

Bulletin d'information pharmacothérapeutique

Publication trimestrielle / Juillet-Septembre 2022

Comité de rédaction

Éditeurs :

Nicolas Dugré

Pharm. D., M. Sc., BCACP

Sébastien Dupuis

Pharm. D., M. Sc.

Éditrice / traduction

anglaise :

Xue Feng

Pharm. D., M. Sc., BCOP

Auteurs et réviseurs :

Pharmaciens du Réseau

Québécois des Pharmaciens

(RQP) GMF et du CIUSSS NIM

Membres :

Yip Lann Chau

B. Pharm., M. Sc.

Camille Gauthier

Pharm. D., M. Sc.

Anne-Marie Lévesque

Pharm. D., M. Sc., BCCCP

Josée Mainville

B. Pharm.

Valérie Phaneuf

B. Pharm.

Cynthia Vachon

B. Pharm., M. Sc.

Secrétariat :

Céline Bourget

Inclisiran (Leqvio ^{MC}) / Inclisiran (Leqvio TM)	2-3
Chlorure de déqualinium (Vablys ^{MC}) / Dequalinium chloride (Vablys TM)	4-6
Dépression, médication et sexe / Depression, Medication and Sex	6-8

Avertissement

L'information présentée dans le Bulletin d'information pharmacothérapeutique publié sur le site Web du Centre d'information pharmaceutique (CIP) ne reflète pas la position officielle du CIP ou du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (installation Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal).

De plus, en raison de la constante évolution des connaissances en matière de santé, le CIP et le CIUSSS NIM ne sont pas responsables de toute information désuète, omission ou interprétation erronée des informations.

Les renseignements contenus dans le bulletin ne doivent pas être interprétés comme un substitut aux conseils d'un médecin ou d'un professionnel de la santé qualifié, et sont exclusivement transmis à titre informatif et éducatif.

Disclaimer

The information presented in the Drug Therapy Information Bulletin published on the Centre d'information pharmaceutique (CIP) Website does not reflect the official position of the CIP or the CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal facility).

Furthermore, due to the constant evolution of health knowledge, the CIP and CIUSSS NIM are not responsible for any outdated information, omissions or misinterpretations of information.

The information contained in the newsletter should not be construed as a substitute for the advice of a physician or qualified health care professional and is provided for informational and educational purposes only.

L'inclisiran : la nouvelle recrue des hypolipémiants

Chantal Morin, B. Pharm.

Anne-Sophie Lamoureux, Pharm. D.

L'inclisiran est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) inhibiteur de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), commercialisé sous le nom de Leqvio^{MC} et approuvé au Canada en 2021 pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'une maladie cardiovasculaire (CV) athéroscléreuse clinique, en complément à un régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée.¹ Le prix d'une seringue pré-remplie de 284 mg est d'environ 2800\$.²

Trois études de phase 3 randomisées contrôlées à double insu financées par le fabricant ont comparé une dose sous-cutanée d'inclisiran 284 mg aux jours 1, 90, 270, 450 à un placebo.³⁻⁵ L'étude ORION-9 incluait des participants avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote et LDL $\geq 2,6$ mmol/L.⁴ Pour ce qui est d'ORION-10, les participants avaient tous un antécédent de maladie CV et des LDL $\geq 1,8$ mmol/L.⁵ Les participants d'ORION-11 avaient un antécédent CV ou des facteurs de risques CV (diabète, hypercholestérolémie familiale, score Framingham $\geq 20\%$).⁵ Les sujets éligibles d'ORION-11 avec maladie CV devaient avoir des LDL $\geq 1,8$ mmol/L alors que ceux avec facteurs de risque CV devaient avoir des LDL $\geq 2,6$ mmol/L.⁵ Dans toutes les études, les participants étaient sur la dose maximale de statine tolérée.³ Au total, 3660 participants (âge moyen 64 ans, 92% sous statine, 14% sous ezetimibe, LDL moyen $\sim 2,8$ mmol/L) ont été suivis durant 18 mois.³

- Diminution des LDL de 51% à 18 mois avec l'inclisiran vs le placebo (IC95% -53% à -48%)
- Aucune différence sur la mortalité (1,5% dans les deux groupes)
- Aucune donnée sur les événements cardiovasculaires

La tolérance générale était similaire dans les deux groupes. Des effets indésirables menant à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 3% et 2% des patients sous inclisiran et placebo respectivement. La différence entre le nombre d'effets indésirables sérieux rapporté était non significative entre les groupes (20% inclisiran vs 23% placebo). Les participants recevant l'inclisiran ont toutefois présenté plus de réactions au site d'injection (5% inclisiran vs 1% placebo) et plus de bronchites (4% inclisiran vs 3% placebo).³

Notre avis

L'ajout d'inclisiran à une statine permet une baisse significative des niveaux de LDL chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou à risque cardiovasculaire élevé, en plus de présenter un profil d'innocuité favorable et une administration aux 6 mois. Cependant, son coût élevé et l'absence de données démontrant un quelconque bénéfice clinique rendent actuellement son utilisation douteuse. Il faudra attendre la publication d'études se penchant sur ces issues et sur la sécurité à plus long terme afin de déterminer le réel potentiel de cette molécule pour nos patients. L'étude ORION-4 est d'ailleurs en cours et vise à évaluer l'incidence des événements CV et la sécurité de l'inclisiran sur une période de 5 ans.⁶

Références

1. Novartis pharmaceuticals Canada Inc. LeqvioMD. Monographie de produit. 23 juillet 2021.
2. CADTH Reimbursement Review : Inclisiran. Avril 2022. <https://www.cadth.ca/inclisiran>
3. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et coll. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182-93.
4. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et coll. N Engl J Med. 2020;382(16):1520-1530.
5. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et coll. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519.
6. ClinicalTrials.gov.(ORION-4) NCT03705234 visité mai 2022.

Inclisiran: The Latest Recruit of Hypolipidemic Agents

Chantal Morin, B. Pharm.

Anne-Sophie Lamoureux, Pharm. D.

Inclisiran is a double-stranded small interfering ribonucleic acid (siRNA) that causes the degradation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) mRNA. It is marketed as Leqvio™ in Canada since 2021. Inclisiran is approved as an adjunct to lifestyle changes, including diet, and maximally tolerated statin therapy, for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) or clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).¹ One pre-filled syringe of 284 mg costs approximately 2800\$.²

Three double-blind, randomized controlled phase 3 trials funded by the manufacturer compared one subcutaneous dose of inclisiran 284 mg to placebo on days 1, 90, 270, and 450.³⁻⁵ The ORION-9 trial included participants with HeFH and LDL \geq 2.6 mmol/L.⁴ In ORION-10, patients with ASCVD and LDL \geq 1.8 mmol/L were enrolled.⁵ Participants in ORION-11 had either an ASCVD or an ASCVD risk equivalent (type 2 diabetes, familial hypercholesterolemia, Framingham score \geq 20%).⁵ Eligible ORION-11 subjects with ASCVD were required to have LDL \geq 1.8 mmol/L, whereas those with ASCVD risk factors were required to have LDL \geq 2.6 mmol/L.⁵ In all studies, participants were on a maximum tolerated dose of statin.³ A total of 3660 participants (mean age 64 years, 92% on a statin, 14% on ezetimibe, mean LDL \sim 2.8 mmol/L) underwent randomization and were followed for 18 months.³

- 51% reduction in LDL at 18 months with inclisiran vs placebo (95% CI -53% to -48%)
- No difference in mortality (1.5% in both groups)
- No data on cardiovascular (CV) events

Overall safety was similar in both groups. Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) leading to drug discontinuation were reported in 3% of participants receiving inclisiran and 2% of participants receiving placebo. Serious TEAEs were not significantly different between the two groups (20% inclisiran vs 23% placebo). However, participants in the inclisiran group reported more injection site reactions (5% inclisiran vs. 1% placebo) and bronchitis (4% inclisiran vs. 3% placebo).

Our opinion

Adding inclisiran to a statin therapy significantly reduces LDL levels in patients with HeFH or those at high risk of ASCVD. Inclisiran offers a favorable safety profile and provides a convenient twice-yearly dosing regimen. However, due to its high cost and insufficient evidence to demonstrate any clinical benefit, its use remains uncertain at the moment. Further evidence is needed to better characterize the efficacy and safety of inclisiran in preventing pertinent clinical outcomes. The ongoing ORION-4 trial assesses the incidence of CV events and the safety of inclisiran over 5 years. It will provide valuable information regarding the long-term efficacy and safety of inclisiran.⁶

References

1. Novartis pharmaceuticals Canada Inc. Leqvio™. Product Monograph. Jul 23, 2021.
2. CADTH Reimbursement Review: Inclisiran. April 2022. <https://www.cadth.ca/inclisiran>
3. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182-93.
4. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1520-1530.
5. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519.
6. ClinicalTrials.gov. (ORION-4) NCT03705234 visited May 2022.

Vablys^{MC}: un traitement contre la vaginose bactérienne à ajouter à votre liste ?

Marie-Ève Brodeur, B. Pharm.

Claudine Bouchard, B. Pharm.

Disponible en Europe depuis quelques années, le Vablys^{MC} a été homologué par Santé Canada en juillet 2021 pour le traitement de la vaginose bactérienne.¹ Le Vablys^{MC} est un médicament constitué de 10 mg de chlorure de déqualinium sous forme de comprimés vaginaux qui est administré de façon intravaginale une fois par jour pendant 6 jours, pour un coût total d'environ 50\$.² Le chlorure de déqualinium est un composé d'ammoniums quaternaires qui a un large spectre d'activité antimicrobienne contre les bactéries Gram + et Gram -, mycètes et protozoaires.³

L'efficacité et l'innocuité du chlorure de déqualinium ont été évaluées dans une étude de non-infériorité multicentrique à simple insu qui a comparé un traitement de 6 jours de chlorure de déqualinium 10 mg intravaginal à un traitement de 7 jours de clindamycine 2% intravaginal chez 321 femmes âgées de 16 à 60 ans.³

Non-infériorité démontrée sur le taux de guérison clinique à 2 ou 5 semaines

- 2 semaines : déqualinium 81,5% vs clindamycine 78,4% (Différence de 3,1%; IC95% -6,9 à 13,0)
- 5 semaines : déqualinium 79,5% vs clindamycine 77,6% (Différence de 1,9%; IC95% -8,3 à 12,2)

Pas de différence sur le taux de récurrences à 5 semaines

- Déqualinium 13,5% vs clindamycine 9,2% (valeur $p=0,23$)

Pas de différence sur le risque de présenter un effet indésirable relié aux traitements

- Déqualinium 17,8% vs clindamycine 20,3% (valeur $p=0,58$)

Les effets indésirables les plus fréquents sont les pertes vaginales (9,2%), le prurit vulvovaginal (4,9%) et la candidose vulvovaginale (4,9%).² Des interactions médicamenteuses ne sont pas attendues en raison de la faible concentration sanguine du chlorure de déqualinium après son administration par voie vaginale.² Les données d'utilisation chez la femme enceinte sont limitées.²

Notre avis

L'arrivée d'un nouveau traitement contre la vaginose bactérienne est la bienvenue considérant la prévalence élevée de cette pathologie, le risque de résistance antimicrobienne et le taux de récurrences d'environ 30% au cours des trois mois suivant un traitement.⁴ Les taux de guérison associés au chlorure de déqualinium semblent comparables aux traitements standards⁵, mais d'autres études sont nécessaires pour positionner ce nouveau produit dans l'arsenal disponible, notamment en présence de vaginoses récurrentes. Une étude comparant le chlorure de déqualinium et le métronidazole oral est présentement en cours et nous apportera plus d'informations sur l'efficacité de ce nouveau traitement⁶. D'ici-là, il est probablement plus prudent de favoriser le chlorure de déqualinium lorsque les traitements antibiotiques sont inefficaces ou doivent être évités.

Références

1. Santé Canada, Base de données sur les produits pharmaceutiques [Consultée le 20 octobre 2021].
En ligne: <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/>
2. Duchesnay Inc. Monographie de Vablys^{MC}. Québec. Duchesnay Inc. Canada. 2021. 22p.

3. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V et coll. (2012), *Gynecol Obstet Invest* 73 (1) : 8-15.
4. Van Shalkwyk J, Yudin MH, et coll. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(3):266–274.
5. Oyinlola O Oduyebo, Rose I Anorlu, Folasade T Ogunsola. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3): CD006055.
6. World Health Organization, International Clinical Trials Registry Platform : <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002489-15-SK>.

Vablys™: A Treatment for Bacterial Vaginosis to Add to Your List?

Marie-Ève Brodeur, B. Pharm.
Claudine Bouchard, B. Pharm.

Available in Europe for several years, Vablys™ was approved by Health Canada in July 2021 for the treatment of bacterial vaginosis.¹ It contains 10 mg of dequalinium chloride (DQC) in vaginal tablet form administered intravaginally once daily for 6 days, at a total cost of approximately \$50.² DQC is a quaternary ammonium compound with a broad spectrum of antimicrobial activity against Gram+ and Gram - bacteria, fungi, and protozoa.

The efficacy and safety of DQC were evaluated in a single-blind, multicenter, non-inferiority study, which compared a 6-day course of intravaginal DQC 10mg to a 7-day course of intravaginal clindamycin 2% in 321 women aged from 16 to 60 years.³

Non-inferiority of DQC was demonstrated in clinical cure rate at 2 and 5 weeks

- 2 weeks: DQC 81.5% vs clindamycin 78.4% (Difference of 3.1%; IC95% -6.9 to 13.0)
- 5 weeks: DQC 79.5% vs clindamycin 77.6% (Difference of 1.9%; IC95% -8.3 to 12.2)

No difference in recurrence rate at 5 weeks

- DQC 13.5% vs clindamycin 9.2% (p-value = 0.23)

No difference in the risk of treatment-related adverse events

- DQC 17.8% vs clindamycin 20.3% (p-value = 0.58)

The most frequently reported adverse drug reactions were vaginal discharge (9.2%), vulvovaginal pruritus (4.9%), and vulvovaginal candidiasis (4.9%).² Due to low blood levels of DQC in animal studies following vaginal administration, interactions with systemic drugs are not expected.² Data on use in pregnancy are limited.²

Our opinion

Given the high prevalence of bacterial vaginosis, a recurrence rate of approximately 30% in the three months following treatment, and the risk of antimicrobial resistance, DQC is a welcome addition to the list of available options.⁴ Cure rates associated with DQC seem to be comparable to standard treatments,⁵ but further studies are needed to better define its therapeutic use within the arsenal, particularly in the presence of recurrent vaginosis. A study comparing DQC to oral metronidazole is ongoing and will provide more information on the effectiveness of DQC⁶. In the meantime, it is probably prudent to reserve the use of DQC in cases where antibiotics are ineffective or to be avoided.

References

1. Health Canada, Drug Product Database. [Cited October 20, 2021]. Available : <https://produits->

sante.canada.ca/dpd-bdpp/

2. Duchesnay Inc. Vablys MonographMC. Québec. Duchesnay Inc. Canada. 2021. 22p.
3. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V et al. (2012), Gynecol Obstet Invest 73 (1): 8-15.
4. Van Shalkwyk J, Yudin MH, et al. J Obstet Gynaecol Can 2015;37(3):266–274.
5. Oyinlola O Oduyebo, Rose I Anorlu, Folasade T Ogunisola. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3): CD006055.
6. World Health Organization, International Clinical Trials Registry Platform:
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002489-15-SK>

Dépression, médication et sexe : mauvais ménage à trois ?

Davis Dubois, Pharm. D.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) sont couramment utilisés pour traiter le trouble dépressif caractérisé, mais causent fréquemment des effets indésirables sexuels, avec un NNH ~ 3-6.^{1,2} Alors, quelles stratégies peuvent être mises de l'avant pour aider les patients qui en souffrent ?

- **Stratégie 1 - Observation.** Dans un essai randomisé contrôlé (ERC) comparant la duloxétine 60 mg, l'escitalopram 10 mg et un placebo chez 114 adultes déprimés, les taux de dysfonction sexuelle sont restés stables dans tous les groupes à 8 semaines et 8 mois (duloxétine→33% et 33%; escitalopram→49% et 44%; placebo→17% et 25%).³
- **Stratégie 2 - Diminution de dose.** Dans une étude observationnelle, 23 de 30 individus présentant des effets indésirables sexuels sous ISRS et ayant réduit leur dose de moitié ont vu une amélioration modérée de leur fonction sexuelle.⁴ Cette stratégie devrait être adoptée avec précaution pour ne pas causer une rechute des symptômes.
- **Stratégie 3 - Substitution.** Un ERC à double aveugle incluant 447 participants dépressifs stables mais souffrant de troubles sexuels sous citalopram, paroxétine ou sertraline a comparé un changement de traitement pour de l'escitalopram ou de la vortioxétine (10 à 20 mg chacun) durant 8 semaines.⁵ Sur l'échelle validée de fonctionnement sexuel CSFQ-14 (score 0-70), une majorité d'individus a rapporté une amélioration significative (≥ 3 points) et ce, de façon similaire dans les deux groupes (74,7% et 66,2%, $p = 0,057$). Autrement, bien qu'aucune étude interventionnelle n'ait évalué l'effet réel d'une telle conduite, il peut être utile de substituer un ISRS ou un IRSN pour un antidépresseur causant moins d'effets indésirables sexuels comme le bupropion et la mirtazapine.^{1,6}
- **Stratégie 4 - Ajout.** Dans une revue systématique incluant 142 hommes avec dysfonction érectile secondaire aux antidépresseurs, l'ajout de sildénafil ou d'un placebo a amélioré significativement les érections dans 70 % et 28 % des cas respectivement ($p < 0,0001$; $NNT = 3$).⁷ L'effet du bupropion est incertain.^{7,8} Les données pour l'amantadine, la buspirone, le gingko biloba, le granisétron, la mirtazapine, l'olanzapine, la yohimbine et le maca sont non concluantes ou insuffisantes pour tirer des conclusions.⁷ Dans une étude, l'ajout d'aripiprazole a amélioré la fonction sexuelle chez des patients dépressifs non contrôlés par leur thérapie de base.⁹ Il est

toutefois difficile de déterminer si l'effet est dû à un effet sur la fonction sexuelle ou à un meilleur contrôle de la dépression.

Notre avis

En présence d'effets indésirables sexuels possiblement dus à l'utilisation d'un ISRS ou d'un IRSN, une diminution de dose lorsque possible ou un changement de médicament semblent des options utiles. L'observation passive ou l'ajout d'un traitement supplémentaire présentent un potentiel d'efficacité limité, sauf pour l'ajout d'un inhibiteur de la PDE-4 en cas de dysfonction érectile. La contribution de la maladie et son évolution sont aussi à considérer.

Références

1. Thase ME, Haight BR, Richard N, et coll. J Clin Psychiatry. 2005; 66(8): 974-81.
2. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, et coll. J Clin Psychiatry. 2005; 66(6): 686-92.
3. Clayton A, Kornstein S, Prakash A, et coll. J Sex Med. 2007; 4(4 Pt 1): 917-29.
4. Montejo-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, et coll. J Sex Marital Ther. 1997; 23(3): 176-94.
5. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, et coll. J Sex Med. 2015; 12(10): 2036-48.
6. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et coll. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 12; CD006528.
7. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P et coll. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (5): CD003382.
8. Safarinejad MR. BJU Int. 2015; 115(3): E11.
9. Fava M, Dording CM, Baker RA et coll. Prim Care Companion CNS Disord. 2011;13(1): PCC.10m00994.

Depression, medication and sex

Davis Dubois, Pharm. D.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) are commonly used to treat major depressive disorder (MDD). They frequently cause sexual dysfunction, with a number needed to harm (NNH) of ~ 3-6.^{1,2} So what strategies can we put forward to help patients with this?

- **Strategy 1** – Observation. In a randomized controlled trial (RCT) comparing duloxetine 60 mg, escitalopram 10 mg and placebo in 114 patients with major depressive disorder, rates of sexual dysfunction remained stable in all groups at 8 weeks and 8 months (duloxetine --> 33% and 33%; escitalopram --> 49% and 44%; placebo -->17% and 25%).³
- **Strategy 2** – Dose reduction. In an observational study, 23 of 30 individuals with sexual dysfunction on SSRIs who reduced their dose by half experienced a moderate improvement in sexual function.⁴ This strategy should be implemented with caution to avoid symptoms relapse.
- **Strategy 3** – Substitution. A double-blind RCT including 447 participants with stable disease control but treatment-related sexual dysfunction on citalopram, paroxetine, or sertraline were randomized to switch to either vortioxetine or escitalopram (10 to 20 mg each) for 8 weeks.⁵ On the validated CSFQ-14 sexual functioning scale (score 0-70), significant improvement (≥ 3 points) was reported by a majority of individuals and was comparable in both groups (74.7% and 66.2%, $p = 0.057$). Alternatively, substituting a SSRI or SNRI for another antidepressant with fewer sexual adverse effects such as bupropion and mirtazapine might be effective,^{1,6} although evidence evaluating the actual effect of such strategy is currently lacking.

- **Strategy 4 – Addition.** In a systematic review including 142 men with erectile dysfunction induced by antidepressants, the addition of sildenafil or placebo significantly improved erections in 70% and 28% of cases, respectively ($p < 0.0001$; Number needed to treat (NNT) = 3).⁷ The effect of bupropion is uncertain.^{7,8} Data for amantadine, buspirone, ginkgo biloba, granisetron, mirtazapine, olanzapine, yohimbine, and maca are inconclusive or insufficient.⁷ In one study, adjunctive aripiprazole improved sexual function in patients with MDD and inadequate response to their antidepressant treatment.⁹ However, it is difficult to determine if the improvement in sexual function were independent of improvement in depressive symptoms.

Our opinion

If SSRI or SNRI induced sexual dysfunction is suspected, reducing dosage when possible, or substituting for another medication, seems to be an effective strategy. Observation or adding another therapy offers limited effectiveness, except when adding a PDE-4 inhibitor in case of erectile dysfunction. The contribution of MDD and its evolution must also be taken into account.

References

1. Thase ME, Haight BR, Richard N, et al. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(8): 974-81.
2. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, et al. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(6): 686-92.
3. Clayton A, Kornstein S, Prakash A, et al. *J Sex Med*. 2007; 4(4 Pt 1): 917-29.
4. Montejo-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. *J Sex Marital Ther*. 1997; 23(3): 176-94.
5. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, et al. *J Sex Med*. 2015; 12(10): 2036-48.
6. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 12: CD006528.
7. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (5): CD003382.
8. Safarinejad MR. *BJU Int*. 2015; 115(3): E11.
9. Fava M, Dording CM, Baker RA et al. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011;13(1): PCC.10m00994.