαλάνου μετά περιτομή βοηθά
- Σπρέι, κρέμες, αλοιφές
- Ο συνδυασμός λιδοκαΐνης-πριλοκαΐνης έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες μελέτες
- Πολλά πωλούνται και απο το διαδίκτυο
- Προβλήματα:
 - Λερώνουν
 - Δράση σε 30 λεπτά
 - Προκαλεί υπαισθησία
 - Συνήθως απαιτείται προφυλακτικό

[1] Rowland et al, J Sex Marit Ther, 1993, 19: 189-197

[2] Podnar, BJUI, 2012, 109: 582-585

Λιδοκαΐνη-Πριλοκαΐνη (EMLA)

Study	Ref.	Subjects	Outcomes
Ελεγχόμενη με placebo, χρόνοι απο 20-45 min, με προφυλακτικό	Atikeler et al. 2002 [1]	N=40 (10 ανά ομάδα)	<ul style="list-style-type: none">• IELT increases over placebo in 20 and 30 min application groups• Numbness and loss of erection in 45 min group• 20 min considered optimal
Διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo (10-20 min με προφυλακτικό)	Busato & Galindo 2004 [2]	n=42 (21 ανά ομάδα)	<ul style="list-style-type: none">• x4 αύξηση IELT μετά 2 μήνες.• 5/16 δήλωσαν ικανοποίηση

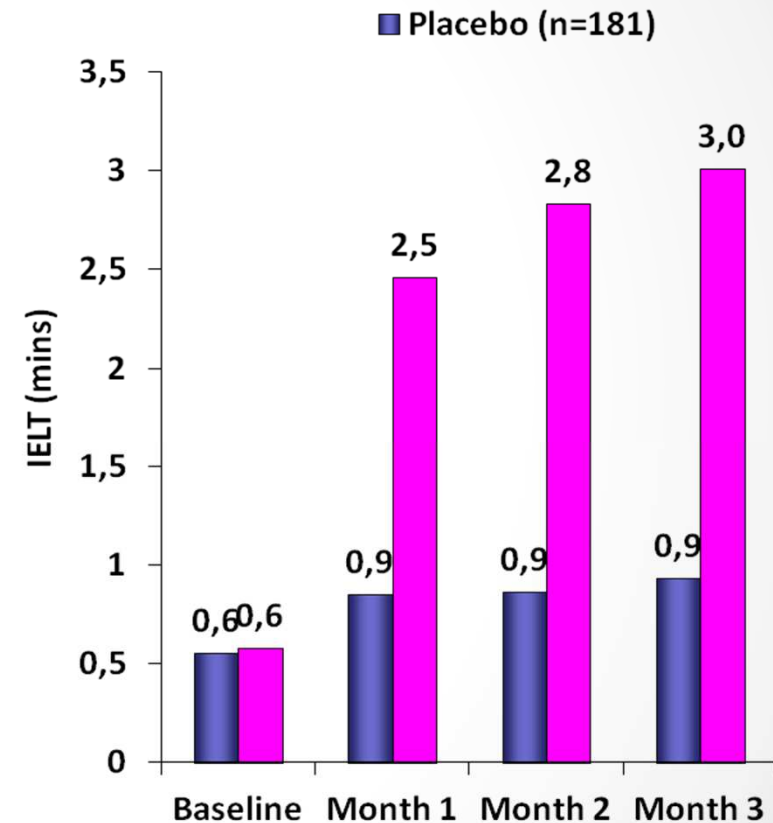
[1] Atikeler et al, Andrologia, 2002: 34: 356-9

[2] Busato et al, BJUI 2004, 93: 1018-1021

Lidocaine-Prilocaine Aerosol (PSD502)

- 2 μελέτες φάσης 3 ελεγχόμενες με placebo
- 181 placebo + 358 PSD502
- IELT

	PSD502	Placebo
ED	5.4%	1.2%
Hypoaesthesia male genital	3%	-
Vulvo-vaginal burning	7.8%	3.7%
Vulvovaginal discomfort	1.2%	-

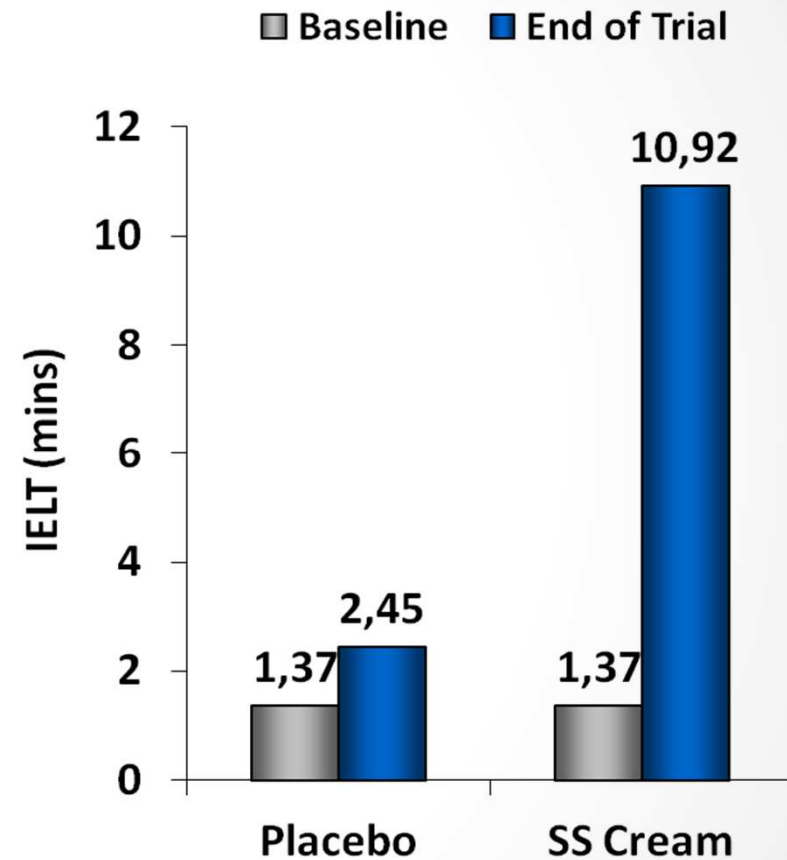


Wyllie et al, BJUI, 2012, 110: E943-948

Carson et al, JSM, 2010; 7: 3179-3189

SS Cream

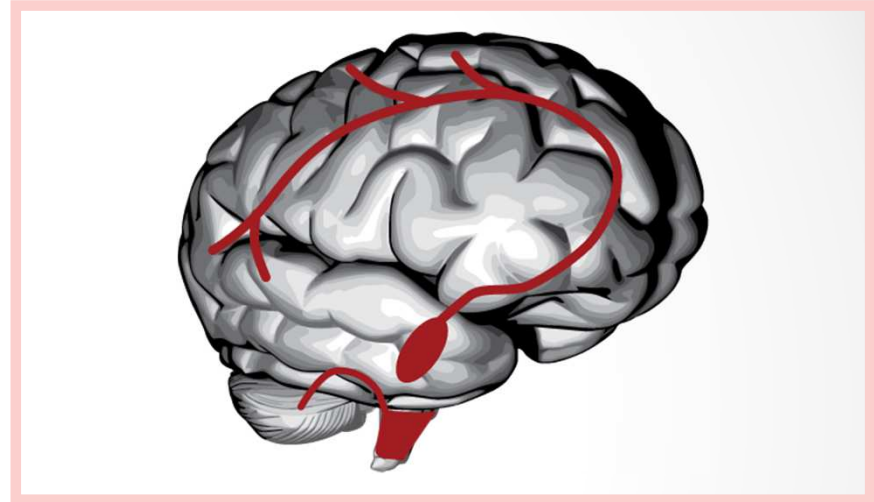
- Κορεατικό μίγμα 9 παραδοσιακών φυτών (μεταξύ αυτών Ginseng και κανέλα)
- Ελεγχόμενη με placebo
- 106 άνδρες με πρωτοπαθή ΠΕ
- Εφαρμογή 1 ώρα πριν



Νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στην εκσπερμάτιση

Η 5-HT (σεροτονίνη) θεωρείται ο κύριος νευροδιαβιβαστής ο οποίος εμπλέκεται στη διαδικασία της εκσπερμάτισης

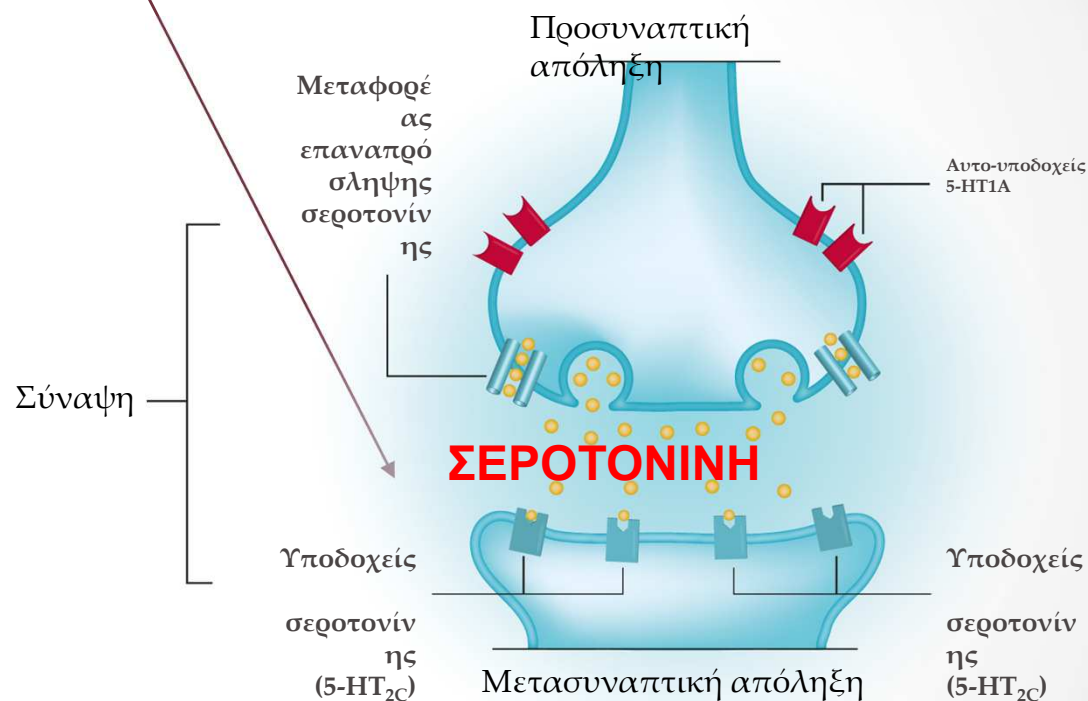
- Υπάρχουν πολλοί υποδοχείς της 5-HT στον υποθάλαμο, το εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό.



Θεωρείται ότι η σεροτονίνη του κεντρικού νευρικού συστήματος (5-HT) έχει **ανασταλτική δράση στο νευρικό έλεγχο της σεξουαλικής συμπεριφοράς των ανδρών.**

Οι SSRIs αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης στο συναπτικό χάσμα

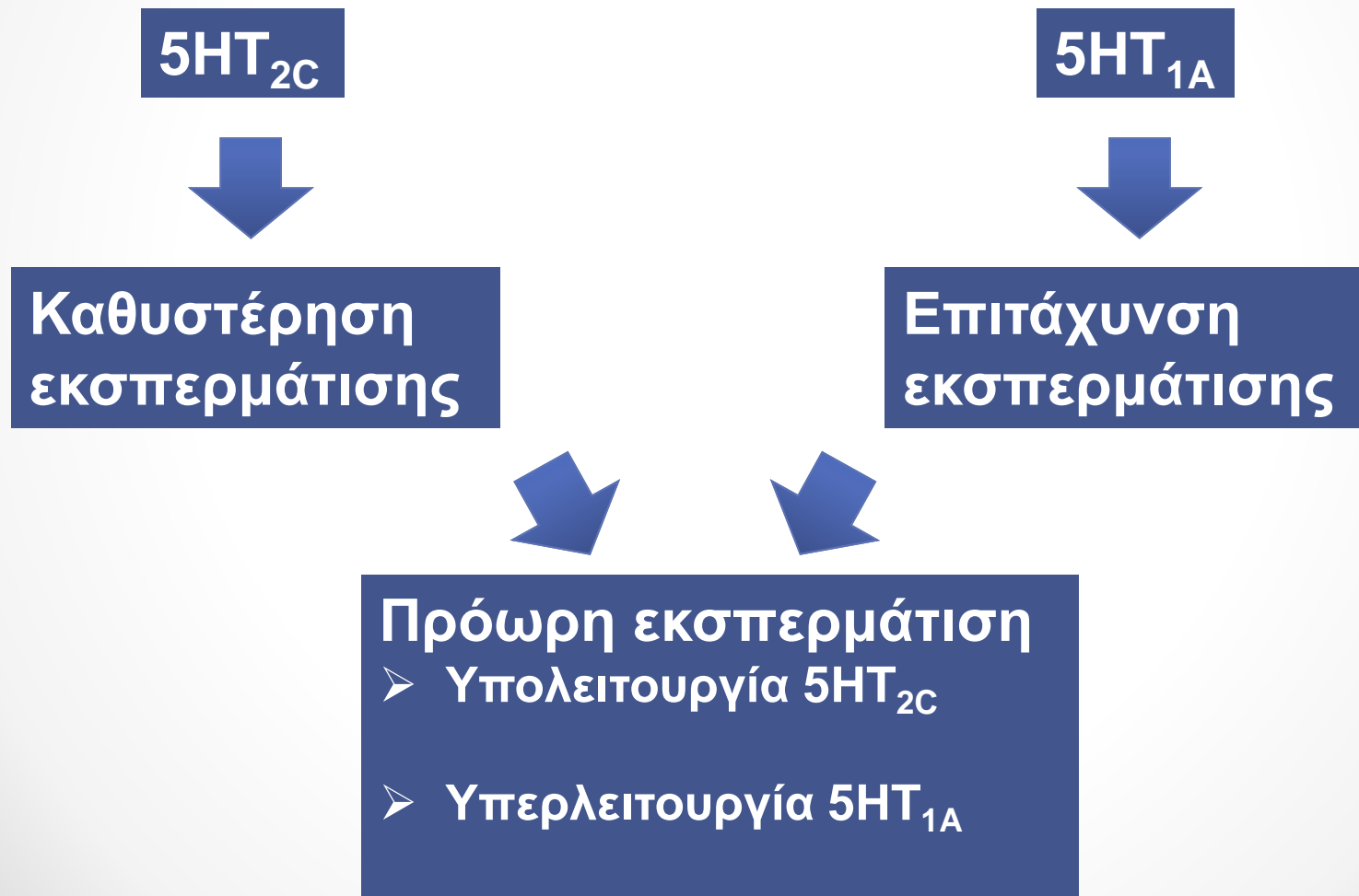
- Η νευροδιαβίβαση σεροτονίνης ρυθμίζεται τοπικά από το σύστημα επαναπρόσληψης μεταφορέα σεροτονίνης (5-HTT).
- Με την έκλυση σεροτονίνης, ενεργοποιείται το σύστημα του μεταφορέα, απομακρύνοντας τη σεροτονίνη από τη συναπτική σχισμή και εμποδίζοντας την υπερβολική διέγερση των μετασυναπτικών υποδοχέων σεροτονίνης.



5-HTT, σύστημα μεταφορέα σεροτονίνης
5-HT, σεροτονίνη

Giuliano. *Trends Neurosci* 2007;30(2):79-84.
Giuliano, Climent. *Pharmacol Rev* 2012;64(3):621-644.
Rowland D et al. *J Sex Med* 2007;7:1668-1686.

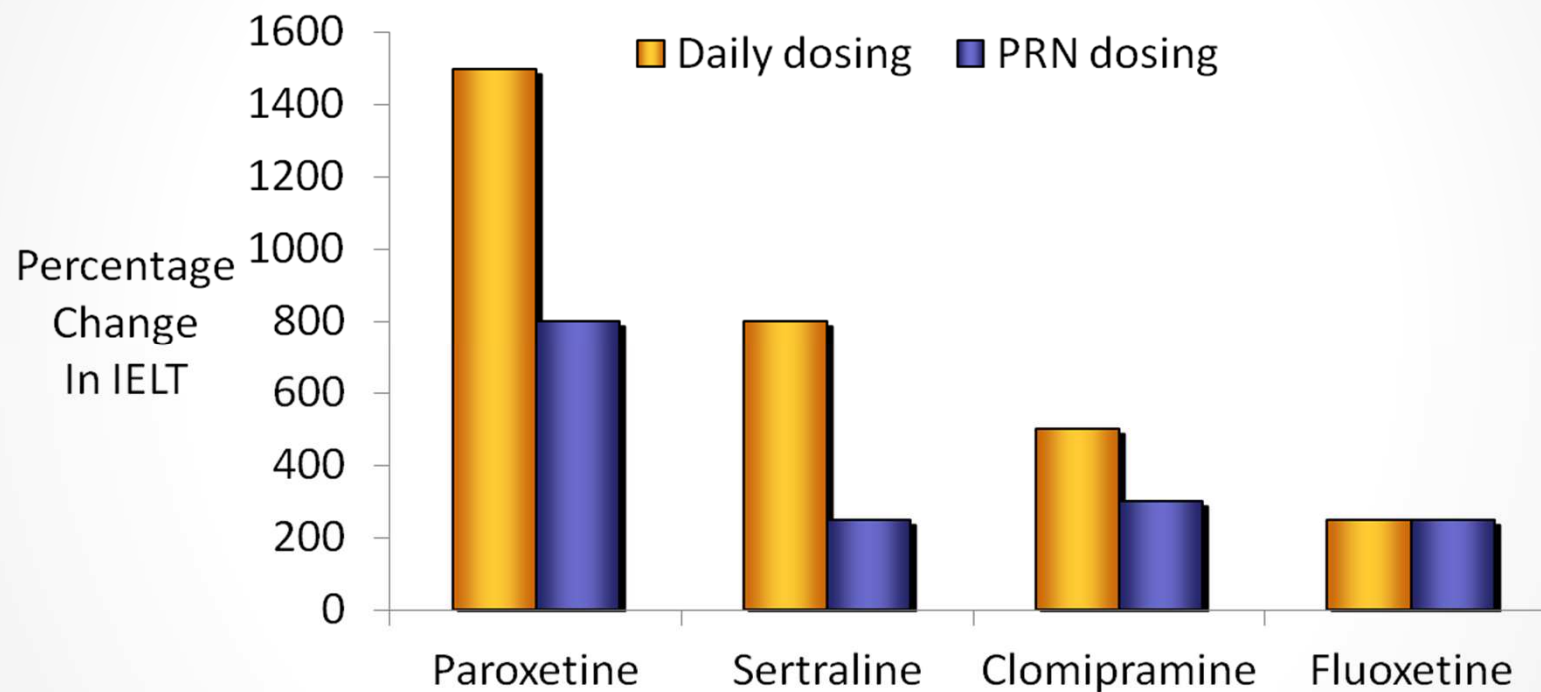
Οι τύποι των 5-HT υποδοχέων



SSRIs στην ΠΕ

- Χωρίς ένδειξη
- Η παροξετίνη είναι η πιο αποτελεσματική και με τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
- Καλύτερη ανταπόκριση με καθημερινή χορήγηση
- Μετά 8 εβδομάδες, κατ' επίκληση και μετά διακοπή
- Κλειστή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες

Αντικαταθλιπτικά – SSRIs: Systematic Review



Waldinger et al, IJIR, 2004, 16: 369-381

Antidepressants and SSRIs

Safety

- In 10% or more of patients
 - Nausea
 - Sexual dysfunction
- In 1% or more of patients
 - Blurred vision
 - Concentration problems
 - Bowel irregularity
 - Dry mouth
 - Feeling agitated
 - Dizziness
 - Headache
 - Sleep disturbance
 - Sweating
- **Withdrawal symptoms**
 - dizziness
 - sensory changes
 - sleep disturbances
 - agitation
 - emotionally unstable
 - anxiety
 - nausea
 - confusion
 - sweating
- **Potential for suicidal thoughts**

Παροξετίνη και γονιμότητα

- Mean sperm DNA fragmentation was significantly higher after paroxetine (30.3%) versus baseline (13.8%).
- *The odds ratio (OR) of having abnormal DNA fragmentation while taking paroxetine was 9.33 (95% confidence interval, 2.3-37.9).*
- Standard semem parameters were not altered with paroxetine
- Up to 35% of men noted significant changes in erectile function and up to 47% of men reported ejaculatory difficulties with recovery after drug exposure

Γιατί να αντιμετωπιστεί η ΠΕ με φαρμακολογικό παράγοντα;

- Οι συμπεριφορικές θεραπείες **ΔΕΝ** αποτελεσματικές, **ΚΑΙ** είναι **ΔΥΣ**κολες στην εφαρμογή τους
- Η χρόνια χορήγηση ορισμένων αντικαταθλιπτικών SSRIs έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ΠΕ, αλλά τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά τους δεν υποστηρίζουν την κατ' επίκληση θεραπεία **+ ανεπιθυμητες ενέργειες**
- Δεν υφίστανται απτά αποδεικτικά στοιχεία τα οποία να στηρίζουν τη χρήση άλλων φαρμακοθεραπειών, όπως οι αναστολείς της PDE-5, στην ΠΕ!
- Το ιδανικό προφίλ ενός φαρμάκου για την ΠΕ είναι η κατ' επίκληση από του στόματος θεραπεία με ταχεία έναρξη δράσης, ταχεία απέκκριση και μικρή επίπτωση παρενεργειών!

Κατευθυντήριες οδηγίες EAU για τη θεραπεία της ΠΕ

- Συζήτηση των κινδύνων και των οφελών όλων των θεραπευτικών επιλογών με τον ασθενή πριν από οποιαδήποτε παρέμβαση
- Η ΠΕ μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με διάφορους SSRIs ή τοπικά αναισθητικά
 - Η βέλτιστη θεραπευτική επιλογή θα πρέπει να βασίζεται τόσο στην κρίση του ιατρού όσο και στις προτιμήσεις του ασθενή
- Να αντιμετωπίζεται πρώτα η ΣΔ, εάν ο ασθενής παρουσιάζει συννοσηρότητα ΠΕ και ΣΔ.

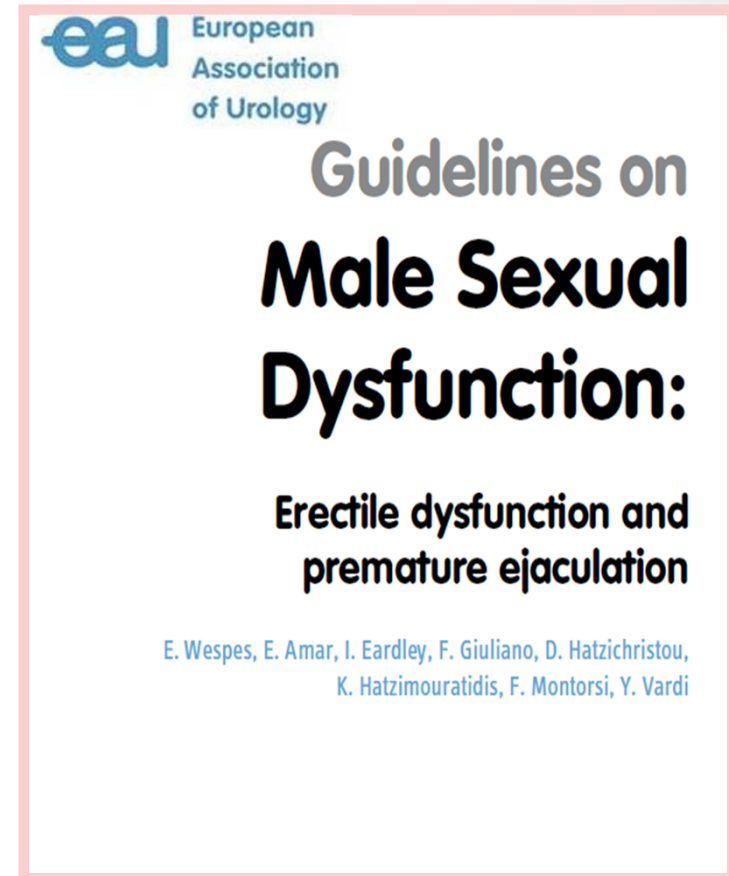
Guidelines on **Male Sexual Dysfunction:**

Erectile dysfunction and premature ejaculation

E. Wespes, E. Amar, I. Eardley, F. Giuliano, D. Hatzichristou,
K. Hatzimouratidis, F. Montorsi, Y. Vardi

Η δαποξετίνη στις κατευθυντήριες οδηγίες της EAU

Η δαποξετίνη είναι το μοναδικό φάρμακο που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης

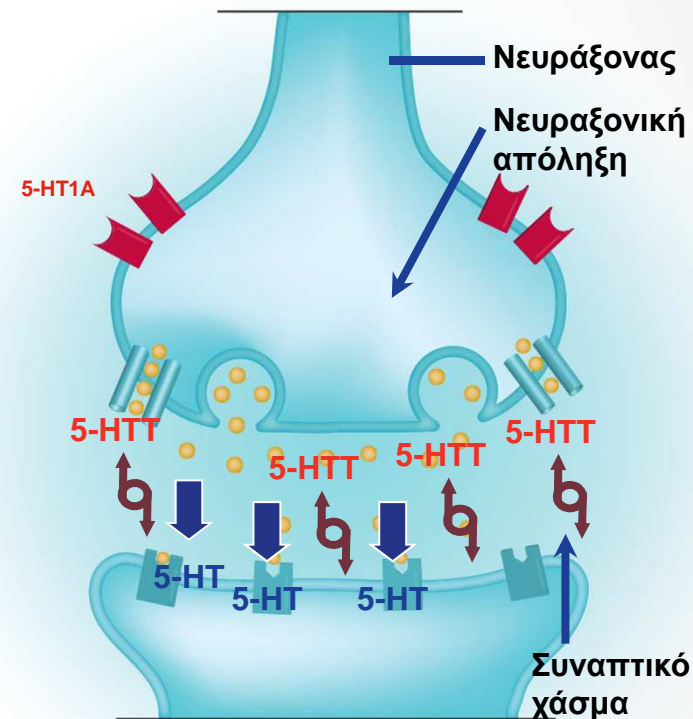


EAU. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. (EAU 2012).

Γιατί να αντιμετωπιστεί η ΠΕ με βραχείας δράσης SSRI;

- Η σεροτονίνη θεωρείται ο βασικός νευροδιαβιβαστής, ο οποίος εμπλέκεται στον έλεγχο της διαδικασίας εκσπερμάτισης
- Υπάρχουν πολλοί υποδοχείς σεροτονίνης στον υποθάλαμο, το εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό
- Η αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης καθυστερεί την εκσπερμάτιση
- Οι SSRIs αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης
- Η δαποξετίνη αυξάνει τα επίπεδα σεροτονίνης.

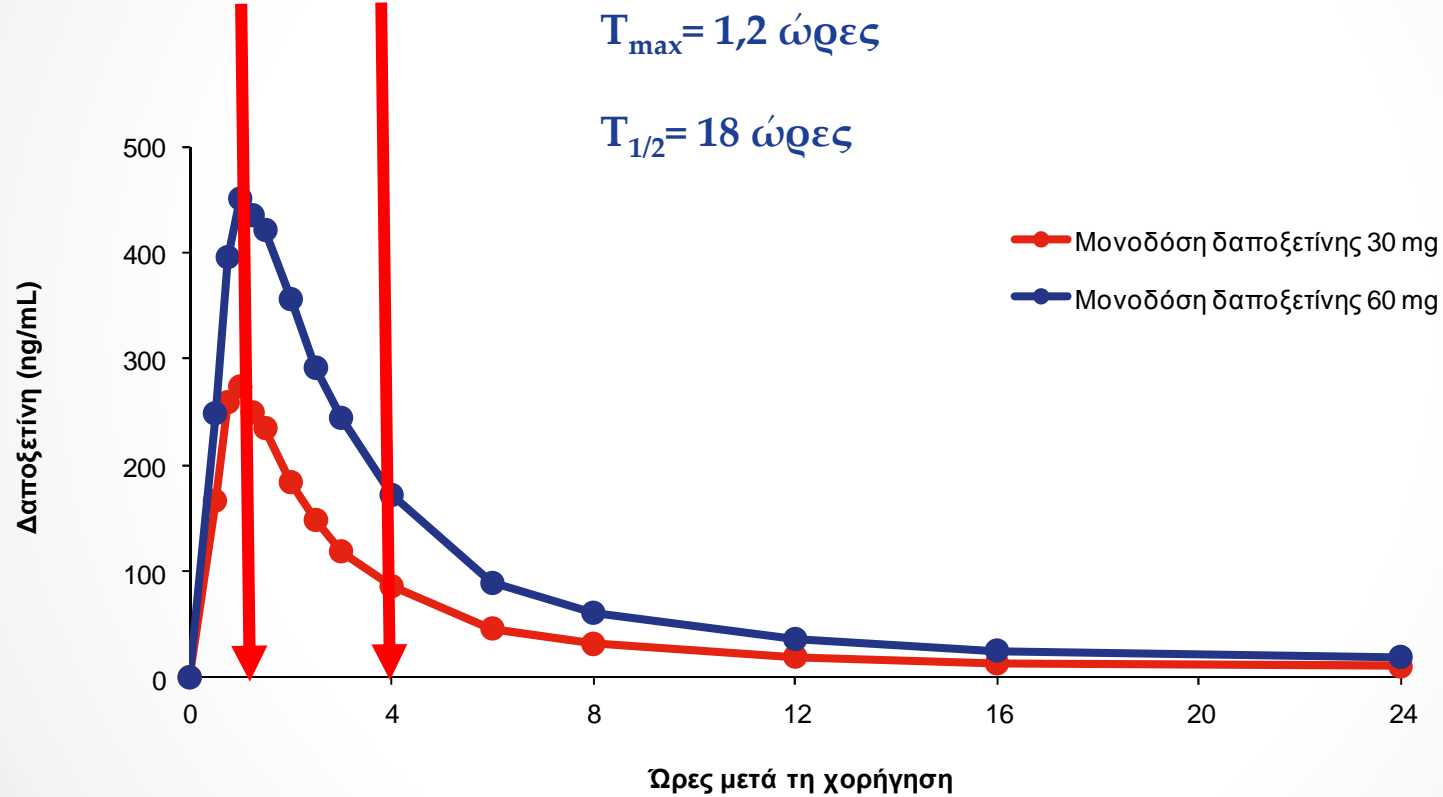
5-HT, σεροτονίνη.
5-HTT, σύστημα μεταφοράς σεροτονίνης.



Μετασυναπτικός νευρώνας

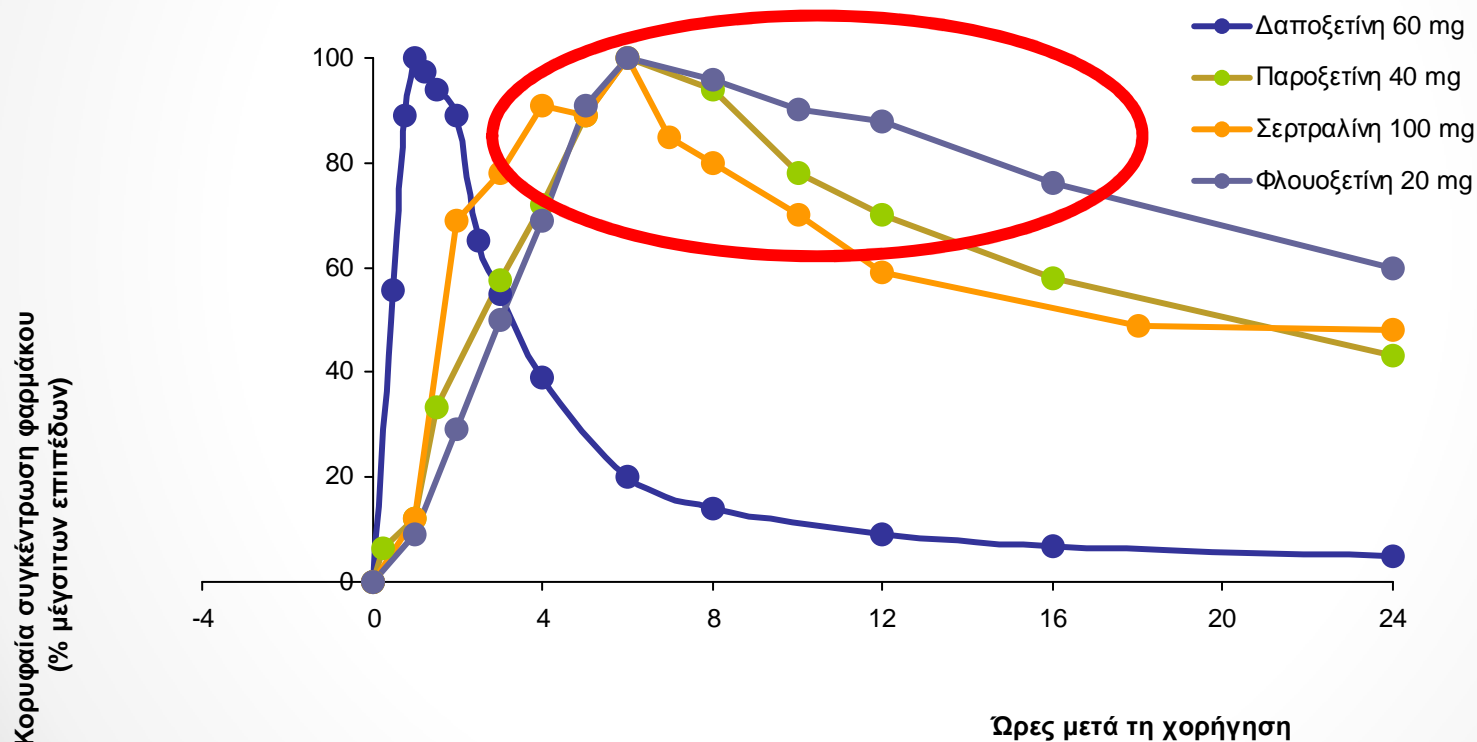
McMahon et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. In *Sexual Medicine: Sexual dysfunctions in men and women. 2nd International Consultation on Sexual Dysfunctions, Paris, 2004.*

Η δαποξετίνη παρουσιάζει ταχεία απορρόφηση και απέκκριση



Η δαποξετίνη απορροφάται και απεκκρίνεται ταχύτερα από τους αντικαταθλιπτικούς SSRIs

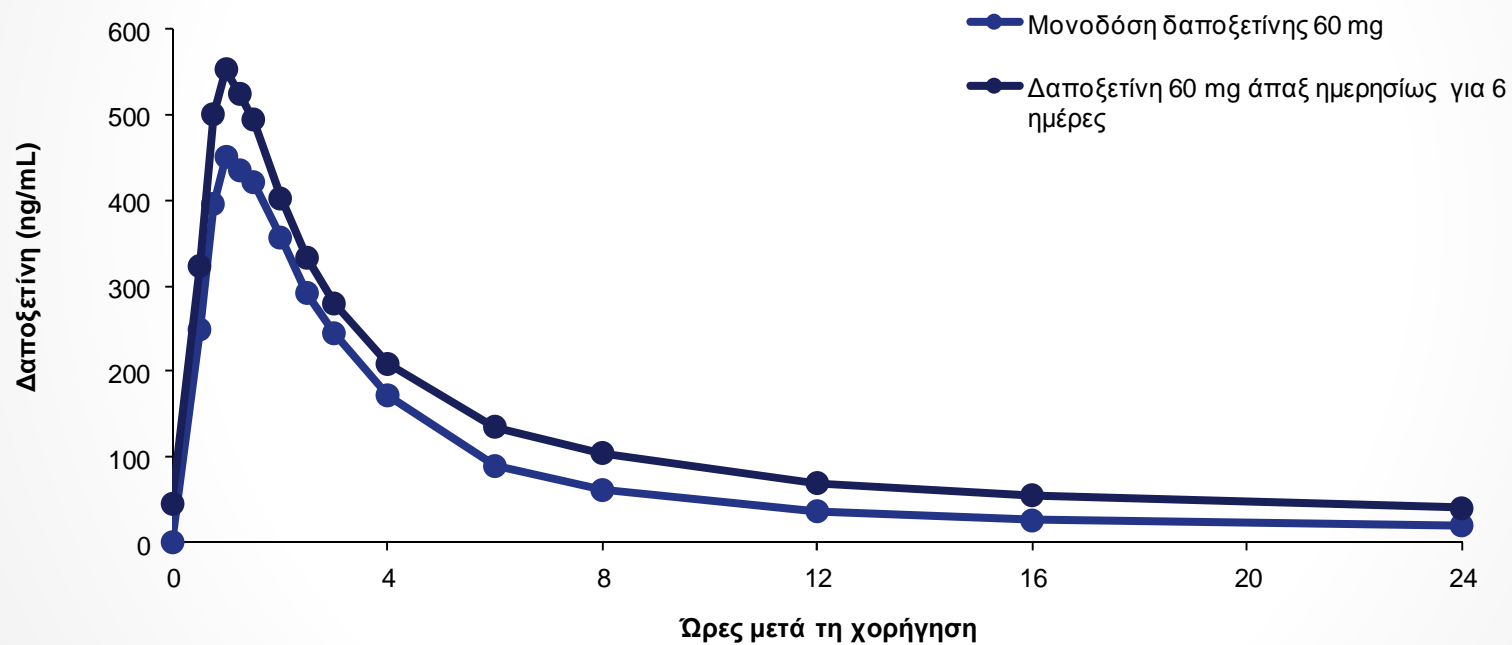
Συγκεντρώσεις της δαποξετίνης στο πλάσμα στις 24 ώρες <5%
των μέγιστων επιπέδων



Η ταχεία απορρόφηση της δαποξετίνης μπορεί να ενισχύσει την κλινική χρησιμότητα

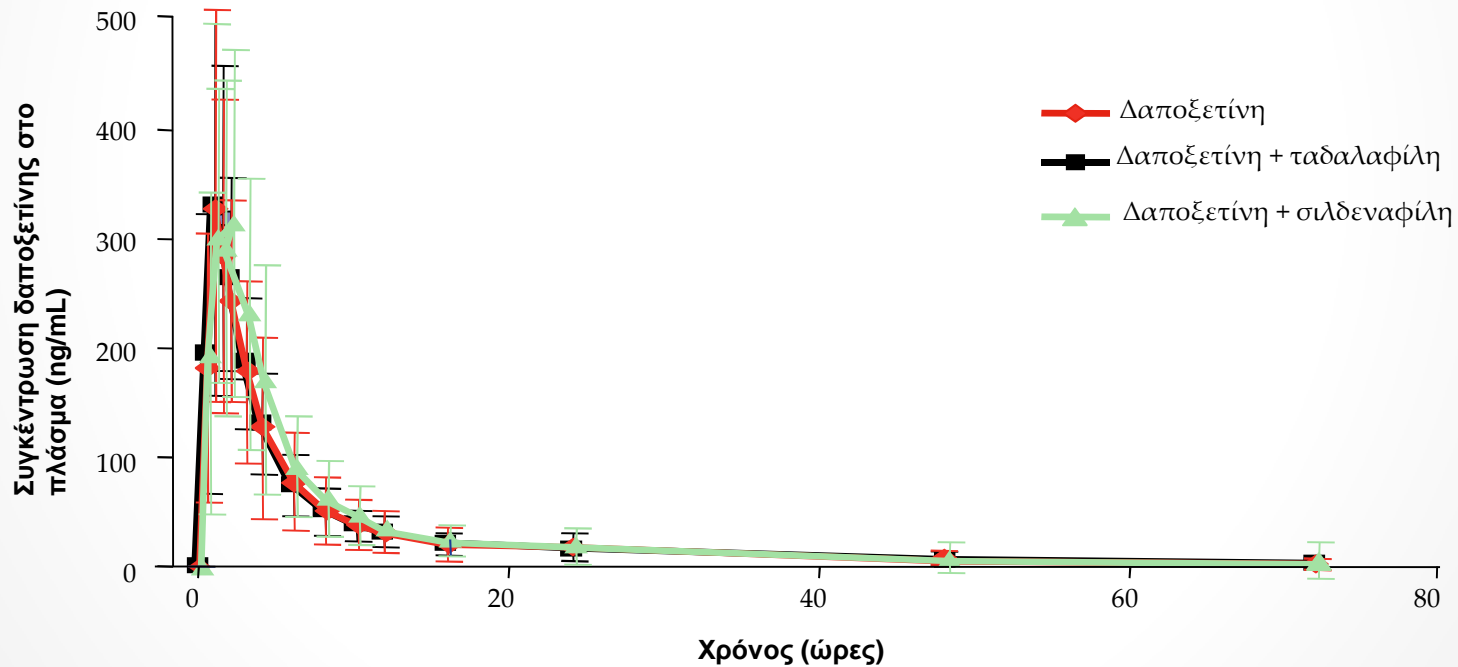
- **Οι αντικαταθλιπτικοί SSRIs γενικά χρειάζονται 1-2 εβδομάδες καθημερινής χορήγησης για να είναι αποτελεσματικά κατά των συμπτωμάτων της ΠΕ**
 - Τα αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης λόγω των SSRIs ενεργοποιούν τους αυτοϋποδοχείς σεροτονίνης (5-HT_{1A}), εμποδίζοντας τον αποκλεισμό των μεταφορέων σεροτονίνης από τον SSRI, και μειώνοντας και πάλι τα επίπεδα σεροτονίνης
 - Μετά από 1-2 εβδομάδες χρόνιας χορήγησης, οι αυτοϋποδοχείς ρυθμίζονται προς τα κάτω και τα επίπεδα σεροτονίνης αυξάνονται και πάλι.
- Η ταχεία απορρόφηση δαποξετίνης μπορεί να οδηγήσει σε απότομη αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης που ξεπερνά την αντισταθμιστική ικανότητα των αυτοϋποδοχέων 5-HT_{1A}, αποφεύγοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ανάγκη καθημερινής χορήγησης.
- Αυτό, μπορεί να εξηγήσει την ικανότητα της δαποξετίνης να βελτιώνει τα συμπτώματα της ΠΕ με την κατ' επίκληση χορήγηση.

Η δαποξετίνη δεν συσσωρεύεται με τις πολλαπλές δόσεις



Η ταδαλαφίλη και η σιλденаφίλη δεν επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της δαποξετίνης στο πλάσμα

Οι συγκεντρώσεις δαποξετίνης στο πλάσμα μειώθηκαν έως 5% της C_{max} σε 24 ώρες



Σύνοψη μελετών αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων

- Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της δαποξετίνης στην έκθεση άλλων φαρμάκων
- Συγχωρηγούμενοι ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 (δεσιπραμίνη, φλουοξετίνη) ή του CYP3A4 (κετοκοναζόλη) μπορούν έως και να διπλασιάσουν την έκθεση στη δαποξετίνη.
 - Το περιθώριο ασφαλείας σε μελέτες φάσης I ήταν έως **240 mg**, που είναι το 4πλάσιο της συνιστώμενης δόσης.

Δαποξετίνη: κλινικό πρόγραμμα συμμετοχής

άνω των 6.000 ασθενών

	Τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III				
Μελέτη / περιοχή	012 ΗΠΑ	013 ΗΠΑ	3001 Παγκοσμίως	3002 ΗΠΑ/Κ	3003 Α/Ε
Έτος ολοκλήρωσης	2004	2004	2006	2006	2006
Αριθμός συμμετεχόντων	1.294	1.320	1.162	1.238	1.067
IELT	X	X	X		X
Έλεγχος επί της εκσπερμάτισης	X	X	X	X	X
Ικανοποίηση από την επαφή	X	X	X	X	X
Σφαιρική Εντύπωση Μεταβολής	X	X	X	X	X
Προσωπική δυσφορία			X	X	X
Διαπροσωπική δυσκολία			X	X	X
PROs συντρόφων	X	X	X		
Αντιδράσεις απόσυρσης (DESS)			X	X	

Α/Ε, Ασία Ειρηνικού, Κ, Καναδάς, DESS, Σημεία και Συμπτώματα Διακοπής, ΗΠΑ, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.

*Pryor et al. Lancet 2006;368:929-937.
Buvat et al. Eur Urology 2009;55:957-968.
Kaufman et al. BJU International 2008;103:651-658.
McMahon et al. J Sex Med 2010;7:256-268.*

Περιγραφή μελέτης & κριτήρια συμμετοχής

Μελέτη	Περιγραφή μελέτης	Διάρκεια θεραπείας	Τυχαιοποιημένοι συμμετέχοντες	Κριτήρια συμμετοχής
012 ΗΠΑ	Πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων	12 εβδομάδες	1.294	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 ετών • Σταθερή, μονογαμική, ετεροφυλοφιλική σχέση για ≥ 6 μήνες • Πληροί τα κριτήρια του DSM-IV-TR για την ΠΕ για ≥ 6 μήνες • IELTS ≤ 2 λεπτά σε $\geq 75\%$ των επαφών σε διάρκεια αρχικής περιόδου 2 εβδομάδων • Η σοβαρότητα της ΠΕ αξιολογήθηκε ως τουλάχιστον "μέτρια"
013 ΗΠΑ	Ανοικτή επέκταση των μελετών 012 & 013	12 εβδομάδες	1.320	<ul style="list-style-type: none"> • Ως άνω
014 ΗΠΑ	Ως άνω	9 μήνες	1.774	<ul style="list-style-type: none"> • Ένταξη εντός 39 ημερών από την ολοκλήρωση 1 εκ των αμερικανικών μελετών (012 ΗΠΑ, 013 ΗΠΑ)
3001 Παγκοσμίως	Ως άνω 22 χώρες, κυρίως Ευρώπη, Νότια Αμερική	24 εβδομάδες	1.162	<ul style="list-style-type: none"> • Ως άνω, εκτός από: • IELTS ≤ 2 λεπτά σε $\geq 75\%$ των επαφών σε διάρκεια αρχικής περιόδου 4 εβδομάδων • Τουλάχιστον "μέτριο" άγχος ή διαπροσωπικά προβλήματα συνδεδεμένα με την ΠΕ
3002 ΗΠΑ/Κ	Ως άνω	9 εβδομάδες	1.067	<ul style="list-style-type: none"> • Όπως στην παγκόσμια μελέτη
3003 Α/Ε	Ως άνω	12 εβδομάδες	1.238	<ul style="list-style-type: none"> • Όπως στην παγκόσμια μελέτη, εκτός από το κριτήριο του IELTS

Pryor et al. Lancet 2006;368:929-937.

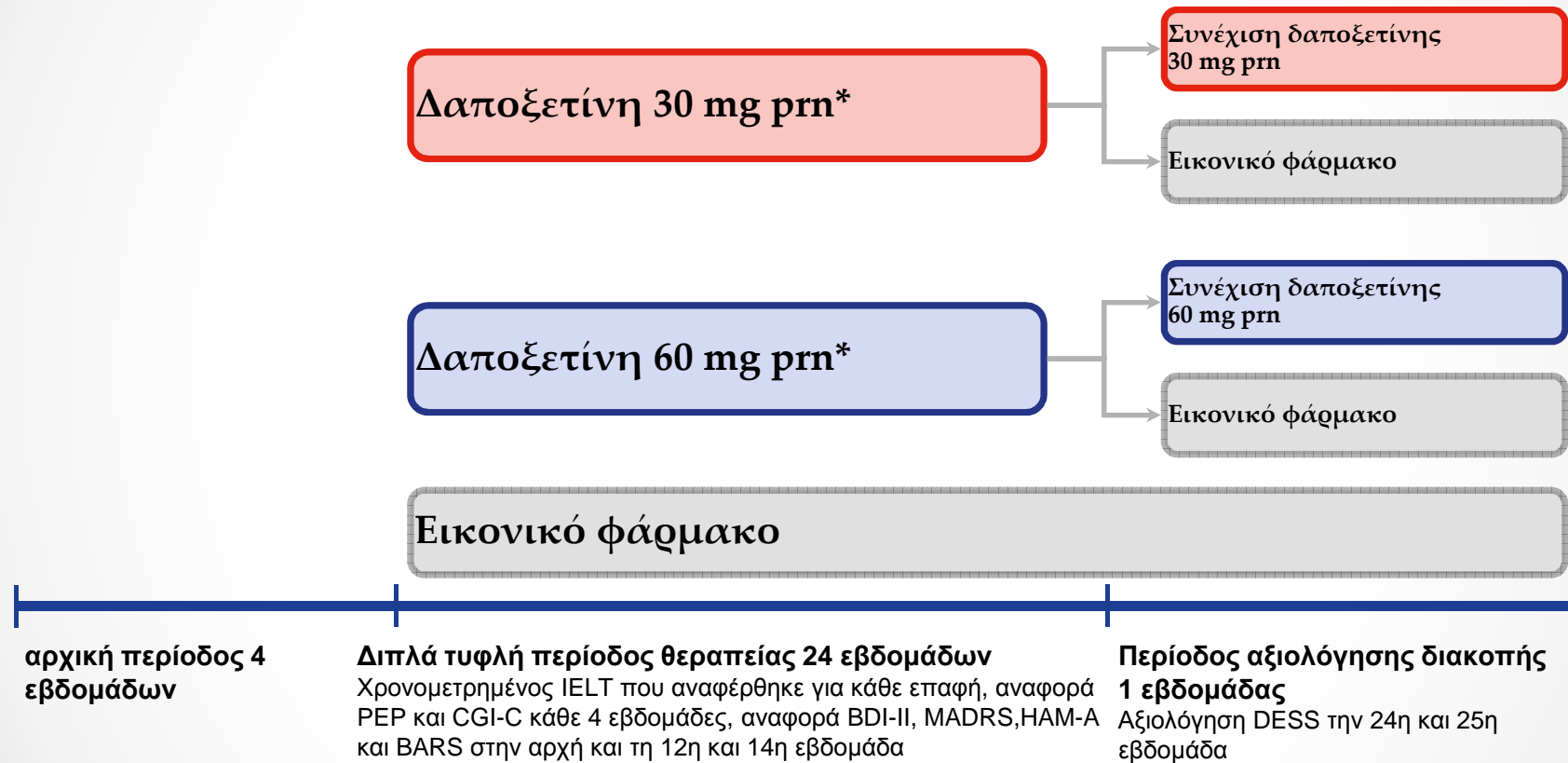
Buvat et al. Eur Urology 2009;55:957-968.

Kaufman et al. BJU International 2008;103:651-658.

McMahon et al. J Sex Med 2010;7:256-268.

[http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01230762?term=nct01230762&rank=1.](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01230762?term=nct01230762&rank=1)

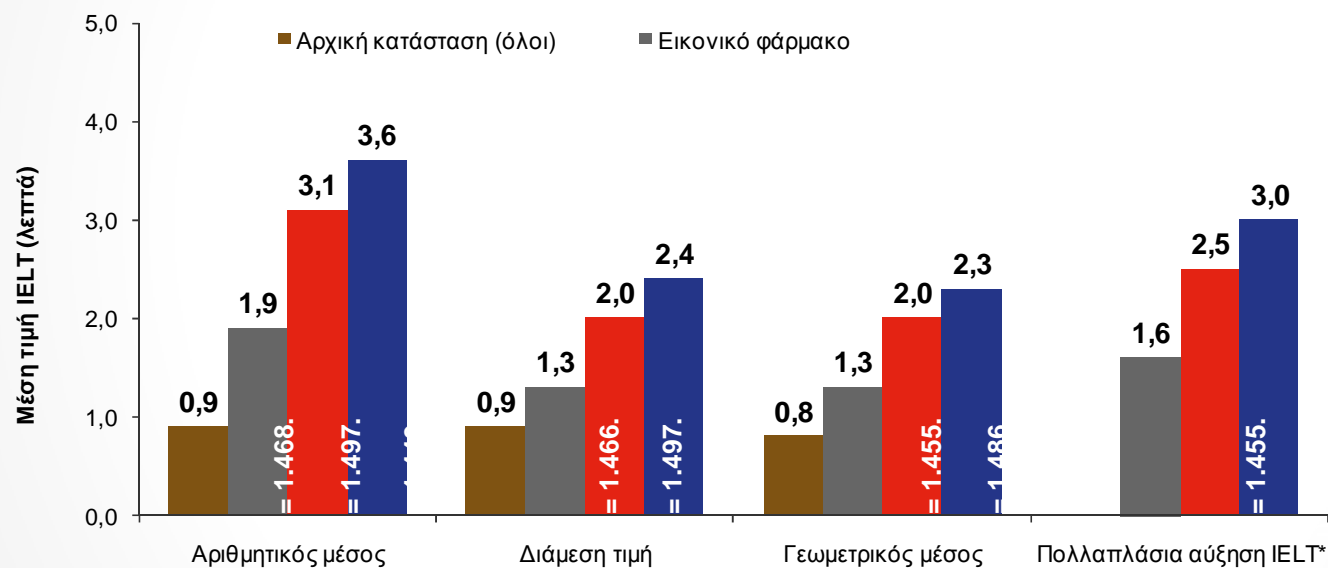
Σχεδιασμός μελέτης: παγκόσμια μελέτη



IELT, λανθάνων χρόνος ενδοκολπικής εκσπερμάτισης, PEP, Προφίλ Πρόωρης Εκσπερμάτισης, CGI-C, Σφαιρική Κλινική Εντύπωση Μεταβολής, BDI-II, Ερωτηματολόγιο Beck για την Κατάθλιψη, MADRS, Κλίμακα Εκτίμησης της Κατάθλιψης Montgomery-Asberg, HAM-A, Κλίμακα Άγχους Hamilton, BARS, Κλίμακα Ακαθυσίας Barnes. *prn=κατ'επίκληση

Αποτελέσματα του IELTS με δαποξετίνη στα τελικά σημεία των μελετών - ομαδοποιημένα δεδομένα

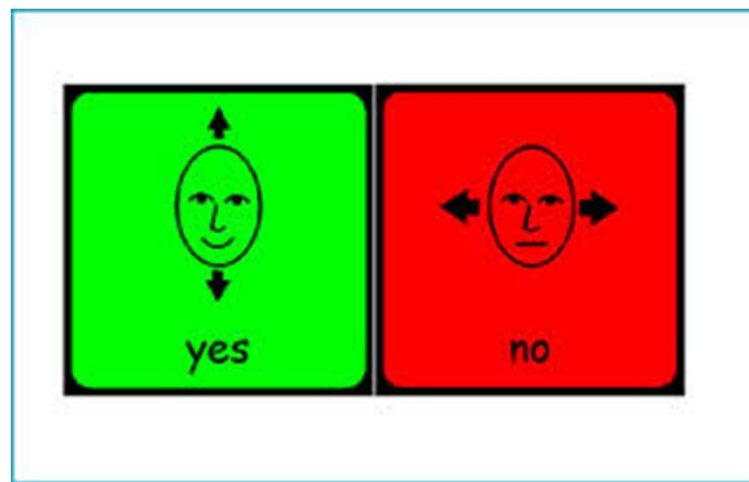
Ομαδοποιημένες τιμές IELTS στο τελικό σημείο



*Πολλαπλάσια αύξηση, γεωμετρικό καταληκτικό σημείο/γεωμετρική αρχική τιμή, μη βασισμένη σε μοντέλο. Μη διορθωμένες τιμές.

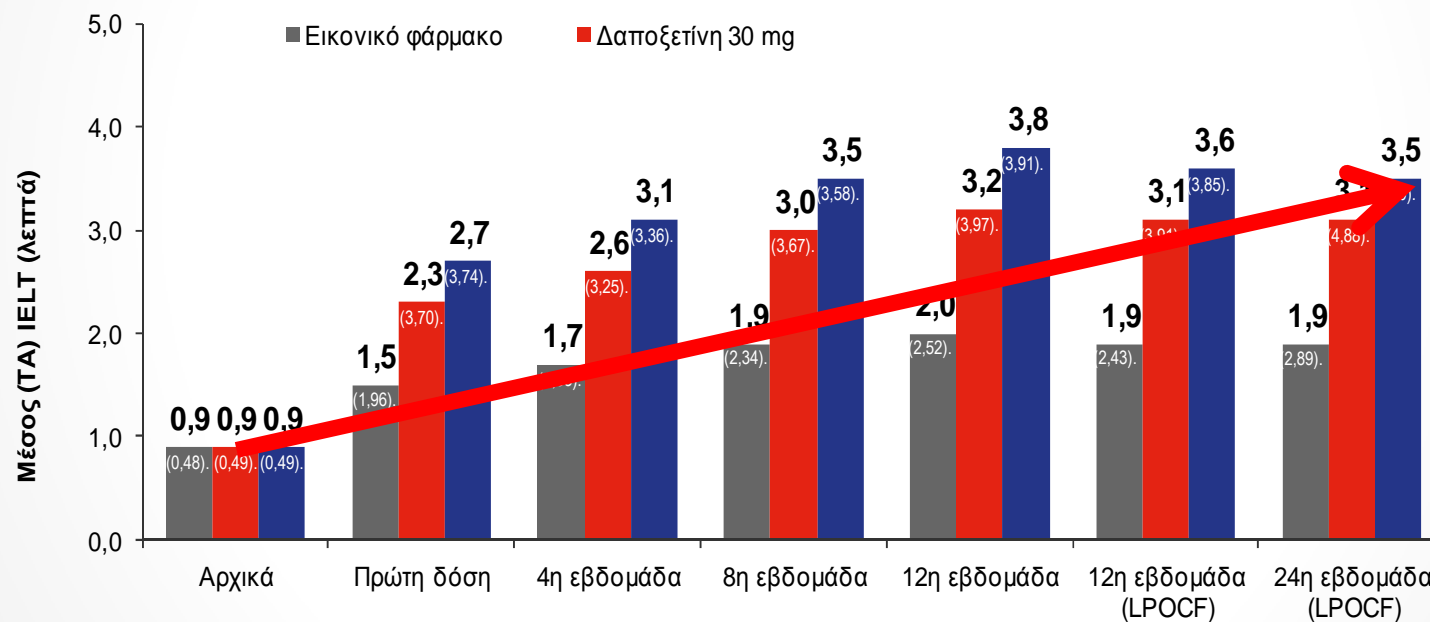


3 λεπτά είναι λίγα για σεξουαλική επαφή



Επίδραση της δαποξετίνης στον IELT - ομαδοποιημένα δεδομένα

Ομαδοποιημένα δεδομένα (αρχική κατάσταση - 12η εβδομάδα[†])
και δεδομένα της 3001 (24η εβδομάδα[†])



[†]12η εβδομάδα (012, 013, 3003) ή 24η εβδομάδα (3001) ή τελευταία επίσκεψη.

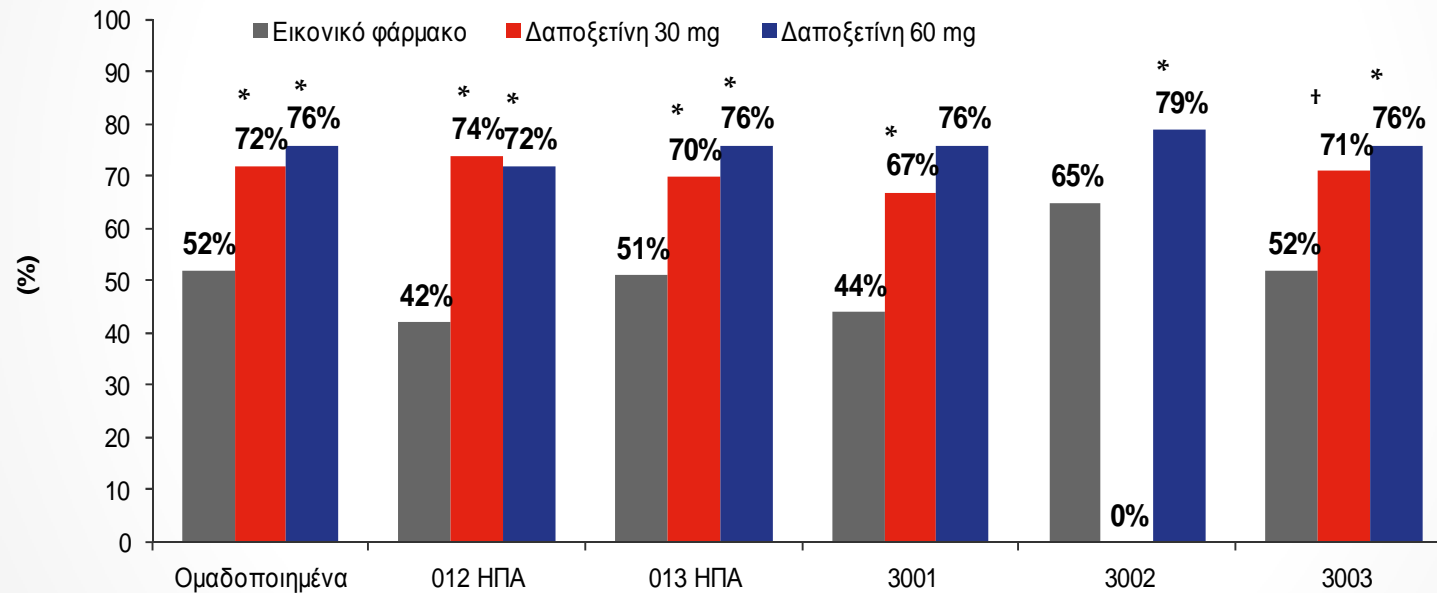
Μετρήσεις έκβασης αναφερόμενης από τους ασθενείς: PEP

ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΑ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΝ!

Παράμετρος	Ερώτηση	Βαθμολογίες και επιλογές απάντησης
Αντίληψη του ελέγχου επί της εκσπερμάτισης.	Κατά τον προηγούμενο μήνα, ο έλεγχός σας επί της εκσπερμάτισης κατά τη σεξουαλική επαφή ήταν:	0 = ελάχιστος 1 = ελλιπής 2 = μέτριος 3 = καλός 4 = πολύ καλός
Προσωπική δυσφορία συνδεδεμένη με την εκσπερμάτιση	Πόση δυσφορία νιώθετε λόγω του πόσο σύντομα εκσπερματώνετε κατά τη σεξουαλική επαφή (με κολπική διείσδυση);	0 = υπερβολική 1 = αρκετή 2 = μέτρια 3 = λίγη 4 = καθόλου
Ικανοποίηση από τη σεξουαλική επαφή	Κατά τον προηγούμενο μήνα, η ικανοποίηση που νιώσατε από τη σεξουαλική επαφή ήταν ;	0 = ελάχιστη 1 = λίγη 2 = μέτρια 3 = πολλή 4 = πάρα πολλή
Διαπροσωπικά προβλήματα συνδεδεμένα με την εκσπερμάτιση	Σε ποιον βαθμό το πόσο σύντομα εκσπερματώνετε κατά τη σεξουαλική επαφή (με κολπική διείσδυση) προκαλεί προβλήματα στη σεξουαλική σχέση με τη σύντροφό σας;	0 = υπερβολικά 1 = αρκετά 2 = μέτρια 3 = λίγο 4 = καθόλου

Η δαποξετίνη παρουσιάζει από νωρίς βελτίωση του ελέγχου επί της εκσπερμάτισης (PEP)

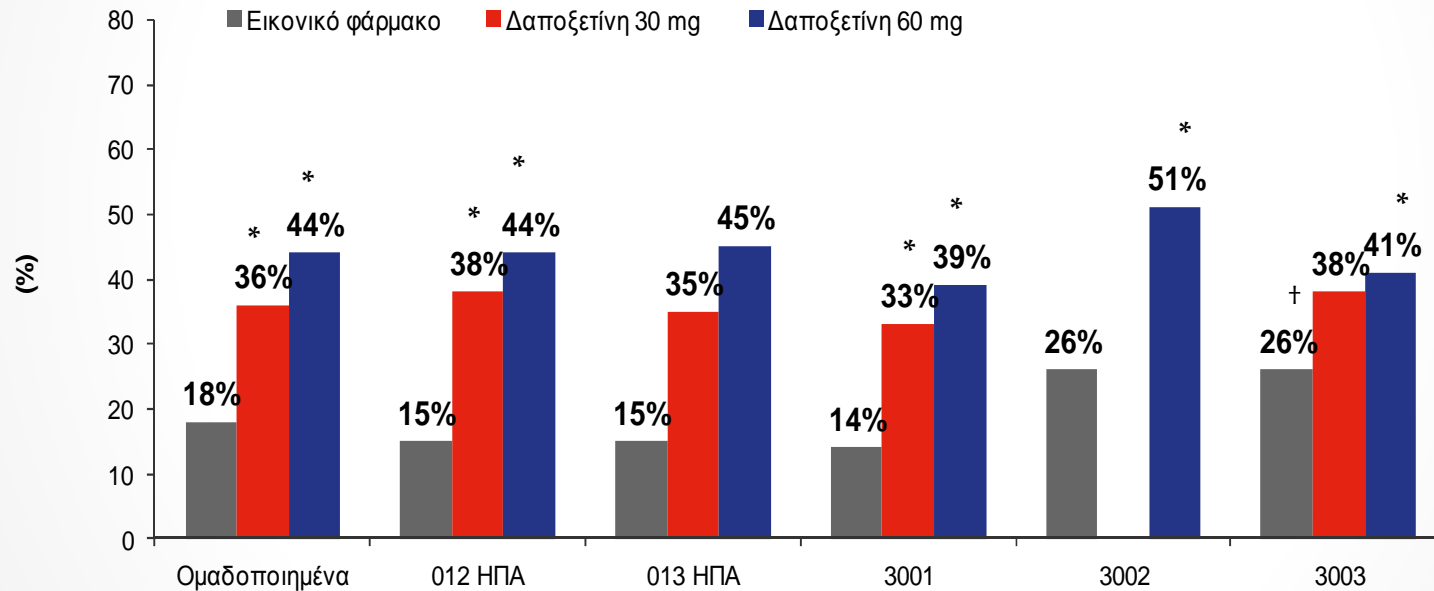
Ποσοστό με βελτίωση ≥ 1 κατηγορίας στον έλεγχο επί της εκσπερμάτισης τις εβδομάδες 9-12



*P < 0,001 έναντι του εικονικού φαρμάκου, †P < 0,01 έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η δαποξετίνη παρουσιάζει από νωρίς βελτίωση του ελέγχου επί της εκσπερμάτισης (PEP)

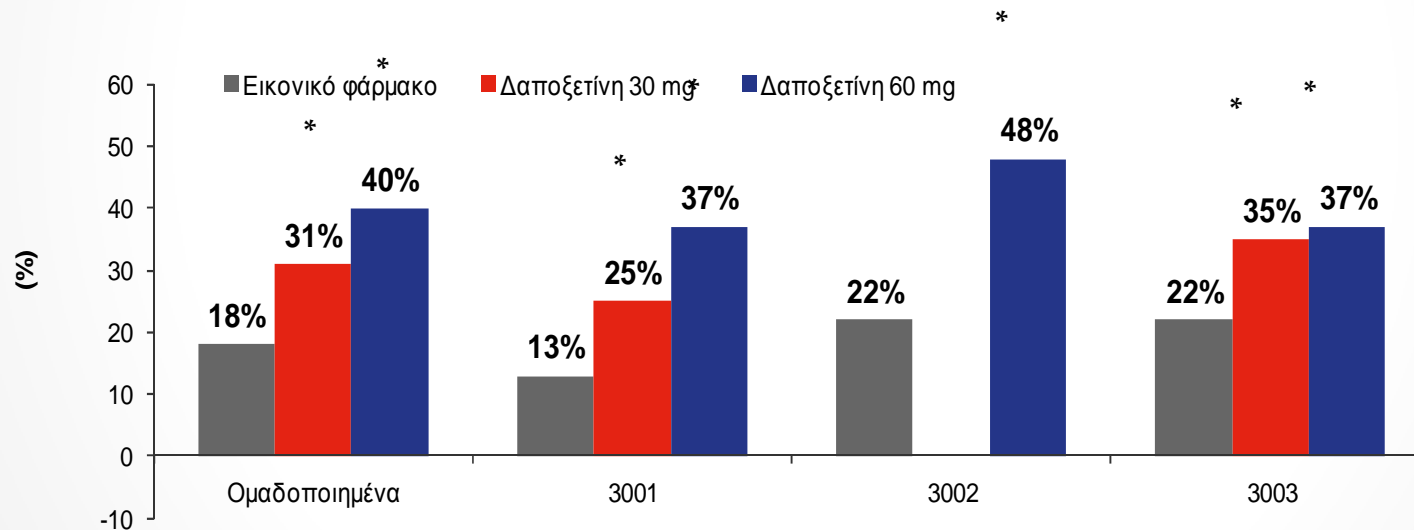
Ποσοστό με βελτίωση ≥ 2 κατηγοριών στον έλεγχο επί της εκσπερμάτισης τις εβδομάδες 9-12



*P < 0,001 έναντι του εικονικού φαρμάκου, †P < 0,01 έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η δαποξετίνη βελτιώνει σημαντικά τόσο τον έλεγχο επί της εκσπερμάτισης όσο και τη συνδεδόμενη με την εκσπερμάτιση δυσφορία (PEP)

Ποσοστό με βελτίωση τουλάχιστον 2 κατηγοριών στον έλεγχο επί της εκσπερμάτισης και 1 κατηγορίας στη συνδεδόμενη με την εκσπερμάτιση δυσφορία τις εβδομάδες 9-12

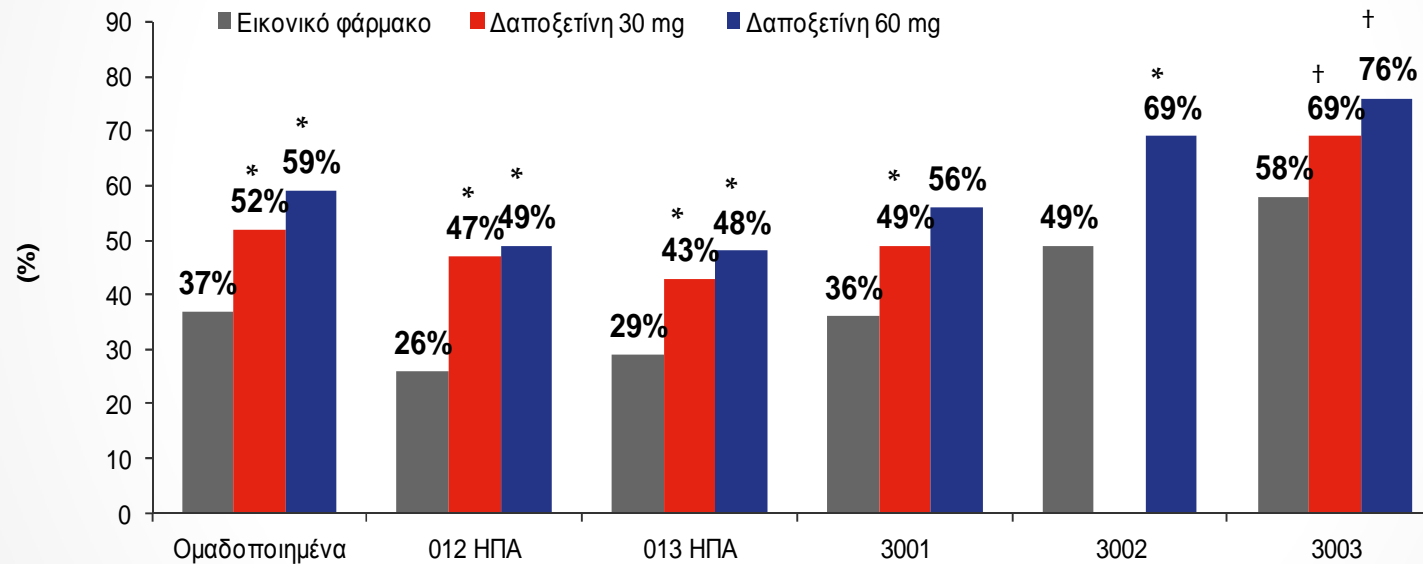


*P<0,001 έναντι εικονικού φαρμάκου CMH.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00229073?term=nct00229073&rank=1>
Kaufman et al. BJU International 2008;103:651-658.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00210704?term=nct00210704&rank=1>

Η δαποξετίνη αυξάνει σημαντικά την ικανοποίηση από τη σεξουαλική επαφή (PEP)

Ποσοστό με βελτίωση αύξησης ≥ 1 -κατηγορίας στην ικανοποίηση από τη σεξουαλική επαφή τις εβδομάδες 9-12

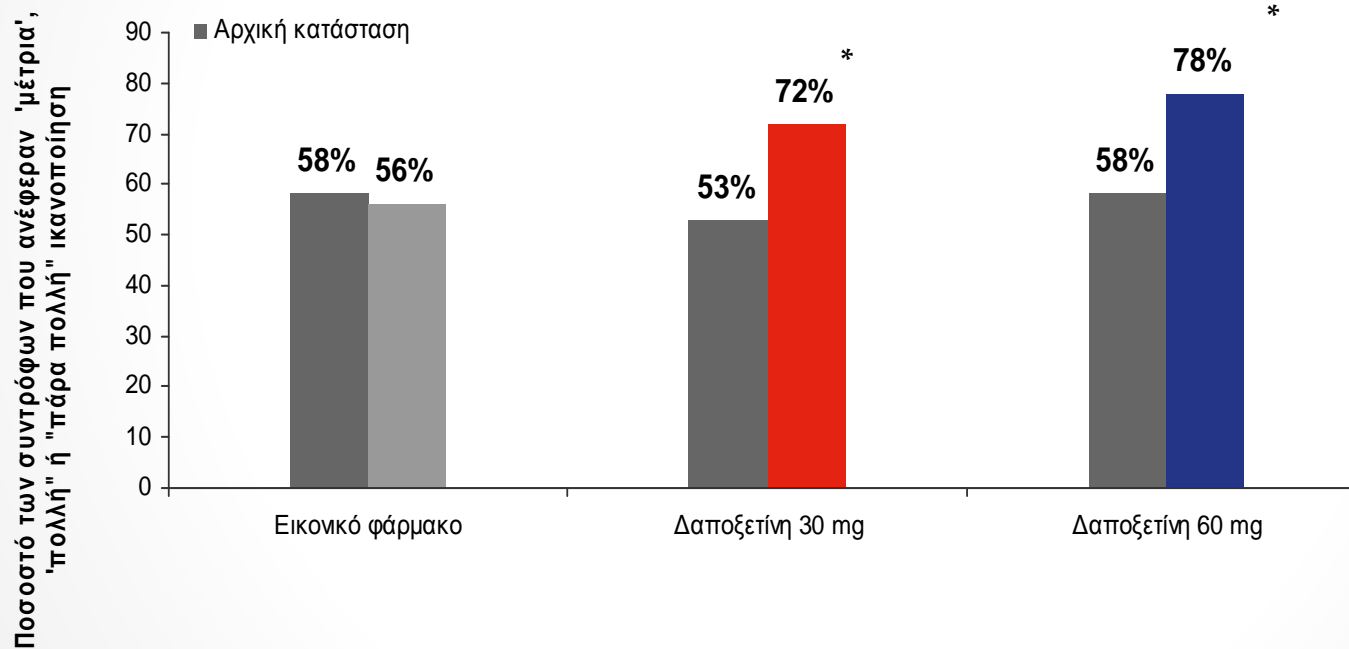


*P < 0,001 έναντι του εικονικού φαρμάκου CMH, †P < 0,01 έναντι του εικονικού φαρμάκου CMH.

Buvat et al. Eur Urology. 2009;55:957-968.
McMahon et al. J Sex Med 2010;7:256-268.

Η δαποξετίνη αυξάνει σημαντικά την ικανοποίηση από τη σεξουαλική επαφή και για τις συντρόφους (PEP)

Ποσοστό των συντρόφων που ανέφεραν "μέτρια", "πολλή" ή "πάρα πολλή" ικανοποίηση



* $P < 0,0001$ έναντι εικονικού φαρμάκου

Ανεκτικότητα στη δαποξετίνη

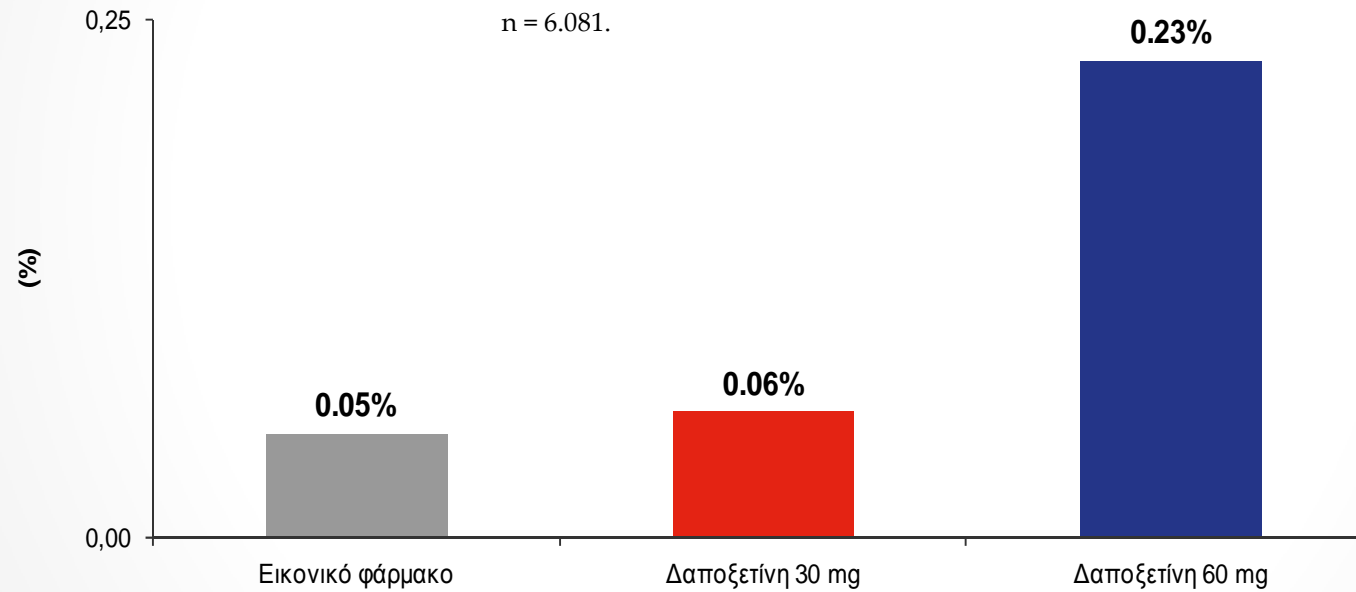
Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν ναυτία, διάρροια, κεφαλαλγία, ζάλη και υπνηλία

- Μεγαλύτερη επίπτωση ΑΕ στην ομάδα των 60 mg σε αντίθεση με την ομάδα των 30 mg
- Ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε διακοπή της αγωγής σε ποσοστό 1,0%, 3,5%, 8,8% των συμμετεχόντων που έλαβαν εικονικό φάρμακο, δαποξετίνη 30 mg κατ' επίκληση, δαποξετίνη 60 mg κατ' επίκληση, αντιστοίχως.
- Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες: 0,3% και 0,6%, αντιστοίχως, για τη δαποξετίνη 30 mg και 60 mg έναντι 0,9% για το εικονικό φάρμακο
- Η ανεκτικότητα και στις δύο δόσεις δαποξετίνης διατηρείται με τη μακροχρόνια χρήση
- Σεξουαλικής φύσεως παρενέργειες (δηλ. ΣΔ, μη φυσιολογική εκσπερμάτιση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, μη φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία) αναφέρθηκαν σε ποσοστό μικρότερο από 1,5% (n = 13)
- Δεν υπήρξαν στοιχεία επιβλαβών επιδράσεων στη συναισθηματική διάθεση και το άγχος ή σύνδρομο απόσυρσης

*McMahon et al. J Sex Med 2011;8:524-539.
Buvat et al. Eur Urology 2009;55:957-968.
Pryor et al. Lancet 2006;368:929-937.*

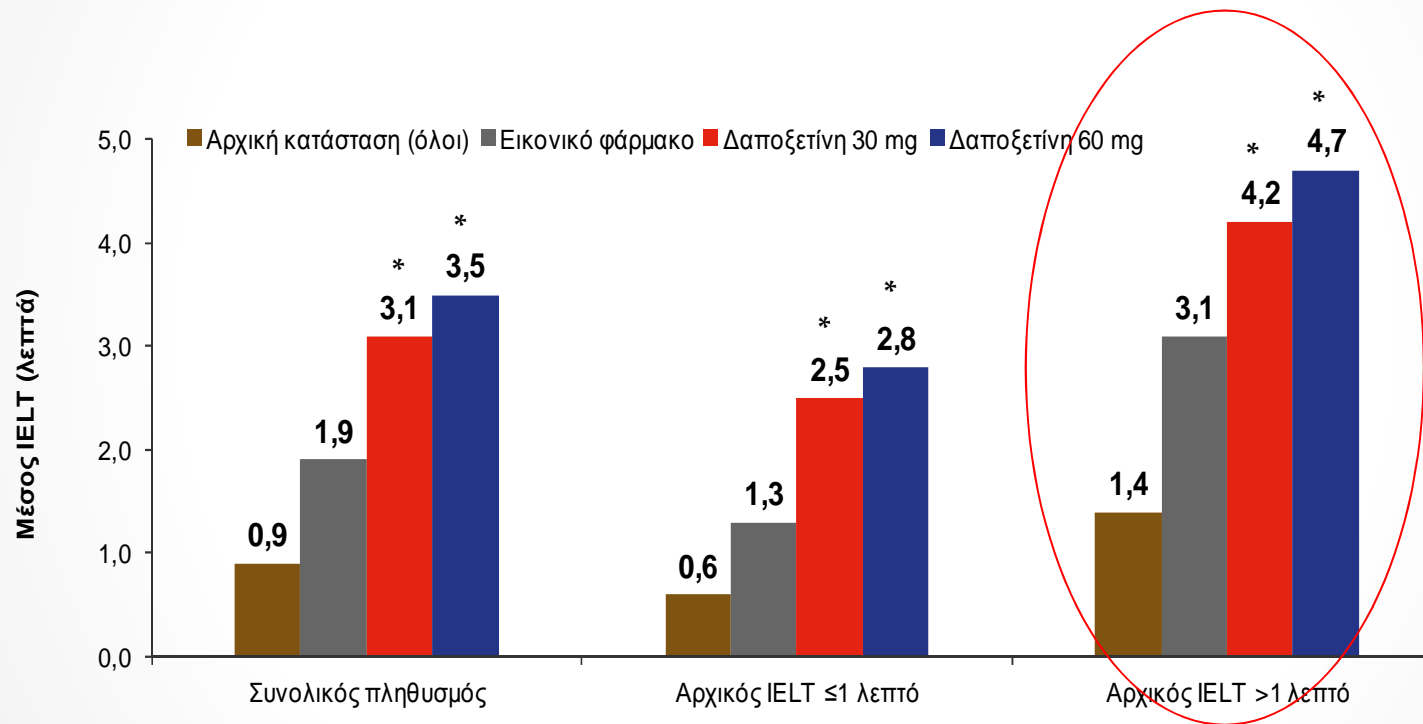
Περιστατικά συγκοπής που παρατηρήθηκαν σε όλες τις μελέτες

Περιστατικά συγκοπής που παρατηρήθηκαν σε όλες τις μελέτες



Αποτελέσματα μέσου IELT

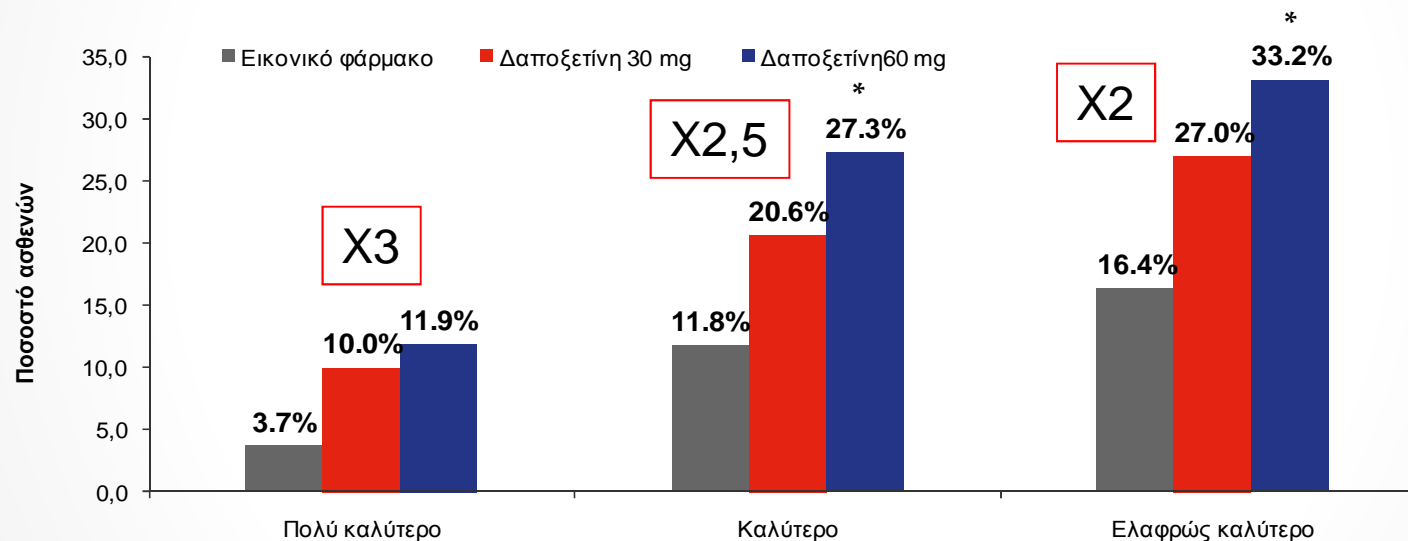
κατά τη διαστρωμάτωση του IELT στην έναρξη



*Με ANCOVA P <0,001 έναντι εικονικού φαρμάκου, εβδομάδα 24 ή προώθηση τελευταίας παρατήρησης.

Εντύπωση Μεταβολής την 24η εβδομάδα

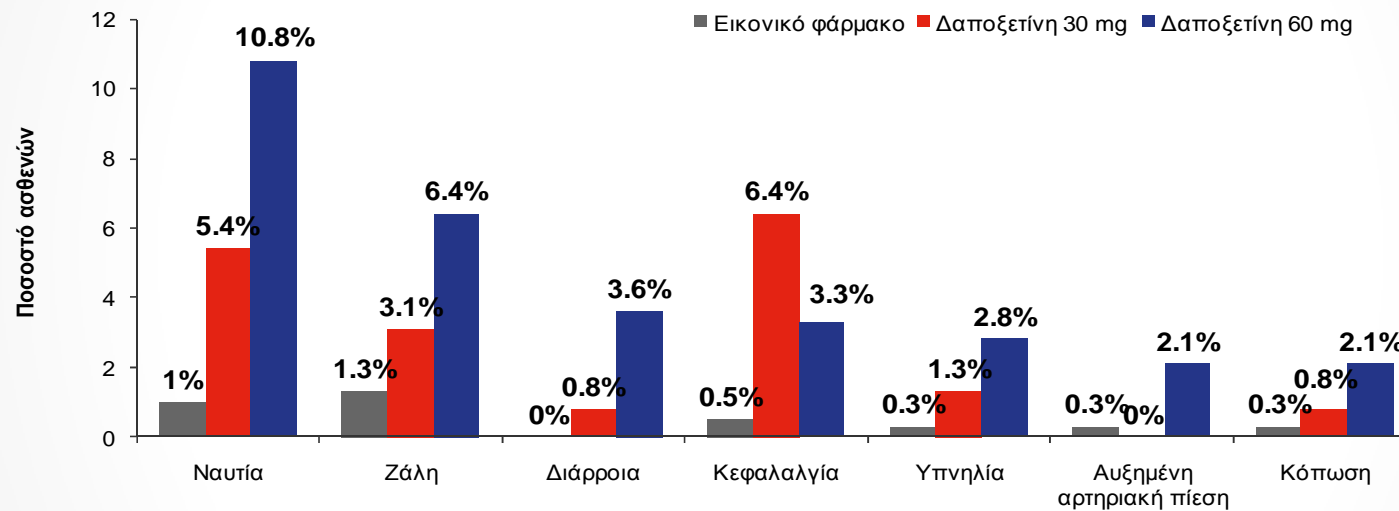
"Σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης, θα περιγράφατε το πρόβλημα της πρόωρης εκσπερμάτισής σας ως: πολύ χειρότερο, χειρότερο, ελαφρώς χειρότερο, αμετάβλητο, ελαφρώς καλύτερο, καλύτερο, πολύ καλύτερο;"



*P <0,001 έναντι εικονικού φαρμάκου, εβδομάδα 24 ή τελευταία παρατήρηση που προωθήθηκε.

ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της θεραπείας

Ασθενείς που ανέφεραν ανεπιθύμητη ενέργεια



- Διακοπή λόγω ναυτίας: **0,3% εικονικό φάρμακο, 1,0% 30 mg, 2,6% 60 mg**

Επίπτωση ΑΕ του ουρογεννητικού συστήματος και της σεξουαλικής λειτουργίας

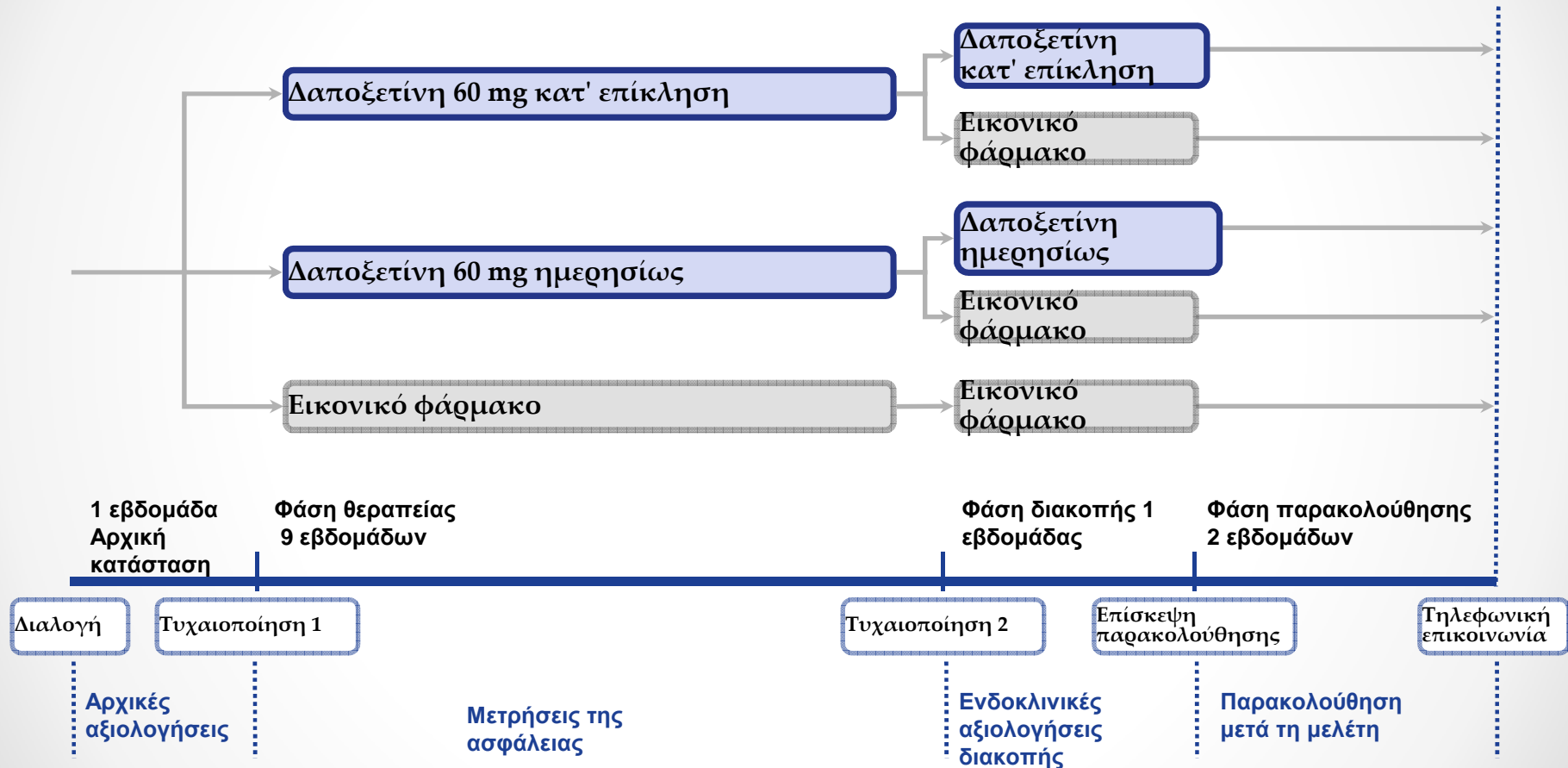
Ανεπιθύμητη ενέργεια	Εικονικό φάρμακο (n = 385)	Δαποξετίνη 30 mg (n = 384)	Δαποξετίνη 60 mg (n = 389)
Στυτική δυσλειτουργία	2,1%	2,1%	3,1%
Μείωση σεξουαλικής διάθεσης	1,0%	0,5%	1,8%
Αδυναμία επίτευξης στύσης	0,3%	0,5%	0,5%
Παραισθησία των ανδρικών γεννητικών οργάνων	0,0%	0,3%	0,3%
Πόνος στο πέος	0,0%	0,3%	0,0%
Διαταραχή του πέους	0,0%	0,3%	0,0%

Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες

που οδηγούν σε πρόωρη διακοπή της μελέτης

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Εικονικό φάρμακο (n = 385)	Δαποξετίνη 30 mg (n = 384)	Δαποξετίνη 60 mg (n = 389)
Οποιαδήποτε ΑΕ οδηγεί σε διακοπή (%)	1,3	3,9	8,2
Ναυτία (%)	0,3	1,0	2,6
Ζάλη (%)	0,3	0,3	1,0
Διάρροια (%)	0,0	0,0	1,0
Συγκοπή (%)	0,0	0,0	0,8
Ίλιγγος (%)	0,0	0,3	0,8
Άγχος (%)	0,0	0,3	0,5
Αδυναμία (%)	0,0	0,3	0,5
Αύξηση αρτηριακής πίεσης (%)	0,0	0,0	0,5

Μελέτη ασφάλειας φάσης III για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της διακοπής, της συναισθηματικής διάθεσης και των νευρογνωστικών επιπτώσεων



Μετρήσεις της ασφάλειας

Μετρήσεις της ασφάλειας πραγματοποιήθηκαν στη διάρκεια διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας διάρκειας 9 εβδομάδων (ημέρες 1, 28 και 63)

- Σεξουαλική λειτουργία (IIEF)
- Κατάθλιψη (BDI/MADRS)
- Αυτοκτονικότητα (BDI/MADRS)
- Άγχος (HAM-A)

Τα στερητικά συμπτώματα μετρήθηκαν (DESS) στη διάρκεια της φάσης διακοπής 1 εβδομάδας

Κλίμακα DESS: Αξιολόγηση 43 συμπτωμάτων

- Νευρικότητα ή άγχος
- Υπερβολικός ενθουσιασμός
- Αίσθηση μέθης
- Ευερεθιστότητα
- Απότομη επιδείνωση διάθεσης
- Απότομες εκρήξεις θυμού
- Απότομες κρίσεις πανικού ή άγχους
- Επεισόδια κλάματος ή εύκολο κλάμα
- Εκνευρισμός
- Αίσθηση παράνοιας ή αδιαφορίας
- Σύγχυση ή δυσκολία συγκέντρωσης
- Αφηρημάδα ή προβλήματα μνήμης
- Μεταβολές διάθεσης
- Προβλήματα ύπνου, αϋπνία
- Αυξημένα όνειρα ή εφιάλτες
- Προβλήματα ομιλίας ή καθαρής ομιλίας
- Εφίδρωση
- Τρέμουλο
- Μυϊκή τάση ή δυσκαμψία
- Μυϊκά άλγη ή πόνοι
- Αίσθηση ανησυχίας στα πόδια
- Μυϊκές κράμπες, σπασμοί ή συσπάσεις
- Καταβολή
- Ασταθής βάδιση ή έλλειψη συντονισμού
- Θολή όραση
- Ερεθισμένα μάτια
- Ανεξέλεγκτες κινήσεις στόματος / γλώσσας
- Πονοκέφαλος
- Υπερέκκριση σιέλου
- Ζάλη, τάση λιποθυμίας, ή αίσθηση περιστροφής (ίλιγγος)
- Ρινόρροια
- Λαχάνιασμα, κοφτή αναπνοή
- Ρίγη
- Πυρετός
- Έμετος
- Ναυτία
- Διάρροια
- Στομαχικές κράμπες
- Μετεωρισμός
- Ασυνήθιστες οπτικές αισθήσεις (φώτα, χρώματα, γεωμετρικά σχήματα κ.λπ.)
- Αίσθηση θερμού, μουδιάσματος, μυρμηγκιάσματος
- Ασυνήθιστη ευαισθησία στους ήχους
- Κουδούνισμα ή ήχοι στα αυτιά
- Μη φυσιολογική γεύση ή οσμή

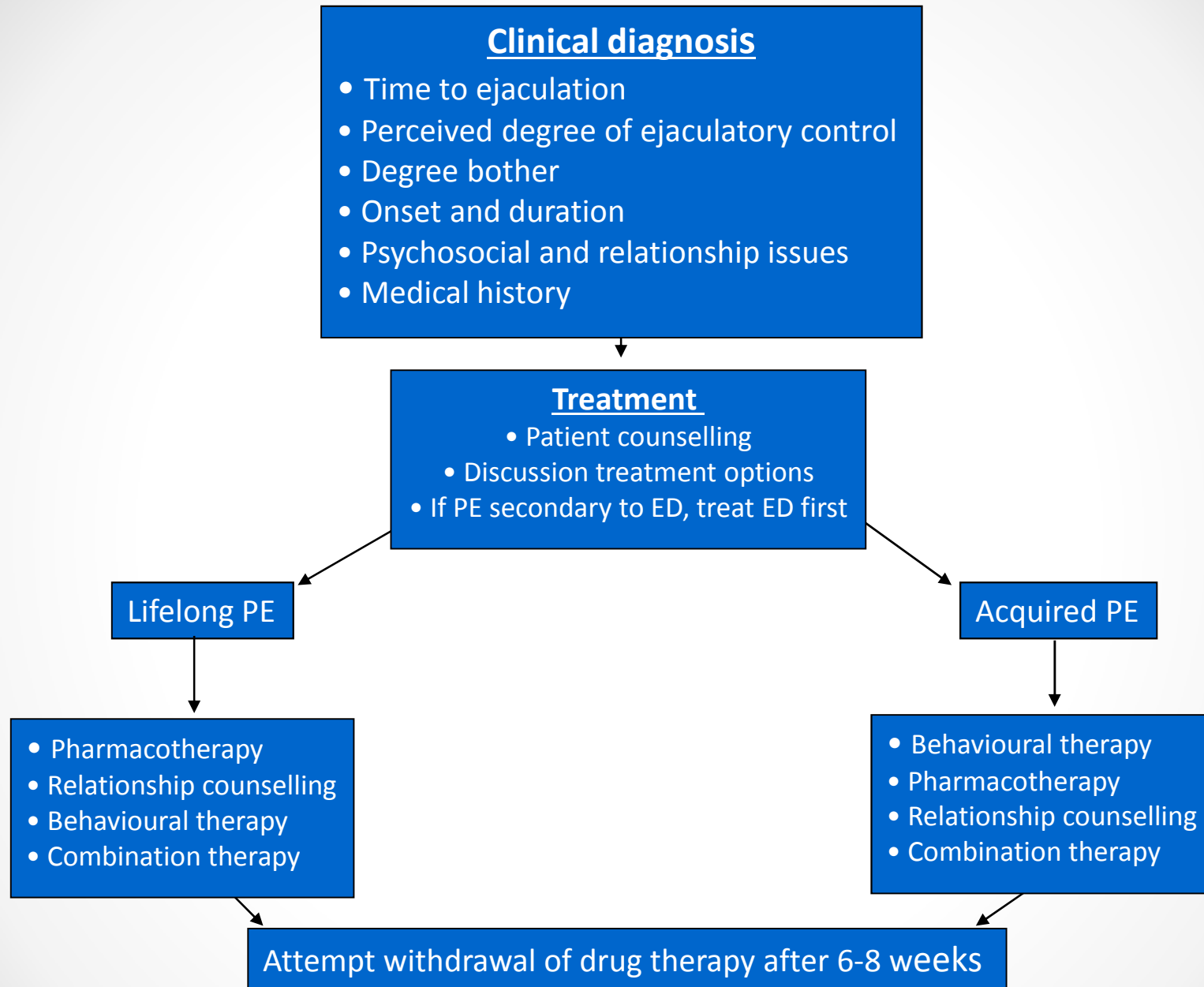
Σύνδρομο απόσυρσης*

Η συχνότητα του συνδρόμου απόσυρσης δεν διέφερε μεταξύ της ομάδας χορήγησης δαποξετίνης ημερησίως/χορήγησης εικονικού φαρμάκου και δαποξετίνης ημερησίως/ομάδων χορήγησης ημερησίως

	PBO/PBO (n = 156)	DPX 60 mg PRN/PBO (n = 139)	DPX 60 mg PRN/ DPX 60 mg PRN (n = 144)	DPX 60 mg QD/PBO (n = 152)	DPX 60 mg QD/DPX 60 mg QD (n = 158)
Σύνδρομο απόσυρσης (%)	1,3	0,7	1,4	1,3	0,6

*Ως σύνδρομο απόσυρσης προσδιορίστηκε η αύξηση ≥ 4 σημείων στο DESS.
PBO, Εικονικό φάρμακο / DPX, Δαποξετίνη / PRN, κατ' επίκληση / QD, άπαξ ημερησίως.

Kaufman et al. *BJU International* 2008;103:651-658.
Levine et al. (2007) Παρουσιάστηκε στην SMSNA.





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ