VOLUME 29 | ISSUE 1

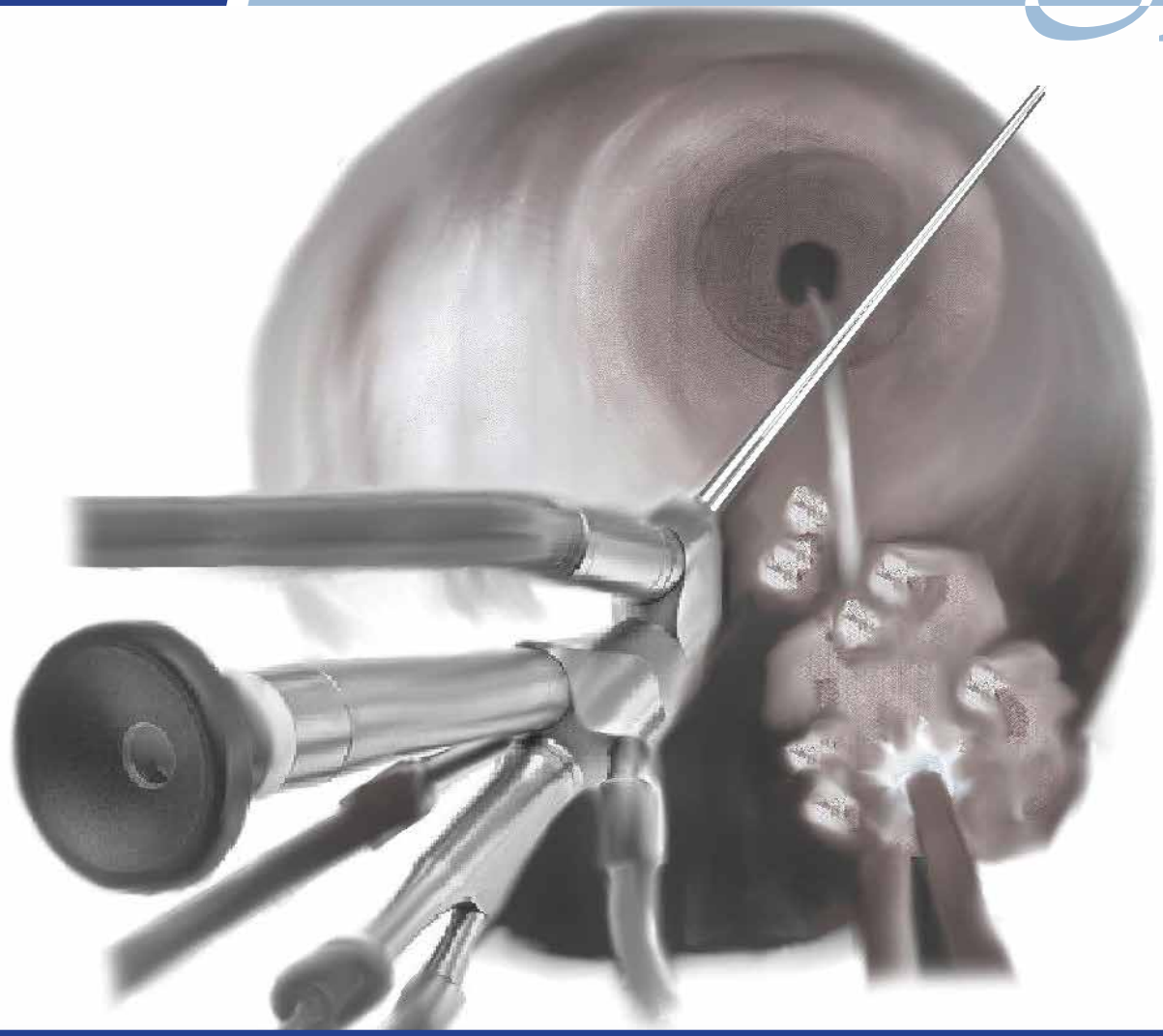
JANUARY
FEBRUARY
MARCH

2017

ISSN 2241 - 9136

Hellenic Urology

Quarterly Publication by the Hellenic Urological Association



REVIEWS

- Serenoa Repens in the hands of the modern urologist
- New trends in Prostate Cancer Imaging
- The role of alternative measures and non-microbial pharmacological interventions in the treatment of recurrent episodes of urinary tract infections in women

ORIGINAL ARTICLES

- A novel mathematical simulation modelling method, to predict the probability of finding cancer in prostate biopsy, on an individual basis
- Bowel perforation during percutaneous urological procedures

CASE REPORTS

- Post-traumatic gonadal splenosis. A report of two cases
- Epididymal leiomyoma

Official Journal
of the Hellenic Urological Association

Official Journal
of the Mediterranean & Gulf Urological Forum

Ανακτήστε τον έλεγχο[1]

Toviaz®
fesoterodine fumarate

Θεραπεία των συμπτωμάτων (συχνουρία ή/και έπειξη για ούρηση ή/και επιτακτικού τύπου ακράτεια) τα οποία μπορεί να παρουσιαστούν σε ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης.[1]

TOVIAZ (φουμαρική φεσοτεροδίνη) **ΔΙΣΚΙΑ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ 4 & 8 mg/Tab ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Θεραπεία των συμπτωμάτων (συχνουρία ή/και έπειξη για ούρηση ή/και επιτακτικού τύπου ακράτεια) τα οποία μπορεί να παρουσιαστούν σε ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στο φυστίκι ή στη σόγια ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα, επίσχεση ούρων, γαστρική κατακράτηση, μη ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας, βαριά μυασθένεια, σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child- Pugh C), ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, σοβαρή ελκώδης κολίτιδα, τοξικό μεγάκολο. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Το TOVIAZ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με: Κλινικά σημαντική απόφραξη της κυστικής εξόδου με επαπειλούμενη επίσχεση ούρων, (π.χ. κλινικά σημαντική διόγκωση του προστάτη λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη), αποφρακτικές βλάβες του γαστρεντερικού σωλήνα, π.χ. στένωση του πυλωρού, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή/και ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα (όπως διφωσφονικά από το στόμα), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ή να παρεξυνουν υπάρχουσα οισοφαγίτιδα, μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα, αυτόνομη νευροπάθεια, ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση ή την αύξηση της δόσης της φεσοτεροδίνης σε ασθενείς στους οποίους αναμένεται αυξημένη έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη: Ηπατική δυσλειτουργία, νεφρική δυσλειτουργία, ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών ή μέτριας ισχύος αναστολέων του CYP3A4, ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρού αναστολέα του CYP2D6. Διάδραση της δοσολογίας: Σε ασθενείς με συνδυασμό αυτών των παραγόντων, αναμένονται επιπρόσθετες αυξήσεις της έκθεσης. Αντιμουσκαρινικές δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανόν να εμφανισθούν. Σε πληθυσμούς όπου η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 8 mg μια φορά την ημέρα, η εκτίμηση της ανταπόκρισης και ανοχής του κάθε ασθενή ξεχωριστά θα πρέπει να προηγηθεί της αύξησης της δόσης. Πρέπει να αποκλειστούν όλα τα οργανικά αίτια πριτού εξεταστεί οποιαδήποτε θεραπεία με αντιμουσκαρινικά. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νευρογενή αίτια για την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός. Άλλα αίτια της συχνουρίας (θεραπεία της καρδιακής ανεπαρκειας ή νεφροπάθεια) πρέπει να αξιολογούνται πριν τη θεραπεία με φεσοτεροδίνη. Εάν είναι παρούσα κοίμωξη των ουροφόρων οδών, πρέπει να ληφθεί μια κατάλληλη ιατρική προσέγγιση' να ξεκινήσει αντιμικροβιακή θεραπεία. Αγγειοοίδημα: Έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα με φεσοτεροδίνη και έχει εκδηλωθεί μετά την πρώτη δόση σε κάποιες περιπτώσεις. Εάν εκδηλωθεί αγγειοοίδημα, η φεσοτεροδίνη θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη θεραπεία. Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4: Η ταυτόχρονη χρήση της φεσοτεροδίνης με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 (δηλ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, υπερικό) δεν συνιστάται. Παράταση του διαστήματος QT: Το TOVIAZ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT (π.χ. υποκαλιαιμία, βραδυκαρδία και ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων για τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT) και σχετικές προϋπάρχουσες καρδιακές ασθένειες (π.χ. ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα κατά τη λήψη ισχυρών αναστολέων του CYP3A4. Λακτόζη: Τα TOVIAZ δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης του Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Η ασφάλεια της φεσοτεροδίνης, αξιολογήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ένα σύνολο 2.859 ασθενών με υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη από τους οποίους 780 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Λόγω των φαρμακολογικών ιδιοτήτων της φεσοτεροδίνης, η θεραπεία ενδέχεται να πρόκαλέσει ήπιες έως μέτριες αντιμουσκαρινικές δράσεις, όπως ξηροστομία, ξηροφθαλμία, δυσπεψία και δυσκοιλιότητα. Επίσχεση ούρων μπορεί να εκδηλωθεί σπάνια. Η ξηροστομία, η μόνη πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, εμφανίστηκε με συχνότητα 28,8% στην ομάδα φεσοτεροδίνης σε σύγκριση με 8,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ηλικιακότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με εξαίρεση περιστατικά που κατηγοριοποιήθηκαν ως επίσχεση ούρων ή υπόλειμμα ούρων μετά την ούρηση μεγαλύτερο από 200ml, το οποίο μπορεί να συμβεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία και ήταν πιο συχνό στους άντρες απ' ότι στις γυναίκες. Παρακάτω παρουσιάζεται η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν κατά τη θεραπεία, από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με την ακόλουθη συνθηκη συχνότητας : πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 σε < 1/1.000). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας: Πολύ συχνές: Ξηροστομία. Συχνές: Αϋπνία, έξαψη, κεφαλαλγία, ξηροφθαλμία, ξηρότητα του φάρυγγα, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ναυτία, δυσουρία.. Όχι συχνές: Θυρεοειδωξη, δυσγευσία, υπνηλία, θαμπή όραση, θλιγγος, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, βήχας, ξηρότητα του ρινικού βλεννογόνου, κοιλιακή δυσφορία, μετεωρισμός, γαστροισοφαγική παλινδρόμηση, αυξημένη ALT, αυξημένη GGT, εξάνθημα, ξηροδερμία, κνησμός, επίσχεση ούρων (συμπεριλαμβανομένου του αισθήματος υπολειπόμενων ούρων και της διαταραχής της ούρησης), δυσκολία στην ούρηση, κόπωση, Σπάνιες: Κατάσταση σύγχυσης, αγγειοοίδημα, κνίδωση. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Στις κλινικές δοκιμές της φεσοτεροδίνης, αναφέρθηκαν περιπτώσεις σημαντικά αυξημένων ηπατικών ενζύμων με συχνότητα εμφάνισης όμοια με εκείνη της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Η συσχέτιση με τη θεραπεία φεσοτεροδίνης δεν έχει διευκρινιστεί. Ελήφθησαν ηλεκτροκαρδιογραφήματα 782 ασθενών υπό θεραπεία με 4 mg, 785 ασθενών υπό θεραπεία με 8 mg, 222 ασθενών υπό θεραπεία με 12 mg φεσοτεροδίνης και 780 ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το διορθωμένο για τον καρδιακό ρυθμό διάστημα QT στους ασθενείς υπό θεραπεία με φεσοτεροδίνη δεν διέφερε από εκείνο των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά εμφάνισης QTc ≥ 500 ms μετά την αρχική αξιολόγηση ή εμφάνισης αύξησης QTc ≥ 60 ms είναι 1.9%, 1,3%, 1,4% και 1.5%, για φεσοτεροδίνη 4 mg, 8 mg, 12 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων θα εξαρτηθεί από τους παράγοντες κινδύνου και τους προδιαθεσικούς παράγοντες του κάθε ασθενούς ξεχωριστά (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Περιστατικά επίσχεσης ούρων μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, τα οποία απαιτούσαν καθετηριασμό, έχουν περιγραφεί γενικά μέσα στην πρώτη εβδομάδα θεραπείας με φεσοτεροδίνη. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονταν κυρίως ηλικιωμένοι άντρες ασθενείς (≥65 ετών) με ιστορικό σχετιζόμενο με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Ηνωμένο Βασίλειο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/07/386/001-020 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 06/2015. **ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ:** 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης BT x 30, Λ.Τ.: 32,65 €, 8 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης BT x 30, Λ.Τ.: 33,76 € **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ ΓΙΑ ΠΛΗΡΕΙΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΚΑΛΕΙΣΘΕ ΝΑ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΙΤΕ ΣΤΗΝ ΕΤΑΙΡΙΑ.**

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Toviaz 06/2015.

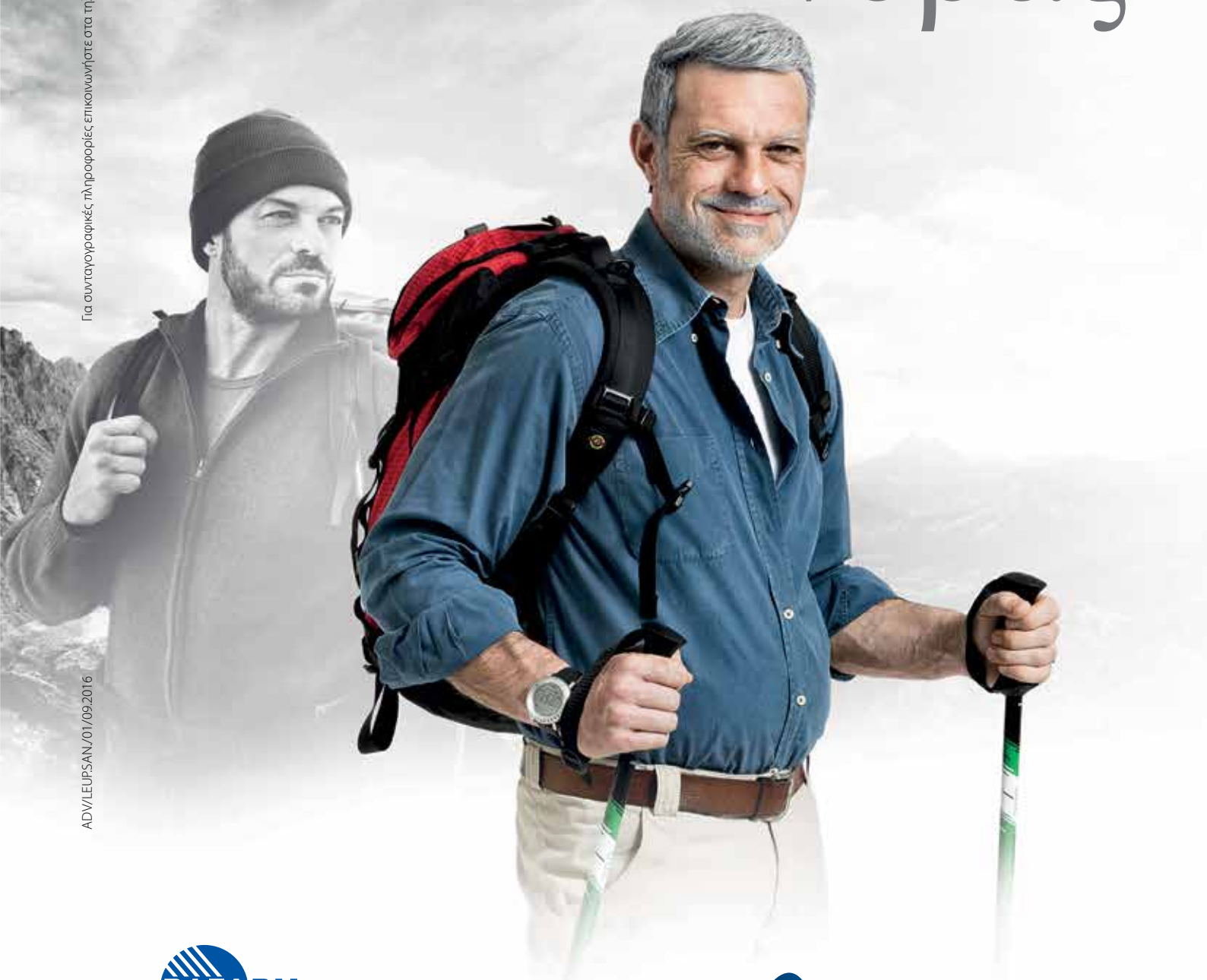
Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

PFIZER HELLAS A.E.
Λ. ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 243 - 15451 Ν. ΨΥΧΙΚΟ
ΤΗΛ: 210.6785 800

Pierre Fabre
FARMAKA S.A.
Λ. Μαρκόπουλο 155, 19441,
Αγία Παρασκευή
Τηλ. 210 7234 582

SANDOZ A Novartis Division

Είμαι Σύζυγος Πεζοπόρος Πατέρας Άνδρας



Για συνταγογραφικές πληροφορίες επικοινωνήστε στα τηλέφωνα της εταιρείας.

ADV/LEUPSAN./01/09.2016

RAFARM
Health care. Human care.

LEUPRORELIN SANDOZ

50 Χρόνια

Επενδύουμε στην Ελλάδα, Παράγουμε στην Ελλάδα, Στηρίζουμε την Ελλάδα

Duagen
Dutasteride

Zidrolin
Tamsulosin

ZARMOL
Bicalutamide

UFEXIL
Ciprofloxacin

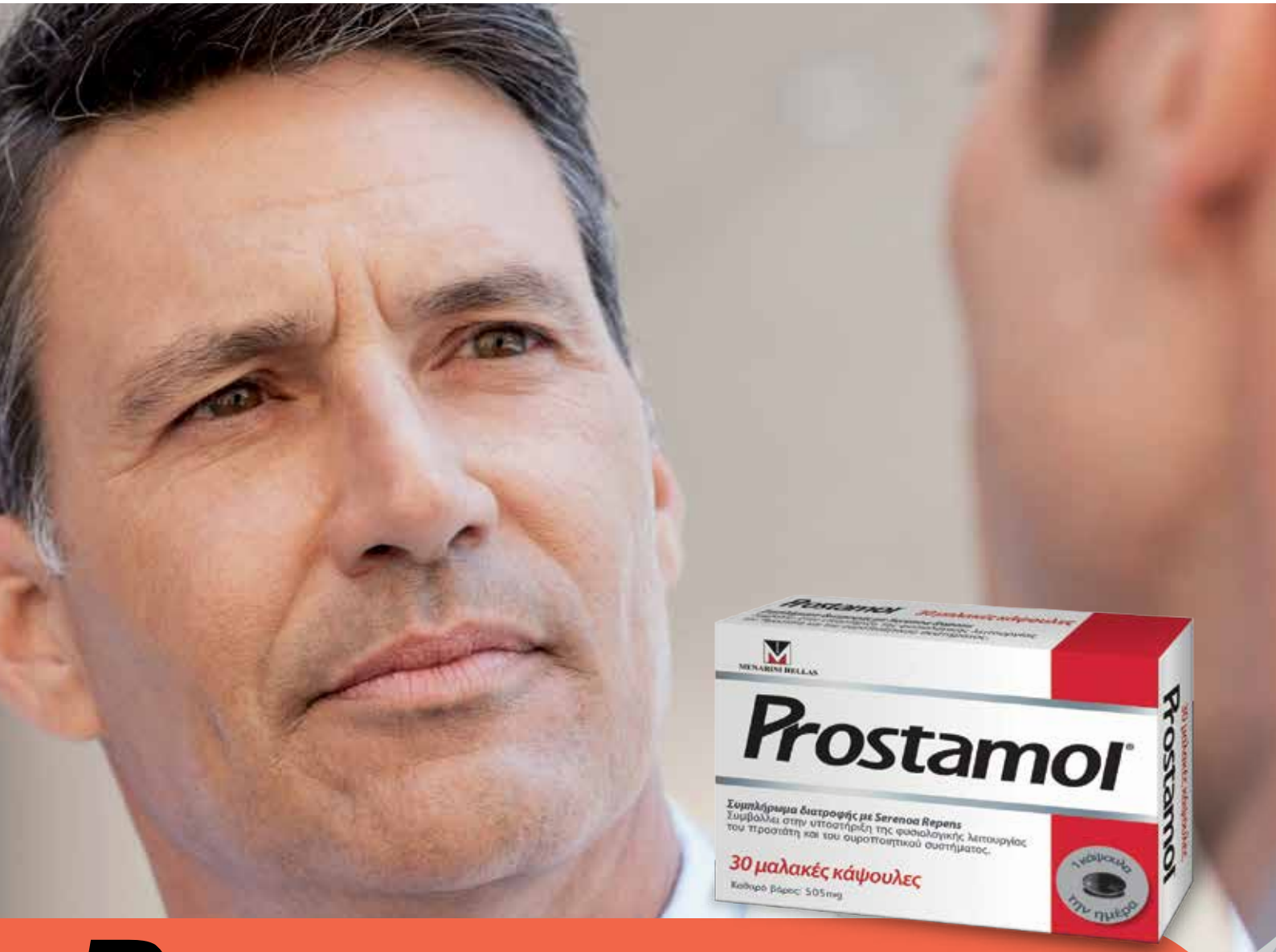
DEMO/21871 Ιούνιος 2017

Διαβάζετε να γίνουν το φάρμακο πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ το φάρμακο! Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

www.demo.gr | Ελληνικά Φάρμακα με Παγκόσμια Εμβέλεια |

DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY

ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΤΑΤΗ



Prostamol®

Συμπλήρωμα διατροφής που περιέχει 320 mg αιθανολικού εκχυλίσματος Serenoa repens. Συμβάλλει στην καλή λειτουργία του προστάτη και του ουροποιητικού συστήματος.

1 ΚΑΨΟΥΛΑ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ

ΧΩΡΙΣ ΓΛΟΥΤΕΝΗ

GR PROST ADV 03/04-17

Τα συμπληρώματα διατροφής δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο μιας ισορροπημένης δίαιτας. Προϊόν γνωστοποιημένο στον ΕΟΦ: 4341/21.01.2016. Ο αριθμός γνωστοποίησης στον ΕΟΦ δεν επέχει θέση άδειας κυκλοφορίας από τον ΕΟΦ. Να φυλάσσεται μακριά από παιδιά.

Menarini Hellas
ΤΜΗΜΑ CONSUMER HEALTHCARE

Menarini Hellas A.E. - Αν. Δαμβέργη 7, 104 45 Αθήνα
Τηλ.: 210 8316111-13, Fax: 210 8317343

Alfural®

Alfuzosin Hydrochloride

Encalor®

Bicalutamide

Το παιχνίδι **τελείωσε**

ΜΙΚΡΟΤΕΡΟ ΜΕΓΕΘΟΣ
ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Finazil®

Finasteride

ΓΙΑ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΤΕ ΣΤΑ ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

RAFARM

RAFARM A.E.B.E. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Κορίνθου 12, 15451 Ν. Ψυχικό, Αθήνα
Τηλ.: 210 67 76 550/1 • Fax: 210 67 76 552 • e-mail: info@rafarm.gr
www.rafarm.gr

DUODART
(dutasteride/tamsulosin HCl) Capsules

• Λ. Κηφισίας 266, 152 32 Αθήνα, Τηλ.: 210 6882100
• Αδριανουπόλεως 3, 551 33 Καλαμαριά Θεσ/νίκη, Τηλ.: 2310 422788

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

GR/Pharma/0004/17 ΙΣΧΥΣ: 10/2016-10/2018

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος είναι διαθέσιμη στην επόμενη σελίδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Duodart 0,5 mg / 0,4 mg σκληρά καψάκια. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg δουταστερίδης και 0,4 mg ταμσουλοσίνης υδροχλωρικής, (ισοδύναμη με 0,367 mg ταμσουλοσίνης). Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε καψάκιο περιέχει λεκιθίνη (η οποία ενδέχεται να περιέχει σογιέλαιο) και Sunset Yellow (E 110). Κάθε καψάκιο περιέχει ≤ 0,1 mg sunset yellow. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Καψάκιο σκληρό. Επιμήκη σκληρά καψάκια με καφέ σώμα και πορτοκαλί καπάκι, που έχουν τυπωμένο με μαύρο μελάνι το GS 7CZ. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει σφαιρίδια ελεγχόμενης αποδέσμευσης υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και ένα καψάκιο δουταστερίδης από μαλακή ζελατίνη. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Θεραπεία μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ). Μείωση του κινδύνου οξείας επίσχεσης ούρων (AUR) και χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα ΚΥΠ. Πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της θεραπείας και ομάδες ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί στις κλινικές δοκιμές παρέχονται στην παράγραφο 5.1. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Δοσολογία *Ενήλικες (περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων):* Η συνιστώμενη δόση του Duodart είναι ένα καψάκιο (0,5 mg/ 0,4 mg) άπαξ ημερησίως. Όπου ενδείκνυται το Duodart μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει συγχορήγηση δουταστερίδης και υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης σε υπάρχουσα διπλή θεραπευτική αγωγή για να απλοποιήσει την θεραπεία. Όπου ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής από μονοθεραπεία με δουταστερίδη ή υδροχλωρική ταμσουλοσίνη σε Duodart. *Νεφρική δυσλειτουργία* Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης δεν έχει μελετηθεί. Εκτιμάται ότι προσαρμογή της δοσολογίας σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είναι απαραίτητη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). *Ηπατική δυσλειτουργία* Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης δεν έχει μελετηθεί, επομένως χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία η χρήση του Duodart αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). *Παιδιατρικός πληθυσμός* Ο συνδυασμός δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης αντενδείκνυται στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίες κάτω των 18 ετών) (βλέπε παράγραφο 4.3). Τρόπος χορήγησης Για χρήση από στόματος. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδονται οδηγίες να καταπίνουν τα καψάκια ολόκληρα, περίπου 30 λεπτά μετά το ίδιο γεύμα κάθε μέρα. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται ή να ανοίγονται. Η επαφή με τα περιεχόμενα του καψακίου δουταστερίδης που περιέχεται εντός του σκληρού καψακίου μπορεί να οδηγήσει σε ερεθισμό του στοματοφαρυγγικού βλεννογόνου. **4.3 Αντενδείξεις** Η χρήση του Duodart αντενδείκνυται σε: - γυναίκες και παιδιά και εφήβους (βλέπε παράγραφο 4.6). - ασθενείς με υπερευαισθησία στη δουταστερίδη, άλλους αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης στην ταμσουλοσίνη (περιλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος που επάγεται από την ταμσουλοσίνη), στη σόγια, στα φιστίκια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. - ασθενείς με ιστορικό ορθοστατικής υπότασης. - ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Η συνδυασμένη θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους κινδύνου λόγω του δυνητικά αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (περιλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας) και μετά από εξέταση του ενδεχόμενου εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών περιλαμβανομένης της μονοθεραπείας. *Καρδιακή ανεπάρκεια* Σε δύο κλινικές μελέτες, διάρκειας 4 ετών, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (σύνθετος όρος αναφερθέντων συμβάντων, κυρίως καρδιακής ανεπάρκειας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας) ήταν υψηλότερη μεταξύ των ατόμων που ελάμβαναν συνδυασμό δουταστερίδης και ενός ανταγωνιστή των άλφα$_1$ αδρενεργικών υποδοχέων, πρωτίστως ταμσουλοσίνη, από ότι μεταξύ των ατόμων που δεν ελάμβαναν τον συνδυασμό. Σε αυτές τις δύο μελέτες η συχνότητα εμφάνισης της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν χαμηλή (≤1%) και μεταβλητή μεταξύ των μελετών (βλέπε παράγραφο 5.1). *Επιδράσεις στο ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) και ανίχνευση καρκίνου του προστάτη* Πριν από την έναρξη χορήγησης του Duodart, καθώς και σε τακτικά διαστήματα κατά την διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται με δακτυλική εξέταση δια του ορθού και με άλλες εξετάσεις για την ανίχνευση προστατικού καρκίνου ή άλλων καταστάσεων που μπορεί να προκαλούν τα ίδια συμπτώματα με την ΚΥΠ. Τα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον ορό αποτελούν βασικό μέσο για την ανίχνευση προστατικού καρκίνου. Το Duodart προκαλεί μείωση των μέσων επιπέδων PSA ορού κατά 50% περίπου μετά από 6 μήνες θεραπείας. Ασθενείς που λαμβάνουν το Duodart θα πρέπει να έχουν μία νέα βασική τιμή PSA μετά από 6 μήνες θεραπείας με Duodart. Στη συνέχεια συνιστάται ο τακτικός έλεγχος των τιμών PSA. Οποιαδήποτε επιβεβαιωμένη αύξηση από το χαμηλότερο επίπεδο PSA κατά την διάρκεια της αγωγής με Duodart μπορεί να σημαίνει την παρουσία καρκίνου του προστάτη (ιδιαίτερα υψηλής κακοήθειας) ή μη συμμόρφωσης προς τις οδηγίες λήψης του Duodart και θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, ακόμα και αν αυτές οι τιμές είναι εντός του φυσιολογικού εύρους για άνδρες που δεν λαμβάνουν αναστολέα 5α-αναγωγάσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Για την ερμηνεία της τιμής PSA σε ασθενή που λαμβάνει Δουταστερίδη, θα πρέπει να συγκρίνονται προηγούμενες τιμές PSA Η θεραπεία με Duodart δεν παρεμποδίζει τη χρήση του PSA ως εργαλείο για να βοηθήσει στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη μετά την εγκατάσταση νέας βασικής τιμής (βλέπε παράγραφο 5.1). Το ολικό επίπεδο PSA ορού επανέρχεται στην αρχική τιμή εντός 6 μηνών από την διακοπή της θεραπείας. Ο λόγος τιμών μεταξύ ελεύθερου και ολικού PSA δεν επηρεάζεται από το Duodart. Εάν ο γιατρός επιλέξει να χρησιμοποιήσει το ποσοστό του ελεύθερου PSA ως μέσο ανίχνευσης προστατικού καρκίνου, δεν απαιτείται προσαρμογή της τιμής σε ασθενείς που λαμβάνουν το Duodart. *Καρκίνος του προστάτη και όγκοι υψηλού βαθμού κακοήθειας* Τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης (μελέτη REDUCE) σε άνδρες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη αποκάλυψε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του προστάτη Gleason 8-10 στους άνδρες που έλαβαν δουταστερίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η συσχέτιση μεταξύ δουταστερίδης και καρκίνου του προστάτη υψηλού βαθμού κακοήθειας δεν είναι σαφής.. Οι άνδρες που λαμβάνουν Duodart θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά για κίνδυνο καρκίνου του προστάτη περιλαμβανομένου του ελέγχου PSA (βλέπε παράγραφο 5.1). *Νεφρική δυσλειτουργία* Η θεραπεία ασθενών με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 10 ml/min) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή καθώς τέτοιοι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί. *Υπόταση* Ορθοστατική: Όπως με άλλους ανταγωνιστές των άλφα$_1$ αδρενεργικών υποδοχέων, μπορεί να εμφανισθεί μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια θεραπείας με ταμσουλοσίνη, ως αποτέλεσμα της οποίας σπανίως μπορεί να εμφανισθεί συγκοπή. Οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με Duodart πρέπει να προειδοποιούνται να κάθονται όταν εμφανισθούν τα πρώτα συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης (ζάλη, αδυναμία), μέχρι να επιλυθούν τα συμπτώματα. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, ο ασθενής θα πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένος με έναν ανταγωνιστή των άλφα$_1$ αδρενεργικών υποδοχέων πριν από την έναρξη χρήσης των αναστολέων της PDE5. Συμπτωματική: Συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται άλφα-αδρενεργικοί αναστολείς συμπεριλαμβανομένης της ταμσουλοσίνης με αναστολείς PDE5 (π.χ. σιλδεναφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη). Οι ανταγωνιστές των άλφα$_1$ αδρενεργικών υποδοχέων και οι αναστολείς PDE5 είναι αμφότεροι αγγειοδιασταλτικά που μπορεί να μειώσουν την αρτηριακή πίεση. Η ταυτόχρονη χρήση των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων μπορεί δυνητικά να προκαλέσει συμπτωματική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.5). Συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται ανταγωνιστές των άλφα$_1$ αδρενεργικών υποδοχέων συμπεριλαμβανομένης της ταμσουλοσίνης με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (PDE5). Οι ανταγωνιστές των άλφα$_1$ αδρενεργικών υποδοχέων και οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (PDE5) είναι αμφότεροι αγγειοδιασταλτικά που μπορεί να χαμηλώσουν την αρτηριακή πίεση. Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δύο φαρμακευτικών κατηγοριών δυνητικά μπορεί να προκαλέσει συμπτωματική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.5). *Διεγχειρητικό Σύνδρομο της χαλαρής ίριδας* Διεγχειρητικό Σύνδρομο της χαλαρής ίριδας (IFIS) έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια εγχείρησης καταρράκτη σε ορισμένους ασθενείς που ελάμβαναν ή είχαν λάβει στο παρελθόν ταμσουλοσίνη. Το IFIS μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οφθαλμικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της επέμβασης και μετά από αυτή. Η έναρξη επομένως θεραπείας με Duodart σε ασθενείς που έχουν προγραμματίσει εγχείρηση καταρράκτη δεν συνιστάται. Κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής αξιολόγησης, οι γιατροί που θα εγχειρήσουν τον καταρράκτη και οι ομάδες οφθαλμιάτρων θα πρέπει να εξετάσουν με προσοχή εάν οι ασθενείς που έχουν προγραμματισθεί για εγχείρηση καταρράκτη λαμβάνουν ή έχουν λάβει Duodart ώστε να διασφαλίσουν ότι έχουν ληφθεί τα κατάλληλα μέτρα για την αντιμετώπιση της IFIS κατά τη διάρκεια της εγχείρησης. Η διακοπή της ταμσουλοσίνης 1 – 2 εβδομάδες πριν από εγχείρηση καταρράκτη θεωρείται ότι βοηθάει, αλλά το όφελος και η διάρκεια της διακοπής της θεραπείας πριν από εγχείρηση καταρράκτη δεν έχει τεκμηριωθεί. *Καψάκια που παρουσιάζουν διαρροή* Η δουταστερίδη απορροφάται από το δέρμα. Για το λόγο αυτό, οι γυναίκες, τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με καψάκια που παρουσιάζουν διαρροή (βλέπε παράγραφο 4.6). Εάν γίνει επαφή με καψάκιο που παρουσιάζει διαρροή, το δέρμα θα πρέπει να πλένεται αμέσως με σαπούνι και νερό. *Αναστολείς του CYP3A4 και CYP2D6* Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη), ή σε λιγότερο βαθμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. παροξετίνη) μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε ταμσουλοσίνη (βλέπε παράγραφο 4.5). Η υδροχλωρική ταμσουλοσίνη επομένως δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα μέτριο αναστολέα του CYP3A4, έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6, συνδυασμό αναστολέων του CYP3A4 και του CYP2D6 ή σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι ασθενείς μεταβολιστές CYP2D6. *Ηπατική δυσλειτουργία* Το Duodart δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Απαιτείται προσοχή στη περίπτωση χορήγησης του φαρμάκου σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.3 και παράγραφο 5.2). *Έκδοχα* Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει τον χρωματικό παράγοντα Sunset Yellow (E110), που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. *Νεοπλασία μαστού* Έχει αναφερθεί καρκίνος του μαστού σε άνδρες που λαμβάνουν τη δουταστερίδη σε κλινικές δοκιμές (βλέπε παράγραφο 5.1) και κατά την περίοδο της κυκλοφορίας του προϊόντος. Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς τους ώστε να αναφέρουν άμεσα οποιεσδήποτε μεταβολές στον ιστό του μαστού τους όπως οζίδια ή εκροή από τις θηλές. Επί του παρόντος δεν είναι σαφές εάν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους άνδρες και μακροπρόθεσμης χρήσης της δουταστερίδης. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με το Duodart. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν την διαθέσιμη πληροφορία για τα ξεχωριστά συστατικά. *Δουταστερίδη* Για πληροφορίες σχετικά με την μείωση των επιπέδων PSA στον ορό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δουταστερίδη και οδηγίες σχετικά με την ανίχνευση προστατικού καρκίνου, βλέπε 4.4. *Επίδραση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης* Η δουταστερίδη αποβάλλεται κυρίως με μεταβολισμό. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι ο μεταβολισμός αυτός καταλύεται από το CYP3A4 και CYP3A5. Δεν έχουν διεξαχθεί επισήμως μελέτες αλληλεπιδράσεων με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4. Πάντως σε μία φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, οι συγκεντρώσεις της δουταστερίδης στον ορό ήταν κατά μέσο όρο 1.6 έως 1.8 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, σε ένα μικρό αριθμό ασθενών που αντιμετωπίσθηκαν ταυτόχρονα με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη (μέτριους αναστολείς του CYP3A4 και αναστολείς της P-glycoprotein) από ότι σε άλλους ασθενείς. Συνδυασμός για μεγάλο χρονικό διάστημα της δουταστερίδης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 (π.χ. ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη χορηγούμενη από το στόμα) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δουταστερίδης στον ορό. Επί πλέον αναστολή της 5-α αναγωγάσης λόγω αυξημένης έκθεσης στη δουταστερίδη δεν είναι πιθανή. Πάντως μείωση στη συχνότητα λήψης της δουταστερίδης μπορεί να εξετασθεί εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να σημειωθεί ότι στη περίπτωση αναστολής του ενζύμου ο μεγάλος χρόνος ημιζωής μπορεί να παραταθεί περαιτέρω και μπορεί να χρειασθούν περισσότερο από 6 μήνες συγχορήγησης πριν επιτευχθεί νέα κατάσταση ισορροπίας. Χορήγηση 12 g cholestyramine μία ώρα μετά την χορήγηση μίας δόσης 5 mg δουταστερίδης δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης. *Επίδραση της δουταστερίδης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων* Σε μία μικρή μελέτη (n=24) διάρκειας δύο εβδομάδων σε υγιείς άνδρες, δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της δουταστερίδης (0,5 mg ημερησίως) και ταμσουλοσίνης ή τεραζοσίνης. Σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρχε επίσης ένδειξη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης. Η δουταστερίδη δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης ή διγοξίνης. Αυτό δείχνει ότι η δουταστερίδη δεν αναστέλλει/ επάγει το CYP2C9 ή τον μεταφορέα P- glycoprotein. Μελέτες αλληλεπιδράσεων *in vitro* δείχνουν ότι η δουταστερίδη δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP3A4. *Ταμσουλοσίνη* Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης με φάρμακα που μπορούν να μειώσουν την αρτηριακή πίεση, περιλαμβανομένων των αναισθητικών παραγόντων, των αναστολέων PDE5 και άλλων ανταγωνιστών των άλφα$_1$ αδρενεργικών υποδοχέων, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη υποτασική δράση. Η δουταστερίδη- ταμσουλοσίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους ανταγωνιστές των άλφα$_1$ αδρενεργικών υποδοχέων. Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και κετοκοναζόλης (ενός ισχυρού αναστολέα CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση της Cmax και AUC της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης κατά ένα συντελεστή 2,2 και 2,8 αντίστοιχα. Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και παροξετίνης (ενός ισχυρού αναστολέα CYP2D6) οδήγησε σε αύξηση της Cmax και AUC της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης κατά ένα συντελεστή 1,3 και 1,6 αντίστοιχα. Παρόμοια αύξηση ως προς την έκθεση αναμένεται για ασθενείς μεταβολιστές του CYP2D6 συγκριτικά με ισχυρούς μεταβολιστές, όταν συγχορηγούνται με ένα ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Τα αποτελέσματα της συγχορήγησης αναστολέων CYP3A4 και CYP2D6 με υδροχλωρική ταμσουλοσίνη δεν έχουν αξιολογηθεί κλινικά, ωστόσο υπάρχει πιθανότητα για σημαντική αύξηση στην έκθεση σε ταμσουλοσίνη (βλέπε παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης (0,4 mg) και σιμετιδίνης (400 mg κάθε έξι ώρες για έξι ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της κάθαρσης (26%) και αύξηση της AUC (44%) της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Χρειάζεται προσοχή όταν η δουταστερίδη- ταμσουλοσίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σιμετιδίνη. Δεν έχει διεξαχθεί συγκεκριμένη μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης μεταξύ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και βαρφαρίνης. Αποτελέσματα από περιορισμένες *in vitro* και *in vivo* μελέτες δεν παρέχουν πειστικές αποδείξεις. Η δικλοφαινάκη και η βαρφαρίνη, ωστόσο, ενδέχεται να αυξήσουν τον ρυθμό αποβολής της ταμσουλοσίνης. Χρειάζεται προσοχή με την ταυτόχρονη χορήγηση βαρφαρίνης με υδροχλωρική ταμσουλοσίνη. Δεν έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις όταν η υδροχλωρική ταμσουλοσίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με είτε ατενολόλη, εναλαπρίλη, νιφεδιπίνη ή θεοφυλλίνη. Η συγχορήγηση φουροσεμίδης ρίχνει τα επίπεδα ταμσουλοσίνης στο πλάσμα, αλλά καθώς τα επίπεδα παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, η δοσολογία δεν χρειάζεται να ρυθμιστεί. In vitro ούτε η διαζεπάμη ούτε η προπρανολόλη, τριχλωρομεθειαζίδη, χλωρμαδινόνη, αμιτριπτιλίνη, δικλοφενάκη, γκλιμπενκλαμίδη και η σιμβαστατίνη μεταβάλουν το ελεύθερο κλάσμα της ταμσουλοσίνης στο ανθρώπινο πλάσμα. Ούτε η ταμσουλοσίνη μεταβάλει τα ελεύθερα κλάσματα της διαζεπάμης, προπρανολόλης, τριχλωρομεθειαζίδης και της χλωρμαδινόνης. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Η χρήση του Duodart στις γυναίκες αντενδείκνυται. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την διερεύνηση της επίδρασης του Duodart στην εγκυμοσύνη, τον θηλασμό και την γονιμότητα. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν την διαθέσιμη πληροφορία από μελέτες με τα ξεχωριστά συστατικά (βλέπε παράγραφο 5.3). Εγκυμοσύνη Όπως και άλλοι αναστολείς της 5α αναγωγάσης η δουταστερίδη αναστέλλει την μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη, και ενδέχεται εάν χορηγηθεί σε γυναίκα που εγκυμονεί άρρεν έμβρυο, να εμποδίσει την φυσιολογική ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων του εμβρύου (βλέπε παράγραφο 4.4). Μικρά ποσά δουταστερίδης έχουν ανιχνευθεί στο σπέρμα σε άτομα που έλαβαν δουταστερίδη. Δεν είναι γνωστό ένα άρρεν έμβρυο να επηρεασθεί αρνητικά εάν η μητέρα του εκτεθεί σε σπέρμα ασθενούς ο οποίος λαμβάνει δουταστερίδη (ο κίνδυνος του οποίου είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια των πρώτων 16 εβδομάδων της κύησης). Όπως με όλους τους αναστολείς της 5α αναγωγάσης, όταν η σύντροφος του ασθενή είναι, ή μπορεί να μείνει έγκυος, συνιστάται όπως ο ασθενής αποφεύγει έκθεση της συντρόφου του στο σπέρμα με τη χρήση προφυλακτικού. Η χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης σε θηλυκούς έγκυους αρουραίους και κονίκλους δεν έδειξε κίνδυνο για το έμβρυο. Για πληροφορίες σε προκλινικά δεδομένα βλέπε παράγραφο 5.3. Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν η δουταστερίδη ή η ταμσουλοσίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Γονιμότητα Η δουταστερίδη έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει τα χαρακτηριστικά του σπέρματος (μείωση του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων, του όγκου του σπέρματος και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων) σε υγιείς άνδρες (βλέπε παράγραφο 5.1). Η πιθανότητα μειωμένης ανδρικής γονιμότητας δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η επίδραση της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης στον αριθμό των σπερματοζωαρίων ή στη λειτουργία των σπερματοζωαρίων δεν έχει αξιολογηθεί. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν έχουν γίνει μελέτες για τις δράσεις του Duodart στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανή εμφάνιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με ορθοστατική υπόταση όπως ζάλη, όταν λαμβάνουν το Duodart. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Τα δεδομένα που παρουσιάζονται σχετίζονται με τη συγχορήγηση δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης από την ανάλυση στοιχείων 4 ετών της μελέτης CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin), μία σύγκριση δουταστερίδης 0,5mg και ταμσουλοσίνης 0,4mg μία φορά την ημέρα για τέσσερα έτη, ως συγχορήγηση ή ως μονοθεραπεία. Έχει αποδειχθεί βιοισοδυναμία Duodart με συγχορήγηση δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Παρατίθεται επίσης πληροφορία για το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών των ξεχωριστών συστατικών (δουταστερίδη και ταμσουλοσίνη). Να σημειωθεί ότι όχι όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τα επιμέρους συστατικά έχουν αναφερθεί με το Duodart και αυτές συμπεριλαμβάνονται για πληροφορία του συνταγογράφου. Δεδομένα από την 4ετή Μελέτη CombAT έχουν δείξει ότι η συχνότητα εμφάνισης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας σχετιζόμενης με το φάρμακο κατά την κρίση του ερευνητή, κατά τη διάρκεια του πρώτου, δεύτερου, τρίτου και τέταρτου έτους θεραπείας αντίστοιχα ήταν 22%, 6%, 4% και 2% για την θεραπεία συνδυασμού δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης, 15%, 6%, 3% και 2% για την μονοθεραπεία με δουταστερίδη και 13%, 5%, 2% και 2% για την μονοθεραπεία με ταμσουλοσίνη. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού στο πρώτο έτος θεραπείας, οφειλόταν στην υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του αναπαραγωγικού συστήματος, συγκεκριμένα των διαταραχών εκσπερμάτισης που παρατηρήθηκε σε αυτή την ομάδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο κατά την κρίση του ερευνητή έχουν αναφερθεί με συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση του 1% κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας στην Μελέτη CombAT. Οι κλινικές μελέτες μονοθεραπείας σε ΚΥΠ και η μελέτη REDUCE φαίνονται στον παρακάτω πίνακα. Επιπροσθέτως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την ταμσουλοσίνη παρακάτω βασίζονται σε πληροφορίες που είναι διαθέσιμες δημοσίως στο κοινό. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται όταν χρησιμοποιείται συνδυασμένη θεραπεία. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αναγνωρίσθηκε από κλινικές δοκιμές: Συχνές; >1/100 έως <1/10, Όχι συχνές >1/1000 έως 1/100, Σπάνιες; >1/10,000 έως <1/1000, Πολύ σπάνιες; <1/10,000. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Δουταστερίδη+ ταμσουλοσίνη[α]	Δουταστερίδη	Ταμσουλοσίνη[γ]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συγκοπή	-	-	Σπάνια
	Ζάλη	Συχνή	-	Συχνή
	Κεφαλαλγία	-	-	Όχι συχνή
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακή ανεπάρκεια (Σύνθετος όρος[1])	Όχι συχνή	Όχι συχνή[δ]	-
	Αίσθημα παλμών	-	-	Όχι συχνή
Αγγειακές διαταραχές	Ορθοστατική υπόταση	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Ρινίτιδα	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα	-	-	Όχι συχνή
	Διάρροια	-	-	Όχι συχνή
	Ναυτία	-	-	Όχι συχνή
	Έμετος	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αγγειοοίδημα	-	-	Σπάνια
	Σύνδρομο Stevens-Johnson	-	-	Πολύ σπάνια
	Κνίδωση	-	-	Όχι συχνή
	Εξάνθημα	-	-	Όχι συχνή
	Κνησμός	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πριαπισμός	-	-	Πολύ σπάνια
	Στυτική δυσλειτουργία[3]	Συχνή	Συχνή[β]	-
	Επηρεασμένη (μειωμένη) libido[3]	Συχνή	Συχνή[β]	-
	Διαταραχές εκσπερματισης[3]	Συχνή	Συχνή[β]	Συχνή
	Διαταραχές του μαστού[2]	Συχνή	Συχνή[β]	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	-	-	Όχι συχνή

α. Δουταστερίδη + ταμσουλοσίνη από τη μελέτη CombAT –η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται με την πάροδο του χρόνου θεραπείας από το έτος 1 έως το έτος 4. β. Δουταστερίδη; από κλινικές μελέτες μονοθεραπείας της ΚΥΠ. γ. Ταμσουλοσίνη; από το Βασικό προφίλ ασφαλείας της ταμσουλοσίνης στην ΕΕ. δ. Μελέτη REDUCE (βλέπε παράγραφο 5.1). [1]. Ο σύνθετος όρος καρδιακή ανεπάρκεια αποτελείται από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ, οξεία ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, οξεία ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, κοιλιακή ανεπάρκεια, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια. [2]. Περιλαμβάνει ευαισθησία του μαστού και μεγέθυνση του μαστού.[3]. Αυτές οι σεξουαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη θεραπεία με δουταστερίδη (περιλαμβανομένης της μονοθεραπείας και του συνδυασμού με ταμσουλοσίνη). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επιμείνουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο ρόλος της δουταστερίδης σε αυτήν την επιμονή δεν είναι γνωστός. ΑΛΛΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ Η μελέτη REDUCE αποκάλυψε μία υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη Gleason 8-10 στους άνδρες που έλαβαν δουταστερίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).). Δεν έχει τεκμηριωθεί εάν η δράση της δουταστερίδης να μειώσει τον όγκο του προστάτη, ή παράγοντες σχετιζόμενοι με την μελέτη, επηρέασαν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης. Το παρακάτω έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και χρήση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος: καρκίνος του μαστού σε άνδρες (βλέπε παράγραφο 4.4). Στοιχεία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παγκοσμίως αναγνωρίστηκαν από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία; επομένως η πραγματική τους συχνότητα είναι άγνωστη. *Δουταστερίδη* Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Μη γνωστές: Αλλεργικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένου του εξανθήματος, κνησμού, κνίδωσης, τοπικού οιδήματος και αγγειοοιδήματος Ψυχιατρικές διαταραχές Μη γνωστές: Κατάθλιψη **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Όχι συχνές: Αλωπεκία (κυρίως απώλεια σωματικού τριχώματος), υπερτρίχωση Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές μαστού Μη γνωστές: Πόνος των όρχεων και οίδημα των όρχεων *Ταμσουλοσίνη* **Κατά τη διάρκεια επιτήρησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφορές του Διεγχειρητικού Συνδρόμου της χαλαρής ίριδας (IFIS) κατά τη διάρκεια εγχείρισης καταρράκτη έχουν συσχετισθεί με ανταγωνιστές των άλφα$_1$ αδρενεργικών υποδοχέων, περιλαμβανομένης της ταμσουλοσίνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Επιπροσθέτως, κολπική μαρμαρυγή, αρρυθμία, ταχυκαρδία, δύσπνοια, επίσταξη, θαμπή όραση, οπτική έκπτωση, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, διαταραχές εκσπερμάτισης, παλίνδρομη εκσπερμάτιση, αποτυχία εκσπερμάτισης και ξηροστομία έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση ταμσουλοσίνης. Η συχνότητα των συμβάντων και ο ρόλος της ταμσουλοσίνης ως προς την αιτιολογική συσχέτιση δεν μπορεί να προσδιορισθεί με ασφάλεια. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr). **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με Duodart. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν τη διαθέσιμη πληροφορία για τα επιμέρους συστατικά. *Δουταστερίδη* Σε μελέτες της δουταστερίδης επί εθελοντών, χορηγήθηκε δουταστερίδη σε μία ημερήσια δόση έως 40 mg (80πλάσια της θεραπευτικής) επί 7 ημέρες, χωρίς ουσιώδη προβλήματα ασφάλειας. Σε κλινικές μελέτες, χορηγήθηκαν δόσεις 5 mg ημερησίως επί 6 μήνες χωρίς επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που παρατηρήθηκαν με την θεραπευτική δόση του 0,5 mg. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την δουταστερίδη, επομένως, σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας θα πρέπει να χορηγούνται τα ενδεδειγμένα συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. *Ταμσουλοσίνη* Έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας με 5 mg υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Παρατηρήθηκε οξεία υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση 70 mm Hg), έμετος και διάρροια, τα οποία αντιμετωπίσθηκαν με αποκατάσταση υγρών και ο ασθενής μπόρεσε να εξέλθει του νοσοκομείου την ίδια ημέρα. Σε περίπτωση οξείας υπότασης που εμφανίζεται μετά από υπερδοσολογία θα πρέπει να προσφέρεται καρδιολογική υποστήριξη. Η αρτηριακή πίεση μπορεί να αποκατασταθεί και οι σφίξεις να επανέλθουν στο φυσιολογικό ρυθμό ξαπλώνοντας τον ασθενή. Εάν αυτό δεν βοηθά τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν παράγοντες που αυξάνουν τον όγκο του αίματος και εάν είναι απαραίτητο, αγγειοσυσταλτικά φάρμακα. Θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και να εφαρμόζονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να βοηθήσει καθώς η ταμσουλοσίνη συνδέεται πολύ έντονα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μπορεί να ληφθούν μέτρα για να εμποδίσουν την απορρόφηση, όπως είναι η πρόκληση εμέτου. Όταν πρόκειται για μεγάλες ποσότητες, μπορεί να εφαρμοστεί πλύση στομάχου και ενεργός άνθρακας και να χορηγηθεί ένα ωσμωτικό υπακτικό, όπως το θειικό νάτριο. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** GlaxoSmithKline α.ε.β.ε. Λεωφ. Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Τηλ. 210 6882100 **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 286320102. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 13-7-2016 Λ.Τ. : 27,23 € % επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 75% Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του εντύπου/καταχώρησης. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρία για επιβεβαίωση πλήρως ενημερωμένων δεδομένων. Για περισσότερες πληροφορίες ή/και αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών απευθυνθείτε στην εταιρία στο τηλέφωνο 210 6882100.

Στη Στυτική Δυσλειτουργία[1]

Spedra®

avanafil

Spedra: Κάθε δισκίο περιέχει
50 ή 100 ή 200 mg αβαναφίλης[1]

ταχεία έναρξη δράσης και παρατεταμένη αποτελεσματικότητα[2,3]

Ανατρέξτε στο παρόν έντυπο για την Συνοπτική Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

1. SmPC Spedra®, March 2016
2. Goldstein I et al. J Sex Med 2012; 9 (4): 1122-1133.
3. Belkoff LH et al. Int J Clin Pract 2013; 67 (4): 333-341.

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg η οποία λαμβάνεται ανάλογα με τις ανάγκες περίπου 15 με 30 λεπτά πριν από τη σεξουαλική δραστηριότητα.
Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 200 mg το μέγιστο ή να μειωθεί σε 50 mg ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα σε κάθε ασθενή[1].

Licensed by Vivus Inc. and Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Menarini Hellas
Αν. Δαμβέργη 7, 10445 Αθήνα
Τηλ.: 210-83.16.111-13, Fax: 210-83.17.343, E-mail: menarini@otenet.gr

GRE-SPE-03-07/2016 (ADV)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Spedra 50 mg δισκία. Spedra 100 mg δισκία. Spedra 200 mg δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Spedra 50mg: Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg αβαναφίλης. Spedra 100 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg αβαναφίλης. Spedra 200 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg αβαναφίλης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Spedra 50mg δισκία. Ωοειδή δισκία ανοιχτού κίτρινου χρώματος που φέρουν την ένδειξη "50" στη μία πλευρά. Spedra 100 mg: δισκία. Ωοειδή δισκία ανοιχτού κίτρινου χρώματος που φέρουν την ένδειξη "100" στη μία πλευρά. Spedra 200 mg: Δισκία. Ωοειδή δισκία ανοιχτού κίτρινου χρώματος που φέρουν την ένδειξη "200" στη μία πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ενήλικες άνδρες. Για να είναι αποτελεσματικό το Spedra είναι απαραίτητη η σεξουαλική διέγερση. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Δοσολογία Χρήση σε ενήλικες άνδρες Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg, η οποία λαμβάνεται ανάλογα με τις ανάγκες περίπου 15 με 30 λεπτά πριν από τη σεξουαλική δραστηριότητα (βλέπε Παράγραφο 5.1). Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 200 mg το μέγιστο ή να μειωθεί σε 50 mg, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα που παρατηρείται σε κάθε ασθενή. Η μέγιστη συνιστώμενη συχνότητα χορήγησης είναι μία φορά την ημέρα. Για την απόκριση στη θεραπεία απαιτείται σεξουαλική διέγερση. Ειδικοί πληθυσμοί Ηλικιωμένοι άνδρες (≥65 ετών) Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τα διαθέσιμα δεδομένα για ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 70 ετών ή μεγαλύτερους είναι περιορισμένα. Νεφρική δυσλειτουργία Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 mL/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Το Spedra αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥30 mL/min αλλά <80 mL/min) οι οποίοι μετείχαν σε μελέτες φάσης 3 κατέδειξαν μειωμένη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ηπατική δυσλειτουργία Το Spedra αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh στάδιο C) (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh στάδιο A ή B) πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με την ελάχιστη αποτελεσματική δόση και να προσαρμόζουν τη δόση που λαμβάνουν ανάλογα με την ανεκτικότητά τους σε αυτήν. Χρήση σε άνδρες με διαβήτη Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με διαβήτη. Παιδιατρικός πληθυσμός Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Spedra στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της στυτικής δυσλειτουργίας. Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα Συγχορήγηση με αποκλειστές CYP3A4 Αντενδείκνυται η συγχορήγηση αβαναφίλης και ισχυρών αποκλειστών CYP3A4 (όπου περιλαμβάνονται κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, σακουιναβίρη και τελιθρομυκίνη) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5). Για τους ασθενείς που λαμβάνουν συντρέχουσα θεραπεία με μέτριους αποκλειστές του CYP3A4 (όπου περιλαμβάνονται ερυθρομυκίνη, αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, φοσαμπρεναβίρη και βεραπαμίλη), η μέγιστη συνιστώμενη δόση αβαναφίλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100 mg, ενώ μεταξύ των δόσεων πρέπει να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον 48 ωρών (βλ. παράγραφο 4.5). Τρόπος χορήγησης Για χορήγηση από το στόμα. Όταν το Spedra λαμβάνεται με τροφή, η έναρξη της δράσης του μπορεί να καθυστερήσει σε σχέση με τη λήψη του υπό καθεστώς νηστείας (βλ. παράγραφο 5.2). **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούν οποιασδήποτε μορφής οργανικό νιτρικό ή δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως νιτρώδες αμυλεστέρες αμυλίου) (βλ. παράγραφο 4.5). Αντενδείκνυται η συγχορήγηση αποκλειστών της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5), συμπεριλαμβανομένης της αβαναφίλης, με διεγέρτες της γουανυλικής κυκλάσης, όπως η ριοσιγουάτη καθώς μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.5). Πριν από τη συνταγογράφηση του Spedra, οι γιατροί πρέπει να εξετάζουν τον δυνητικό καρδιακό κίνδυνο που ενέχει η σεξουαλική δραστηριότητα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Η χρήση της αβαναφίλης αντενδείκνυται σε: - ασθενείς που υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή εμφάνισαν απειλητική για τη ζωή τους αρρυθμία κατά τους 6 τελευταίους μήνες - ασθενείς με υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg) ή υπέρταση (αρτηριακή πίεση > 170/100 mmHg) σε κατάσταση ηρεμίας – ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, στηθάγχη επερχόμενη στη διάρκεια της σεξουαλικής συνουσίας, ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι ταξινομούνται στην κατηγορία 2 ή και μεγαλύτερη κατά New York Heart Association. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C). Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min). Ασθενείς με απώλεια όρασης στον έναν οφθαλμό λόγω μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION), ανεξαρτήτως του εάν το εν λόγω επεισόδιο σχετίζεται ή όχι με προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή PDE5 (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς με γνωστές κληρονομικές διαταραχές εκφύλισης του αμφιβληστροειδούς. Ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αποκλειστές CYP3A4 (όπου περιλαμβάνονται κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, σακουιναβίρη και τελιθρομυκίνη) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Πριν από την εξέταση του ενδεχομένου χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να λαμβάνεται το ιατρικό ιστορικό και να ελέγχεται η φυσική κατάσταση του ασθενή για να διαγνωστεί η στυτική δυσλειτουργία και να καθοριστούν τα πιθανά υποκείμενα αίτια. Καρδιαγγειακή κατάσταση Ο γιατρός πρέπει να αξιολογήσει την καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενή πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας για τη στυτική δυσλειτουργία, εφόσον υπάρχει κάποιος πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σχετιζόμενων με τη σεξουαλική δραστηριότητα (βλ. παράγραφο 4.3). Η αβαναφίλη έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες που προκαλούν ήπια και παροδική μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5) και, για τον λόγο αυτό, ενισχύει την υποτασική επίδραση των νιτρικών (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς με απόφραξη του χώρου εξώθησης αριστερής κοιλίας, π.χ. στένωση αορτής και ιδιοπαθή υπερτροφική υποαορτική στένωση, ενδέχεται να παρουσιάζουν ευαισθησία στη δράση των αγγειοδιασταλτικών, περιλαμβανομένων των αποκλειστών PDE5. Πριαπισμός Οι ασθενείς που εμφανίζουν στύση η οποία διαρκεί για 4 ώρες ή και περισσότερο (πριαπισμός) πρέπει να αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια. Εάν ο πριαπισμός δεν αντιμετωπιστεί άμεσα, ενδέχεται να προκληθεί βλάβη στον ιστό του πέους και μόνιμη απώλεια της σεξουαλικής ικανότητας. Η αβαναφίλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανατομική παραμόρφωση του πέους (όπως γωνίωση, ίνωση των σηραγγωδών σωμάτων ή νόσο του Peyronie), ή σε ασθενείς με παθήσεις οι οποίες ενδέχεται να αποτελούν παράγοντα προδιάθεσης για πριαπισμό (όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία, πολλαπλό μυέλωμα ή λευχαιμία). Προβλήματα όρασης Με τη λήψη άλλων αποκλειστών PDE5 έχουν αναφερθεί βλάβες στην όραση και περιστατικά μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION). Σε περίπτωση που οι ασθενείς παρατηρήσουν αιφνίδια αλλαγή στην όραση, θα πρέπει να ενημερώνονται ότι οφείλουν να διακόπτουν τη λήψη Spedra και να απευθύνονται άμεσα σε γιατρό (βλ. παράγραφο 4.3). Επίδραση στην αιμορραγία Μελέτες in vitro σε ανθρώπινα αιμοπετάλια καταδεικνύουν ότι οι αποκλειστές PDE5 δεν έχουν από μόνοι τους επίδραση στη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων. Ωστόσο, σε υπερθεραπευτικές δόσεις, ενισχύουν την αντισυσσωματική δράση του νιτροπρωσσικού νατρίου, δότη μονοξειδίου του αζώτου. Στους ανθρώπους, οι αποκλειστές PDE5 ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη διάρκεια αιμορραγίας. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια της χορήγησης αβαναφίλης σε ασθενείς με διαταραχές αιμορραγίας ή ενεργό πεπτικό έλκος. Ως εκ τούτου, η αβαναφίλη πρέπει να χορηγείται στους εν λόγω ασθενείς μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου. Μείωση ή αιφνική απώλεια της ακοής Σε περίπτωση αιφνίδιας μείωσης ή απώλειας της ακοής, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να διακόπτουν τη λήψη αποκλειστών PDE5, συμπεριλαμβανομένης της αβαναφίλης, και να αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια. Τέτοια περιστατικά, τα οποία ενδέχεται να συνοδεύονται από εμβοές και ζάλη, έχουν αναφερθεί και σχετίζονται χρονικά με τη λήψη αποκλειστών PDE5. Δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί το εάν τα εν λόγω συμβάματα σχετίζονται άμεσα με τη χρήση αποκλειστών PDE5 ή με άλλους παράγοντες. Συντρέχουσα χρήση άλφα αποκλειστών Η συντρέχουσα χρήση άλφα αποκλειστών και αβαναφίλης ενδέχεται να προκαλέσει σε ορισμένους ασθενείς συμπτωματική υπόταση λόγω πρόσθετων αγγειοδιασταλτικών επιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.5). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Οι ασθενείς πρέπει να είναι σταθεροί σε θεραπεία με άλφα αποκλειστές πριν από την έναρξη της θεραπείας με Spedra. Οι ασθενείς που επιδεικνύουν αιμοδυναμική αστάθεια στη μονοθεραπεία με άλφα αποκλειστές διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής υπότασης με τη συντρέχουσα χορήγηση αβαναφίλης. Στους ασθενείς που είναι σταθεροί στη θεραπεία με άλφα αποκλειστές, η χορήγηση αβαναφίλης πρέπει να ξεκινάει με τη μικρότερη δόση των 50 mg. Στους ασθενείς που λαμβάνουν ήδη βελτιστοποιημένη δόση Spedra, η θεραπεία με άλφα αποκλειστές πρέπει να ξεκινάει με τη χορήγηση της μικρότερης δόσης. Η σταδιακή αύξηση της δόσης των άλφα αποκλειστών ενδέχεται να σχετίζεται με περαιτέρω μείωση της πίεσης αίματος κατά την ταυτόχρονη λήψη αβαναφίλης. Η ασφάλεια της συνδυασμένης χρήσης αβαναφίλης και άλφα αποκλειστών ενδέχεται να επηρεάζεται από άλλες μεταβλητές, περιλαμβανομένης της ενδαγγειακής υπογκαιμίας και άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Συντρέχουσα χρήση με αποκλειστές CYP3A4 Η συγχορήγηση αβαναφίλης και ισχυρών αποκλειστών CYP3A4, όπως η κετοκοναζόλη ή η ριτοναβίρη αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5). Συντρέχουσα χρήση με άλλες θεραπείες για τη στυτική δυσλειτουργία Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα θεραπευτικών συνδυασμών του Spedra και άλλων αποκλειστών PDE5 ή άλλων θεραπειών για τη στυτική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν πρέπει να λαμβάνουν Spedra σε συνδυασμό με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Συντρέχουσα κατανάλωση οινοπνεύματος Η κατανάλωση οινοπνεύματος σε συνδυασμό με τη λήψη αβαναφίλης μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα συμπτωματικής υπότασης (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η συντρέχουσα χρήση αβαναφίλης και κατανάλωση οινοπνεύματος ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα υπότασης, ζάλης ή συγκοπής. Οι γιατροί οφείλουν επίσης να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με το τι πρέπει να κάνουν σε περίπτωση που εμφανίσουν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης. Πληθυσμοί που δεν αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης Η αβαναφίλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία οφειλόμενη σε τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης ή σε άλλες νευρολογικές διαταραχές, ούτε σε υποκείμενα με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Πιθανότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης με την αβαναφίλη Νιτρικά Η αβαναφίλη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τις υποτασικές επιδράσεις των νιτρικών σε υγιή υποκείμενα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στις συνδυασμένες επιδράσεις των νιτρικών και της αβαναφίλης στην οδό μονοξειδίου του αζώτου/κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP). Συνεπώς, η χορήγηση αβαναφίλης αντενδείκνυται σε ασθενείς που χρησιμοποιούν οποιασδήποτε μορφής οργανικό νιτρικό ή δοτών μονοξειδίου του αζώτου (όπως νιτρώδες αμύλιο). Σε περίπτωση που η χορήγηση νιτρικών κρίνεται ιατρικώς αναγκαία λόγω απειλητικής για τη ζωή κατάστασης σε ασθενή που έχει λάβει αβαναφίλη κατά τις 12 προηγούμενες ώρες, η πιθανότητα σημαντικής και δυνητικά επικίνδυνης πτώσης της αρτηριακής πίεσης είναι αυξημένη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα νιτρικά πρέπει να χορηγούνται μόνο υπό στενή ιατρική επίβλεψη με κατάλληλη αιμοδυναμική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.3). Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη συστημική αρτηριακή πίεση Όπως όλα τα αγγειοδιασταλτικά, η αβαναφίλη ενδέχεται να μειώσει τη συστημική αρτηριακή πίεση. Εάν το Spedra χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο φαρμακευτικό προϊόν που μειώνει τη συστημική αρτηριακή πίεση, οι πρόσθετες επιδράσεις ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτωματική υπόταση (π.χ. ζάλη, τάση λιποθυμίας, συγκοπή ή σχεδόν συγκοπή). Στις κλινικές δοκιμές φάσης III δεν αναφέρθηκαν συμβάματα υπότασης, παρατηρήθηκαν όμως περιστασιακά επεισόδια ζάλης (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές δοκιμές φάσης II αναφέρθηκε ένα επεισόδιο συγκοπής με το εικονικό φάρμακο και ένα με τη χορήγηση 100 mg αβαναφίλης. Οι ασθενείς με απόφραξη του χώρου εξώθησης αριστερής κοιλίας (π.χ. στένωση αορτής, ιδιοπαθή υπερτροφική υποαορτική στένωση), καθώς και όσοι αντιμετωπίζουν σημαντικό πρόβλημα στον αυτόνομο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στη δράση των αγγειοδιασταλτικών, συμπεριλαμβανομένης της αβαναφίλης. Άλφα αποκλειστές Οι αιμοδυναμικές αλληλεπιδράσεις με τη δοξαζοσίνη και τη ταμσουλοσίνη μελετήθηκαν σε υγιή υποκείμενα σε μια διασταυρούμενη δοκιμή δύο περιόδων. Στους ασθενείς που έλαβαν σταθερή θεραπεία με δοξαζοσίνη, η μέση μέγιστη μείωση, μετά την αφαίρεση των οφειλόμενων στο εικονικό φάρμακο επιδράσεων, της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε όρθια και ύπτια θέση ήταν 2,5 mmHg και 6,0 mmHg αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση αβαναφίλης. Συνολικά, μετά τη χορήγηση δόσεων αβαναφίλης 7 από τα 24 υποκείμενα εμφάνισαν τιμές ή μειώσεις από τις αρχικές τιμές, οι οποίες θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν κλινικά σημαντικές (βλ. παράγραφο 4.4). Στους ασθενείς που έλαβαν σταθερή θεραπεία με ταμσουλοσίνη, η μέση μέγιστη μείωση, μετά την αφαίρεση των οφειλόμενων στο εικονικό φάρμακο επιδράσεων, της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε όρθια και ύπτια θέση ήταν 3,6 mmHg και 3,1 mmHg αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση αβαναφίλης, ενώ 5 από τα 24 υποκείμενα εμφάνισαν τιμές ή μειώσεις από τις αρχικές τιμές μετά τη χορήγηση δόσεων αβαναφίλης οι οποίες θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν κλινικά σημαντικές (βλ. παράγραφο 4.4). Σε καμία κοόρτη υποκειμένων δεν υπήρξαν αναφορές συμβαμάτων συγκοπής ή άλλων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που να σχετίζονται με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Αντιυπερτασικά εκτός των άλφα αποκλειστών Διενεργήθηκε μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της αβαναφίλης στην ενίσχυση της μείωσης της αρτηριακής πίεσης που επιφέρουν επιλεγμένα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα (αμλοδιπίνη και εναλαπρίλη). Τα αποτελέσματα κατέδειξαν μέση μέγιστη μείωση στην αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση κατά 2/3 mmHg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την εναλαπρίλη και 1/-1 mmHg με την αμλοδιπίνη και συγχορήγηση αβαναφίλης. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέγιστη μείωση από τις αρχικές τιμές της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση με τη χορήγηση μονοθεραπείας εναλαπρίλης ή αβαναφίλης, η οποία 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης αβαναφίλης επανήλθε στις αρχικές τιμές. Σε αμφότερες τις κοόρτες ένα υποκείμενο εμφάνισε μείωση της αρτηριακής πίεσης χωρίς συμπτώματα υπότασης, η οποία 1 ώρα μετά την εμφάνισή της επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα. Η αβαναφίλη δεν είχε καμία επίδραση στα φαρμακοκινητικά δεδομένα της αμλοδιπίνης, η αμλοδιπίνη όμως επέφερε αύξηση της μέγιστης και συνολικής έκθεσης στην αβαναφίλη κατά 28% και 60% αντίστοιχα. Οινόπνευμα Η κατανάλωση οινοπνεύματος σε συνδυασμό με τη λήψη αβαναφίλης μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα συμπτωματικής υπότασης. Σε μια διασταυρούμενη μελέτη εφάπαξ δόσης για την αξιολόγηση υγιών υποκειμένων, η μέση μέγιστη μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μετά τη χορήγηση αβαναφίλης σε συνδυασμό με κατανάλωση οινοπνεύματος, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο αβαναφίλης (3,2 mmHg) ή μόνο οινοπνεύματος (5,0 mmHg) (βλ. παράγραφο 4.4). Άλλες θεραπείες για τη στυτική δυσλειτουργία Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αβαναφίλης και άλλων αποκλειστών PDE5 ή άλλων θεραπειών για τη στυτική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.4). Επιδράσεις άλλων ουσιών στην αβαναφίλη Η αβαναφίλη αποτελεί υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4 και μεταβολίζεται κυρίως από αυτό. Οι μελέτες έχουν καταδείξει ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A4 μπορούν να αυξήσουν την έκθεση στην αβαναφίλη (βλ. παράγραφο 4.2). Αποκλειστές του CYP3A4 Η κετοκοναζόλη (400 mg την ημέρα), ένας εκλεκτικός και εξαιρετικά ισχυρός αποκλειστής του CYP3A4, αύξησε κατά τρεις και δεκατέσσερις φορές αντίστοιχα τη C_{max} και την έκθεση (AUC) μίας δόσης αβαναφίλης των 50 mg και παρέτεινε την ημιζωή της αβαναφίλης σε περίπου 9 ώρες. Η ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα), ένας εξαιρετικά ισχυρός αποκλειστής του CYP3A4, ο οποίος αναστέλλει επίσης το CYP2C9, αύξησε κατά δύο και δεκατρείς φορές περίπου τη C_{max} και την AUC μίας δόσης αβαναφίλης των 50 mg και παρέτεινε την ημιζωή της αβαναφίλης σε περίπου 9 ώρες. Άλλοι ισχυροί αποκλειστές του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, σακουιναβίρη, νελφιναβίρη, ινδιναβίρη, αταζαναβίρη και τελιθρομυκίνη) αναμένεται να έχουν παρόμοια επίδραση. Συνεπώς, η συγχορήγηση αβαναφίλης και ισχυρών αποκλειστών CYP3A4 αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4). Η ερυθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), ένας μέτριος αποκλειστής του CYP3A4, αύξησε κατά δύο και τρεις φορές περίπου αντίστοιχα τη C_{max} και την AUC μίας δόσης αβαναφίλης των 200 mg, και παρέτεινε την ημιζωή της αβαναφίλης σε περίπου 8 ώρες. Άλλοι μέτριοι αποκλειστές του CYP3A4 (π.χ. αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, φοσαμπρεναβίρη και βεραπαμίλη) αναμένεται να έχουν παρόμοια επίδραση. Συνεπώς, η μέγιστη συνιστώμενη δόση της αβαναφίλης είναι 100 mg, για τους ασθενείς δε που λαμβάνουν συντρέχουσα θεραπεία με μέτριους αποκλειστές CYP3A4 η χορήγηση της αβαναφίλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία δόση ανά 48 ώρες (βλ. παράγραφο 4.2). Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν μελετηθεί συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις, η έκθεση στην αβαναφίλη ενδέχεται να αυξηθεί από άλλους αποκλειστές CYP3A4, περιλαμβανομένου του χυμού γκρέιπφρουτ. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν τον χυμό γκρέιπφρουτ εντός των 24 ωρών που προηγούνται της λήψης αβαναφίλης. Υπόστρωμα CYP3A4 Η αμλοδιπίνη (5 mg/ημέρα) αύξησε τη C_{max} και την AUC μίας δόσης αβαναφίλης των 200 mg κατά περίπου 28% και 60% αντίστοιχα. Οι εν λόγω αλλαγές στην έκθεση δεν κρίνονται κλινικά σημαντικές. Η μία δόση αβαναφίλης δεν είχε επίδραση στα επίπεδα της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν μελετηθεί συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις της αβαναφίλης με τη ριβαροξαβάνη και την απιξαβάνη (αμφότερες είναι υποστρώματα του CYP3A4), δεν αναμένεται αλληλεπίδραση μεταξύ των ουσιών. Επαγωγείς της δράσης του κυτοχρώματος P450 Η δυνητική επίδραση των επαγωγέων της δράσης του CYP, ειδικότερα των επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. βοσεντάνη, καρβαμαζεπίνη, εφαβιρένζη, φαινοβαρβιτάλη και ριφαμπικίνη) στα φαρμακοκινητικά δεδομένα και στην αποτελεσματικότητα της αβαναφίλης δεν έχει αξιολογηθεί. Η συντρέχουσα χορήγηση αβαναφίλης και επαγωγέων της δράσης του CYP δεν συνιστάται καθώς ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα της αβαναφίλης. Επιδράσεις της αβαναφίλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα Αναστολή του κυτοχρώματος P450 Στις in vitro μελέτες σε ηπατικά μικροσώματα ανθρώπων, η αβαναφίλη κατέδειξε αμελητέα πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων και των ισομορφών 1A1/2, 2A6, 2B6 και 2E1 του CYP. Επιπλέον, οι μεταβολίτες της αβαναφίλης (M4, M16 και M27), κατέδειξαν επίσης ελάχιστη αναστολή των ισομορφών 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 του CYP. Σύμφωνα με τα εν λόγω δεδομένα, η αβαναφίλη δεν αναμένεται να έχει σημαντική επίδραση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα εν λόγω ένζυμα. Καθώς τα in vitro δεδομένα κατέδειξαν πιθανές αλληλεπιδράσεις της αβαναφίλης με τις ισομορφές 2C19, 2C8/9, 2D6 και 3A4 του CYP, οι περαιτέρω κλινικές μελέτες με τη χρήση ομεπραζόλης, ροσιγλιταζόνης και δεσιπραμίνης δεν καταδεικνύουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τις ισομορφές 2C19, 2C8/9 και 2D6 του CYP. Επαγωγή του κυτοχρώματος P450 Η δυνητική επαγωγή των ισομορφών CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4 από την αβαναφίλη που αξιολογήθηκε in vitro σε πρωτογενή ανθρώπινα ηπατοκύτταρα δεν κατέδειξε καμία δυνητική αλληλεπίδραση στις κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Μεταφορείς Τα αποτελέσματα in vitro κατέδειξαν ότι η αβαναφίλη έχει μέτρια δυνατότητα δράσης ως υπόστρωμα p-γλυκοπρωτεΐνης και ως αποκλειστής p-γλυκοπρωτεΐνης –με τη διγοξίνη ως υπόστρωμα– σε συγκεντρώσεις μικρότερες από την υπολογισμένη γαστρεντερική συγκέντρωση. Η δυνατότητα της αβαναφίλης να επηρεάζει τη μεταφορά άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της p-γλυκοπρωτεΐνης δεν είναι γνωστή. Με βάση in vitro δεδομένα, σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις η αβαναφίλη θα μπορούσε να είναι ένας αναστολέας του BCRP. Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις η αβαναφίλη δεν είναι αναστολέας των OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 και BSEP. Η επίδραση της αβαναφίλης σε άλλους μεταφορείς δεν είναι γνωστή. Ριοσιγουάτη Προκλινικές μελέτες κατέδειξαν πρόσθετη δράση μείωσης της συστηματικής αρτηριακής πίεσης όταν οι αποκλειστές PDE5 συνδυάστηκαν με ριοσιγουάτη. Σε κλινικές μελέτες, η ριοσιγουάτη έχει καταδείξει ότι ενισχύει τις υποτασικές δράσεις των αποκλειστών PDE5. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ευνοϊκού κλινικού αποτελέσματος από τον συνδυασμό στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Η ταυτόχρονη χρήση της ριοσιγουάτης με αποκλειστές PDE5, συμπεριλαμβανομένης της αβαναφίλης, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Εγκυμοσύνη Το Spedra δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της αβαναφίλης σε έγκυες. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση και στην εμβρυϊκή/νεογνική και μεταγεννητική ανάπτυξη του εμβρύου καθώς και στον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Θηλασμός Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της αβαναφίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Γονιμότητα Δεν υπάρχουν επιδράσεις στην κινητικότητα ή στη μορφολογία του σπέρματος σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων 200 mg αβαναφίλης από το στόμα. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη σπερματογένεση σε υγιείς ενήλικες άνδρες και σε ενήλικες άνδρες με ήπια στυτική δυσλειτουργία. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Το Spedra έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Στις κλινικές δοκιμές με αβαναφίλη αναφέρθηκε ζάλη και αλλοίωση της όρασης και, συνεπώς, οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν τον τρόπο με τον οποίο αντιδρά ο οργανισμός τους στο Spedra προτού οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανές. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη εικόνας ασφάλειας Η εικόνα ασφάλειας του Spedra διαμορφώθηκε βάσει 2.436 υποκειμένων τα οποία εκτέθηκαν στην αβαναφίλη κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες είναι κεφαλαλγία, έξαψη, ρινική συμφόρηση και συμφόρηση των κόλπων του προσώπου και οσφυαλγία. Στο σύνολό τους, τα ανεπιθύμητα συμβάματα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες στα υποκείμενα που έλαβαν θεραπεία με αβαναφίλη ήταν συχνότερες σε υποκείμενα με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) <25 (υποκείμενα με φυσιολογικό ΔΜΣ). Στη μακροχρόνια κλινική μελέτη, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες μειώθηκε με την αύξηση της διάρκειας έκθεσης. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον ακόλουθο πίνακα παρατηρούνται σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA: Πολύ συχνές (≥1/10), Συχνές (≥1/100 έως <1/10), Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), Πολύ σπάνιες (<1/10.000), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες (Προτιμώμενος όρος MedDRA)			
Κατηγορία οργανικού συστήματος	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**
Λοιμώξεις και παροστιδώσεις			Γρίπη Ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Εποχική αλλεργία
Διαταραχές μεταβολισμού και της θρέψης			Ουρική αρθρίτιδα
Ψυχιατρικές διαταραχές			Άγχος Πρόωρη εκσπερμάτιση Απρόσφορο συναίσθημα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη Υπνηλία Κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα	Ψυχοκινητική υπερκινητικότητα
Οφθαλμικές διαταραχές		Θαμπή όραση	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα πολύμων	Στηθάγχη Ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Εξάψη	Εξάψεις	Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Ρινική συμφόρηση	Συμφόρηση των παραρρινίων κολποτήτων Δύσπνοια μετά από κόπωση	Ρινόρροια Συμφόρηση της ανώτερης αναπνευστικής οδού
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Δυσπεψία Ναυτία Έμετος Διαφορία του στομάχου	Ξηροστομία Γαστρεντερίδα Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία Μυϊκό σφίξιμο	Πόνος στα λαγόνια Μυαλγία Μυϊκοί σπασμοί
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Πολλακιουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Διαταραχές του πέους Αυτόματη στύση του πέους Κνησμός στα γεννητικά όργανα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση	Εξασθένιση Θωρακικό άλγος Τριτώδης συνδρομή Περιφερικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένα ηπατικά ένζυμα Μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα Αυξημένος καρδιακός ρυθμός	Αυξημένη αρτηριακή πίεση Αίμα στα ούρα Καρδιακό φύσημα Αύξηση του ειδικού προστατικού αντιγόνου Αυξημένο σωματικό βάρος Αυξημένη χοληρυθρίνη αίματος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη θερμοκρασία σώματος

Περιορισή επίδειξη ανεπιθύμητων ενέργειων που παρατηρούνται με άλλους αναστολείς PDE5 Συνδέματα μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION) και αιφνίδιας απώλειας ακοής έχουν αναφερθεί σε μικρό αριθμό περιπτώσεων σε μετεγγραφικές και κλινικές δοκιμές με άλλους αναστολείς PDE5. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών της αβαναφίλης δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό (βλ. παράγραφο 4.4). Ο πριαπισμός έχει αναφερθεί σε μικρό αριθμό περιπτώσεων σε μετεγγραφικές και κλινικές δοκιμές με άλλους αναστολείς PDE5. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών της αβαναφίλης δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό. Αιμωδυρία, αιμοπερμία και αιμορροή του πέους έχουν αναφερθεί σε μικρό αριθμό περιπτώσεων σε μετεγγραφικές και κλινικές δοκιμές με άλλους αναστολείς PDE5. Η υπόταση έχει αναφερθεί μετεγγραφικά με άλλους αναστολείς PDE5, η δε ζάλη, ένα συχνό σύμπτωμα που εμφανίζεται σε περίπτωση πτώσης της αρτηριακής πίεσης, έχει αναφερθεί στις κλινικές δοκιμές της αβαναφίλης (βλ. παράγραφο 4.5). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση αδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς, που αναφέρεται παρακάτω:
Ελλάδα Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: http://www.eof.gr **Κύπρος** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείο Υγείας CY-1473 Λευκωσία Φαξ: + 357 22608649 Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **4.9 Υπερδοσολογία** Σε υγιή υποκείμενα χορηγήθηκε εφάπαξ δόση αβαναφίλης έως 800 mg, ενώ στους ασθενείς χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις έως 300 mg ημερησίως. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε μικρότερες δόσεις, όμως η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα αυτών αυξήθηκε. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζονται τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, ανάλογα με την περίπτωση. Η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να επιταχύνει την κάθαρση της αβαναφίλης καθώς η ουσία διαμοιράζεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αποβάλλεται με τα ούρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας Κωδικός ATC: G04BE10 Μηχανισμός δράσης Η αβαναφίλη αποτελεί έναν εξαιρετικά στερεό και εκλεκτικό αναστολέα αποκλειστή της ενδικής για την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) φωσφοδιεστεράσης τύπου 5. Όταν η σεξουαλική διέγερση προκαλεί την τοπική απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου, η αναστολή της PDE5 από την αβαναφίλη προκαλεί αυξημένα επίπεδα cGMP στα σπογγώδες σώμα του πέους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη χαλάρωση των λείων μυών και την εισροή αίματος στους ιστούς του πέους, προκαλώντας κατά συνέπεια στύση. Η αβαναφίλη δεν έχει καμία επίδραση σε περίπτωση μη ύπαρξης σεξουαλικής διέγερσης. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις Μελέτες in vitro κατέδειξαν ότι η αβαναφίλη δρα εξαιρετικά εκλεκτικά ως προς την PDE5. Η επίδρασή της στην PDE5 είναι πιο ισχυρή σε σχέση με άλλες γνωστές φωσφοδιεστεράσες τουλάχιστον 100 φορές πιο ισχυρή σε σχέση με την PDE6, περισσότερο από 1.000 φορές πιο ισχυρή σε σχέση με τις PDE4, PDE8 και PDE10, περισσότερο από 5.000 πιο ισχυρή σε σχέση με τις PDE2 και PDE7, περισσότερο από 10.000 πιο ισχυρή σε σχέση με τις PDE1, PDE3, PDE9 και PDE11). Η αβαναφίλη είναι πάνω από εκατό φορές πιο δραστική σε σχέση με την PDE5 σε σύγκριση με την PDE6 που υπάρχει στον αμφιβληστροειδή και είναι υπεύθυνη για τη φωτοαισθησία. Η εκλεκτικότητα για την PDE5 είναι κατά 20.000 φορές εκτίμηση μεγαλύτερη έναντι της PDE3, τα δε ενζύμα που υπάρχουν στα αγγεία της καρδιάς και στα αιμοφόρα αγγεία είναι σημαντικά, καθώς η PDE3 συμμετέχει στον έλεγχο της καρδιακής συσταλτικότητας. Σε μια μελέτη πληθυσμογραφίας του πέους (RigiScan), η αβαναφίλη σε δόση 200 mg προκαλούσε στύσεις που κρίθηκαν επαρκείς για διείσδυση (60% ακαμψία κατά την RigiScan) σε ορισμένους ασθενείς σε περίπου 20 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης και η συνολική απόκριση των εν λόγω υποκειμένων στην αβαναφίλη κατά το χρονικό διάστημα 20-40 λεπτών μετά τη χορήγηση ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια Στις κλινικές δοκιμές αξιολογήθηκε η επίδραση της αβαναφίλης στην ικανότητα των ανδρών με στυτική δυσλειτουργία να επιτύχουν και να διατηρήσουν στύση κατάλληλη για κοιτοστητική σεξουαλική δραστηριότητα. Η αβαναφίλη αξιολογήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με παράλληλη ομάδα, διάρκειας έως 3 μηνών στον γενικό πληθυσμό με στυτική δυσλειτουργία, σε ασθενείς με διάβητη τύπου 1 ή 2 και στυτική δυσλειτουργία, καθώς και σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία μετά από εμφύλευση ριζική προστατεκτομή με διατήρηση των αγγειονευρικών δεσμίδων. Η τέταρτη μελέτη διερεύνησε την έναρξη δράσης της αβαναφίλης σε δύο δόσεις (100 και 200mg) όσον αφορά την ανά-υποκείμενη ανάλυση των σεξουαλικών προσπαθειών που καταβλήθηκαν σε κοινοποιητική ολοκλήρωση της σεξουαλικής συνουσίας.Συνολικά, 1.774 ασθενείς έλαβαν αβαναφίλη σε δόσεις των 50 mg (μια μελέτη), 100 mg και 200 mg (τέσσερις μελέτες), ανάλογα με την περίπτωση, αντίστοιχα. Στους ασθενείς δόθηκε η οδηγία να λάβουν 1 δόση της υπό μελέτη φαρμακευτικής αγωγής 30 λεπτά περίπου πριν από την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας. Στην τέταρτη μελέτη οι ασθενείς ενθαρρύνθηκαν να προσπαθήσουν σεξουαλική συνουσία περίπου 15 λεπτά μετά τη δόση για να εκτιμηθεί η έναρξη της στυτογόνου επίδρασης της αβαναφίλης, λαμβανόμενη με βάση τις ανάγκες, σε δόση 100 και 200mg. Επιπλέον, μια υποομάδα ασθενών μετείχε σε μια ανοιχτή δοκιμή επέκτασης στην οποία 493 ασθενείς έλαβαν αβαναφίλη για τουλάχιστον 6 μήνες και 153 ασθενείς για τουλάχιστον 12 μήνες. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν αρχικά στην ομάδα των 100 mg αβαναφίλης, ενώ σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο της δοκιμής μπορούσαν να ζητήσουν αύξηση της δόσης αβαναφίλης στα 200 mg ή μείωση της δόσης στα 50 mg, ανάλογα με την απομική τους απόκριση στη θεραπεία. Σε όλες τις δοκιμές παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση όλων των πρωτεύοντων δεικτών μέτρησης αποτελεσματικότητας και για τις τρεις δόσεις της αβαναφίλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι διαφορές αυτές διατηρήθηκαν και στη μακροχρόνια θεραπεία (όπως σε μελέτες στον γενικό πληθυσμό με στυτική δυσλειτουργία, σε διαβητικούς με στυτική δυσλειτουργία και σε άνδρες με στυτική δυσλειτουργία μετά από εμφυτευτική ριζική προστατεκτομή με διατήρηση των αγγειονευρικών δεσμίδων και στην ανοιχτή δοκιμή επέκτασης). Στον γενικό πληθυσμό με στυτική δυσλειτουργία, ο μέσος όρος προσπαθειών που οδήγησαν σε επιτυχή συνουσία ήταν περίπου 47%, 58% και 59% για τις ομάδες των 50 mg, 100 mg και 200 mg αβαναφίλης, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 28% περίπου που ήταν το αντίστοιχο ποσοστό για το εικονικό φάρμακο. Στους άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη μέλιτος Τύπου 1 ή Τύπου 2, ο μέσος όρος των προσπαθειών που οδήγησαν σε επιτυχή συνουσία ήταν περίπου 34% και 40% για τις ομάδες των 100 mg και 200 mg αβαναφίλης αντίστοιχα, σε σύγκριση με 21% περίπου που ήταν το αντίστοιχο ποσοστό για την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Στους άνδρες με στυτική δυσλειτουργία μετά από εμφύλευση ριζική προστατεκτομή με διατήρηση των αγγειονευρικών δεσμίδων, ο μέσος όρος προσπαθειών που οδήγησαν σε επιτυχή συνουσία ήταν περίπου 23% και 26% για τις ομάδες των 100 mg και 200 mg αβαναφίλης αντίστοιχα, σε σύγκριση με 9% περίπου που ήταν το αντίστοιχο ποσοστό για το εικονικό φάρμακο. Στην μελέτη του Χρόνου έναρξης, η αβαναφίλη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην πρωτεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας (μέσος όρος της ανά υποκείμενο αναλογίας επιτυχημένων αποκρίσεων σε σχέση με τον μετά την χορήγηση της δόσης χρόνο, στο Προφίλ Σεξουαλικής Συνέντευξης 3 – SEP3) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, καταλήγοντας σε επιτυχημένη συνουσία σε 24.71% προσπαθειών για την δόση των 100mg και 28.18% για την δόση των 200mg σε περίπου 15 λεπτά μετά την δόση σε σύγκριση με 13.78% για το εικονικό φάρμακο.Σε όλες τις βασικές δοκιμές για την αβαναφίλη, ο μέσος όρος προσπαθειών που οδήγησαν σε επιτυχή συνουσία ήταν σημαντικά υψηλότερος με όλες τις δόσεις αβαναφίλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε όλες τις μετρήσεις που προγραμματίσθηκαν μετά τη χορήγηση της δόσης. Παιδιατρικός πληθυσμός Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Spedra σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη στυτική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Η αβαναφίλη απορροφάται ταχέως μετά από χορήγηση από το στόμα, με μέσο χρόνο T_{max} 30 έως 45 λεπτά. Η φαρμακοκινητική της είναι ανάλογη της δόσης σε όλο το εύρος των συνιστώμενων δόσεων. Αποβάλλεται κυρίως μέσω του ηπατικού μεταβολισμού (κυρίως μέσω του CYP3A4). Η συντηρούσα χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη και ριτοναβίρη) σχετίζεται με αυξημένη έκθεση του πλάσματος στην αβαναφίλη (βλ. παράγραφο 4.5). Η αβαναφίλη έχει τελική διάρκεια ημίζωής περίπου 6-17 ώρες. Απορρόφηση Η αβαναφίλη απορροφάται ταχέως. Οι μέγιστες παρατηρούμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 0,5 έως 0,75 ωρών μετά τη χορήγησή από το στόμα από κάποιους νηστείς. Όταν η αβαναφίλη λαμβάνεται με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά, το ποσοστό απορρόφησης μειώνεται με μέση καθυστέρηση στον T_{max} κατά 1,25 ώρες και μέση μείωση στη C_{max} κατά 39% (200 mg). Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στο εύρος της έκθεσης (AUC). Οι μικρές αλλαγές στη C_{max} της αβαναφίλης θεωρούνται ελάχιστης κλινικής σημασίας. Κατανομή Η αβαναφίλη διεισδύει στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 99%. Η προσκόλληση στις πρωτεΐνες είναι αναξάρτητη από τη συνολική συγκέντρωση της δραστικής ουσίας, την ηλικία, τη νεφρική και ηπατική λειτουργία. Η αβαναφίλη σε δόσεις 200 mg δύο φορές την ημέρα για χρονικό διάστημα 7 ημερών δεν φαίνεται να συσωρεύεται στο πλάσμα. Σύμφωνα με τις μετρήσεις της αβαναφίλης στο σπέρμα υγιών εθελοντών 45-90 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης, ποσοστό μικρότερο του 0,0002% της χορηγούμενης δόσης ενδέχεται να ανιχνευθεί στο σπέρμα ασθενών. Βιομετασχηματισμός Η αβαναφίλη αποβάλλεται κυρίως μέσω των ισοενζύμων CYP3A4 (κύρια οδός) και του CYP2C9 (δευτερεύουσα οδός) των ηπατικών μικροσωμάτων. Οι συγκεντρώσεις των κύριων κυκλοφορούντων μεταβολιτών στο πλάσμα, M4 και M16, ανέρχονται σε περίπου 23% και 29% αντίστοιχα της αρχικής ένωσης. Ο μεταβολίτης M4 καταδεικνύει εκλεκτικότητας στη φωσφοδιεστεράση παρόμοια με αυτήν της αβαναφίλης και μειωμένη αναπαλλακτική δραστικότητα για την PDE5 σε ποσοστό 18% αυτής της αβαναφίλης. Ως εκ τούτου, ο M4 αντιστοιχεί στο 4% περίπου της συνολικής φαρμακολογικής δραστηριότητας. Ο μεταβολίτης M16 ήταν ανενεργός έναντι της PDE5. Αποβολή Η αβαναφίλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στους ανθρώπους. Μετά από τη χορήγηση από το στόμα, η αβαναφίλη αποκάθεται με τη μορφή μεταβολιτών κυρίως μέσω των κοπράνων (σε ποσοστό περίπου 6% της χορηγούμενης από το στόμα δόσης) και σε μικρότερο βαθμό μέσω των ούρων (σε ποσοστό περίπου 21% της χορηγούμενης από το στόμα δόσης). Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί Ηλικιωμένοι άνδρες Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας 65 ετών ή άνω) είχαν παρόμοια έκθεση με αυτήν που παρατηρείται σε νεότερους ασθενείς (18-45 ετών). Όπισθεν, τα δεδομένα για άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών είναι περιορισμένα. Νεφρική δυσλειτουργία Σε υποκείμενα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 - < 80 mL/min) και μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 < 50 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, η φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης αβαναφίλης των 200 mg δεν παρουσίασε μεταβολές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τα υποκείμενα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση / ήπατική δυσλειτουργία Με τη χορήγηση εφάπαξ δόσης αβαναφίλης των 200 mg, τα υποκείμενα που πάσχουν από ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) είχαν αυγκρίμενη έκθεση με τα υποκείμενα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Με τη χορήγηση δόσης αβαναφίλης των 200 mg, η έκθεση 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν μικρότερη σε υποκείμενα που πάσχουν από μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) σε σύγκριση με υποκείμενα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέγιστη συγκέντρωση και έκθεση ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση αποτελεσματικής δόσης 100 mg αβαναφίλης σε υποκείμενα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

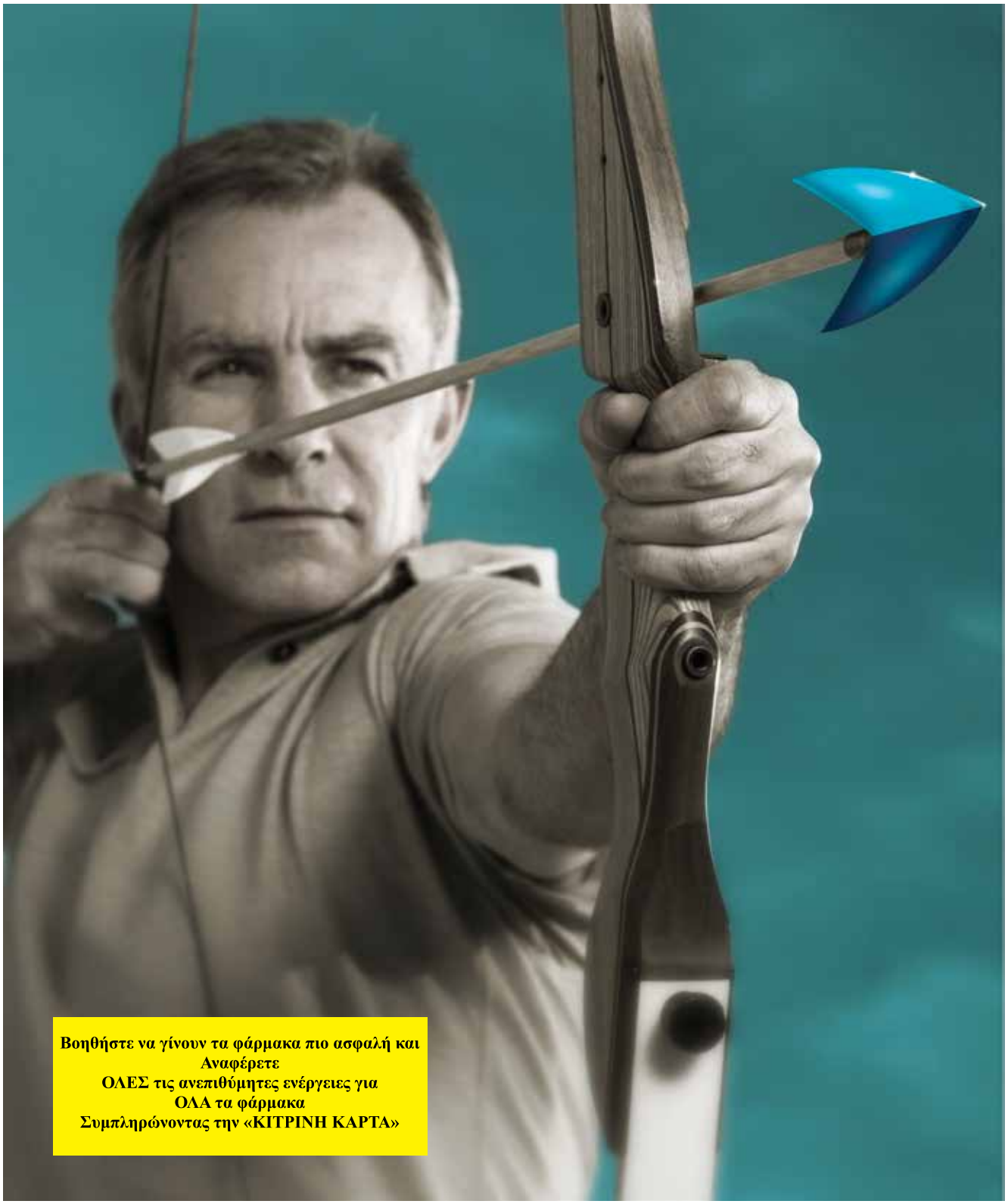
5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδηγόνιας καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Σε μια δοκιμή γονιμότητας και πρώιμης εμβρυονικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η μείωση της γονιμότητας και της κινητικότητας του σπέρματος επήρεαν αλλαγές στον αστρικό κύκλο και αυξημένο ποσοστό μη φυσιολογικού σπέρματος με τη χορήγηση 1000 mg/kg/ημέρα, δόση η οποία προκάλεσε επίσης γενική τοξικότητα στα αρσενικά και θνησιμό ζώα που έλαβαν θεραπεία. Καμία επίδραση στη γονιμότητα ή στις παραμέτρους σπέρματος δεν παρατηρήθηκε με δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα (σε αρσενικούς αρουραίους με έκθεση 9 φορές μεγαλύτερη από την ανθρώπινη έκθεση με βάση τη μη διεσμευμένη AUC στη δόση 200 mg). Δεν υπάρχουν σχετικά με τη θεραπεία ευρήματα στους δοχείς πιστικών ή αρουραίων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δόσεις έως 600 ή 1000 mg/kg/ημέρα επί 2 έτη, αύτε στους άρρεις σκύλους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αβαναφίλη για 9 μήνες σε έκθεση 110 φορές μεγαλύτερη από την ανθρώπινη έκθεση με τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Σε κυφορούντες αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε κανένα αποδεικτικό στοιχείο τερατογένεσης, εμβρυοτοξικότητας ή εμβρυονικής τοξικότητας σε δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα (περίπου 15 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους εκφρασμένη σε mg/m² ενός υποκειμένου βάρους 60 kg). Με τη χορήγηση δόσης των 1000 mg/kg/ημέρα που ήταν τοξική για τη μητέρα (περίπου 49 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους εκφρασμένη σε mg/m²), παρατηρήθηκε μειωμένο βάρος του εμβρύου χωρίς ένδειξη τερατογένεσης. Σε κυφορούντα κουνέλια δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση, εμβρυοτοξικότητα ή εμβρυονική τοξικότητα με δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα (περίπου 23 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους εκφρασμένη σε mg/m²). Στη μελέτη σε κουνέλια, τοξικότητα στη μητέρα παρατηρήθηκε με τη χορήγηση δόσης 240 mg/kg/ημέρα. Σε μια μελέτη περι- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, τα νεογνά παρουσίασαν μείωση στο σωματικό βάρος με δόσεις 300 mg/kg/ημέρα και μεγαλύτερη (περίπου 15 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους εκφρασμένη σε mg/m²) και καθυστερημένη στη σεξουαλική ανάπτυξη με δόση 600 mg/kg/ημέρα (περίπου 29 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους εκφρασμένη σε mg/m²). **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ** Μαννιτόλη Φουμαρικό οξύ Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης Ανθρακικό οξάσιτο Στεατικό μαγνήσιο Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172) **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 5 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Κυψέλες από PVC/PCTFE/αλουμίνιο σε κουτιά των 2, 4, 8 και 12 δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης** Καμία ειδική υποχρέωση. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA 1, Avenue de la Gare L- 1611 Λουξεμβούργο Λουξεμβούργο **Τοπικός αντιπρόσωπος στην Ελλάδα και στην Κύπρο:** MENARINI HELLAS AE Αν. Δαμβέργη 7, 104 45 Αθήνα **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Spedra 50mg: EU/1/13/841/001-003, Spedra 100mg: EU/1/13/841/004-007, Spedra 200mg: EU/1/13/841/008-011. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Ιουλίου 2013. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** Μάρτιος 2016

Λεπτομερή πληροφοριακό στοιχείο για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμο στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu

SPEDRA TAB 50MG/TAB BTx4: Λ.Τ. 17,29€
SPEDRA TAB 50MG/TAB BTx8: Λ.Τ. 31,18€
SPEDRA TAB 100MG/TAB BTx2: Λ.Τ. 11,78€
SPEDRA TAB 100MG/TAB BTx4: Λ.Τ. 22,35€
SPEDRA TAB 100MG/TAB BTx8: Λ.Τ. 41,73€
SPEDRA TAB 200MG/TAB BTx4: Λ.Τ. 34,68€
SPEDRA TAB 200MG/TAB BTx8: Λ.Τ. 63,77€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Vesomni™
solifenacin/tamsulosin



ADV3/VSM/07.2015

Λ.Τ.: 47,24€.
Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την ΠΧΠ Vesomni που διατίθεται από τον ΚΑΚ.
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ.

astellas
Leading Light for Life

Astellas Pharmaceuticals A.E.B.E, Θουκυδίδου 1, 145 65 Αγ. Στέφανος Αττικής, Τηλ: 210 81 89 900, Fax: 210 81 89 960, www.astellas.gr

Hellenic
Urology
Quarterly Publication by
the Hellenic Urological Association

Distributed at no charge to all members of the Hellenic Urological Association
Indexed in Iatrotek and the National Documentation Centre
ISSN 2241 - 9136

HELLENIC UROLOGY OFFICIAL JOURNAL OF THE H.U.A.
Address: 23, Ravine St., 115 21 Athens, Greece
Tel.: +30 210 7223 126, Tel. - Fax: +30 210 7245 959, E - mail: hua@huanet.gr, www.huanet.gr

Published by
ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A., 1st klm Peanias - Markopoulou Avenue, Peania, Attica, Greece, P.O. BOX 155, 190 02,
Tel.: +30 211 1001 777, Fax: +30 211 1001779, E - mail: info@zita - management.com

Translator: ΤΣΕΡΤΣΙΔΗΣ ΕΛΕΥΘ. & ΣΙΑ Ο.Ε.

Η ΖΩΗ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΛΛΑΞΕΙ ΟΤΑΝ Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΑΛΛΑΖΕΙ

ADV1/XTA/04.2017

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την **«ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ
Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την ΠΧΠ Xtandi
που βρίσκεται σε επόμενη σελίδα του παρόντος εντύπου.

Νοσοκομειακή τιμή (Κουτί x 112 μαλακά καψάκια - 40 mg /CAP): €2477,03

1. XTANDI Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, 2016

Δεν απαιτείται συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών[1]

Χορηγείται μια φορά την ημέρα ανεξάρτητα από την λήψη τροφής[1]

astellas

Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E.
Αγησιλάου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα. Τηλ. 210 8189 900, Fax: 216 8008 998
www.astellas.gr

Contents

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi
enzalutamide

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Xtandi 40 mg καψάκια μαλακά **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 40 mg enzalutamide. Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 52,4 mg σορβιτόλης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Καψάκιο, μαλακό. Λευκά έως υπόλευκα, επιμήκη μαλακά καψάκια (περίπου 20 mm x 9 mm), με τυπωμένο το "ENZ" με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων: Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Xtandi σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων παραγόντων προδιάθεσης συμπεριλαμβανομένων, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτούς, της υποκείμενης εγκεφαλικής κάκωσης, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου ή μεταστάσεων στον εγκέφαλο, ή του αλκοολισμού. Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων. Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome-PRES): Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi (βλέπε παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ραγδαία εξελισσόμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων σπασμών, κεφαλαλγίας, σύγχυσης, τύφλωσης και άλλων οπτικών και νευρολογικών διαταραχών, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI). Συνιστάται διακοπή του Xtandi σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES. Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρέως χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραδείγματα στην παράγραφο 4.5). Συνεπώς, μια ανασκόπηση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με βαρφαρίνη και αντιπηκτικά συγκάζοντα με κουμαρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχορηγείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη), πρέπει να διεξαχθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio-INR) (βλ. παράγραφο 4.5). Νεφρική δυσλειτουργία: Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς η enzalutamide δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία: Μία αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανά συσχετιζόμενη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φτάσουν οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και οι χρόνοι για την έναρξη και μείωση της ενδιάμεσης επαγωγής (βλ. παράγραφο 4.5) μπορεί επίσης να αυξηθούν. Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος: Στις μελέτες φάσης 3 οπισθοπίστωσαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ασταθή στηθάγχη (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF) ≥ 45%, βραδυκαρδία ή ανεξέλεγκτη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT: Σε ασθενείς με ιστορικό ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν το ισοζύγιο οφέλους κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ρετιδίου (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi. Χρήση με γνωσιοθεραπίες: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχορήγηση της enzalutamide δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντοσετοξέλης (βλ. παράγραφο 4.5). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από τη ντοσετοξέλη. Έκδοχα: Το Xtandi περιέχει σορβιτόλη (E420). Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανοχής στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε οίδημα χειλέων, οίδημα γλώσσας και οίδημα φάρυγγα, έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.8). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στην enzalutamide. Ανασταλείς του CYP2C8: Το CYP2C8 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση της enzalutamide και στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της. Μετά από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8, της γεμφιβροζίλης (600 mg δύο φορές ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 326%, ενώ η C_{max} της enzalutamide μειώθηκε κατά 18%. Για το συνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 77%, ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 19%. Ισχυροί αναστολείς [π.χ. γεμφιβροζίλη] του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την enzalutamide. Εάν στους ασθενείς πρέπει να συγχορηγείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2C8, η δόση της enzalutamide πρέπει να μειωθεί σε 80 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). Ανασταλείς του CYP3A4: Το CYP3A4 διαδραματίζει μικρό ρόλο στο μεταβολισμό της enzalutamide. Μετά από την από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, της τρανκοναζόλης (200 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 41% ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Για το συνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη η AUC αυξήθηκε κατά 27% ενώ η C_{max} παρέμεινε ξανά αμετάβλητη. Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχορηγείται με ανασταλείς του CYP3A4. Επαγωγείς των CYP2C8 και CYP3A4: Μετά την από του στόματος χορήγηση του μέτριου επαγωγέα CYP2C8 και του ισχυρού επαγωγέα CYP3A4, της ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide μαζί με τον ενεργό μεταβολίτη της, μειώθηκε κατά 37%, ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχορηγείται με επαγωγείς των CYP2C8 ή CYP3A4. Δυνητική επίδραση της enzalutamide στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Επαγωγή ενζύμων: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και αυξάνει τη σύνθεση πολλών ενζύμων και μεταφορέων. Συνεπώς αναμένεται αλληλεπίδραση με πολλά ευρέως χρήσης φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα ή μεταφορείς των ενζύμων. Η μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος μπορεί να είναι σημαντική, και να οδηγήσει σε απώλεια ή μείωση του κλινικού αποτελέσματος. Επίσης υπάρχει ένας κίνδυνος για αυξημένη σύνθεση ενεργών μεταβολιτών. Τα ένζυμα που μπορεί να επαγθούν περιλαμβάνουν το CYP3A στο ήπαρ και το έντερο, τα CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 και την ουριδινο 5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGTs -ουξυμένο γλυκουρονίδιο). Η πρωτεΐνη μεταφοράς P-gp μπορεί επίσης να επαγθεί, αλλά πιθανώς και άλλοι μεταφορείς, όπως π.χ. η πολυφαρμακευτική αντίσταση που σχετίζεται με πρωτεΐνη 2 (MRP2), η πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1). *In vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και ένας μέτριος επαγωγέας των CYP2C9 και CYP2C19. Συγχορήγηση enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) με εφάπαξ από του στόματος δόσεις των ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη οδήγησε σε μία μείωση 86% στην AUC της μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4), μία μείωση 56% στην AUC της S βαρφαρίνης (υπόστρωμα του CYP2C9), και μια μείωση 70% στην AUC της ομεπραζόλης (υπόστρωμα του CYP2C19). Η UGT1A1 μπορεί επίσης να επάγεται. Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό, ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη (CRPC), το Xtandi (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας χορηγούμενης ντοσετοξέλης (75 mg/m2 με έγχυση κάθε 3 εβδομάδες). Η AUC της ντοσετοξέλης μειώθηκε κατά 12% [γεωμετρικός μέσος λόγος (GMR) =0,882 (90% CI: 0,767, 1,022)] ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,113)]. Αναμένονται αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που απορρέουν μέσω μεταβολισμού ή μέσω ενεργού μεταφοράς. Εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και οι προσαρμογές της δόσης δεν είναι εύκολο να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, τότε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Υπάρχει υποψία ότι ο κίνδυνος για σπανιότερες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων και ενζύμων. Οι ομάδες των φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επηρεαστούν περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε: • Αναλγητικά (π.χ. φαιντανύλη, τραμαδόλη) • Αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη) • Αντικαρκινικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη) • Αντιπηκτικά (π.χ. ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη) • Αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, κλονοζεπάμη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ) • Αντιφυγκοκτικά (π.χ. αλοπεριδόλη) • β-Αποκλειστές (π.χ. βισοπρολόλη, προπρανολόλη) • Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη) • Καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ. ψηφιδίνη) • Κορτικοστεροειδή (π.χ. διξαμεθαζόνη, πρεδνιζολόνη) • Αντικά HIV (π.χ. ιδιναβίρη, ριτοναβίρη) • Υπνωτικά (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, ζολπιδέμη) • Στατίνες που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. ατορβαστατίνη, συμβαστατίνη) • Παράγοντες του θυρεοειδούς (π.χ. λεβοθυροξίνη).

Το πλήρες δυναμικό επαγωγής της enzalutamide μπορεί να μη συμβεί μέχρι περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, όταν επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις της enzalutamide στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση, αν και κάποιες επιπτώσεις της επαγωγής μπορεί να είναι εμφανείς νωρίτερα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα των CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1 πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή απώλεια των φαρμακολογικών επιδράσεών (ή αύξηση των επιδράσεων σε περιπτώσεις όπου σχηματίζονται ενεργοί μεταβολίτες) κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με enzalutamide, και πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης όπου ενδείκνυται. Λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής της enzalutamide (5,8 ημέρες, βλ. παράγραφο 5.2), οι επιδράσεις στα ένζυμα μπορεί να επιμένουν για ένα μήνα ή περισσότερο μετά τη διακοπή της enzalutamide. Μία σταδιακή μείωση της δόσης του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να είναι απαραίτητη κατά τη διακοπή της θεραπείας με enzalutamide. Υποστρώματα των CYP1A2 και CYP2C8: Η enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική μεταβολή στην AUC ή στην C_{max} της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) ή της πιογλιταζόνης (υπόστρωμα του CYP2C8). Η AUC της πιογλιταζόνης αυξήθηκε κατά 20% ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 18%. Η AUC και η C_{max} της καφεΐνης μειώθηκε κατά 11% και 4% αντίστοιχα. Δεν ενδείκνυται η προσαρμογή της δόσης όταν συγχορηγείται ένα υπόστρωμα του CYP1A2 ή του CYP2C8 με το Xtandi. Υποστρώματα της P-gp: *In vitro* δεδομένα καταδεικνύουν ότι η enzalutamide μπορεί να είναι αναστολέας του μεταφορέα εκροής P-gp. Η επίδραση της enzalutamide στα υποστρώματα της P-gp δεν έχει αξιολογηθεί *in vivo*. Εν τούτοις, υπό συνθήκες κλινικής χρήσης, η enzalutamide μπορεί να είναι ένας επαγωγέας της P-gp μέσω ενεργοποίησης του πυρηνικού υποδοχέα πρεγνανίου (PXR). Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. κολχικίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν συγχορηγούνται με Xtandi και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των βέλτιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Υποστρώματα των BCRP, MRP2 OAT3 και OCT1: Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, η ανασταλή της BCRP και της MRP2 (στο έντερο), καθώς και του μεταφορέα 3 οργανικού ανιόντος [OAT3] και του μεταφορέα 1 οργανικού κατιόντος (OCT1) (συστημικά) δεν μπορεί να αποκλειστούν. Θεωρητικά, η επαγωγή αυτών των μεταφορέων είναι επίσης δυνατή, και το καθαρό αποτέλεσμα είναι προς το παρόν άγνωστο. Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT: Καθώς η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση του Xtandi με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ρετιδίου (Torsade de pointes) όπως τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μεθαδόνη, μεφλοκουίσινη, αντιψυχωτικα, κλπ. πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4). Επιδράσεις της τροφής στην έκθεση σε enzalutamide: Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο βαθμό της έκθεσης στην enzalutamide. Σε κλινικές δοκιμές το Xtandi χορηγήθηκε χωρίς τη λήψη τροφής. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, κεφαλαλγία και υπέρταση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πτώσεις, μη παθολογικά κατάγματα, νοητική διαταραχή και ουδετεροπενία. Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,45% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδη. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	όχι συχνές: λευκοπενία, ουδετεροπενία μη γνωστές*: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	μη γνωστές*: οίδημα γλώσσας, οίδημα χειλέων, οίδημα φάρυγγα
Γενικές διαταραχές	πολύ συχνές: εξασθένιση/κόπωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	συχνές: άγχος όχι συχνές: οπτικές ψευδαισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές: κεφαλαλγία συχνές: επιπροσαρμένη μνήμη, αμνησία, διαταραχή στην προσοχή, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών όχι συχνές: νοητική διαταραχή, επιληπτικές κρίσεις μη γνωστές*: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)
Καρδιακές διαταραχές	μη γνωστές*: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	συχνές: γυναικομαστία
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές: εξάψεις, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	μη γνωστές*: ναυτία, έμετος, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές: ξηροδερμία, κνησμός μη γνωστές*: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	συχνές: κατάγματα** μη γνωστές*: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	συχνές: πτώσεις

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

** Περιλαμβάνουν όλα τα κατάγματα με εξαίρεση τα παθολογικά κατάγματα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Επιληπτική κρίση: Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 10 (0,45%) από τους 2251 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ ένας ασθενής (<0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμάκωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης. Στη δοκιμή AFFIRM, εξ ασθενείς (0,8%) παρουσίασαν επιληπτική κρίση από τους 800 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide, ενώ δεν παρουσιάστηκαν επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παράγοντες που δυνητικά συμβάλλουν στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων ήταν πιθανόν σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς που μπορεί να έχουν ανεξάρτητα αυξημένο κίνδυνο για επιληπτική κρίση. Στη δοκιμή PREVAIL, ένας ασθενής (0,1%) από τους 871 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί ξανά σε χημειοθεραπεία και έλαβαν ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide και ένας ασθενής (0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Σε ελεγχόμενες μελέτες με βικαλουταμίδη, 3 ασθενείς (0,8%) από τους 380 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με enzalutamide και 1 ασθενής (0,3%) από τους 387 ασθενείς που είχαν λάβει βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προσδένονται και μπορεί να ανασταίλουν τη δραστικότητα των δικαίων των ιόντων χλωρίου του GABA. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση αδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, , Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585 , Ιστότοπος: http://www.eof.gr. Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.mohgov.cy/phs **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Περιεχόμενο καψακίου: Καπρυλικοί καπρικοί εστέρες γλυκερίδης πολυαιθυλενογλυκόλης-8. Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320). Βουτυλοϋδροξυτολουόνιο (E321). Κέλυφος καψακίου: Ζελατίνη, Σορβιτόλης αφυδατωνης διάλυμα. Γλυκερόλη. Τιτανίου διοξείδιο (E171). Κεκαθρυμένο υδωρ. Μελάνι εκτύπωσης: Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172). Φθαλικός οξικός πολυβινυλεστέρας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62 , 2333 BE Leiden, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/13/846/001. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013.

Λεπτομερές πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.emeuropa.eu

Τρόπος διάθεσης: **Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή**

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή
40 mg /CAP	Κουτί x 112 μαλακά καψάκια	€ 2477,03

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την **«ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**

astellas

HELLENIC UROLOGY
Official Journal of the Hellenic Urological Association

HELLENIC UROLOGY
Official Journal of the Mediterranean & Gulf Urological Forum

Hellenic Urology
Quarterly Publication by the Hellenic Urological Association

Visit our new website http://www.hellenicurology.com

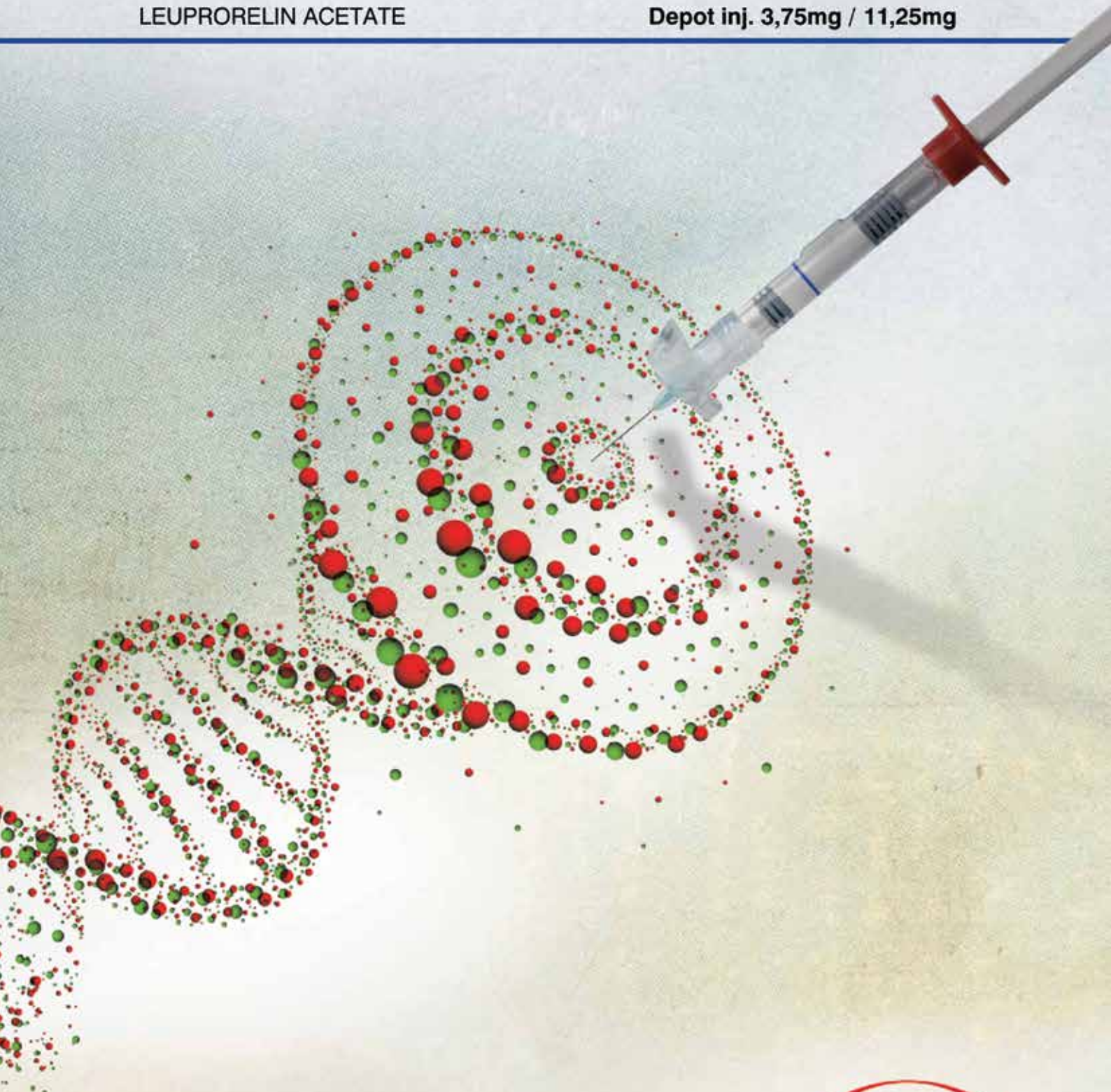
The new site of the Official Journal of the Hellenic Urological Association has been designed in OJS and can now offer a series of advantages such as:

- More efficient and effective submission process
- Improved searching and reading tools
- A complete Help manual
- Multiple rounds of reviewing
- Automated reminders
- Reviewer ratings, and a host of other features.

ELITYRAN® DPS

LEUPRORELIN ACETATE

Depot inj. 3,75mg / 11,25mg



Takeda

Monumental Plaza, Κτήριο Γ΄, Λ. Κηφισίας 44, Μαρούσι, 151 25 Αθήνα,
τηλ.: 210 6387800, fax: 210 6387801
www.takeda.gr

DPS: Dual Prefilled Syringe = Δίχωρη προγεμισμένη σύριγγα

Instructions to Authors

Hellenic Urology" is the official scientific journal of the Hellenic Urological Association. Its main objective is to publish original articles, reviews and case reports on diseases of the genitourinary system. The journal "Hellenic Urology" is also concerned in the continuous education of the Urologists and aims at promoting the science of Urology. The journal publishes papers, which concern clinical research and scientific achievements. It also welcomes clinical investigations as well as basic and applied laboratory research; new data and recent developments of urological interest are also welcomed. Papers published in another journal are not accepted.

Submission of Papers

1. General Information: The official language of "Hellenic Urology" is English. Authors whose native language is not English will have their manuscripts proofread by a professional copyeditor offered by the editorial team. The authors are allowed to submit their manuscript into Greek and translation will be provided.

All the authors are jointly responsible for the contents of the paper and sign together the Authorship Responsibility, Financial Disclosure and Acknowledgment form. The list of authors should not exceed six (6) otherwise the participation of those exceeding the above numbers should be justified accordingly. In case of reports, the authors should not exceed four (4). In review articles the authors should not exceed the number of two. The following should be observed in the case of clinical studies:

a) The authors should state that the research was conducted according to the principles as have set forth by the Helsinki Declaration of 1975.

b) In the Studies that involve human subjects, a statement - approval from the appropriate human ethics committees should be obtained.

c) A statement - approval of the competent scientific committee of the centre in which the research work was carried out, pertaining to the protocol of the perspective studies, should be included.

In the case of the experimental studies on animals a statement should be made that the paper has adhered to the international guidelines for research involving animals, which has been recommended by the WHO, stating that "all research on animals was conducted in accordance with guidelines tendered by international law".

2. Copyright Transfer: Papers published in Hellenic Urology constitute copyright ownership of the manuscript to the Hellenic Urological Association (HUA). Thus any reproduction and/or copying of said manuscript is allowed only after consent of the Editorial Board of the Journal.

3. Procedure:

The corresponding author is informed for receipt of the manuscript and number of registration. The manuscripts are first checked whether they have been written and submitted according to the instructions of the journal (instructions to authors). Manuscripts which do not meet the requirements of correct submission are returned to the corresponding author with instructions for due corrections. The manuscript is double - blind checked by special consultantsreviewers of the journal.

The revised manuscript with an accompanying letter signed by the corresponding author, in which he declares that all corrections have been done.

The final decision for acceptance of the manuscript lies on the Editorial Board that decides for approval, or return of manuscript for supplementary information, decision for re - approval or to reject the manuscript. As soon as the paper is accepted and has been allotted

Instructions to Authors

final publication, a proof is dispatched to the authors for final checking.

Article types

- ***Reviews*** - maximum 4,000 words, 50 references, 6 tables and 10 figures, Abstract 300 words
- ***Original Articles*** - maximum 3,000 words, 30 references, 6 tables and 10 figures, Abstract 200 words
- ***Case Reports*** - maximum 1,500 words, 10 references and 6 figures, Abstract 100 words
- ***Letter to the editor*** - maximum 600 words, 6 references, 1 table and 1 figure

All article types should be accompanied by an abstract in Greek. For authors whose native language is not Greek, a Greek translation will be provided by the Editorial Board.

Article structure

Subdivision: Divide your article into clearly defined sections. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.
Introduction: State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.
Material and methods: Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described. Statistical methods should be included in Material and Methods section.
Results: Results should be clear and concise.
Discussion: This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. Avoid extensive citations and discussion of published literature.
Conclusions: The main conclusions of the study may be presented in a short conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion section.

Title page information

- ***Title:*** Concise and informative. Titles are often used in information - retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible. Author names and affiliations Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual affiliations with a lower - case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e - mail address of each author.
- ***Corresponding author:*** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication. Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e - mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up todate by the corresponding author.

Summary

A concise and factual abstract is required. It should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, references should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non - standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract. Abstracts should be structured as to include items of Objectives, Methods, Results and Conclusions.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations:

only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

In the text, abbreviation should be detailed at their first mention. Ensure their consistency throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references. List here those individuals who provided assistance during the research.

Math formulae

Present simple formulae in the line of normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article, using superscript Arabic numbers. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the reference list.

Table footnotes

Indicate each footnote in a table with a superscript lowercase letter.

Artwork

Image manipulation: Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original.

Electronic artwork

General points:

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Times New Roman, 12.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
- Submit each illustration as a separate file.

Formats: If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below): PDF or JPEG. Keep to a min-

Instructions to Authors

imum of 300 dpi Vector drawings, embed all used fonts.
Please do not:
- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Figure legends: Ensure that each illustration has a legend. Supply legends separately, not attached to the figure. A legend should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used. Legends should be sent separately.

Tables

Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Place footnotes to tables above the table body and indicate them with superscript lowercase letters. Avoid vertical rules. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in tables do not duplicate results described elsewhere in the article.

References

Citation in text: Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list. Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'inpress' implies that the item has been accepted for publication.
Web references: As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given. However, for more than 6 authors, only the first three should be listed followed by „et al.".
List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:
Reference to a journal publication:
1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA et al. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun 2000;*163:51 - 9.

Reference to a book:
2. Strunk Jr W, White EB. The elements of style. 3rd ed. New York: Macmillan; 1979.

Reference to a chapter in an edited book:
3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. Introduction to the electronic age, New York: E - Publishing Inc; 1999, p. 281 - 304.

For further details you are referred to „Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (J Am Med Assoc 1997;277:927 - 934) (see also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Editors' responsibilities

1. Publication decisions

The editor is responsible for deciding which of the articles submitted to the journal should be published.

The decision will be based on the paper's importance, originality and clarity, and the study's validity and its relevance to the journal's scope.

The decision is guided by the policies of the journal's editorial board. The decision is constrained by current legal requirements regarding libel, copyright infringement, and plagiarism. The decision should not be restricted by the authors' race, gender, sex, religious belief, ethnic origin, and citizenship. The editor may confer with other editors or reviewers in making this decision.

2. Confidentiality

The editor and any editorial staff must not disclose any information about a submitted manuscript to anyone other than the corresponding author, reviewers, potential reviewers, other editorial advisers, and the publisher, as appropriate.

3. Disclosure and conflicts of interest

Unpublished materials disclosed in a submitted paper will not be used either in an editor's own project or by the members of the editorial board for their own research purposes without the express written consent of the author.

Duties of Reviewers

1. Contribution to Editorial Decisions

Reviewers' assists the editor in making editorial decisions and through the editorial communications with the author may also assist the author in improving the paper.

2. Promptness

Any selected referee who feels unable or unqualified to review the research reported in a manuscript should notify the editor and exclude himself from the review process.

3. Confidentiality

Any manuscripts received for review must be treated as confidential documents. They must not be shown to or discussed with others except as authorized by the editor.

4. Standards of Objectivity

Reviews should be conducted objectively. Personal criticism of the author is inappropriate. Referees should express their views clearly with supporting arguments.

5. Acknowledgement of Sources

Reviewers should identify relevant published work that has not been cited by the authors. Any statement that an observation, derivation, or argument had been previously reported should be accompanied by the relevant citation.

Reviewers should also call to the editor's attention any substantial similarity or overlap between the manuscript under consideration and any other published paper of which they have personal knowledge.

6. Disclosure and Conflict of Interest

Information or ideas obtained through peer review must be kept confidential and not used for personal advantage. Reviewers should not consider manuscripts in which they have conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships or connections with any of the authors, companies, or institutions connected to the papers.

Editors' responsibilities

Duties of Authors

1. Reporting standards

Authors of original research papers should present accurately the work performed and provide an objective discussion of its significance.

Underlying data should be properly represented in the paper. A paper should contain sufficient detail and references to permit others to replicate the work.

2. Data Access and Retention

Authors are asked to provide the raw data in connection with a paper for editorial review, and should be prepared to provide public access to such data and should in any event be prepared to retain such data for a reasonable time after publication.

3. Originality and Plagiarism

The authors should ensure that they have written entirely original works, and if the authors have used the work and/or words of others that this has been appropriately cited or quoted.

4. Multiple, Redundant or Concurrent Publication

Authors should not publish manuscripts describing essentially the same research in more than one journal or primary publication.

5. Acknowledgement of Sources

Proper acknowledgment of the work of others must always be given. Authors should cite publications that have been influential in determining the nature of the reported work.

6. Authorship of the Paper

Authorship should be limited to those who have made a significant contribution to the conception, design, execution, or interpretation of the reported study.

All those who have made significant contributions should be listed as co - authors while those who have participated in certain substantive aspects of the research should be acknowledged or listed as contributors. The corresponding author should ensure that all appropriate co - authors are included on the paper and that all co - authors have seen and approved the final version of the paper.

7. Hazards and Human or Animal Subjects

If the work involves chemicals, procedures or equipment that have any unusual hazards inherent in their use, the author must clearly identify these in the manuscript.

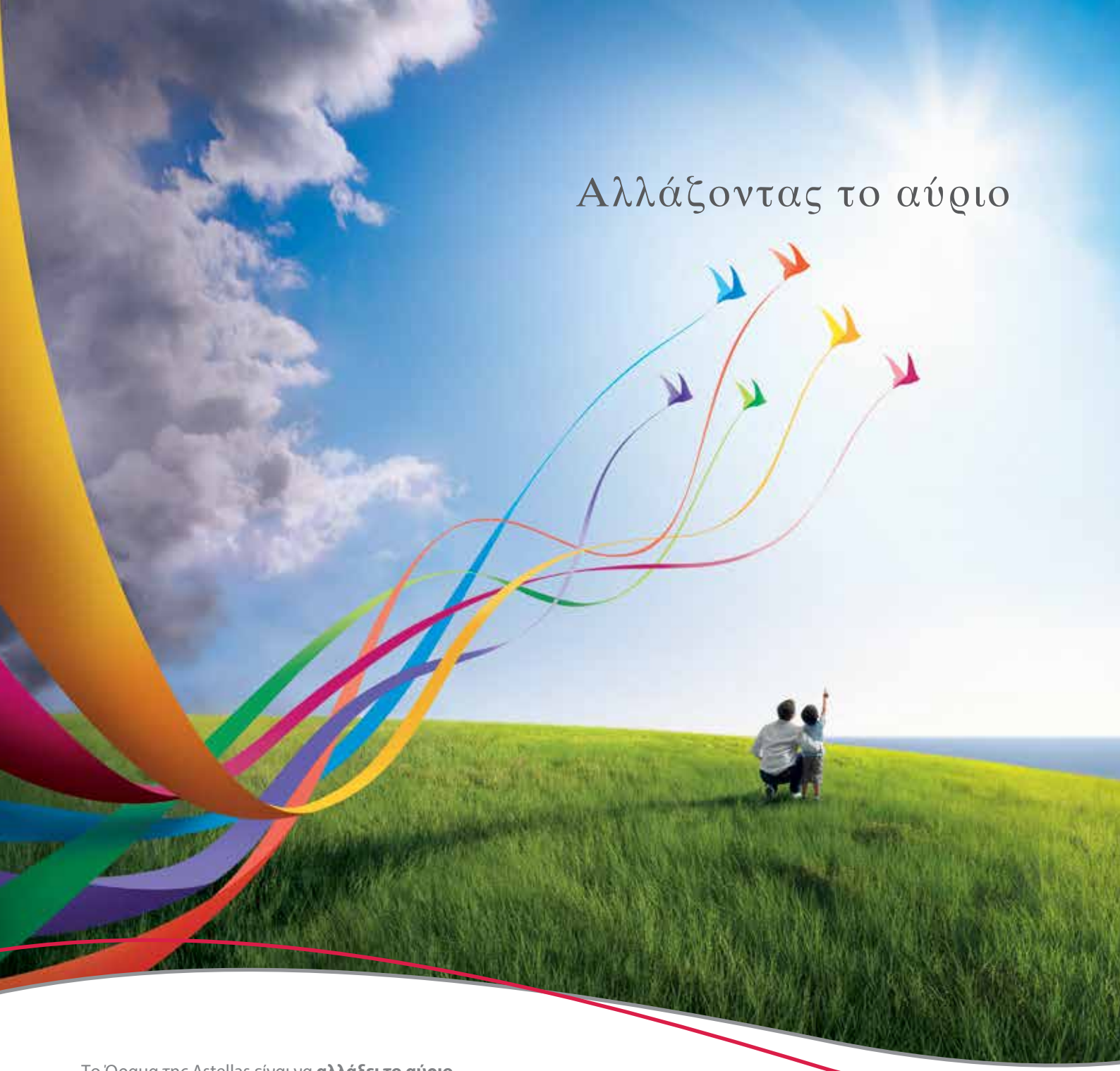
8. Disclosure and Conflicts of Interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

All sources of financial support for the project should be disclosed.

9. Errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with them to correct the paper.



Το Όραμα της Astellas είναι να **αλλάξει το αύριο.**

Έχοντας αναλάβει τη δέσμευση να προσφέρουμε στους ασθενείς ελπίδα συνδέοντάς την με ένα καλύτερο μέλλον, σκοπός μας είναι να ηγηθούμε στους θεραπευτικούς τομείς στους οποίους εξειδικευόμαστε, εστιάζοντας ταυτόχρονα εκεί όπου οι ιατρικές ανάγκες εξακολουθούν να παραμένουν ανικανοποίητες.

Η Astellas θα συνεχίσει μέσω της έρευνας και της καινοτομίας να αναπτύσσει νέους τρόπους θεραπείας έτσι ώστε να συνεισφέρει στη βελτίωση της υγείας των ασθενών. Στόχος μας είναι να ανακαλύψουμε τις ιατρικές λύσεις του αύριο, στα προβλήματα υγείας του σήμερα.

Η Astellas δεσμεύεται, σε οτιδήποτε αναλαμβάνει, να επιτύχει αυτόν το σκοπό **ΑΛΛΑΖΟΝΤΑΣ ΤΟ ΑΥΡΙΟ.**

ONCOLOGY
TRANSPLANTATION
UROLOGY
ANTI-INFECTIVES
PAIN MANAGEMENT

astellas

www.astellas.gr

REVIEW

Serenoa Repens in the hands of the modern urologist

Eleftherios Teperikidis, Benjamin Polatidis
Drug Information Center of Synapse, Hellenic Pharmaceuticals and Services, Thessaloniki, Greece

Abstract

Background: Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) is a non-malignant enlargement of the prostate gland that affects around 50% of men between the ages of 50 and 60 years old. The application of Serenoa Repens in the treatment of the symptoms of stage I & II BPH is a therapeutic option that is present in the urologist's agenta for nearly three decades. The purpose of this work is the complete evaluation of existing literature on Serenoa Repens (in-vitro experiments, clinical trials and institutional monographs), summing up clinical trial references in an appendix and raising the necessary issues as far as raw material quality is concerned, providing a good point of reference to the contemporary urologist

Methods: A complete review of the available literature on the effect of the lipidosterolic extract of Serenoa Repens in Benign Prostatic Hyperplasia was conducted. Studies were collected via Pubmed.org, and an analytical appendix was formed, providing the full spectrum of available data.

Results: There are contradictions in the available literature, especially in between the results of 1984 to 2014 clinical trials and the available monographs. Contemporary clinical trial publications don't make any reference to the specifications prescribed by European Pharmacopoieia, which are the only quality markers available.

Conclusion: Future research should focus on and take into account the specifications available in European Pharmacopoieia concerning the content and method of production, providing thorough quantitative analysis of the contents of the extract used in trials.

Introduction

The application of Serenoa Repens (Saw Palmetto) in the treatment of the symptoms of stage I & II Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) is a therapeutic option that is present in the urologist's agenta for nearly three decades. The beneficial contribution of the herb in alleviating Lower Urinary Tract Symptoms and improving patient's quality of life is clearly reflected in the commercial figures of those thirty last years. Sereneoa Repens has established its position as one of the most commercial phytotherapeutic ingredients for BPH in Western markerts, and especially in the United States and Germany[6].

Citation

Teperikidis E, Polatidis B. Serenoa Repens in the hands of the modern urologist. *Hellenic Urology* 2017, 29 (1): 26-32

Corresponding author:
Eleftherios Teperikidis, Synapse, Hellenic Pharmaceuticals and Services, Egnatias 117, 54635 , Thessaloniki, Greece
E-mail: lefteris@synapse.com.gr

In parallell lines with the commercial consolidation of Serenoa Repens in the markets, extensive research has taken place, focusing on the clinical and biochemical potency of the plant's extract. As a result, a wide range of published *in vitro* and clinical research, focusing on the lipidosterolic extract of Serenoa Repens is available. In our days, over a century after Serenoa Repens was registered as a medicine in United States Pharmacopoeia (1906)[6], new published work keeps emerging and added for evaluation by the professional practicioner.

Key words
Serenoa Repens; Saw Palmetto; Benign Prostatic Hyperplasia

The purpose of this work is to evaluate existing literature, (*in vitro* experiments, clinical trials and institutional monographs), sum up clinical trial references in an appendix and raise the necessary issues as far as raw material quality is concerned, providing a good point of reference to the contemporary urologist.

Materials & Methods

The available literature on the lipidosterolic extract of Serenoa Repens is quite extensive, especially when compared to the literature referring to other phytotherapeutic ingredients. Our team contacted a literature search in pubmed.org using "Saw Palmetto""Serenoa Repens""Sabal Serrulata""Benign Prostate Hyperplasia" and "Lower Urinary Tract Symptoms""Clinical Trial" as mesh terms. Further search was conducted on the studies performing in-vitro tests on the mechanism of action of Serenoa Repens. pubmed.org was used as a search engine, using "Serenoa Repens", "Saw Palmetto", "Sabal Serrulata", "Prostate", "Bening Prostatic Hyperplasia", "*in vitro*", "anti-inflammatory" as mesh terms. The monographs from certain institutions were collected through accessing the respective web-sites (European Medicines Agency, American Botanic Council, World Health Organization). Finally, information was gathered through our authorized access to the European Pharmacopoieia ver. 8.0

Results

Mechanism of Action

The mechanism of action of Serenoa Repens lipidosterolic extract is not yet clearly defined. However, an important part of the literature evaluates the chemical ingredients included in the extract as inhibitors of the activity of the enzyme 5-a reductase [6,9,19,22,35]. The enzyme 5-a reductase is a basic modulator of the conversion of testosterone to dihydrotestosterone (DHT), an enzyme associated with the overgrowth of the prostate's epithelial cells[10]. At the same time, anti-inflammatory activity is achieved through the inhibition of inflammatory mediators[21,27], and the apoptotic processes in prostate's cells are modulated[25, 33, 38] . Both have been attributed by specific studies to different compounds of the plant's extract. However, the mechanism of action is yet to be thoroughly and fully specified.

Safety Profile

The majority of the literature converges on the fact that the treatment with Serenoa Repens is a safe choice for patients. All studies, review papers and monographs claim that Serenoa Repens is safe without any side effects resulting from long term use[1]. The safety profile of Serenoa Repens is mentioned in the American Botanic Council's Clinical Guide to Herbs[1] as being better than that of Finasteride[6]. Serenoa Repens is not associated with side-effects such as erectile dysfunction, ejaculation problems and negative effects on libido.

From the urologist's perspective, Serenoa Repens appears to be a safe choice in special patients' cases. For example, it is widely known that the use of medicines acting at a-adrenergic receptors increases the chances for orthostatic hypotension[29]. Furthermore, older patients already being treated for hypertension and cardiac arrhythmias using b-adrenergic receptor antagonists, are already under greater danger of orthostatic hypotension[14,23,32,36]. In such cases, preparations with Serenoa Repens have the obvious advantage of avoiding side effects that are dangerous for older people.

Monographs

Official monographs approve the application of Serenoa Repens for the relief of BPH symptoms. The American Botanical Council, an institution that translated the monographs of German Commission E in the early 90's, reports that 17 out of 19 studies evaluated for the «ABC clinical guide to Herbs"[6] showed positive results. The World Health Organization (p. 288, WHO monographs on selected medicinal plants, vol 2)[34] included the treatment of LUTS in people with BPH stage I & II in

its monograph for Serenoa Repens under the section "Uses Supported By Clinical Data". Along similar lines, the Committee on Herbal Medicinal Products of the European Union, defines as a therapeutic indication in the respective Herbal Monograph, the "Symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia" (well established use) and the "Traditional medicinal product for the relief of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia, after serious conditions have been excluded by a doctor" (Traditional Use).

Clinical Trials

The evaluated clinical studies included open label or placebo controlled studies, comparison of Serenoa Repens with pharmaceutical preparations (e.g Tamsulosin, Finasteride), studies on combinations of Serenoa Repens with other herbal material, as well as studies that compare different daily dosage and administration patterns of the plant's extracts.

Inspite of the monographs' positive assessment on Serenoa Repens, there still is no definite verdict that can be deducted from the available clinical literature. From 22 studies, dating from 1984 to 2014, the results are ambiguous and contradictory. In addition, two meta-analyses from 2004[8] and 2009[37] (the last one was updated in 2012[23]) that analyze an important part of the aforementioned studies (as well as some studies that were not available in English and were excluded from our search), they draw a non-positive conclusion on the effectiveness of Serenoa Repens in the treatment of BPH. The studies that were gathered are cited in the special appendix at the end of this article. A stand-alone 30 page appendix that collects and compares the results of those trials, is available upon request by e-mail info@synapse.com.gr.

The important question upon the contradictory results and the quality of available studies is being propounded by the European Urological Association. In the institute's directions of 2009, "Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia" [11] the contradictory issue is being noted, and the question of the extract's standardization is being officially raised. As far as our literature research work is concerned, we came upon the definite conclusion that little information is given on the chemical composition of the extract or, quite often, the extraction method of the preparation used is not even mentioned.

Discussion

The results of our literature research led us to look further into the quality markers of the extract. The World Health Organization (p. 288 of respective monograph)[34] defines the free fatty acids and the respective ethyl-esters as main chemically active constituents. As mentioned before, similar references exist in certain in-vitro studies[13,22,26]. In complete accordance, the monograph from the Committee on Herbal Medicinal Products[11], published in 2014, defines the pharmaceutical form by refering to the respective paragraph of European Pharmacopoieia. The specification of the extract's composition according to European Pharmacopoieia (8.0 th edition, 2014, p. 1377 [15]) is described in the definition of Sabalis Serrulatae extractum. The minimum content per anydrous extract is the following

Similarly, the American Botanic Council (Commission E's Monograph) defines in the «ABC clinical guide to Herbs» under «Dosage & Administration» the «administration of 320 mg/day of soft native extract containing approximately 85% - 95% fatty acids»[2]. The achievement of a therapeutically beneficial composition can be firmly related with the method of extraction. The European Pharmacopoieia[15] specifies the use of ethanol (min 90 % v/v), supercirtical CO_2 or mixture of n-hexane and methylpentanes) as extraction solvents. Similar specifications are found in the Commission E monograph, where the amount suggested as a daily dosage is defined as «320 mg lipophilic ingredients extracted with lipophilic solvents (hexane or ethanol 90 percent v/v)»[2].

Therefore, taking the previous specifications under consideration, we can safely state that most studies provided generic or inadequate descriptions of the preparations used with regards to the free fatty acid and phytosterol percentage of the extract. Furthermore, no study gave extra information on the pivotal aspect of the preparation's lauric acid content that would show compliance with the European Pharmacopoeia recommendation.

This lack of standardization is an issue that directly affects the commercial side of Serenoa Repens. The lack of correspondence in between the aforementioned specifications and the actual content of commercial products is an issue that has been evaluated by certain publications[7, 16, 18, 28, 31]. Indicatively, in a study published in the Journal of Urology (2002)[16], three out of the six preparations that were analyzed in the study contained less

than 25% of the labelled free fatty acid value, while in a study published in the Journal of Pharmacy and Pharmacology (2013)[7], 35% out of the 46 preparations analyzed contained less than 70% in fatty acids. Furthermore, another British study published in Prostate Cancer and Prostatic Diseases in 2004[18], evaluated the concentration in free fatty acids, methyethylesteres and glycerides in 14 preparations with Serenoa Repens. The results of this study clearly show the big fluctuation existing in between the preparations, something that content can be variable in between different batches of the same product and have an effect in the potency/ effectiveness of the preparation[18]. The aforementioned study concluded that the samples that were produced with similar methods of extraction were closer closer in terms of composition and couldn't be statistically distinguished.

Conclusion

Serenoa repens has been used for decades as a supplement for the relief of LUTS associated with BPH. The benefit of the use of Serenoa Repens however remains unverified, due to the great limitations of available research. Furthermore, the use of Serenoa Repens is considered to be safe, with very few ADRs reported in the literature.

It is crucial that future research should focus on and take into account the specifications available in European Pharmacopoeia concerning the content and method of production. We clearly suggest that all new published studies should provide thorough quantitative analysis of the contents of the Serenoa Repens preparations used in the trials. Furthermore, we clearly suggest that studies that are actually clinical trials of commercial preparations should strictly use preparations from the same batch, providing the preparation's content of fatty acids, lauric acid and sterols, prioritizing scientific investigation over the commercial aspect of their work.

From the urologists's perspective, the knowledge of the specifications and the continuous update on modern literature is important, and this work lists a great part of available literature. Ultimately, the urologist is the one that has got the absolute priority in evaluating the effectiveness of certain preparations, through his own experience and his accumulated knowledge as a therapist.

Conflicts of interest

Both authors are employed at Synapse Hellenic Pharmaceuticals & Services, a company that markets a product containing Serenoa Repens (ως Prostanoa Rx ®).

Περίληψη

Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη είναι μια πάθηση που αφορά άμεσα ένα ποσοστό τουλάχιστον 50 % των ανδρών μεταξύ 50 - 60 ετών. Η χρήση του λιπιδοστερολικού εκχυλίσματος του Serenoa Repens στην θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας είναι μια θεραπευτική επιλογή που στέκεται παρούσα στην ατζέντα του ουρολόγου για τουλάχιστον τρεις δεκαετίες. Ο σκοπός αυτού του review άρθρου είναι να δώθεί ένα ορθό και συγκεντρωτικό σημείο αναφοράς στον σύγχρονο ουρολόγο. Το άρθρο αξιολογεί την υπάρχουσα βιβλιογραφία κλινικών μελετών πάνω στο φυτό Serenoa Repens, συνοψίζει σε πίνακα τις διαθέσιμες αναφορές πάνω στο συγκεκριμένο φυτοθεραπευτικό σκεύασμα και υπενθυμίζει παράλληλα τις απαραίτητες προδιαγραφές όσον αφορά την ποιότητα της πρώτης ύλης. Οι παραπομπές του παρόντος κειμένου σταχυολογήθηκαν μέσω της διαδικτυακής βάσης δεδομένων Pubmed.org. Στο τέλος αυτού του κειμένου παρατείθεται ένας αναλυτικός πίνακας με όλες τις διαθέσιμες κλινικές μελέτες στο χρονικό διάστημα 1984 -2014.

Υπάρχουν αντιφάσεις στα αποτελέσματα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Η πλεοψηφία των κλινικών μελετών δεν κάνει κάποια αναφορά στην σύσταση του εκχυλίσματος που μελετήθηκε, καθώς και στην συμμόρφωση με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιείας, οι οποίες αποτελούν και τους μόνους διαθέσιμους δείκτες αναφοράς ως τώρα. Οι αναφορές των μελετών θα πρέπει να λάβουν υπ' όψην τους βασικούς ορισμούς τη φαρμακευτικής μορφής όπως αυτή προδιαγράφεται από την αντίστοιχη μονογραφή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιείας.

Οι μελλοντικές μελέτες οφείλουν να παρέχουν αναλυτικές αναφορές πάνω στο επί μέρους περιεχόμενο (μορφές και ποσοστώσεις φυτικών στερολών και λιπαρών οξέων, και εδικότερα του Λορικού Οξέος) του υπό μελέτη εκχύλισματος του φυτού Serenoa Repens.

Λέξεις ευρετηριασμού

Serenoa Repens, Saw Palmetto, καλοήθης υπερπλασία του προστάτη

References

1. Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B, Ernst E. Serenoa repens (saw palmetto): A systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2009; 32(8): 637-647.
2. American Botanic Council, The Commision E Monographs, Saw Palmetto Berry. Retrieved Online from http://cms.herbalgram.org/commissione/Monographs/Monograph0330.html.
3. Bayne CW, Donnelly F, Ross M, Habib FK. Serenoa repens (Permixon) : A 5 alpha-reductase types I and II inhibitor - new evidence in a coculture model of BPH; *Prostate* 1999; 40: 232-241.
4. Bluementhal M, Busse WR, Goldberg A, et al (eds) Klein S, Rister RS.(trans) The complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Austin, TX: *American Botanical Council;* 1998.
5. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine - Expanded Commission E Monographs. *Newtonm, MA : Integrative Medicine Communications* 2000; 335 - 340.
6. Blumenthal Mark, The ABC Clinical Guide to Herbs Online, American Botanic Council, 2013 :p.p 309 – 319, Accessed online athttp://abc.herbalgram.org/site/DocServer/LookInsideTheGuide.pdf?docID=341.
7. Booker A, Suter A, Krnjic A, et al. A phytochemical comparison of saw palmetto products using gas chromatography and 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy metabolomic profiling. *J. Pharm. Pharmacol* 2013; 66: 811- 822.
8. Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004 Apr; 93: 751-756.
9. Breu W, Hagenlocher M, Redl K et al. Anti-inflammatory activity of Sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. *In vitro* antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism (in German). *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 547 -551.
10. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatric hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 1-7.
11. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2014. European Medicines Agency, Assessment report on Serenoa Repens small, fructus. 24 November 2014 EMA/HMPC/137250/2013.
12. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2014. European Medicines Agency, European Union herbal monograph on Serenoa Repens (W. Bartram) Small, fructus. 24 November 2014 EMA/HMPC/280079/2013.
13. De Monte C, Carradori S, Granese A, et al. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of Serenoa Repens extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. *BMC Urol* 2014;14 :63.
14. Elliott HL, McLean K, Sumner DJ, et al. Immediate cardiovascular responses to oral prazosin: Effects of concurrent beta-blockers. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 303-309.
15. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, European Pharmacopoeia, 8th edn. Saw Palmetto extract, Sabalis serrulatae extractum; 1377-1379. Accessed online at https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-8th-edition-1563.html.
16. 1Feifer AH, et al. Analytical Accuracy and reliability of commonly used nutritional supplements in prostate disease. *J Urol* 2002; 168: 150-154.
17. Gerber G., Saw Palmetto for the treatment of men with lower urinary tract symptoms. *J.Urol* 2000; 163: 1408 - 1412.
18. Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: A comparison of selected components of different brands of Serenoa Repens. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7 :195-200.
19. Iehle C, Dılos S, Guirou O, Tate R, Raynaud JP, Martin PM. Human prostatic steroid 5 alphareductase isoforms. A comparative study of selective inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995 ; 54: 273-279
20. Iglesias Gato D, Carsten T, Vesterlund M, et al. Androgen- independent effects of Serenoa Repens Extract (Prostasan) on Prostatic Epithelial Cell Proliferation and Inflammation. *Phytother. Res*. 2012; 26: 259-264.
21. Latil A, Libon C, Templier M, et al. Hexanic Lipidosterolic extract of Serenoa Repens inhibits the expression of two key inflammatory mediators, MCP-1/CCL2 and VCAM-1, *in vitro*. *BJU Int* 2012; 110: 301-317.
22. Liang T, Liao S. Inhibition of steroid 5 alpha-reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids. *Biochem J* 1992; 285: 557- 562.
23. Mac Donald R, Tacklind J. Serenoa repens monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): An updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2012; 109(12): 1756-1761.
24. Miller K. Pharmacological management of hypertension in paediatric patients. A comprehensive review of the efficacy, safety and dosage guidelines of the available agents. *Drugs* 1994; 48: 868-887.
25. Minutoli L, Altavilla D, Marini H, et al. Inhibitors of apoptosis proteins in experimental benign prostatic hyperplasia: Effects of serenoa repens, selenium and lycopene. *J Biomed Sci* 21:19.
26. Niederprum H J, Schweikert H U, Thuroff J W, Zanker K S. Inhibition of steroid 5α-reductase activity by aliphatic fatty acids. Candidates for chemoprevention of prostate cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1995; 768 : 227-230.

27. Paubert - Braquet M, Mencia HJ, Cousse H, et al. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 57: 299.
28. Penugonda K, Lindshield BL. Fatty Acid and Phytosterol Content of Commercial Saw Palmetto Supplements. *Nutrients* 2013; 5: 3617-3633.
29. Sanofi-Aventis US LLC, Product Information: UROXATRAL(R) oral extended-release tablets, alfuzosin HCl oral extended-release tablets, Bridgewater, NJ, Apr 1, 2008.
30. Silverio F, Steg A. New Trends in Bladder Cancer Chemotherapy – New Trends in BPH Etiopathogenesis. Proceedings of the International Workshop in Urology; *Acta Medica* 1988; 293.
31. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, et al. Comparison of the potency of 10 different brands of Serenoa Repens extracts, *Eur.Rev.Med. Pharmacol.Sci* 2012; 16: 569-574 .
32. Seideman P, Grahnen A, Haglund K, et al. Prazosin first dose phenomenon during combined treatment with a beta-adrenoceptor blocker in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 865-870.
33. Silvestri I, Cattarino S, Agliano A. Effect of Serenoa Repens (Permixon) on the expression of inflammation related genes: Analasysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma. *J Inflamm* 2013;10 :11.
34. The World Health Organization, Fructus Serenoa Repentis, WHO Monographs on Selected Medicinal Plants vol 2. 1999; 285 – 299 Accessed online at http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/
35. Weisser H, Tunn S, Behnke B, Krieg M. Effects of the sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5α-reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1996; 28: 300-306.
36. Wilde M, Fitton A & McTavish D. Alfuzosin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 1993; 45:410-429.
37. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15(2): CD001423.
38. Yang Y, Ikezoe T, Zheng Z, et al. Saw Palmetto induces growth arrest and apoptosis of androgen-dependent prostate cancer LNCaP cells via inactivation of STAT 3 and androgen receptor signaling. *Int J Oncol* 2007; 31:593-600.

Clinical Trial Appendix 1984 - 2014

Year	Clinical Trials
1984	Champault G, Patel JC, Bonnard AM. A double-blind trial of an extract of the plant Serenoa Repens in benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1984; 18: 461-462.
1986	Reece Smith H, Memon A, Smart CJ, Dewbury K. The value of permixon in benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 1986; 58: 36-40.
1990	Carbin BE, Larsson B, Lindahl O. Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytosterols. *British Journal of Urology* 1990; 66 : 639-641.
1995	Descotes JL, Rambeaud JJ, Deschaseaux P, Faure G. Placebo-controlled evaluation of the efficacy and tolerability of Permixon in benign prostatic hyperplasia after the exclusion of placebo responders. *Rev Urol* 2001; 3: 134-38.
1996	Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A randomized international study of 1098 patients. *The Prostate* 1996; 29: 231-240.
1997	Braeckman J, Bruhwyler J, Vanderkeckhove K, Geczy J, et al. The efficacy and safety of the extract of Serenoa Repens in the treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: Therapeutic equivalence between twice and once daily dosage forms. *Phytotherapy Research* 1997; 11: 558-563.
1998	Gerber, et al. Saw Palmetto (Serenoa Repens) in men with lower urinary tract symptoms: Effects on urodynamic parameters and voiding symptoms. *Urology* 1998; 51: 1003-1007
2000	Sokeland J. Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: Analysis of prostate volume and therapeutic outcome. *BJU International* 2000; 86: 439-442.
2000	Marks LS, Partin AW, Epstein JI, Tyler VE, Simon I, Macairan ML, et al. Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia, *Journal of Urology* 2000; 163: 1451- 1456.
2001	Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC, Burstein JD. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2001;58: 960-964.
2002	Giannakopoulos X, Baltogiannis D, Giannakis D, Tasos A, Sofikitis N, Charalabopoulos K, et al. The lipidosterolic extract of Serenoa repens in the treatment of benign prostate hyperplasia: A comparison of two dosage regimes. *Advances in Natural Therapy* 2002; 9: 285-296.
2002	Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC. Comparison of a Phytotherapeutic Agent with an a-blocker (Tamsulosin) in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: An 1 year randomized study. *European Urology* 2002; 41: 497-506.
2002	Pytel YA, Vinarov A, Lopatkin N, Sivkov A, Gorilovsky L, Raynaud JP. Long-term clinical and biologic effects of the lipidosterolic extract of Serenoa Repens in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Advances in Therapy* 2002; 19: 297-306.
2003	Willetts KE, Clements MS, Champion S, Ehsman S, Eden JA. Serenoa repens extract for benign prostate hyperplasia: A randomized controlled trial. *BJU* 2003; 92: 267-270.
2004	Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, et al. Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients PERMAL study subset analysis. *Eur. Urol* 2004; 45: 773-779.
2006	Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes E.S, Goldberg H, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 557-566.
2007	Hizli F, Cemil Uygur M. A prospective study of the efficacy of Serenoa Repens, Tamsulosin, and Serenoa Repens plus Tamsulosin treatment for patients with benign prostate hyperplasia. *International Urology and Nephrology* 2007; 39: 879-886.
2009	Hong H, Kim CS, Maeng S. Effect of pumpkin seed oil and saw palmetto oil in Korean men with symptomatic benign prostate hyperplasia. *Nutrition Research and Practice* 2009; 3: 323-327.
2011	Barry MJ, Meleth S, Lee JY, Kreder KJ, Avin AL, Nickel JC, et al. Effect of Increasing Doses of Saw Palmetto Extract on Lower Urinary Tract Symptoms, *JAMA* 2011; 306: 1344-1351.
2011	Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, Gangu C, Miclea F, Coman I. Long-term efficacy of Serenoa Repens treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urologia Internationalis* 2011; 86: 284-289.
2013	Coulson S, Rao A, Beck S, Steels E, Gramotnev H, Vitetta L, et al. A phase II randomised double-blind placebo-controlled clinical trial investigating the efficacy and safety of Prostate EZE Max: A herbal medicine preparation for the management of symptoms of benign prostatic hypertrophy. *Complementary Therapies in Medicine* 2013; 21: 172-179.
2014	Morgia G, Russo GI, Voce S, Palmieri F, Gentile M, Giannantoni A, et al. Serenoa Repens, Lycopene and Selenium Versus Tamsulosin for the Treatment of LUTS/BPH. An Italian Multicenter Double-Blinded Randomized Study Between Single or Combination Therapy. *The Prostate* 2014; 74: 1471-1480.

REVIEW

New trends in Prostate Cancer Imaging

Panagiotis Mourmouris[1], Titos Markopoulos [1], Christos Papachristou [2], Omer Burak Argun[3], AndreasSkolarikos [1]
[1] 2nd Department of Urology, University of Athens, Sismanogleio General Hospital, Athens, Greece
[2] Department of Urology, EL.AS.
[3] Department of Urology, Acibadem University, Acibadem Maslak Hospital, Istanbul, Turkey

Abstract

Successful imaging of prostate cancer remains a major goal in everyday clinical practice. The widely adapted imaging techniques are limited by their low specificity and sensitivity especially for identification of lymph node or bone metastasis. A novel imaging technique with better outcomes would provide a significant aid and possibly increase the overall survival of patients suffering from prostate cancer. We review the literature about this interesting topic in an effort to clarify the value of these methods (if any) and their role in prostate cancer diagnosis.

Introduction

Prostate cancer (PCa) is one of the most common cancers of the male population and its successful imaging remains one, of the most difficult to achieve, goal of urology. The words of P.C. Walsh: "*The invention that will have the most impact in urology will be the development of an accurate imaging technique that finds cancer inside the prostate*"[1] inspired many researchers in order to optimize the existing modalities or even invent new ones. The methods we have at our disposal today (digital rectal examination, PSA, and ultrasound guided biopsies) have several limitations since they can diagnose only 20-50% of prostate cancers with large detection rates of clinically insignificant tumors[2, 3]. Similarly detection rates of lymph node metastasis with the use of computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) are as low as 30%[4]. The above mentioned data support the need for the development of a novel, more precise imaging method for diagnosis and staging of prostate cancer. In this article we are reviewing the literature for any recently introduced refinements and improvements of existing imaging methods or any novel approaches and test their value in the everyday clinical practice.

Key words
Prostate Cancer; Imaging; mpMRI; PSMA

Material and Methods

We reviewed the literature for articles concerning imaging modalities for the diagnosis and staging of prostate cancer. The search was limited in articles which had at least an abstract written in English and were indexed in PubMed from 2000-2015.

Citation
Mourmouris P, Markopoulos T, Papachristou Ch, Argun O B, Skolarikos A. New trends in Prostate Cancer Imaging. *Hellenic Urology* 2017, 29 (1): 33-37

Corresponding author:
Panagiotis Mourmouris, 2nd Department of Urology, University of Athens, SIsmanogleio General Hospital, 1 Sismanogleiou Str 15126 Marousi, Athens, Greece, E-mail: info@minu.gr

TABLE 1 *Summary of clinical significance, advantages and disadvantages across imaging modalities for PCa imaging*

Imaging Technique	Clinical significance	Advantages	Disadvantages	Future Prespectives
Ultrasound	Initial diagnosis	Low cost, easy to perform, real time imaging	Low sensitivity for prostate cancer	mpUS may increase sensitivity
mpMRI	First time diagnosis (before second biopsy), reccurence, active surveillance, metastasis identification	Clear images of anatomic site of suspected malignant areas (clinical significant)	Cost, interpretation requires advanced training, lack of real time imaging	Novel real time techniques
MpMRI and and ultrasound fusion	First time diagnosis and active surveillance protocol	Increases accuracy of mpMRI, real time imaging	Cost, requires high tech equipment for fusion, registration errors	Data in favor are increasing but still high rates of fusion errors. Improved technology
Pet Scan	Reccurence, metastasis, staging?	Auxiliary information for staging, prostate specific (PSMA) accurate metastasis identification	Cost, technological and clinical challenges	More specific radionuclides

The keywords that were used in our search were imaging, prostate cancer, mpMRI and PET scan. We studied all the relevant articles and we analyzed the ones with the biggest series.

Ultrasound

Until recently transrectal ultrasound was the most common and effective method for the initial approach of PCa despite its extremely low sensitivity and specificity[5]. In an attempt to increase the diagnostic rates of this easy and relatively inexpensive method some improvements were developed. One of them is three-dimensional ultrasound. This method, that utilizes appropriate software to convert ultrasound images into a three-dimensional environment, yielded satisfactory results in recent studies.

In the diagnosis of PCa reported sensitivity and specificity reach 85% and 41% respectively, but these rates rise significantly to 84% and 96% respectively[6] when identifying locally advanced disease[7]. Although the number of patients is not large enough to draw safe conclusions, this method can be an easy, low-cost alternative for diagnosing locally advanced disease. Another method based on ultrasound imaging, called Histoscanning, which was firstly reported by Braeckman J et al and Simmons LA et al. utilized computer algorithm analysis of ultrasound images. According to the authors the above mentioned method can identify tumors with volume lesser than 0,5 ml while its negative predictive value is almost 100% with correspondingly high rates of sensitivity[8,9]. As expected the conclusions of these studies were limited by their retrospective nature and by the low number of patients, however, their results remain promising.

Other attempts reported in the literature such as the administration of PDE5 inhibitors with concomitant utility of Doppler Mode of the ultrasound[10], and a new prostate elastography (Shear Wace Elastography)[11], both yielding controversial results. Regarding the standard method of ultrasound guided prostate biopsies (12 cores), efforts were made to optimize it with fusion of MRI and ultrasound images, in order to identify and target more easily suspicious for malignancy areas. The PCa diagnosis rates with this method reached 72%, improving significantly the ones offered by the standard one[12,13].

Multi-Parametric Magnetic Reasonance Imaging (mpMRI)

There is a growing body of literature concerning the role of mpMRI in prostate cancer diagnosis. This modality consists of two or three different magnetic imaging methods, each one providing a score which sums up in the final examination score (PI-RADS score). The techniques used are the high-resolution T2 (T2 weighted images T2WI), the Diffusion weighted Imaging (DWI), the MR spectroscopic imaging (MRSI) and Dynamic MRI (DCE-MRI). Each of them solely has its advantages and disadvantages but their combination increases the sensitivity and specificity of the final result.

The first and most popular method for magnetic imaging of prostate is T2WI MRI. Despite its high sensitivity, when used alone is not sufficient to diagnose PCa due to several drawbacks. Firstly it exhibits low specificity due to the fact that benign prostatic hyperplasia in this sequence can be easily confused with PCa. Another disadvantage is that bleeding of prostate (eg after prostate biopsy) may mimic PCa[14] whereas imaging of the central zone of the prostate can potentially be misleading. Due

to these disadvantages it is recommended to avoid MRI of the prostate with this sequence for 4-6 weeks after the prostate biopsy, or add T1 sequence images in order to preclude hemmorage[14]. The second more popular method of prostate magnetic resonance imaging is the DCE MRI which is superior to T2WI imaging but although it sets more strongly the suspicion of PCa its results are not specific. Even though it can identify a suspicious lesion with volume <0.5 ml, its value increases as the tumor size increases[15]. Another important part of multiparametric MRI is DWI MRI. This method uses apparent diffusion coefficient (ADC) maps that give characteristically low values when PCa is present. These values have been associated with tumor aggressiveness and can potentially be of significant value in an active surveillance setting[16]. However its major disadvantage is its susceptibility to artifacts that can potentially affect final interpretation of results. Finally adjunctive method in mpMRI is the MRSI which recognizes the citrate and choline levels in tissue examination and therefor can confirm the existence or not of cancer within the prostate. More specifically, the PCa exhibits lower citrate and higher choline levels compared to normal prostate tissue, and recent studies correlate these results with the Gleason Score (GS) and hence tumor aggressiveness[17].

The interpretation of mpMRI results are based on Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) score which was validated from two large studies recently published[18,19]. According to this score, patients with values 1-2 have very little chance of having clinically significant prostate cancer, score 4-5 means that PCa existence is very likely and score 3 represents the gray zone area. However it is important to note that due to heterogeneity in results reporting, no specific instructions for its interpretation have been published. Attempts have been made to improve the value of the above mentioned score by developing a second version[20] but its value is far from being proven. In conclusion mpMRI is earning steadily its place in the diagnosis of PCa even though currently EAU guidelines recommend it before deciding a repeated prostate biopsy with negative prior biopsy, and also for the local staging in high risk patients or patients with locally advanced PCa.[21]

PET Scan

The role of the PET Scan in urology and in prostate cancer is still quite limited. Although staging methods widely adapted do not offer high sensitivity and specificity, the cost of PET Scan still remain a major drawback for further utilization of this method in the diagnosis of prostate cancer. With the development of new detectors however (more specific for PCa) this situation seems to be changing. A sufficiently studied targeting agent, is the prostate specific membrane antigen (PSMA) based on which the PSMA PET scan was created. PSMA utilizes mainly radioisotope (68) Ga which binds to PSMA and is expressed in more than 90% of PCa[22]. Main advantages of this imaging method are that PSMA expression is particularly increased in advanced and metastatic PCa[23] and its improved sensitivity in identifying metastatic disease compared to CT, MRI or bone scan.

A recent study which followed patients scheduled for radiotherapy, after first time diagnosis or relapses of PCa and concluded that PSMA PET Scan dramatically changed the therapeutic approach of 50% of them[24]. Recently a relatively big study of 100 patients concluded that 68 Ga-PSMA-PET has a high clinical impact on staging and radiation therapy in patients with biochemically recurrent PCa even at low serum PSA levels (1 ng/ml)[25]. The growing body of literature was included in a large meta-analysis of 1,309 patients by Perera et al which demonstrated the excellent rates of detection of cancer spread in late stage prostate cancer. On per patient analysis, the sensitivity and specificity of 68Ga-PSMA PET were both 80% and on per lesion analysis the rates were 80% and 97% respectively[26]. These encouraging results led Eiber and al to study the results of the combination mpMRI and PSMA Pet scan in detecting lymph node and distant metastasis[27]. The PSMA PET scan is a promising diagnostic method but until results from large studies are published its use remain experimental[21]. In summary the basic characteristics of available modalities are shown at **Table 1**.

Conclusion

There are enough data in the literature for optimized or novel imaging modalities but only mpMRI seem to probe its value in prostate cancer diagnosis and screening. Nevertheless new data, concerning this important issue, are been continuously published and may alter the way that we diagnose and treat prostate cancer in the near future.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Περίληψη

Η επιτυχής απεικονιστική διάγνωση του καρκίνου του προστάτη αποτελεί έναν δύσκολο να επιτευχθεί στόχο ακόμα και σήμερα. Οι μέχρι σήμερα ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι χαρακτηρίζονται από χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα ειδικά στην ανεύρεση λεμφαδενικών η οστικών μεταστάσεων. Η ανάγκη για την ανάπτυξη μιας νέας απεικονιστικής μεθόδου η οποία και θα καλύψει το κενό δίνοντας καλύτερα αποτελέσματα είναι μεγάλη και προς αυτήν την κατεύθυνση πολλοί ερευνητές έχουν δημοσιεύσει την εμπειρία τους με καινούριες μεθόδους. Το παρόν άρθρο ανασκοπεί την βιβλιογραφία σε μια προσπάθεια να ξεκαθαριστεί αν υπάρχει κάποια μέθοδος που μπορεί να πλησιάσει στην επίτευξη του παραπάνω στόχου αλλά και αν αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή πράξη.

Λέξεις ευρετηριασμού

καρκίνος του προστάτη, απεικονιστικές μέθοδοι, mpMRI, Pet Scan

References

1. Walsh PC. 2008 Whitmore Lecture: Radical prostatectomy-where we were and where we are going. *Urol Oncol* 2009;27:246-250.
2. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF. Needle biopsies on autopsy prostates: Sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(19):1484-9. Epub 2007 Sep 25.
3. Ploussard G, de la Taille A, Moulin M, et al. Conditional Disease-free Survival After Radical Prostatectomy: Recurrence Risk Evolution Over Time. *Urology* 2016; 94:173-9.
4. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M J. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *Urol* 1995;153(3 Pt 2): 993-9.
5. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: A multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007 Apr;243(1): 28-53.
6. Sedelaar JP, van Roermund JG, van Leenders GL, et al. Three-dimensional grayscale ultrasound: evaluation of prostate cancer compared with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57(5): 914-20.
7. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, et al The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(1): 47-50. Epub 2007 Apr 13.
8. Braeckman J, Autier P, Garbar C, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): A novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(3):293-8. Epub 2007 Oct 8.
9. Simmons LA, Autier P, Zát'ura F, et al. Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by prostate HistoScanning(™). *BJU Int* 2012;110(1):28-35.
10. Morelli G, Pagni R, Mariani C, et al. Results of vardenafil mediated power Doppler ultrasound, contrast enhanced ultrasound and systematic random biopsies to detect prostate cancer. *J Urol* 2011;185(6): 2126-31.
11. Zhai L, Polascik TJ, Foo WC, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of human prostates: Initial *in vivo* demonstration. *Ultrasound Med Biol* 2012.
12. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 2011;186(4):1281-5.
13. Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, et al. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J Urol* 2011;186(6): 2214-20. doi: 10.1016/j.juro.2011.07.102. Epub 2011 Oct 19.
14. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, et al. Advances in magnetic resonance imaging: How they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 59(6): 962-77.
15. Puech P, Potiron E, Lemaitre L. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: Correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology* 2009; 74(5): 1094-9.
16. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: A critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 61(2): 326-40.
17. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, et al. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4): 801-14.
18. Hamoen E, de Rooij M, Witjes JA, et al. Use of the Prostate Imag-

ing Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 67(6): 1112-21.

19. Portalez D, Mozer P, Cornud F, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol* 2012;62(6): 986-96.
20. Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, et al. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67(6):1112-21.
21. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2016;25:pii: S0302-2838(16)30470-5.
22. Chang SS. Overview of prostate-specific membrane antigen. *Rev Urol* 2004; 6 Suppl 10: S13-8.
23. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004; 91(3): 528-39.
24. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler. 68 Ga-PSMA-11 PET/CT: A new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(1): 34-41.
25. Habl G, Sauter K, Schiller K, et al. 68 Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate* 2017;77(8): 920-927. doi: 10.1002/pros.23347. Epub 2017 Mar 20.
26. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70(6): 926-937. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.021. Epub 2016 Jun 28.
27. Eiber M, Nekolla SG, Maurer T. (68)Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer. *Abdom Imaging* 2015; 40(6): 1769-71.

REVIEW

The role of alternative measures and non-microbial pharmacological interventions in the treatment of recurrent episodes of urinary tract infections in women

Konstantinos Stamatiou
Tzaneio General Hospital of Piraeus

Abstract

Urinary tract infections are common in women and about 20%-30% of them will develop one or more recurrent infections. Recurrent UTIs are a medical problem with particular difficulties in both its diagnostic approach and treatment. A very important part of the treatment is prophylaxis. Due to the long-term treatment required and the tendency to develop resistance to antibiotic therapy, natural methods of prophylaxis and alternative medicines are becoming more popular. This article introduces and discusses their role in the treatment of recurrent UTIs.

Introduction

Women are much more likely to suffer from urinary tract infections than men because the female urethra is short and the periurethral environment (the adjacent vagina contains bacteria) favours colonisation. It has been estimated that 25-30% of 20-40 year-old women will experience an episode of urinary tract infection, compared to under 5% of men in the same age group. Generally, however, between 50 and 60% of adult women worldwide will suffer from a urinary tract infection during their lifetime[1]. Approximately 20%-30% of these women will experience a recurrent urinary tract infection[2]. Recurrent urinary tract infection means a urinary tract infection that presents at least three episodes over twelve months or at least two episodes over six months[3]. These episodes may concern true recurrences (caused by the same micro-organism after adequate treatment, usually 1-2 weeks after the end of treatment) or reinfections (caused by a different micro-organism or by the micro-organism

Citation
Stamatiou K. The role of alternative measures and non-microbial pharmacological interventions in the treatment of recurrent episodes of urinary tract infections in women. *Hellenic Urology* 2017, 29 (1): 38-48

Corresponding author:
Dr. Konstantinos Stamatiou, 2 Salepoula str., 18536 Piraeus, Greece
E-mail: stamatiouk@gmail.com

of the initial infection after a confirmed treatment with a negative urine culture or after a sufficient period of time -e.g. 2 weeks- between episodes)[4].

Most relapses occur within the first 3 months after the initial infection[5]. Each additional episode multiplies the risk of recurrence. Reinfections are actually more common than true recurrences, and, in fact, when the initial infection is caused by certain pathogens (e.g. *E. coli*), there is a higher risk of reinfection within the first 6 months[6]. In most cases, recurrences or reinfections will stop within 1-2 years if they are properly managed and emphasis is placed on prevention.

The problem of recurrence and reinfection in women is complex. While recurrent urinary tract infections in males almost always occur when there are coexisting conditions or predisposing factors for obstruction, urinary stagnation and bacterial growth (such as prostate hypertrophy, chronic bacterial prostatitis, diabetes mellitus and other causes of neurogenic bladder), this is not the case in women. In women, the same anatomical and pathophysiological reasons that contribute to infection are also the cause of recurrences and reinfections (easy colonisation of the periurethral area, short urethra, sexual activity, changes in vaginal pH, pregnancy). Of course, infectious factors of bacteria (high anchoring capacity to the epithelium with P fibrils, toxin production) and factors related to the initial infection (resistance, choice of antibiotic, duration of treatment) also contribute to this[7].

Key words
urinary tract infections; revention and control; natural methods of prophylaxis

Antimicrobial prophylaxis is the most common method of prevention. This can be given either at a continuous low dose, daily or every other day (3 times a week) for 6 months or more (in specific cases) or after intercourse (in cases where there is a clear association of the urinary tract infection with sexual activity) with a small dose of the antimicrobial agent after sexual intercourse[8]. The long-term treatment required may lead to the development of resistance, increase the likelihood of side effects and further burden the psychological state of patients[9]. For these reasons, in recent years, emphasis in placed on the mechanisms involved in the pathogenesis of relapsing urinary tract infections, in order to identify prophylactic strategies, while natural methods of prophylaxis and alternative medicines are becoming more popular.

The purpose of this systematic review is to evaluate the role of alternative measures in the treatment of recurrent urinary tract infections and to summarise the pharmacological interventions (other than antibiotic prophylaxis) that have been evaluated for the prevention of recurrent episodes of urinary tract infections in women.

Material and methods

A search was performed in MEDLINE, NCBI, Pubmed, Cochrane Library and other electronic libraries using the following terms: "urinary tract infection", "recurrences", "recurrent urinary tract infections", "prophylaxis", "antibiotic prophylaxis", in combination with the keywords: "lactobacillus", "ascorbic acid", "proanthocyanidins", "oestrogens".

The articles selected were checked for the relevancy of their content to the discussed subject. The bibliographic information in the selected articles were checked for relevant publications that had not been included in the original search. Natural defence mechanisms, the methods to boost these, prophylactic methods and alternative medicines are listed in an order dependent on their presumed role in the sequence of mechanisms associated with the infection.

Results Pathophysiology - Predisposing factors

Urinary tract infections are usually ascending and are almost always due to its colonisation by strains of normal intestinal microbial flora, most frequently by *E. coli*, and much more rarely by vaginal or skin bacteria. The vagina, urethra and bladder have natural defence mechanisms against infections.

The vaginal epithelium contains glycogen. It is colonised by lactobacilli that metabolise glycogen and produce hydrogen peroxide and lactic acid, while maintaining an acidic pH (5.0). It is believed that this acidic environment inhibits the growth of microbes, whereas an alkaline environment increases the probability of bacterial growth, which may lead to urinary tract infections.

The most common causes of urinary tract infections are changes to vaginal pH and local infections due to the transfer of microbes from the perineum, leading to colonisation of the area around the urethral mouth.

The most common mechanism is sexual activity, as it combines the above with a temperature increase in the area. In support of the above, it has been shown that after sexual activity, most women have a significant number of bacteria in their urine, which are normally excreted over 24 hours[10]. Indeed, previous rectal contact increases the likelihood of urinary tract infections, as the rectum hosts the typical microbes of urinary tract infections (e.g. *E. coli*). Intense, frequent and prolonged sexual intercourse also entails an increased likelihood of urinary tract infections.

Other mechanisms include the introduction of foreign bodies and the poor hygiene of the anogenital area, as well as the intravaginal use of unsuitable hygienic preparations (antibacterial, alkaline pH cleaners and lubricants). The combination of the above, as for example in women using a diaphragm or spermicides for contraception, further favours microbial growth[11].

With the exception of the initial section of the urethra, the urinary system is considered microbe-sterile[12]. The pathophysiological mechanism that separates the urinary tract mucosa that is colonised by the existing flora (coagulase negative staphylococci, diphtheroids, non-haemolytic streptococci, etc.) from the rest of the aseptic mucosa is not known. It appears that the pathogenic microorganisms that enter the urethra and compete with its normal microbial flora disrupt this and the microbes enter deeper. The exact mechanism in the general population is not known; however, in menopausal women, rapid oestrogen depletion causes a gradual increase in vaginal pH due to the reduction in vaginal lactobacilli. This is followed by the colonisation of both the vagina and the urethra by pathogenic bacteria favoured by an alkaline environment[13].

It is possible that injuries (especially during sexual activity) or deformations of the urethra (mainly during menopause) contribute to the above mechanism. Given the difference in the frequency and significance of injuries in the female compared to the male urethra, there are no major epidemiological studies of injuries in the female urethra. However, it is clear that due to its close anatomical relationship with the external genitals, the female urethra is exposed to injuries during intercourse, the main complication of which is urinary tract infections[14]. Another study showed that women with a history of urinary tract infections are more sexually active than women without a history of urinary tract infections. Additionally, data from this study showed that the occurrence of urinary tract infections is usually preceded by increased sexual activity, and that the position with the woman on top is more often associated with the onset of a urinary tract infection[15].

The lower part of the urethra is sensitive to oestrogens. As menopause is associated with a dramatic decline in oestrogen production, the epithelium undergoes atrophic changes that render the urethra structurally vulnerable. In combination with other deformities that are also associated with menopause (e.g. cystocele, bladder prolapse) this gives bacteria the opportunity to reach the underlying tissue, where they can remain hidden until they are activated to cause a new infection[16].

Generally, in response to the infection, the urethral glands trap microbes in their secretions, stimulate local immunoglobulin production and the activation of cytokines and dephensines, while urine flow prevents the infection from moving inwards, drawing out free microbes and detached urethral cells to which microbes have adhered[17]. The spread of the infection behind the urethral glands may be due either directly or indirectly to a local or systemic deficiency or impairment of the immune system's function. Although there are indications of immunological abnormalities in women susceptible to recurrent urinary tract infections, in reality, irrespective of the levels of antimicrobial peptides, the massive entry of microbes (as occurs after sexual intercourse) simply exceeds the capacity of the urethral glands[18].

The further development of microbes is favoured by urothelial lesions. One of the mechanisms proposed to explain the susceptibility of certain women and the increased risk of recurrent urinary tract infections is the dysfunction of the mucopolysaccharide (glycosaminoglycanes-GAG) layer, which covers the bladder epithelium[19]. In fact, as GAGs carry a negative electric charge, they have a strong tendency to attach to positively charged hydrogen atoms and water molecules, thus maintaining a stable water layer as a coating of the bladder epithelium. Apart from its great importance in regulating the permeability of the urinary tract, the mucopolysaccharide layer also prevents the adhesion of bacteria[20].

In special populations, such as women with chronic cystitis or menopausal women, the urothelium itself

may also be affected. A discontinuity of the urothelium will allow bacteria to colonise the lumen. If the number of bacteria is not reduced by the production of antimicrobial peptides from epithelial cells, it will have the opportunity to multiply and cause a new infection in the urinary tract. A last mechanism of preventing urinary tract infections is the contractions of the detrusor and the produced urine flow that prevents the further colonisation of the bladder by bacteria. Women who postpone urination when outdoors and women who urinate upright and thus do not relax their pelvic floor muscles and do not have a normal urine flow present an increased likelihood of opportunistic urinary tract infections. Indeed, if the opportunistic urinary tract infection is not treated properly, i.e. with a change in everyday urination habits besides the indicated medication, then recurrences and reinfections are common[21].

Discussion

According to the international guidelines for women with recurrences of a urinary tract infection within 2 weeks, urine is cultured and a urinary system evaluation is recommended, because a small percentage of women may have an anatomical problem that predisposes them to urinary tract infections.

In any other case of women with recurrent infections, a range of measures and non-antimicrobial medicines can be used empirically (as appropriate) for preventing the recurrence and/or avoiding reinfection.

Hygiene of the urogenital region, hydration and change of other habits

In univariate and multivariate analyses, genital hygiene-related habits such as not washing the genitals before and after coitus and wiping the perineal area following cacation from back to front were associated with the appearance of urinary tract infections[22,23]. It is not known to what extent changing these habits reduces the likelihood of illness, but these measures achieve a reduction of the microbial load and avoid transferring microbes from the anus into the urethra and vagina. In addition, it is recommended that prolonged bathing be avoided, as it allows the perineal bacteria to move towards the urinary bladder. However, showering or bathing have no proven benefit in preventing infections[24]. Remarkably, the role of genital hygiene as a predisposing factor for urinary tract infections is called into question, as it is often associated with other habits or functional anomalies such as infrequent urination, poor fluid intake, functional retention of stool, obstruction of urine flow and genital prolapse[24].

In addition, excessive cleanliness, using antiseptics and scented hygienic products, alters vaginal acidity and the equilibrium of normal microbial flora, representing a potential predisposing factor for infections[25]. Similarly, the use of spermicide gels should be avoided as it destroys the normal vaginal flora, resulting in its colonisation by pathogenic bacteria[26].

Although menstruation per se is not associated with a higher risk of urinary tract infections, hygiene conditions during this phase have been shown to contribute to the development of urinary tract infections[26]. It is recommended that sexual contact be avoided during menstruation, as is the use of tampons as they maintain the ureteral area more dry (compared to sanitary towels) thus limiting bacterial overgrowth[27]. For the same reason, it is recommended that very tight clothes and synthetic underwear also be avoided[28].

Taking abundant liquids - eight to ten glasses a day at 2-hour intervals - has been traditionally associated with relieving the symptoms of urinary tract infections. A recent *in vitro* study showed that water in particular offers benefits both in prophylaxis and in the treatment of urinary tract infections, as it dilutes the number of bacteria in urine[28]. Alternatively, taking baking soda is recommended (one teaspoon of baking soda in half a cup of water once or twice a day). Although this combination is thought to be able to alleviate the symptoms of urinary tract infections, including pain and burning urination, it does not help in preventing infections, since it is an alkaline compound that reduces urine acidity.

In cases with infrequent urination, it is recommended that fluid intake be increased and that the bladder be voided at least every 4 hours during the day, even if there is no immediate need to urinate. The measure has proved effective in reducing the occurrence of bacteriuria in the elderly[29].

As regards coitus-related recurrences, it is recommended that a further 1-2 glasses of water be consumed and that urination take place before and after sexual intercourse. In addition, after long and intense

sexual intercourse, which leads to a temperature increase and causes irritation or minor injuries, washing with plenty of cold water and good hydration are recommended. As regards anal sex in specific, washing with soap or a non-iodinated antiseptic is recommended, while some patients are recommended to take either a urinary system antiseptic or an antibiotic after sexual intercourse.

Cranberry

Cranberry is a traditional medicine for the treatment and prevention of urinary tract infections. It is used in the form of juice, dried fruit or even formulations (capsules or pills) containing a concentrated extract. Studies attribute its bacteriostatic action to one of its ingredients, proanthocyanidins[30]. Compared to the proanthocyanidins of other fruits, those in cranberries are structurally different and appear to inhibit the binding of certain bacteria to uroepithelial cell receptors. This anti-adhesive action may last up to 10 hours[31]. However, its precise mechanism of action has not been fully elucidated. Since 1994, a number of studies have shown a less or more significant reduction in the number of colonies of P-fimbriated *E. coli* in urine cultures[32,33], a reduction in the rate of urinary tract infections and the frequency of their recurrences[34,35], as well as an increase in disease-free intervals[36,37]. Differences in the efficiency of the published studies are due to the different forms (juices or pills), the non-standardised chemical composition of the available products and the variety of doses. The daily dose in the original study was 300 ml while higher doses were used in later studies. In addition, juices contain up to 27% of the active ingredients of cranberry, while the rest is water and fructose. On the contrary, packaged cranberry products in capsules contain only the active ingredients[38]. Finally, when the cranberry extract was compared with low-dose antimicrobial prophylaxis in the prevention of recurrent urinary tract infections, it was found to be less effective but it did not affect the normal flora, as did the antibiotic[39,40].

Cimetidine

Cimetidine is an antagonist of histamine H2-receptors. It antagonises its action and reduces pepsin production in the stomach. In addition to its antisecretory effect, cimetidine has cytoprotective, antiproliferative and immunoregulatory properties[41].Given the latter, as well as its regenerative action, it could play a role in preventing recurrent urinary tract infections. Its effect has been studied in inflammatory conditions of the urinary bladder, where it appears to offer effective relief from symptoms[42,43], but there are no studies in women with recurrent urinary tract infections. Notably, no obvious histological change was found in the cystic mucosa after treatment, so the mechanism of symptom relief remains unclear[44].

Lactobacilli

Lactobacilli are contained in sour milk, sheep's yoghurt and have recently also been made available in the form of vaginal suppositories. They have been shown to offer protection against urinary tract infections and vaginitis (fungal infections). The exact mechanism of their antibacterial action remains unknown, but is probably based on their ability to adhere to the vaginal epithelium and colonise the vagina. Competing for adhesion sites with uropathogenic bacteria, they inhibit their adhesion, growth, and colonisation[45]. They also maintain vaginal pH acidic and produce antimicrobial compounds (hydrogen peroxide, lactic acid, bacteriosin), which are important for reducing colonisation by pathogenic microorganisms[46]. One study found that the action of lactobacillus inhibits IL-8 production by epithelial cells, thus preserving the homeostasis of the female reproductive system[47].

In vitro and clinical studies have shown that, in addition to restoring normal urogenital microflora by acidifying their environment, lactobacilli can also displace adhered *Escherichia coli* strains, achieving a significant reduction of recurrent urinary tract infections[48,49,50]. However, some clinical studies show no benefit in the prevention of urinary tract infections by *Lactobacillus* prophylaxis compared to placebo or no treatment[39, 51,52]. Finally, when lactobacilli were compared to low-dose antimicrobial prophylaxis in the prevention of recurrent urinary tract infections, they were found to be less effective but did not affect the development of antibiotic resistance, as did antimicrobial therapy[53].

Glycosaminoglycanes

The accumulated experience in the treatment of interstitial cystitis with exogenous glycosaminoglycanes such as heparin, chondroitin sulphate (Uracyst), sodi-

um hyaluronate (Cystistat) or semisynthetic pentosan polysulfate (Elmiron) led to the testing of some of the above substances in the treatment of bacterial cystitis recurrences[54]. As a proportion of these recurrences are associated with the loss of the natural layer of glycosaminoglycanes as a result of a urinary tract infection, and given that exogenous glycosaminoglycanes (especially chondroitin sulphate and heparan sulphate) coat the surface of the urinary bladder with a stable layer, the above study is fully justified[55].

Heparin is a heteropolysaccharide composed of recurring disaccharide units of uronic acid and glycosamine. The amino group of glucosamine and some hydroxyl groups of glucosamine and uronic acid are esterified with sulphate groups, giving a high negative charge to the molecule. Its natural location, composition and properties justify its use as a means of repairing/preserving the bladder's natural mucopolysaccharide layer. In a 6-week pilot treatment study, a weekly infusion (heparin 40,000 U, 2% lidocaine 8 ml, sodium bicarbonate 4 ml) achieved 78% treatment response (with an over 50% reduction in urinary tract infection recurrences as the response criterion)[56]. So far, there are no other published studies confirming this result.

Hyaluronic acid (Cystistat) is a glycosaminoprotein, a key structural component of the human body. It is produced by fibroblasts and has elastic and adhesive properties. In a clinical study, patients received 4 weekly injections, followed by a monthly booster dose for 4 months. Patients were disease-free during the five-month treatment phase and 70% of them were recurrence-free at the end of one year of follow-up[57]. A study in a more difficult population (irradiated cancer patients with bone metastases and a permanent catheter) showed that patients injected with Cystistat had a 5.7-fold reduction in the prevalence of urinary tract infections during hospitalisation compared to patients in the control group[58].

In *in vitro* and *in vivo* experimental studies, D-Mannose appears to prevent the adhesion of uropathogenic bacteria (with type 1 and P fibrins) to uroepithelial cells[59,60]. In a clinical study, the daily intake of 2 grams of D-mannose for six months was compared to antimicrobial prophylactic treatment with nitrofurantoin of a corresponding duration, or with no prophylaxis. The rate of recurrent urinary tract infections was similar for the D-Mannose and nitrofurantoin groups, and overwhelmingly lower than for the group with no prophylaxis[61]. There are no other noteworthy studies and it should be noted that the existence of mannose-resistant fimbriae (MR/P fimbria and P mirabilis fimbria) *Proteus* strains somewhat limits their usefulness[62].

Immunostimulants

Polimod is a prototype, highly purified synthetic dipeptide with immunostimulatory properties. When administered per os, it can favourably affect the various stages of the immune response: it induces direct activation of phagocytosis of neutrophils and mononuclear cells, stimulates phagocyte chemotaxis and stimulates natural killer NK) cells[63]. It is reported to restore the T helper/T suppressor ratio to normal values (>1) and to increase the production of antibodies by B-lymphocytes in the blood (IgG) and secretions (IgA)[64]. Finally, Polimod increases the production of interleukin-2 (IL-2) cytokines and interferon-γ (IFN-γ) by T-lymphocytes[65]. Based on the above properties, it is indicated as an immunostimulant in patients with recurrent urinary tract infections. In multiple studies in recurrent respiratory infections, Polimod as a prevention treatment has been shown to be effective in achieving a statistically significant reduction in the number, frequency and duration of infectious recurrences. A published study in paediatric patients showed faster recovery times with Polimod than placebo and a significant reduction in recurrence risk (69%) after the acute episode[66]. Although it is administered during the infection, it can also be administered preventively as a maintenance treatment over 60 days at a time when the patient is not infected. However, there are no larger multicentre studies or published experience with adult patients.

Other immunostimulants include purified uropathogenic strain vaccines

UroVaxom is an extract of *E. coli* (a preparation of immunoactive components from 18 subtypes of *E. coli*), which is the predominantly responsible microbe for the majority of urinary tract infections. Its mechanism of action is unclear. It is believed to stimulate the immune system and improve natural defence. *In vitro* studies have shown that it stimulates T-lymphocytes, induces the production of endogenous interferon and increases urinary IgA levels. Experimental studies have shown significant changes in IL-6 and IFN-gamma lev-

els after treatment with *E. coli* extract[67]. In addition, a remarkable difference was noted in the degree of inflammation (oedema, bleeding, leukocyte infiltration), with the group receiving *E. coli* extract showing much milder forms of inflammation[68].

A meta-analysis of the studies conducted over the last decade showed the superiority of the *E. coli* extract in all studies as regards the reduction of symptoms and recurrence rates compared to placebo[69]. Two recent studies (one of which focuses specifically on women with recurrent urinary tract infections) confirm the equivalent effectiveness of the *E. coli* extract with many of the recommended daily antibiotics as chemoprophylaxis, without, indeed, the increased likelihood of development of antibiotic resistance [70,71].

SolcoUrovac is a combination of 10 heat-inactivated bacteria (six different serotypes of the uropathogen *E. coli* and one subtype of: *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, and *Enterococcus faecalis*). The vaccine is administered as a vaginal suppository. Its mechanism is not known but it appears to primarily induce immunoglobulins G and A in the urogenital tube, thereby reducing the likelihood of vaginal and bladder colonisation by uropathogens[72]. A preliminary study showed a significant reduction in infections compared to the placebo, while 80% of patients were infection-free for one year[73]. It is noteworthy that primary immunisation with booster injections ensures a prolonged infection-free interval, compared to primary immunisation alone or to the placebo[74].

Oestrogens

As mentioned above, clinical data suggest a twofold effect of oestrogen reduction on the pathogenesis of urinary tract infections, as it induces structural and chemical changes in the urogenital tube, such as poor urinary output or changes in vaginal microflora, which facilitate urinary tract infections. Local oestrogen application may at least partially reverse these changes. In addition, oestrogen acts on the epithelium in a manner analogous to glycosaminoglycans, healing gaps between the cells that cover the bladder cavity. This hinders bacteria from nesting and multiplying.

After the initial acceptance of the method, reservations were voiced regarding the safety of their use by postmenopausal women. In fact, only oral oestrogens have been associated with coronary artery disease, thromboembolism, strokes and breast cancer[75]. Today, at the dosages and for the applications they are used, they are considered a safe therapeutic option for recurrent urinary tract infections[76].

One study evaluated the lactobacilli content and pH of the vagina in post-menopausal women before and after oestrogen therapy and found a 61% increase in the intervention group and nil in the control group. In the intervention group, vaginal pH decreased from 5.5 to 3.8, while there was no change in the placebo group. The incidence of urinary tract infections was lower in the oestrogen group compared to the placebo group: (0.5 vs 5.9 episodes per patient-year)[77]. In another study, vaginal administration of oestrogens reduced the proportion of women with urinary tract infections by about one-third, in contrast to oral administration, which had almost no effect[78]. Small studies confirm the above conclusions.

Ascorbic acid

Vitamin C (ascorbic acid) has been used in isolated cases to prevent the recurrence of urinary tract infections. The rationale behind this choice is that ascorbic acid is a urine acidifier, which hinders the development of uropathogens. In fact, urine has a variable pH, while there is no set dosage or pH-based standardisation for vitamin C intake. This explains the contradictory results in published studies. One of them studied the effect of ascorbic acid on urine pH and the occurrence of urinary tract infections in patients with bone marrow injury. No significant reduction in urine pH or clinical benefit from the use of ascorbic acid were observed[79]. However, the small number of patients that enrolled and remained in the study means that its reliability is questionable. A retrospective study in a larger number of patients with bone marrow injury also showed no benefit[80].

Another - non-randomised - study in a larger number of pregnant women showed that daily intake of a vitamin formulation with 100 mg of ascorbic acid for three months reduced the incidence of symptomatic urinary tract infections from 29.1% to 12.7%[81]. Although the daily dose of vitamin C used was very low, other methodological problems limit the reliability of the study.

Conclusions

In addition to the adoption of habits and measures for

genital hygiene and bladder protection, there are medicines that have been successfully tested for the prevention of recurrent urinary tract infections: the topical application of low-dose oestrogens (if there is no contraindication in the patient's history), taking Cranberry extract and *Lactobacillus* vaginal suppositories appear to lead to fewer urinary tract infections. Although none of these 3 approaches have been studied very well, they do not appear to be associated with serious side effects. In fact, Cranberry and lactobacilli are often taken by the patients without medical guidance, in the form of a food. There is room for research into the other medicines mentioned as well as in others, as their introduction into daily practice will allow avoiding the long-term administration of antibiotics that leads to the creation of resistant strains and further exacerbates the problem of antibiotic resistance.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Περίληψη

Οι ουρολοιμώξεις είναι συχνές στις γυναίκες και περίπου το 20%-30% των γυναικών με ουρολοίμωξη θα εμφανίσει υποτροπή. Αυτές μπορεί να είναι μια ή περισσότερες. Οι επαναλαμβανόμενες ουρολοιμώξεις είναι ένα ιατρικό πρόβλημα με ιδιαίτερες δυσκολίες στη διαγνωστική προσέγγιση και την αντιμετώπισή του. Ένα πολύ σημαντικό κομμάτι της αντιμετώπισης είναι η προφύλαξη. Λόγω της μακροχρόνιας θεραπείας που απαιτείται και της τάσης για ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά, οι φυσικές μέθοδοι προφύλαξης και τα εναλλακτικά φάρμακα γίνονται περισσότερο δημοφιλή. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται τα παραπάνω και συζητείται ο ρόλος τους στην αντιμετώπιση των επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων.

Λέξεις ευρετηριασμού

λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, πρόληψη και έλεγχος, φυσικές μέθοδοι προφύλαξης

References

1. Czaja CA, Hooton TM. Update on acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Postgrad Med* 2006;119: 39-45.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113(Suppl 1A): 5S-13S.
3. Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 861-873.
4. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infecitons in women. *World J Urol* 1999; 17: 415-20.
5. Hooton. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrobial Agents* 2001; 17: 259-268.
6. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk fctors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1194-205.
7. Nguyen HT. Bacterial infections of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, McAninch JW. Smith's General Urology. *New York: McGraw-Hill* 2004;16:203-227.
8. Nosseir SB, Lind LR, Winkler HA. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: A review. *J. Womens Health (Larchmt.)* 2012; 21: 347-354.
9. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999; 281: 736-738.
10. Hooton TM, Scholes D Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468-474.
11. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent UTI in young women. *Clin Infect Dis* 2000; 182: 1177-1182.
12. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS, et al. Human urine is not sterile - shift of paradigm. *Urol Int* 2015; 94(4): 445-52.
13. Luthje P, Brauner H, Ramos NL, et al. Estrogen Supports Urothelial Defense Mechanisms. *Sci Transl Med* 2013; 5(190): 190RA80.
14. Eke N. Urological complications of coitus. *BJU Int* 2002;89(3): 273-7.
15. Lach PA, Elster AB, Roghmann KJ. Sexual behavior and urinary tract infection. *Nurse Pract* 1980; 5(1): 27-8, 32.
16. Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, et al. Urinary tract infection in women over the age of 65: Is age alone a marker of complication? *J Am Board Fam Med* 2009; 22(3): 266-71.
17. Hutch JA. The role of urethral mucus in the bladder defense mechanism. *J Urol* 1970;103(2):165-7.
18. Kirjavainen PV, Pautler S, Baroja ML, et al. Abnormal immunological profile and vaginal microbiota in women prone to urinary tract infections. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(1): 29-36.
19. Theoharides TC, Kempuraj D, Vakali S, Sant GR. Treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome with Cysto-Protek -an oral multi-agent natural supplement. *Can J Urol* 2008; 15(6): 4410-4.
20. Parsons CL, Stauffer C, Schmidt JD. Bladder-surface glycosaminoglycans: an efficient mechanism of environmental adaptation. *Science* 1980; 208(4444): 605-607.
21. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection. II. Diet, clothing, and urination habits. *Am J Public Health* 1985; 75: 1314-1317.
22. Amiri FN, Rooshan MH, Ahmady MH, Soliamani MJ. Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women. *East Mediterr Health J.* 2009; 15(1): 104-10.
23. Amiri FN, Rooshan MH, Ahmady MH, Soliamani MJ. Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women. *Urol Ann* 2015; 7(4): 478-481.
24. Mazzola BL, von Vigier RO, Marchand S, et al. Behavioral and functional abnormalities linked with recurrent urinary tract infections in girls. *J Nephrol* 2003; 16(1):133-8.
25. Sumati AH, Saritha NK. Association of Urinary Tract Infection in Women with Bacterial Vaginosis. *J Glob Infect Dis* 2009; 1(2): 151-152.
26. Das P, Baker KK, Dutta A, et al. Menstrual Hygiene Practices, WASH Access and the Risk of Urogenital Infection in Women from Odisha, India. *PLoS One* 2015; 10(6): e0130777.
27. Tchoudomirova K, Mårdh PA, Kallings I, et al. History, clinical findings, sexual behavior and hygiene habits in women with and without recurrent episodes of urinary symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(6): 654-9.
28. Tian Y, Cai X, Wazir R, et al. Water consumption and urinary tract infections: an in vitro study. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(6): 949-54.
29. Lin SY. A pilot study: Fluid intake and bacteriuria in nursing home residents in southern Taiwan. *Nurs Res* 2013; 62(1): 66-72.
30. Allison DG, Cronin MA, Hawker J, Freeman S. Influence of Cranberry Juice on Attachment of Escherichia coli to Glass. *J Basic Microbiol* 2000; 40(1): 3-6.
31. Howell AB, Leahy M, Kurowska E, Guthrie N. In vivo Evidence that Cranberry Proanthocyanidins Inhibit Adherence of p-fimbriated E. coli Bacteria to Uroepithelial Cells. *Federation of American Societies for experimental Biology Journal* 2001;15: A284.
32. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al. Reduction of Bacteriuria and Pyruia After Using Cranberry Juice. *JAMA* 1994; 272: 590.
33. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary Escherichia coli in women ingesting cran-

berry juice daily: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2012; (87): 143-150.
34. Kiel RJ, Nachelsky J, Robbins B. Does Cranberry Juice Prevent or Treat Urinary Tract Infection. *J Fam Pract* 2003; 52(2):154-55.
35. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 23-30.
36. Stothers, L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002; 9: 1558-1562.
37. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322: 1571.
38. Nowack R. Cranberry juice- a well-characterized folk-remedy against bacterial urinary tract infection. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157(13-14): 325-30.
39. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, et al. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 389-395.
40. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S S, et al. Cranberries *vs.* antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized double-blind non inferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1270-1278.
41. Seshadri P, Emerson L, Morales A. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1994; 44(4): 614-6.
42. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: A prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2001; 87(3): 207-12.
43. Haq A, Donaldson PJ, Parry JR. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: A prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2001; 88(4): 444-5.
44. Dasgupta P, Sharma SD, Womack C, Blackford HN, Dennis P. Cimetidine in painful bladder syndrome: A histopathological study. *BJU Int* 2001; 88(3):183-6.
45. Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(3): 479-89.
46. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: A review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs* 2006; 66:1253-1261.
47. Abramov V, Khlebnikov V, Kosarev I, et al. Probiotic Properties of Lactobacillus crispatus 2,029: Homeostatic Interaction with Cervicovaginal Epithelial Cells and Antagonistic Activity to Genitourinary Pathogens. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2014; 6(3-4): 165-76.
48. Manzoor A, Ul-Haq I, Baig S, et al. Efficacy of Locally Isolated Lactic Acid Bacteria Against Antibiotic-Resistant Uropathogens. *Jundishapur J Microbiol* 2016; 9(1): e18952.
49. Delley M, Bruttin A, Richard M, et al. *In vitro* activity of commercial probiotic Lactobacillus strains against uropathogenic Escherichia coli. *FEMS Microbiol Lett* 2015; 362(13): fnv096.
50. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011: 52:1212-1217.
51. Naderi A, Kasra-Kermanshahi R, Gharavi S, et al. Study of antagonistic effects of Lactobacillus strains as probiotics on multi drug resistant (MDR) bacteria isolated from urinary tract infections (UTIs). *Iran J Basic Med Sci* 2014;17(3): 201-8.
52. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care* 1994; 12: 239-243.
53. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, et al. Lactobacilli *vs.* antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized, double-blind, non-inferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012; 172(9): 704-12.
54. Kyker KD, Coffman J, Hurst RE. Exogenous glycosaminoglycans coat damaged bladder surfaces in experimentally damaged mouse bladder. *BMC Urol* 2005; 5:4.
55. Parsons CL, Boychuk D, Jones S, et al. Bladder surface glycosaminoglycans: An epithelial permeability barrier. *J Urol* 1990; 143(1): 139-42.
56. Ablove T, Patankar M, Seo S. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of heparin: A pilot study. *Ther Adv Urol* 2013; 5(6): 303-9.
57. Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, et al. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: A pilot study. *BJU Int* 2004; 93(9): 1262-6.
58. Mañas A, Glaría L, Peña C, et al. Prevention of urinary tract infections in palliative radiation for vertebral metastasis and spinal compression: A pilot study in 71 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(3): 935-40.

References

59. de Ruyck J, Lensink MF, Bouckaert J. Structures of C-mannosylated anti-adhesives bound to the type 1 fimbrial FimH adhesin. *IUCrJ* 2016; 3(Pt 3): 163-7.
60. Altarac S, Papes D, Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int.* 2014; 113(1): 9-10.
61. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol* 2014; 32(1): 79-84.
62. Jansen AM, Lockatell V, Johnson DE, Mobley HL. Mannose-resistant Proteus-like fimbriae are produced by most Proteus mirabilis strains infecting the urinary tract, dictate the *in vivo* localization of bacteria, and contribute to biofilm formation. *Infect Immun* 2004; 72(12): 7294-305.
63. Migliorati G, Coppi G, D'Adamio F, et al. Immunopharmacology of Pidotimod: Effect on natural killer cell activity and thymocyte cell death. *Pharmacol Res* 1992; 26(Suppl2): 154-5.
64. Borghi MO, Minonzio F, Fain C, et al. Effect of pidotimod on the function of the human immune system: *In vitro* and *ex vivo* study]. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19 Suppl: 37-43
65. Pugliese A, Marinelli L, Forno B, et al. *Ex vivo* evaluation of Pidotimod effect on immune response. *Pharmacol Res* 1992; 26(Suppl 2): 178-9.
66. Clemente E, Solli R, Mei V, et al. Therapeutic efficacy and safety of pidotimod in the treatment of UTI in children. *Arzneimittelforschung* 1994; 44(12A): 1490-4.
67. Bessler WG, Puce K, vor dem Esche U, et al. Immunomodulating effects of OM-89, a bacterial extract from Escherichia coli, in murine and human leukocytes. *Arzneimittelforschung* 2009; 59(11): 571-7.
68. Lee SJ, Kim SW, Cho YH, Yoon MS. Anti-inflammatory effect of an Escherichia coli extract in a mouse model of lipopolysaccharide-induced cystitis. *World J Urol* 2006; 24(1): 33-8.
69. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19(6): 451-6.
70. Kim KS, Kim JY, Jeong IG, et al. A prospective multi-center trial of Escherichia coli extract for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent cystitis. *J Korean Med Sci* 2010;25(3): 35-9.
71. Kulchavenia EV, Breusov AA. Efficacy of uro-vaxom in recurrent infectious-inflammatory diseases of the urogenital system. *Urologiia* 2011;(4): 7-11.
72. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, et al. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: Results of a phase 2 clinical trial. *J Urol* 2007;177:1349-1353.
73. Uehling DT, Hopkins WJ, Balish E, et al. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: Phase II clinical trial. *J Urol* 1997;157: 2049-2052.
74. Uehling DT, Hopkins, WJ, Elkahwaji JE, et al. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J. Urol* 2003;170: 867-869.
75. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: Preliminary results. *Menopause* 2002; 9: 179-87.
76. Lüthje P, Hirschberg AL, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas* 2014; 77(1): 32-6.
77. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-756.
78. Eriksen, B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1072-1079.
79. Castelló T, Girona L, Gómez MR, et al. The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. *Spinal Cord* 1996; 34(10): 592-3.
80. Edokpolo LU, Stavris KB, Foster HE Jr. Intermittent catheterization and recurrent urinary tract infection in spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2012; 18(2): 187-92.
81. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, et al. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(7): 783-7.

ORIGINAL ARTICLE

A novel mathematical simulation modelling method to predict the probability of finding cancer in prostate biopsy on an individual basis

Evangelos Spyropoulos[1], Katherine Spyropoulos[2], Dimitrios Kotsiris[3], Aggelos Panagopoulos[3], Dimitrios Deligiannis[3]
[1]Athens Naval Hospital, «METROPOLITAN» Hospital, BIOCLINIC Piraeus, Greece
[2]Athens School of Dentistry, University of Athens, Greece
[3]Athens Naval Hospital, Athens, Greece

Abstract

Purpose: To calculate the probability of finding cancer on prostate biopsy, we developed a prostate cancer (PCa) predictive statistical model (PCP-SMART), deriving a novel PCa-predictor (pcrdindex) and a pca-risk mathematical equation.

Subjects and methods: A total of 371 men were included. Since PCa-risk relates to tPSA, age, prostate volume[PV], fPSA, f/tPSA-ratio, PSAD and tPSA≥50ng/ml has 98.5% Positive-Predictive-Value(PPV) for PCa diagnosis, we hypothesized that correlating two variables, each consisting of three ratios/values including patient's-tPSA, PSA50ng/ml, age, prostate volume, f/tPSAratio, could operate as a "PCa-conditions imitating-simulating model". Linear regression derived the coefficient-of-determination(R^2), termed PCRDindex. Statistics included x^2-test, multiple logistic regression analysis, test-performance characteristics and AUC/ROC-curve analysis [SPSS-22($p<0.05$)].

Results: Biopsy was PCa(+) in 45.1% and PCa(-) in 44.2%. PCRDindex signed(+) in 89.82% PCa(+) and negative in 91.46% PCa(-) cases (x2-test: $p<0.001$-RR: 10.52) [Sensitivity: 89.8, specificity: 91.5%, PPV: 91.5%, Negative-Predictive-Value(NPV): 89.8%, Positive-Likelihood-Ratio[LR(+)]: 10.5, Negative-Likelihood-Ratio[LR(-)]: 0.11 Accuracy: 90.6%]. Multiple logistic regression and AUC/ROC analysis revealed PCRDindex as independent PCa-predictor strongly ($p<0.001$) outperforming other clinically established while, the formulated risk-equation predicted 91% accurately the probability of finding cancer.

Conclusions: PCRDindex effectively predicted prostate biopsy outcome, identifying correctly 9/10 men who indeed harbored cancer while, correctly ruling out PCa in 9/10 men without disease evidence. It significantly outperformed other established PCa-predictors while, the PCa-risk equation, accurately calculated the individual probability of finding cancer on biopsy.

Key words
prostate cancer; PSA testing; PCP-SMART model; PCRD-Index; prostate cancer risk mathematical equation

Citation
Spyropoulos E, Spyropoulos K, Kotsiris D, Panagopoulos A, Deligiannis D. A novel mathematical simulation modelling method, to predict the probability of finding cancer in prostate biopsy, on an individual basis. *Hellenic Urology* 2017, 29 (1): 49-57

Corresponding author:
Dr. Evangelos Spyropoulos, MD,Ph.D , Consultant Urologis, "METROPOLITAN" Hospital @ BIOCLINIC Piraeus
E-mail: bagxar@hol.gr

Introduction

In the past few years there has been considerable controversy regarding PSA testing diagnostic performance, based on evidence indicating that currently this biomarker is insufficient for identifying prostate cancer (PCa), mainly due to lack of ideal PSA cut-points that yield both high sensitivity and specificity. Instead, PCa risk varies continuously at all PSA values, with no lower limit existing to safely predict absence of the disease[1-14]. Nevertheless, absolute PSA thresholds continue to be a central facet for recommending prostate biopsy (PBx), policy resulting in a high percentage of unnecessary biopsies, avoidance of which is crucial because of the risk of potentially severe complications (pain, infections, bleeding, urinary obstruction, emotional distress) not to mention financial cost [4,6,8,14-21]. To optimally evaluate patients and prevent men with persistent PSA abnormalities and previous negative biopsies from undergoing a vicious cycle of useless repeat biopsies, it is of great clinical importance to assess PCa risk prior to PBx. To this aim, patient stratification techniques, accurately estimating individual risk of finding PCa at biopsy (risk based strategy), are essential for evidence based decision making and patient counselling [3,6,14,17,18,19,22,23].

Aiming to develop a clinical method capable of making individualized predictions regarding PBx outcome as well as, of "measuring /weighing the intensity" of follow-up and further interventions (repeat PBx) needed, in cases with negative initial biopsies and abnormal PSA thereafter, we formulated a "PCa mathematical conditions simulating/mimicking" predictive model (PCP-SMART), deriving a novel PCa predictor (PCRD) and a mathematical risk equation, that allows calculation of a single value for estimating the probability of finding cancer on biopsy in an individual basis. Herein, we introduce this novel model and report the results of a prospective, observational study on it's clinical validity and applicability. *(For further details refer to: http://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558-7673(16)30179-3/fulltext)*.

Material and methods

Our main idea for constructing the PCP-SMART model (Prostate Cancer Predictive Simulation Modeling, Assessing the Risk, Technique), was based on key data such as: 1) Apart from total PSA (tPSA), several other clinical parameters represent established independent predictors (risk factors) of prostate cancer, such as age, age-specific/adjusted PSA, free PSA (fPSA), free/total PSA ratio (f/tPSA), prostate volume and PSA Density (PSAD)[2,3,9,10, 12,13,14,15,16,17,18,24], 2) serum tPSA values ≥50 ng/ml have a positive predictive value (PPV) of 98.5% (PCa diagnosis considered 98.5% certain) in predicting the presence of prostate cancer on needle biopsy [4,18], 3) statistical regression analysis (linear/logistic) is applied to model the probability of prostate cancer more accurately, estimated directly as a function of serum total and free PSA, combined with other key risk factors[24]. Capitalizing on these observations, we developed a linear-regression model incorporating all the aforementioned predictors, mainly hypothesizing that, if we calculated the "strength" of association between the function of a given set of PCa predictors and another set formed by the same parameters projected to function under "mathematical conditions mimicking/simulating" PCa (as when tPSA= 50ng/ml), we would presumably have attained a close estimation/measure of the probability the patient to be diagnosed with the disease. Subsequently, we formulated two variables, [Y- (dependent) / X-(independent)], each consisting of three (3) numerical values (decimal fractions), emerging as follows: 1) Variable (Y): patient tPSA/age, patient tPSA/PV, fPSA/patient tPSA, 2) Variable (X): tPSA50/age, tPSA50/PV, fPSA/tPSA50. Simple linear regression derived the coefficient of determination-R^2, which we called Prostate Cancer Risk Determinator (PCRDindex), signed (+) / (-) according to the correlation's equation line slope [ascending = positive / descending= negative]) (http://mathbits.com/MathBits/TISection/Statistics2/correlation.html). All calculations were performed using Windows-Excel (see Appendix) and free online calculators.

After receiving institutional board approval, we performed an observational, prospective evaluation of a cohort of 725 men subjected to transrectal ultrasound-guided needle biopsy/ies at Naval-Veterans Hospital of Athens (Nov2006–Dec 2014), because of abnormal serum tPSA-values (2.5-10 ng/ml) and/or suspicious digital rectal examination (DRE). Cases with abnormal DRE and tPSA 10-20ng/ml or <2.5ng/ml were also included. Exclusion criteria were: 1) insufficient patient follow-up, 2) tPSA>20ng/ml, 3) uri-

TABLE 1 *Presentation of the logistic regression coefficient (b), Wald test, statistical significance of individual regression coefficients tested using the Wald Chi-square statistic and odds ratio [Exp(B)], for each of the predictors (variables in the equation) in the full model of the multiple logistic regression analysis*

Variables in the Equation

	b	S.E.	Wald test	df	Sig.	Exp(B)
Age	0.036	0.029	1.529	1	0.216	1.036
Age-adjusted tPSA	-3.048	6.239	0.239	1	0.625	0.047
Prostate volume	-0.023	0.011	4.530	1	0.033	0.977
PSAD	-3.421	4.184	0.668	1	0.414	0.033
total PSA	0.015	0.194	0.006	1	0.940	1.015
free PSA	0.166	0.607	0.075	1	0.784	1.181
f/t PSA ratio	-3.713	5.130	0.524	1	0.469	0.024
PCRD index	3.198	0.464	47.446	1	0.000	24.489
Constant	0.220	2.012	0.012	1	0.913	1.246

nary tract infection, 4) medical therapy affecting tPSA (5a-reductase inhibitors), 5) previous benign prostatic hyperplasia (BPH) surgery, recent urethral/prostatic (DRE) manipulations, 6) PCa diagnosis and/or endocrine manipulations. Strictly conforming to criteria, 371 (51.2%) patients were considered eligible for enrollment in the study .

After dividing subjects were into those with confirmed PCa diagnosis and them not harbouring the disease, comparative analysis of the predictive accuracy among input clinical variables as well as PCRDindex was performed. Serum tPSA and f/tPSA ratio were assessed using enzyme immunoassay method, PSAD was calculated dividing tPSA by PV (ng/mL/cc) while, since no significant differences exist between transabdominal / transrectal ultrasound PV measurements, to best approximate prostate volume when given transabdominal ultrasound gland dimensions, the ellipsoid formula [π/6(0.52) x (height) x (width) x (length)] was employed[24].

All patients underwent transrectal ultrasound guided PBx (TRUS/PBx) in the left lateral decubitus position, by using 18-gauge core-biopsy needle and grayscale ultrasonography [7.5 MHz endocavity transducer]. A 12-core biopsy protocol was applied and in negative result cases, further biopsies with increasing numbers of cores were performed, based on data showing that in men with suspicion of PCa (abnormal tPSA / High Grade Prostate Intraepithelial Neoplasia (HGPIN) / Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP) after initial negative PBx, more aggressive protocols up to saturation biopsy (≥24 cores), obtained the highest cancer detection rates[26]. Subjects were classified truly PCa negative if had undergone 2-3 extended biopsies (16-24 cores) followed by prostatic adenomectomy (transurethral [TURP} or open] or, subjected to ≥3 biopsies including saturation schemes (≥24 cores). HGPIN/ASAP cases were excluded from analysis.

Univariate analysis between variables and diagnostic groups (men diagnosed with cancer and those not) was performed using chi-square(x2)-test (Yates-correction), Relative-Risk (+/-) 95% Confidence Intervals [CIs] were derived and differences were compared using Student's t-test. The predictive efficiency/accuracy of PCRDindex was evaluated by calculating specificity (% cancer cases with positively signed PCRD), sensitivity (% non-cancer controls with negatively signed PCRD), LR(+), LR(-), PPV, NPV and accuracy while, it was quantified by computing the AUC-ROC curves. Multiple logistic regression analysis with binary dependent variable the biopsy result, estimated the influence of each included risk-factor in the PCP-SMART model building set, on the likelihood of PCa positive PBx outcome (identify independent predictors), as well as, derived a logistic regression equation calculating the probability of diagnosing PCa at PBx. Analyses were performed using SPSS-22® (SPSS Inc-Chicago, IL) and INSTAT (GraphPad)® statistical packages. Two-sided hypothesis testing was used, $p<0.05$ considered statistically significant.

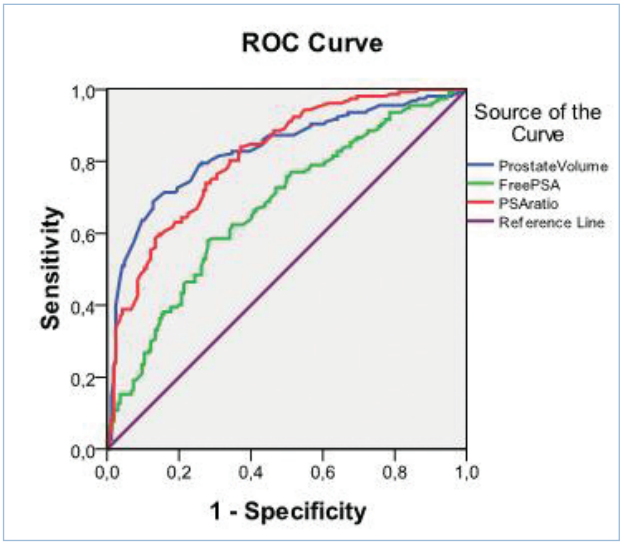


Figure 1. *ROC curve analysis: AUC values of variables negatively correlated to prostate biopsy outcome with PCa diagnosis on biopsy (to predict negative biopsy result as their values increase)*

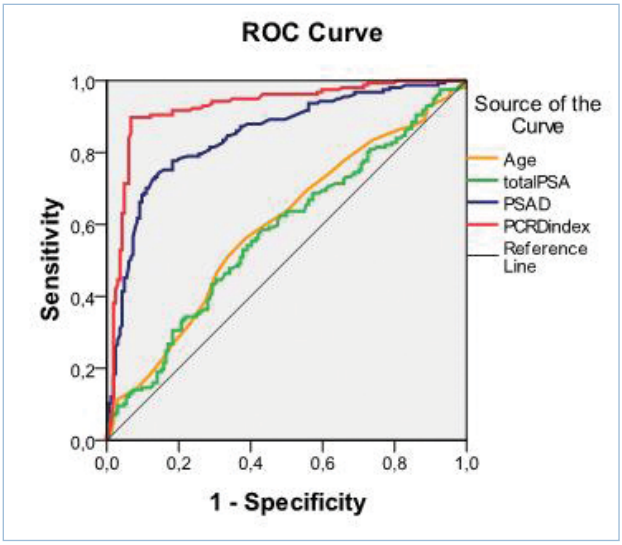


Figure 2. *ROC curve analysis: AUC values of variables positively correlated to prostate biopsy outcome with PCa diagnosis on biopsy (to predict positive biopsy result as their values increase)*

Results

Among 371 men biopsied, PCa was diagnosed in 167 (45.1%), no evidence of the disease was found in 164 (44,2%) while, HGPIN or/and ASAP lesions were detected in 40 (10.7%). PCa diagnosis was made in 92 (55.1%) patients at initial biopsy, in 52 (31.1%) at second while, 23 (13,8%) at ≥3 repeat biopsies. The median number of tissue cores taken at 1st, 2nd and ≥ 3repeat biopsy was 11.5 (8-14), 16 (13-19) and 21 (17-32) respectively. Among PBx negative cases, 53 (31,7%) underwent 2-3 extended biopsy protocols (>18-20cores) and prostatic adenomectomy (transurethral/open) whereas, 112 (68.3%) were subjected to ≥4 biopsy sessions using extended (^{3}20) or saturation (≥24 cores) schemes.

Comparative univariate analysis (median values) showed that, men with PCa vs controls, were significantly more likely to be older (69 *vs*. 65.5 years - p= 0.051), have higher tPSA (7.75 *vs.* 6.69ng/ml - =0.0065), lower fPSA (0.92 *vs.*1.31ng/ml-p=0.,0052), lower f/tPSA-ratio (0.12 *vs.* 0.19 - p<0.001), smaller prostates (36 *vs.* 67cc – p<0.001) and higher PSAD (0.20 *vs.* 0.10 – p<0.001). Overall, PCRDindex values were positive (positive linear-regression line slope) in 164 (49.55%) cases and negative (negative-slope) in 167 (50.45%) men. In 150 (89.82%) of the 167 patients diagnosed with PCa, PCRD values were signed positive and in 17 (10.18%) signed negative whereas, in 150 (91.46%) of the 164 patients with no evidence of the disease, PCRDindex values were negative and in only 14 (8.54%), had positive values. Chi-square test yielded a value of 215.45, two-sided p<0.0001, Odds-Ratio 94,5 (44.97-198.7 [95% CI]) and Relative Risk 8.98 (5.7-14,1 [95% CI]). PCRDindex sensitivity for predicting PBx outcome was 89.82% ([95% CI]: 83.95-93.78), specificity 91.46% (85.82-95.08), PPV 91.46% (85.82-95.08), NPV 89.82% (83.95–93.78), LR(+) 10.52 (6.36-17.41), LR(-) 0,11 (0.07-0.17) and overall accuracy 90,63%. A test of the full model against a constant (intercept) only model was statistically significant (-2Log-likelihood = 200,798 *vs.* 444,848 - Omnibus x^2 test = 244,049, p<0.001), indicating that after excluding age-adjusted PSA ratio (tPSA/age) found to be insignificantly correlated to biopsy outcome (score=1.05–p=0.305), all other predictors as a set reliably distinguished between PCa negative/ positive PBx outcome. As such, each independent variable significantly improved the model (scores/significances): age: 7.275 - p=0.007, PV: 64,657- p<0.001, tPSA: 7.030 - p=0,008, fPSA: 25,147- p<0.001, f/tPSA ratio: 77,339 - p<0.001, PSAD: 75,69 - p<0.001, PCRD: 183,519 - p<0.001 (overall-score = 198,137). PCRDindex exhibited the highest score test (=measure of how much an independent variable would be significant in the model), significantly outperforming other predictors. The model explained

TABLE 2 *ROC curve analysis : Comparative examination of AUC values of individual variables, denoting their clinical predictive significance in terms of ability to approach the correct diagnosis (predictive accuracy), regarding prostate biopsy outcome*

Independent Variables (predictors)	Area under the curve (AUC)	Std. Error	Sig p-value	95% Confidence Interval		Sig p-value *vs.* PCRD
				Lower Bound	Upper Bound	
Positively correlated variables (to predict positive biopsy result as their values increase)						
Age	0.595	0.032	0.003	0.532	0.657	$p<0.001$
total PSA	0.577	0.032	0.017	0.515	0.640	$p<0.001$
PSAD	0.848	0.022	0.000	0.805	0.891	$p=0.0015$
PCRD index	0.926	0.016	0.000	0.894	0.957	-
Negatively correlated variables (to predict negative biopsy result as their values increase)						
Prostate volume	0.830	0.024	0.000	0.784	0.876	$p<0.001$
free PSA	0.672	0.030	0.000	0.614	0.731	$p<0.001$
free/total PSA ratio	0.814	0.023	0.000	0.769	0.860	$p<0.001$

71.0% (Nagelkerke's-R2= 0.71) of biopsy result variance and correctly classified 90.7% of cases. **Table 1** presents logistic regression coefficient (b), Wald-test, statistical significance of individual regression-coefficients (Wald-Chi-square) and odds-ratio [Exp(B)] for each predictor. Employing a 0,05/Wald-test criterion, only PCRDindex and PV made a significant contribution to prediction of cancer (key PCa predictors) while, age, tPSA, fPSA, f/tPSA-ratio and PSAD, had insignificant partial effects. The EXP(b) [Odds-ratio] value for PCRDindex was 24.02 (95% CI: 9,812-58,778) suggesting that, increasing PCRD values are associated with highly increased likelihood (x24-times) of diagnosing PCa. To examine which variables were most strongly associated with the outcome, we ranked them by the probability of the Wald/chi-square test (metric=1minus Wald-x^2p/value) coded such that, higher values pointing to greater outcome association strength, in the following order: (1) PCRD: 1.0, (2) PV: 0.961, (3) age: 0.847, (4) f/t PSA ratio: 0.559, (5) PSAD: 0.518, (6) fPSA: 0.265, (7) tPSA: 0.232. Employing logistic regression equation formula: $p=e^{(a+b1x1+b2x2+b3x3+..)}/ 1+e^{(a+b1x1+b2x2+b3x3+..)}$[$p$=event probability, e= natural logarithms base(≈2.72), a= equation constant, b= predictor variables coefficient], we formulated an equation calculating the probability of finding PCa on biopsy in the form: $p=e^{(3,198xPCRDindex-0.023xPV+0.22)}/1+e^{(3,198xPCRDindex-0.023xPV+0.22)}$

PCRDindex exhibited significantly greater AUC-ROC curve [0.926], *vs.* tPSAD (0.848-p=0.0015), PV (0.830-p<0.001), f/tPSA-ratio (0.814 -p<0.001), fPSA (0.672 -p<0.001), age (0,595 -p<0.001), tPSA (0,577 -p<0.001). (**Table 2, Figure 1, Figure 2)**

Discussion

Main advantage of the PCP-SMART model is that it comprises established and routinely available PCa predictors such as age, PV, fPSA, f/tPSA ratio, PSAD[3,9,10,12,13,14,16,17,18,19,20,21,22,23,26]. First step of model development was simple linear regression of two variables, comprising the above-mentioned key predictors, which derived the coefficient of determination (R^2), a math-factor that provides a measure of how well future outcomes are likely to be predicted by statistical models *[http://mathbits.com/MathBits/TISection/Statistics2/correlation.htm]* and which we re-termed PCRDindex. Main hypothesis was that, by identifying patient-subgroups with high/low risk (positively/negative signed PCRD values respectively), our novel index could become potent measure of the probability of finding cancer at biopsy. Subsequently, we logistically modelled this probability and formulated a single-value calculating PCa risk equation that individually measures the probability of finding cancer on PBx. Multiple logistic regression models, quantify the combined contribu-

tion of several risk-factors and provide PBx outcome probability, yielding exact numerical values applying to an individual instead of a risk-group, highly improving predictive accuracy compared to mental physician predictions [14,18,20,24]. Noteworthy, all calculations are performed on computer-interface basis without need for specific mathematical knowledge and costly statistical packages, by using common PC programs (Windows Excel) or free online calculators[26] .

We found a very strong association between the sign of PCRDindex values (positive[+] or negative[-]) and PCa outcome (cancer, no-cancer). In 9 out of 10 (9/10) patients diagnosed with PCa, the calculated PCRD values were positively-signed (positive correlation with cancer diagnosis) whereas, 9/10 men with no evidence of the disease, had negatively signed PCRD-test (negative correlation). Accordingly, PCa diagnosis occurs nine (9) times more often in patients with positive relative to those with negatively signed PCRD index values. Hence, PCRDindex correctly identifies the vast majority of men who will prove to have PCa or, in whom this diagnosis will be excluded.

Sensitivity and specificity of PCRD testing yielded very good-to-excellent values of 89.8% and 91.46% respectively suggesting that, positively-signed PCRD-index values are almost 90% likely to predict presence of PCa in men who indeed have the disease (test correctly predicts PCa in 9/10 cases) whereas, PCRD (-) values correctly rule out carcinoma in 9/10 patients who indeed do not have the disease. In other words, only 1 in 10 men (10.5%) among those diagnosed with PCa would have been missed while, less than 1-in-10 (8.5%) without carcinoma would have been subjected to unneeded biopsies. The high PPV (91.5%) and NPV (89.8%) mean that, men with PCRD(+) values are >90% likely to be diagnosed with PCa while, those with PCRD(-) test are ≈90% certain not to harbour the disease. Likewise, the high diagnostic accuracy (90.63%) suggests that pre-biopsy estimations based on PCRD-values, are 91%close to the true outcome. The likelihood ratio for PCRD(+) values was 10.5 while, for PCRD(-) 0.11, meaning that individuals with PCa are about 10.5 times more likely to have positively-signed PCRDindex than those without the disease while, PCa negative cases are about 9-times more likely to have negatively signed PCRD test than do individuals with the disease. To remind, likelihood ratios >10 / <0.1 provide strong evidence to rule-in/out diagnoses respectively[27] .

The formulated logistic-regression model correctly predicted 90.7% of biopsy outcomes, diagnosing 90.4% of those who indeed had PCa and correctly excluding 90,9% of men who didn't have the disease, yielding low false-positive (9.7%) and false negative (9.1%) values. To examine which variables in the predictor set most strongly associate with biopsy outcome, we computed Wald-x^2 according to which, PCRD ranked first followed, in descending predictive ability rank order by PV, age, f/tPSA ratio, PSAD, fPSA and, last, by tPSA. Thus, PCRDindex represents a highly powered univariable PBx outcome predictor, greatly outperforming established risk-factors and highly improving PCa predictive accuracy while avoiding unnecessary biopsies, compared to tPSA[10,17]. Key product of this model was a logistic regression equation formulated as:

$$p = e^{(3,2\,x\mathrm{PCRDindex} - 0,023\,x\mathrm{PV} + 0,22)} / 1 + e^{(3,2\,x\mathrm{PCRDindex} - 0,023x\mathrm{PV} + 0,22)}$$

that calculates a single value determining the probability of finding PCa on biopsy, with accuracy»91% and may offer advantages over multistep algorithms (i.e nomograms) presently used to estimate the need for biopsy [3,12,19,22,23,26] .

PCRDindex yielded an interestingly high AUC-ROC curve value of 0.926, one of the best having been reported for a diagnostic tool for PCa[21] , discriminating well between patients with/without PCa, exhibiting diagnostic accuracy significantly outperforming that of other predictors as it emerged as the most informative risk factor for predicted cancer at PBx, followed by PSAD (0.848), PV(0.830), f/tPSA-ratio (0.814), fPSA (0.672), age (0.595) and tPSA (0.577), the weakest PCa-predictor among all examined. Overall, AUC-values for tPSA are lower than those of commonly employed predictive tests such as, PCa risk-calculators, PCA3-test, Prostate-Health-Index (PHI), which have shown substantially higher AUCs (0.65-0.88) and predictive ability significantly outperforming tPSA (AUC: 0.52-0.69)[3,7,810,19,28,29,30].

Limitations of our study include:

1) possible bias due to employing a single institution's experience,

2)intra/inter-observer variability in ultrasound PV measurements, might potentially affect PSAD calculation accuracy[1,10,19],

3) lack of external model validation that mandates further confirmatory studies[1,17],

4) lack of head-to-head comparison between the model and other PCa predictive tools.

Conclusion

The PCP-SMART prostate biopsy outcome predictive mathematical model, exhibited high diagnostic performance, providing significantly improved ability in identifying men at risk for PCa who need biopsy and/or intensive follow-up and equally important, those who may avoid unnecessary interventions. PCRDindex, key derivative of this model, predicted with high accuracy PBx outcome, identifying correctly 9/10 patients with cancer as well as, 9/10 without the disease, emerging as strong PCa-predictor. A multiple logistic regression mathematical equation, deriving a single value for calculating the probability of finding cancer on prostate biopsy in an individual basis, was formulated. We anticipate that, following external validation, our model and it's derivatives, might become useful clinical tools facilitating proper, prostate biopsy related, management decision making.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Appendix

To make a XY Scatter Graph with linear regression and equation (Linear Plot) and calculate the coefficient of determination using Microsoft Excel®, complete the following steps:

1. Enter a set of values in column A (X axis values) on the spreadsheet (value-1 = tPSA50 / patient's age, value-2= tPSA50 / prostate volume, value-3= patient's free PSA / tPSA 50)
2. Enter a set of values in column B (Y axis values) on the spreadsheet (value-1 = patient's tPSA / patient's age , value-2 = patient's tPSA/prostate volume, value-3 = patient's free PSA/ patient's total PSA)
3. Set the data range by selecting all the data on the spreadsheet using the mouse (Click in a corner and drag the mouse until all boxes are selected)
4. Press/click on the chart (wizard) button in the toolbar.
5. In the charts menu, click on "XY scatter" plot type.
6. Select the "scatter with data points connected by smoothed lines" or "scatter with data points connected by smoothed lines without markers" option.
7. Press <Finish>.
8. Right click on the line in the chart and select "Add Trendline" to draw a straight line through the data.
9. Press the "Options" tab and check the "display equation on chart" and "Display R-squared value on chart" boxes and then press "OK", to show the equation (y=mx+b) of the line and the R2 value (positive or negative according to the slope [direction: increasing (+) or decreasing (-)] of the equation line).

Περίληψη

Σκοπός: Στο πλαίσιο προσπάθειας βελτίωσης της διαγνωστικής ικανότητας της δοκιμασίας PSA, αναπτύξαμε μέθοδο εκτίμησης της πιθανότητας ύπαρξης προστατικού καρκίνου σε άνδρες με παθολογικές τιμές PSA καθώς και στάθμισης της «έντασης» των απαιτούμενων προσπαθειών για περαιτέρω διερεύνηση (επαναληπτικές βιοψίες), μετά αρνητική/ές αρχική βιοψία/ες προστάτη. Για τον σκοπό αυτό, εκπονήσαμε προοπτική - μακρόχρονη μελέτη και επινοήσαμε το πρωτότυπο στατιστικό μοντέλο προσομοίωσης «μαθηματικών συνθηκών» καρκίνου προστάτη PCP-SMART (Prostate Cancer Predictive - Simulation Modelling, Assessing the Risk, Technique), με κύρια παράγωγα τον δείκτη (index) PCRD (Prostate Cancer Risk Determinator) και την προκύπτουσα μαθηματική εξίσωση λογιστικής παλινδρόμησης, μεσω των οποίων υπολογίζεται εξατομικευμένα η πιθανότητα θετικού για καρκίνο αποτελέσματος, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διορθική βιοψία προστάτη.
Ασθενείς και μέθοδος: Σε 371 άνδρες, εφαρμόσθηκε το

Περίληψη *(συνέχεια)*

πρωτόκολλο μελέτης PCP-SMART που επινοήθηκε στην κλινική μας ως μοντέλο «κλινικής προσομείωσης» καρκίνου του προστάτη, με κύριες μεταβλητές: Ηλικία ασθενούς, όγκο του προστάτη (διακοιλιακό υπερηχογράφημα, ολικό PSA, Free-PSA, PSA ratio, Age-adjusted PSA ratio, PSAD. Με συνδυασμό των κλινικών αυτών παραμέτρων και εφαρμογή στατιστικού μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression), υπολογίσθηκε ο συντελεστής προσδιορισμού (coefficient of determination) R2, που θεωρήθηκε ότι αποτελεί μέτρο εκτίμησης της πιθανότητας το αποτέλεσμα της βιοψίας προστάτη να είναι θετικό (επί θετικής κλίσης [slope] της εξίσωσης της ευθείας που απεικονίζει τον συντελεστή) ή αρνητικό (αρνητική κλίση της ευθείας). Ο συντελεστής R2 ονομάσθηκε δείκτης PCRD, και αποτέλεσε την κεντρική υπό μελέτη παράμετρο και το καινοτόμο στοιχείο του προτεινόμενου μοντέλου. Ακολούθησε στατιστική ανάλυση της διαγνωστικής (προβλεπτικής) ικανότητας του δείκτη αυτού και σύγκριση του με άλλους κλινικούς προβλεπτικούς παράγοντες, καθώς και υπολογισμός της εξατομικευμένης πιθανότητας θετικού αποτελέσματος βιοψίας προστάτη, μέσω εφαρμογής καινοτόμου μαθηματικής εξίσωσης λογιστικής παλινδρόμησης, που δημιουργήθηκε με κύριο συντελεστή τον ανωτέρω δείκτη. Η στατιστική ανάλυση έγινε με εφαρμογή των στατιστικών προγραμμάτων Instat και SPSS-22, $p < 0,05$.

Αποτελέσματα: Από τους 371 ασθενείς, καρκίνος προστάτη (ΚΠ+) διαγνώσθηκε στους 167 (45,1%) ενώ, σε 164 (44,2%) το αποτέλεσμα ήταν αρνητικό (ΚΠ-) και σε 40 (10,7%) διαπιστώθηκαν αλλοιώσεις HGPIN και/ή ASAP. Στους 150 (89,82%) από τους 167 ασθενείς με ΚΠ(+) ο δείκτης PCRD είχε θετικό πρόσημο και στους 17 (10,18%) αρνητικό. Οι 150 (91,46%) ασθενείς ΚΠ(-) είχαν PCRD(-) και μόνο οι 14 (8,54%) θετικές τιμές PCRD. Εφαρμογή της δοκιμασίας x^2 [Yates correction] (τιμή=215,4) κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά $p < 0,0001$, με Odds Ratio 94,5 (44,97 -198,7 - 95% CI) και σχετικό κίνδυνο (RR) 8,98 (5,7 σε 14,1 - 95% CI). Η διαγνωστική ευαισθησία του δείκτη PCRD ήταν 89,82% (95% CI: 83,95- 93,78), η ειδικότητα 91,46% (95% CI: 85,82-95,08), η θετική προγνωστική αξία (PPV) 91,46% (95% CI: 85,82-95,08), η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 89,82% (95% CI: 83,95 - 93,78), θετικό likelihood ratio ήταν 10,52 (95% CI : 6,36 - 17,41) και αρνητικό [LR-] 0,11 (95% CI: 0,07- 0,17). Εφαρμογή μοντέλου ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression model) ανέδειξε τον δείκτη PCRD ως τον ισχυρότερο προβλεπτικό παράγοντα μεταξύ των υπολοίπων, με βάση τον συντελεστή συσχέτισης Pearson ως εξής: PCRD (r= 0,832), PSAD (r= 0,569), όγκος προστάτη (r= 0,535), PSA ratio (r=0,487), free-PSA (r= 0,304), ηλικία (r=0,143) και ολικό PSA (r=0,142). Ομοίως, υπολογισμός της περιοχής (AUC) υπό την καμπύλη λειτουργικών χαρακτηριστικών (ROC), κατέδειξε σημαντική υπεροχή ($p < 0,001$) του δείκτη PCRD (0,916) ακολουθούμενο από τις υπόλοιπες προγνωστικές παραμέτρους ως ακολούθως: PSAD (0,848), όγκος προστάτη (0,830), PSA ratio (0,814), free PSA (0,672), ηλικία (0,595), ολικό PSA (0,577). Με εφαρμογή του μαθηματικού τύπου της εξίσωσης λογιστικής παλινδρόμησης, σχηματίσαμε μαθηματική εξίσωση υπολογισμού της πιθανότητας θετικού αποτελέσματος βιοψίας προστάτη, με κύριους συντελεστές (ισχυρούς, ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες) τον δείκτη PCRD και τον όγκο του προστάτη, και διαγνωστική ακρίβεια αποτελέσματος ≈91%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο δείκτης PCRD, κεντρικό παράγωγο του καινοτόμου μαθηματικού μοντέλου προσομοίωσης PCP-SMART, εμφανίζει ως παράμετρος πρόβλεψης του αποτελέσματος βιοψίας προστάτη, υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (high diagnostic accuracy), με σημαντική διαφορά στην προβλεπτική ικανότητα σε σύγκριση με άλλες, τεκμηριωμένης αξιοπιστίας και στην καθημερινή κλινική πράξη χρησιμοποιούμενες, παραμέτρους (PSAD, free PSA, PSA ratio, όγκος προστάτη). Με υπολογισμό του δείκτη αυτού, μπορεί να γίνει ορθή πρόβλεψη της ύπαρξης ή αποκλεισμός καρκίνου του προστάτη στους εννέα από δέκα ασθενείς που υποβάλλονται σε βιοψία του προστάτη. Η μαθηματική εξίσωση που προκύπτει με κύριο τελεστή τον δείκτη PCRD, μπορεί εξατομικευμένα να υπολογίσει με ακρίβεια 91% την πιθανότητα θετικού αποτελέσματος βιοψίας προστάτη. Με περαιτέρω πολυκεντρικής βάσης μελέτη και εξωτερική επικύρωση (external validation), η καινοτόμος αυτή εφαρμογή μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο για την κατάλληλη επιλογή ασθενών με διαγνωστικό δίλημμα αναγκαιότητας διενέργειας αρχικής ή επαναληπτικών βιοψιών προστάτη.

Λέξεις ευρετηριασμού

καρκίνος προστάτη, δοκιμασία PSA, μοντέλο PCP-SMART, δείκτης PCRD, μαθηματική εξίσωση υπολογισμού κινδύνου καρκίνου προστάτη

References

1. Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock JB, et al. Prostate Specific Antigen versus Prostate Specific Antigen Density as a Prognosticator of Pathological Characteristics and Biochemical Recurrence following Radical Prostatectomy. *J Urol* 2008; 179(5): 1780-1784.
2. Vickers JA, Cronin MA, Roobol JM, et.al. The relationship between prostate-specific antigen and prostate cancer risk: The Prostate Biopsy Collaborative Group. *Clin Cancer Res* 2010; 16(17): 437-4381.
3. Zhu X, Albertsen CP, Andriole LG, et.al. Risk-Based Prostate Cancer Screening. *Eur Urol* 2012; 61: 652-661.
4. Gerstenbluth ER, Seftel DA, Hampel N, et al. The accuracy of the increased Prostate Specific Antigen level (greater than or equal to20 ng/ml) in predicting prostate cancer: Is biopsy always required? *J.Urol* 2002; 168: 1990-1993.
5. Leyten G, Hessels D, Jannink AS, et al. Prospective Multicentre Evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG Gene Fusions as Diagnostic and Prognostic Urinary Biomarkers for Prostate Cancer. *Eur. Urol* 2014; 65(3): 534-542.
6. Sonn AG, Chang E, Natarajan S, et al. Value of Targeted Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance-Ultrasound Fusion in Men with Prior Negative Biopsy and Elevated Prostate-specific Antigen. *Eur Urol* 2014; 65(4): 809-815.
7. Tomlins AS. Urine PCA3 and TMPRSS2: ERG Using Cancer-specific Markers to Detect Cancer. *Eur. Urol* 2014; 65(3): 543-545.
8. Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, et al. Head-to-Head Comparison of Prostate Health Index and Urinary PCA3 for Predicting Cancer at Initial or Repeat Biopsy. *J Urol* 2013; 190: 496-501.
9. Greene LK, Albertsen CP, Babaian JR, et al. Prostate Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. *J Urol* 2013; 189: S2-S11.
10. Schroder F, Kattan WM. The Comparability of Models for Predicting the Risk of a Positive Prostate Biopsy with Prostate-Specific Antigen Alone: A Systematic Review. *Eur Urol* 2008; 54: 274-290.
11. Quentin M, Blondin D, Arsov Ch, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy *vs.* systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naïve men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2014; 192(5):1374-1379.
12. Shariat FS, Scardino TP, Lilja H. Screening for Prostate Cancer: An Update. *Can J Urol* 2008; 15(6): 4363-4374.
13. Gretzer BM, Partin WA. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin N Am*, 2003; 30: 677-686.
14. Hernandez JD, Han M, Humphreys BE, et al. Predicting the outcome of prostate biopsy: Comparison of a novel logistic regression-based model, the prostate cancer risk calculator and prostate-specific antigen level alone. *BJU Int* 2008; 103: 609-614.
15. Yuasa T, Tsuchiya N, Kumazawa T, et al. Characterization of prostate cancer detected at repeat biopsy. *BMC Urol* 2008; 8: 14. Published online 2008 November 10. doi: 10.1186/1471-2490-8-14
16. Roobol JM, Schroder HF, Hugosson J, et al. Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: Results from the prostate biopsy collaborative group. *World J Urol* 2012; 30: 149-155.
17. Hansen J, Auprich M, Sascha A, et al. Initial Prostate Biopsy: Development and Internal Validation of a Biopsy-specific Nomogram Based on the Prostate Cancer Antigen 3 Assay. *Eur. Urol* 2013; 63: 201-209.
18. Karakiewicz IP, Benayoun S, Kattan M, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2005; 173(6): 1930-1934.
19. Djavan B, Remzi M, Marberger M. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol Clin N Am* 2003; 30: 253-262.
20. Gann HP, Fought A, Deaton R, et al. Risk Factors for Prostate Cancer Detection After a Negative Biopsy: A Novel Multivariable Longitudinal Approach. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1714-1720.
21. Benecchi L, Pieri A-M, Melissari M, et al. A Novel Nomogram to Predict the Probability of Prostate Cancer on Repeat Biopsy. *J Urol* 2008; 180: 146-149.
22. Shariat FS, Karakiewicz IP, Roehrborn GC, Kattan WM. An Updated Catalog of Prostate Cancer Predictive Tools. *Cancer* 2008;
23. Shariat FS, Kattan WM, Vickers JA, et al. Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future Oncol* 2009; 5(10): 1555-1584.
24. Vollmer TR. Predictive Probability of Serum Prostate-Specific Antigen for Prostate Cancer: An Approach Using Bayes Rule. *Am J Clin Pathol* 2006;125: 336-342.
25. Chung FH, de Vries SH, Raaijmakers R, et al. Ultrasonography of the prostate volume: The influence of transabdominal versus transrectal approach, device type and operator. *Eur Urol* 2004; 46: 352-356.
26. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and Saturation Prostatic Biopsy in the Diagnosis and Characterisation of Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature. *Eur. Urol* 2007; 52: 1309-1322.
27. Valdagni R., Scardino TP., Denis L., Catan WM.: Predictive Modeling in Prostate Cancer: A Conference Summary. *Eur Urol* 2009, 55(2):300-302.
28. Grimes AD, Schulz FK. Epidemiology-3: Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet* 2005; 365: 1500-1505.
29. Loeb S, Catalona JW.: The Prostate Health Index : A new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014; 6(2): 74-77 .
30. Radtke PJ, Kuru HT, Boxler S, et al. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *J Urol* 2015; 193(1): 87-94.

ORIGINAL ARTICLE

Bowel perforation during percutaneous urological procedures

Panagiotis Mourmouris, M. Mperdempes, G. Daglas, A. Skolarikos
2nd Urology Department, University of Athens, Sismanogleio General Hospital Athens Greece

Abstract

Iatrogenic bowel injury during percutaneous urological procedures is a rare complication but if it occurs it increases significantly the morbidity and the mortality of the procedure. The purpose of this paper is to highlight the technical details and anatomical features that may increase the risk for bowel injury and propose possible management in the case of occurrence.

Introduction

Iatrogenic bowel injury is a rare complication of suprapubic trocar cystostomy or percutaneous kidney surgery. It may seriously affect patient recovery by increasing morbidity and rarely lead to death, especially when the diagnosis is delayed. Herein, we discuss the special anatomic features, the risk factors and the technical details that may predispose to bowel injury. Therapeutic management is also highlighted.

Bowel injury and suprapubic cystostomy

Bowel injury may occur in up to 2.7% of the cases after a blind percutaneous or a transurethral, cystoscopically guided trocar cystostomy[1,2]. It may happen primarily during the insertion of the suprapubic catheter or secondarily during the change of a catheter through an established mature tract. Various segments of the intestinal tract can be affected including the caecum and the sigmoid colon[3] but the most commonly injured bowel segments is the terminal ileum[4,5].

Several anatomical, functional and technical factors may predispose to bowel injury during a suprapubic cystostomy. Anatomy may be altered and the bowel may be interposed through the cystostomy access tract when we treat patients with a sort symphysis pubis-umbilicus distance (<11 cm), obesity and previous abdominal surgery. Decreased bladder capacity secondary to anatomical or neurological diseases may also predispose to bowel injury with the same mechanism. Technical errors include a blind unguided puncture, a puncture of a partially distended bladder, a puncture at the event of ileus or bowel obstruc-

Citation
Mourmouris P, Mperdempes M, Daglas G, Skolarikos A. Bowel perforation during percutaneous urological procedure. *Hellenic Urology* 2017, 29 (1): 58-61

Corresponding author:
Panagiotis Mourmouris, 2nd Urology Department, University of Athens, Sismanogleio General Hospital, Sismanogleiou Str 15126 Marousi, Athens, Greece
E-mail: info@minu.gr

tion and a puncture through a previous abdominal scar, which is indicative of possible bowel adhesions underneath[6]. Finally, over advancement of the trocar may lead to rectum injury.

Clinical presentation varies depending on the time of diagnosis. Bowel content or foul draining through the suprapubic catheter immediately following the cystostomy confirm or indicate the diagnosis, respectively. When the diagnosis is delayed by several hours or days the patient may develop pyrexia, signs of peritonism or general deterioration. Ileocutaneous fistulae development may also occur as a result of more delayed diagnosis.

Key words
percutaneous surgery; bowel; injury

Bowel injury is usually confirmed by a cystography through the suprapubic catheter, computed tomography scan or even laparoscopy.

Preventing measures to avoid bowel injury during suprapubic cystostomy include the high suspicion of the injury, the recognition of the existing predisposing factors and the avoidance of blind puncture. The later is true even if the patient is under spinal or general anesthesia and the procedure is taking place inside the operating room under cystoscopic guidance. Indeed, anesthesia may further decrease the already poor tone of the anterior abdominal wall muscles allowing a sleeve of peritoneum to slip in front of distended bladder and a bowel loop to occupy its space[7].

Preliminary review of patient's imaging such as ultrasound, computed tomography or magnetic resonance imaging prior to insertion of a suprapubic tube may identify those patients who are at risk for bowel injury. Furthermore, there is evidence showing that imaging-guided access by using ultrasound or computed tomography decrease the incidence of bowel injury[8,9]. Real-time ultrasound during bladder puncture allows for continuous imaging of the needle as it transverses the tissues. This allows an optimal tract to be selected and followed. Their intraluminal gas identifies the loops of colon. They show as a bright echo sometimes changing shape with peristalsis. Small bowel may not contain gas and appears as a compressible circular or linear low echo. Moving the probe along the length of the bowel will aid evaluation. Alternatives to ultrasound guidance are fluoroscopic, computed tomography and magnetic resonance imaging guidance. The later jtwo provide the greatest degree of certainty of bowel position[10]. Finally, open suprapubic cystostomy is warranted in elderly/frail patients with poor abdominal/bladder wall tone.

Unexpected deterioration in clinical condition following uneventful insertion of a suprapubic catheter should raise the suspicion of a bowel injury and warrants a low threshold for exploration if deemed safe. Otherwise, such a complication may lead to a high death incidence[2].

When bowel injury occurs and is immediately recognized repositioning of the tube and close patient monitoring is warranted. In the lieu of peritonitis or delayed diagnosis a laparotomy is indicated to surgically correct the injury[8].

Bowel injury and percutaneous kidney surgery

Bowel injuries represent a rare complication of PCNL reported in less than 1% of the case[11]. Both large bowel and small intestine can be injured with the former being more prone to such an injury. Human anatomy, patient position and surgical technique all play a significant role for bowel injuries to occur.

A colon positioned retrorenally and a kidney puncture located lateral to posterior axillary line predispose to large bowel injury. The colon is retrorenal in approximately 0.6% of the general population[12,13]. Most often is found on the left side. Patient position may also affect bowel injury as the colon is found behind the kidney more often in the prone position (up to 10%) compared to supine position (up to 2%)[14] . Other risk factors that may predispose to a retrorenal colonic displacement include chronic constipation in elderly patients, previous major abdominal or renal surgery, neurological impairment, patients with very little retroperitoneal fat, patients with mobile kidneys, patients with kyphoscoliosis, anterior caliceal puncture, horseshoe kidneys and renal fusion or ectopias[11].

Small bowel injury is more commonly seen on the right side. The second and the third portions of the duodenum are in danger when the right renal pelvis is perforated during dilation, placement of the working sheath or stone removal. Advancing the needle or an instrument too deeply during the various steps of PCNL is the most common mechanism of this complication[15].

Although colon injury is a rare complication of the

PCNL, prevention starts with the surgeon's high suspicion that it may happen. Identification of the risk factors and the use of ultrasonography or CT scan to delineate the anatomy prior to the procedure or the use of this imaging during the puncture reduces the incidence of this complication. Especially, when the widow of entry into the collecting system is quite small, CT-guided access should be considered as the safest[11, 16]. Small bowel injury can be avoided with careful fluoroscopic monitoring during access, tract dilation, working sheath placement and proper endoscopic manipulations[16].

The diagnosis of bowel injury should be suspected when mucosa or contents are visualized during endoscopy. End-procedure or post-procedure nephrostomography can reveal the presence of either colonic or duodenal contrast. When the complications is not recognized intraoperatively it should be highly suspected if the patient has diarrhea or hematochezia, signs of peritonitis or passage of gas or feces through the nephrostomy tube or tract[11,17].

In the event of major bowel perforation, intraperitoneal fluid effluence with peritonitis and/or sepsis development or patient instability, open surgical repair and proper drainage is necessary. Small bowel resection and re-anastomosis is usually adequate. In the case of colon injury a colostomy may be necessary. However, most of the cases of colonic perforation have been treated conservatively. As the lesions are usually extraperitoneal, proper kidney, bladder and colon draining are sufficient measures for injury to heal. Kidney should be drained by either a nephrostomy tube, through a different access, or a double JJ stent while a bladder catheter lowers the back-pressure to the collecting system. The initial nephrostomy tube should be withdrawn under fluoroscopic guidance inside the colon lumen. The patient should be given broad-spectrum antibiotics and placed on a low-residue diet[11,17].

Selecting a conservative approach a 7 to 10 days period is usually adequate for healing of the colonic injury. Gradual withdrawal of the tubes is necessary during convalescence. The bladder catheter is usually removed at the 5th to 7th postoperative day provided that a retrograde nephrostomogram or a colostogram does not show any extravasation or colonic communication with the collecting system. At the same day the colonic tube is positioned outside the colon lumen to work as a temporary drain of colon vicinity for 2-3 days more and finally is removed when there is no evidence of persistent nephrocolic fistula[11,18].

Conservative treatment of small bowel injury may be feasible when the lesion is small and the patient remains stable. Similarly to large bowel injuries an intentional fistula formation and waiting for a 10-15 days period under antibiotic therapy and parenteral hyperalimentation is needed[15,19].

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Περίληψη

Η Ιατρογενής κάκωση του εντέρου κατά τη διάρκεια διαδερμικών ουρολογικών επεμβάσεων είναι μια σπάνια επιπλοκή, αλλά αν συμβεί αυξάνει σημαντικά την νοσηρότητα και την θνησιμότητα της επέμβασης. Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να αναδείξει τις τεχνικές λεπτομέρειες και τα ανατομικά χαρακτηριστικά που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για τραυματισμό του εντέρου και να προτείνει πιθανούς τρόπους διαχείρισης στην περίπτωση που αυτή η επιπλοκή εμφανιστεί.

Λέξεις ευρετηριασμού

διαδερμικές επεμβάσεις, έντερο, κάκωση

References

1. Sheriff MK, Foley S, McFarlane J, Nauth-Misir R, Craggs M, Shah PJ. Long-term suprapubic catheterisation: Clinical outcome and satisfaction survey. *Spinal cord* 1998; 36(3): 171-176.
2. Ahluwalia RS, Johal N, Kouriefs C, Kooiman G, Montgomery BS, Plail RO. The surgical risk of suprapubic catheter insertion and long-term sequelae. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2006; 88(2): 210-213.
3. Witham MD, Martindale AD. Occult transfixation of the sigmoid colon by suprapubic catheter. *Age and ageing* 2002; 31(5): 407-408.
4. Wu CC, Su CT, Lin AC. Terminal ileum perforation from a misplaced percutaneous suprapubic cystostomy. *European journal of emergency medicine*, *official journal of the European Society for Emergency Medicine* 2007;14(2): 92-93.
5. Mongiu AK, Helfand BT, Kielb SJ. Small bowel perforation during suprapubic tube exchange. *The Canadian journal of urology* 2009;16(1): 4519-4521.
6. Cho KH, Doo SW, Yang WJ, Song YS, Lee KH. Suprapubic cystostomy: risk analysis of possible bowel interposition through the percutaneous tract by computed tomography. *Korean journal of urology* 2010; 51(10): 709-712.
7. Chitale S, Irving S. Plausible mechanism of small bowel injury during trocar cystostomy. *BMJ* 2010.
8. Cronin CG, Prakash P, Gervais DA, et al. Imaging-guided suprapubic bladder tube insertion: experience in the care of 549 patients. *AJR American journal of roentgenology* 2011; 196(1): 182-188.
9. Aguilera PA, Choi T, Durham BA. Ultrasound-guided suprapubic cystostomy catheter placement in the emergency department. *The Journal of emergency medicine* 2004; 26(3): 319-321.
10. Lee MJ, Papanicolaou N, Nocks BN, Valdez JA, Yoder IC. Fluoroscopically guided percutaneous suprapubic cystostomy for long-term bladder drainage: An alternative to surgical cystostomy. *Radiology* 1993; 188(3): 787-789.
11. Traxer O. Management of injury to the bowel during percutaneous stone removal. *Journal of endourology / Endourological Society* 2009;23(10): 1777-1780.
12. Hadar H, Gadoth N. Positional relations of colon and kidney determined by perirenal fat. *AJR American journal of roentgenology* 1984;143(4): 773-776.
13. Sherman JL, Hopper KD, Greene AJ, Johns TT. The retrorenal colon on computed tomography: A normal variant. *Journal of computer assisted tomography* 1985; 9(2): 339-341.
14. Hopper KD, Sherman JL, Luethke JM, Ghaed N. The retrorenal colon in the supine and prone patient. *Radiology* 1987;162(2): 443-446.
15. Duvdevani M, Razvi H, Sofer M, et al. Third prize: Contemporary percutaneous nephrolithotripsy: 1585 procedures in 1338 consecutive patients. *Journal of endourology / Endourological Society* 2007;21(8): 824-829.
16. Matlaga BR, Shah OD, Zagoria RJ, Dyer RB, Streem SB, Assimos DG. Computerized tomography guided access for percutaneous nephrostolithotomy. *The Journal of urology* 2003; 170(1): 45-47.
17. Skolarikos A, de la Rosette J. Prevention and treatment of complications following percutaneous nephrolithotomy. *Current opinion in urology* 2008;18(2): 229-234.
18. Gerspach JM, Bellman GC, Stoller ML, Fugelso P. Conservative management of colon injury following percutaneous renal surgery. *Urology* 1997; 49(6): 831-836.
19. Culkin DJ, Wheeler JS, Jr., Canning JR. Nephro-duodenal fistula: A complication of percutaneous nephrolithotomy. *The Journal of urology* 1985; 134(3): 528-530.

CASE REPORT

Post-traumatic gonadal splenosis. A report of two cases

Konstantinos Stamatiou[1], Athanasios Marinis[2], George Panaretos[1], Georgios Christopoulos[1], Iraklis Mitsogiannis[2]
[1] Urology Department, Tzaneio Hospital, Pireas, Greece
[2] Surgery Department, Tzaneio Hospital, Pireas, Greece
[3] Urology Department, Sismanoglio Hospital, Athens, Greece

Abstract

Splenogonadal fusion is a rare anomaly consisted of abnormal connection between splenic tissue and gonad or derivatives of the mesonephros. It is mainly congenital however in some cases may be acquired. Being asymptomatic it is usually presented as a painless scrotal mass in children, adolescents or men younger than 25 yoa. In most of the cases the diagnosis is made at pathologic examination of the removed tissue. The scarceness of reports in the literature underlines the rarity of this entity. Here we report two cases of splenogonadal fusion found in a 19 year and a 58-year-old male both presented with painful scrotum.

Key words
hydrocele; spleen; splenogonadal fusion; testicle; torsion

Citation
Stamatiou K, Marinis A, Panaretos G, Christopoulos G, Mitsogiannis I. Post-traumatic gonadal splenosis. A report of two cases. *Hellenic Urology* 2017, 29 (1): 62-67

Introduction

Splenogonadal fusion (SGF) is a rare benign congenital anomaly consisted of abnormal connection between spleen and gonad or derivatives of the mesonephros[1]. Splenic tissue is ectopic and can be found either as an accessory spleen, which is a congenital condition or as splenosis, which is an acquired condition occurring after traumatic splenic rupture or splenic surgery were splenic tissue particles are auto-transplanted in ectopic locations. In the first case, since the immature splenic tissue is pulled in a caudal direction with descent of the gonad, the abnormality is expected to be located on the left side where it adheres to the developing testicle, epididymis or vas deferens[2]. In fact, in almost all reported cases the SGF was located in the left side while only a single case was occurred on the right side[3].

The incidence of SGF is practically unknown and it is believed that the real incidence is probably underestimated[4]. Although the aetiology of this entity still remains uncertain, it is believed that it is secondary to

Corresponding author:
Dr. Konstantinos Stamatiou, 2 Salepoula str., 18536 Piraeus, Greece
E-mail: stamatiouk@gmail.com

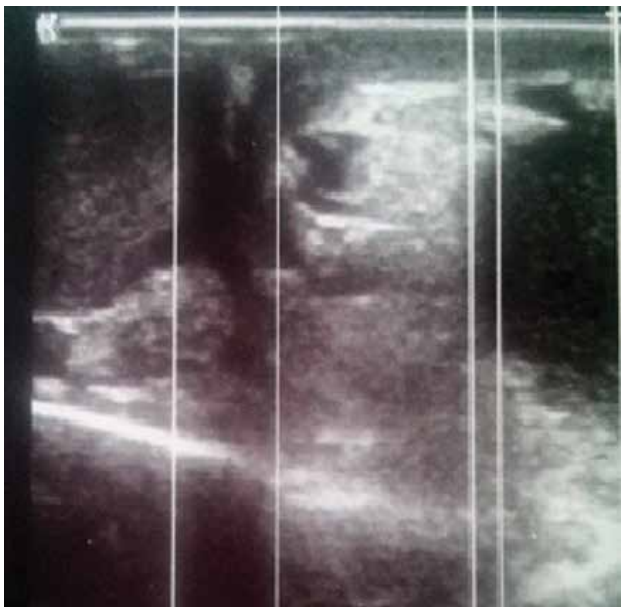


Figure 1. *Ultrasound of the scrotum showing a mixed hyper and hypo-enhanced lesion of approximately 1,5 cm, located in the lower pole of the left testicle*

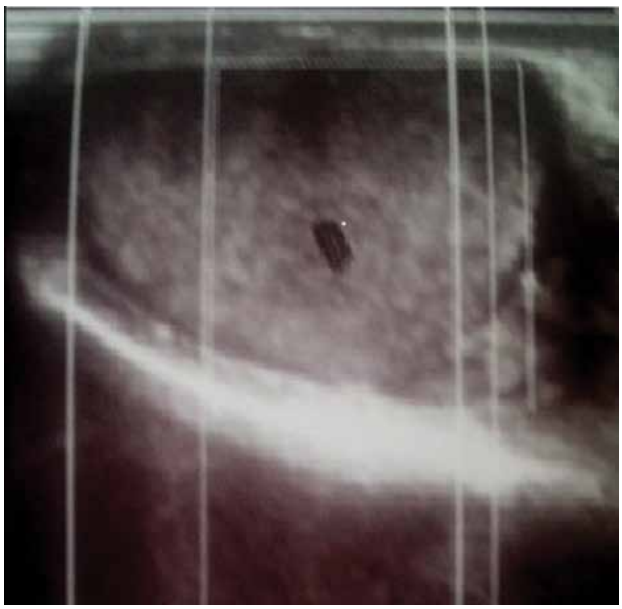


Figure 2. *Ultrasound of the scrotum showing oviform hypo-enhanced lesions of the left testicle. The centrally located lesion was also characterized by an anechoic central area*

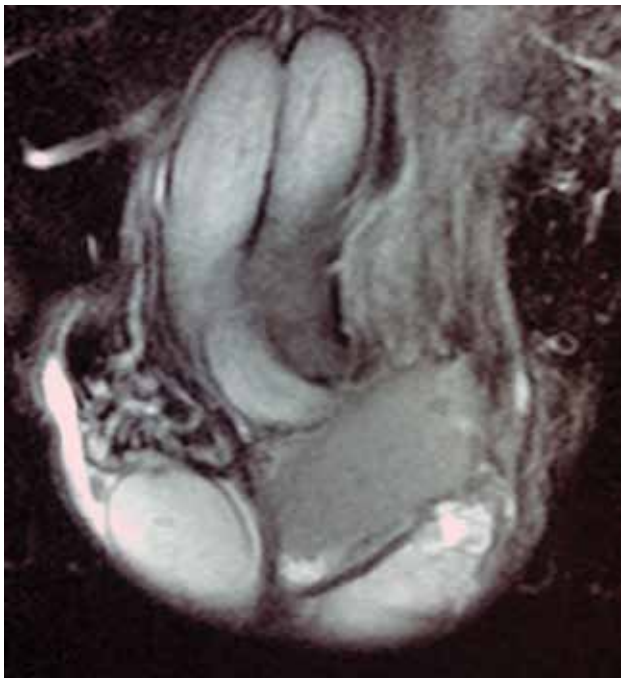


Figure 3. *Coronal T2 weighted image of the scrotum demonstrates a well-defined lesion, of intermediate signal intensity above and medial to the left testis*

injury of the foetus during intrauterine life. However, based on a disparity in male to female ratio of its incidence (approximately 16:1) some researchers suggested a rare genetic predisposition[5].

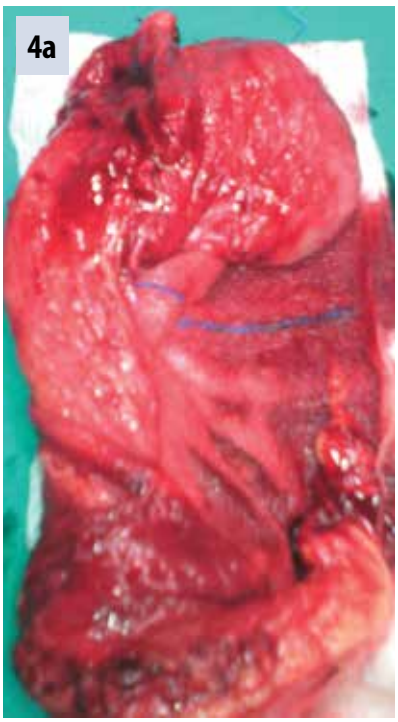
In confirmation to the above, a worth mentioning percentage of SGF's (almost one-third of the cases) have been linked with other congenital abnormalities including limb and orofacial malformations, Moebius syndrome and intestinal intussusception[5].

In splenosis, splenic particles seed more frequently the left upper quadrant, but can be found in various intraperitoneal, retroperitoneal or thoracic compartments. However, its incidence is unknown also mainly due to its silent clinical course. In fact, The period of time between splenic rupture and development of splenosis varies from 5 months to 32 years[6].

Although splenic particles can be found incidentally during other imaging or surgical procedures not related to this condition it is difficult to determine whether the condition is congenital or acquired unless a history of splenic rupture occurs. In such a case, ectopic splenic tissue can be located in the pancreas, stomach, gallbladder, retroperitoneal compartment, pericardium, thorax, as well as in surgical incisions or port sites[7].

Independently to their nature, the number of the splenic nodules found can be as high as 400 particles, while their size rarely exceeds 3cm due to limited blood supply[7]. Of note, ectopic location of splenic nodules in the sac of the indirect sac is extremely rare.

Herein, we report two cases of splenogonadal fusion found in a 19 year and a 58-year-old male both presented with painful scrotum.



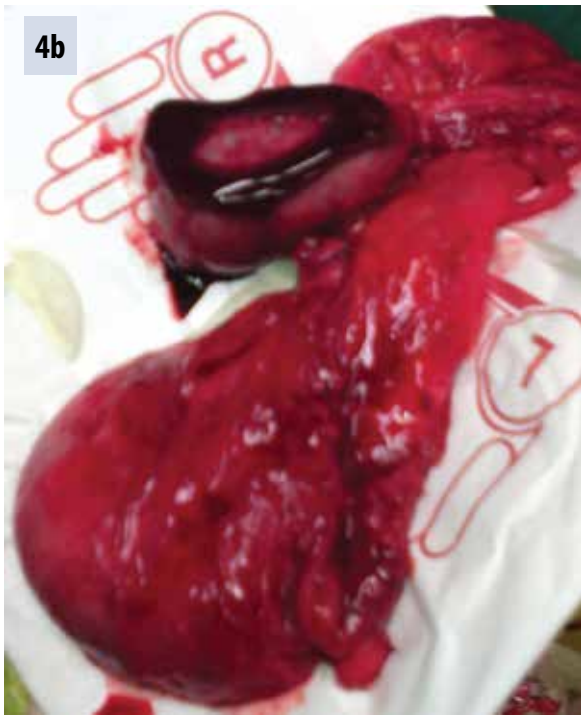


Figure 4a. *Cut section of speciment revealed a circumscribed lesion composed of mature splenic tissue*

Figure 4b*. Cut section of speciment revealed a dark coloured left testicle and a thick sack containing epididymis, vas deferens blood vessels and a fine, dark-red, tubular structure composed of mature splenic tissue*

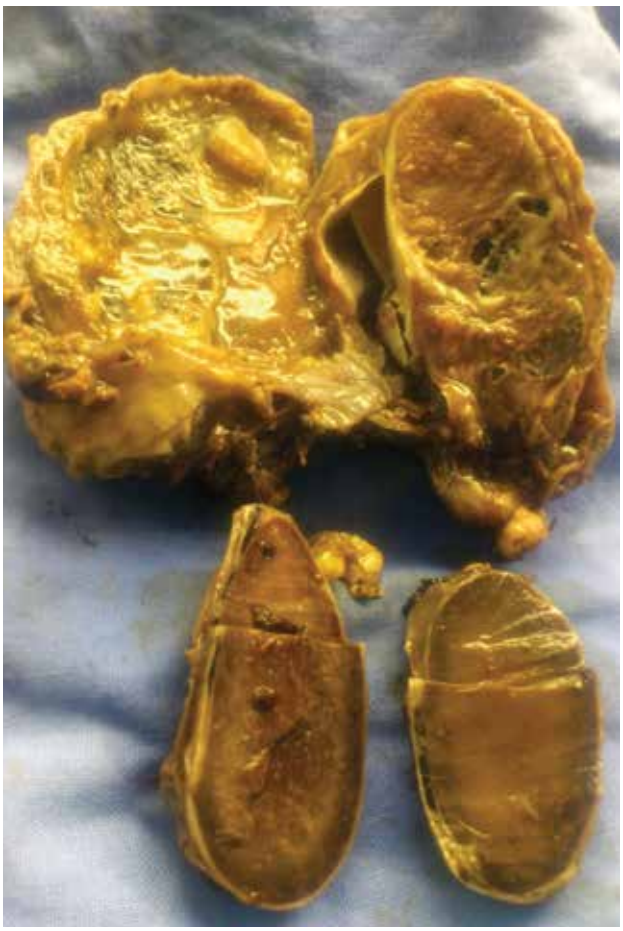


Figure 5. *Speciment composed of torsed testis and circumscribed lesion of mature splenic tissue*

Case report #1

A 58-year-old male patient with past surgical history of polytrauma (splenic rupture, renal blunt trauma, multiple bone fractures and pneumothorax) which was managed with splenic resection and an associated left inguinal hernia was admitted to the outpatient department complaining of gradual enlargement of his left semi-scrotum with worsening pain during the last month. Physical examination revealed an enlarged left semi-scrotum, giving the impression of a large hydrocele, while epididymis was normal and testis was painless and slightly enlarged. Specific tumor markers such as b- human chorionic gonadotropin (β-hCG) and alpha-fetoprotein (AFP) were within normal ranges. Ultrasound of the scrotum showed a mixed hyper and hypo-enhanced lesion of approximately 1,5 cm, located in the lower pole of the left testicle. In the ultrasound report it was partly diagnosed as hydrocele with prominent flow and partly as normal scrotal wall with smooth outline, regular echogenicity and no calcifications (**Fig. 1**). The MRI scan showed no abnormality of the left testicle which was displaced by the hernia (**Fig. 3**). Through a left inguinal incision an indirect inguinal hernia and a dark-red, tubular structure attached to the testis were found (**Fig. 4a**). Resection of the lesion with repair of the inguinal hernia with a mesh-plug was performed. Cut section of specimen revealed

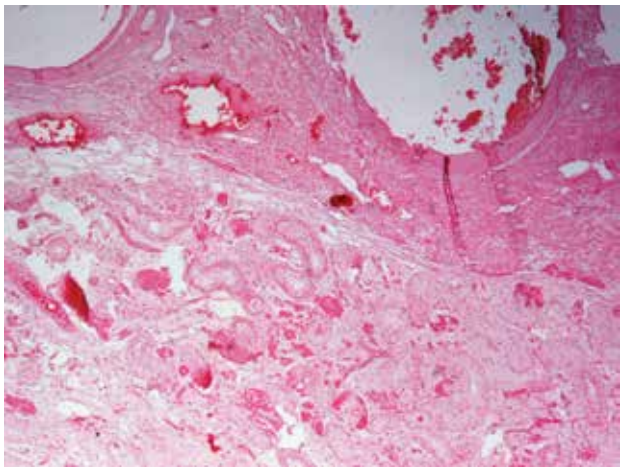


Figure 6. *Atrophic testicular parenchima adjacent to cystic epididymis (H-Ex4)*

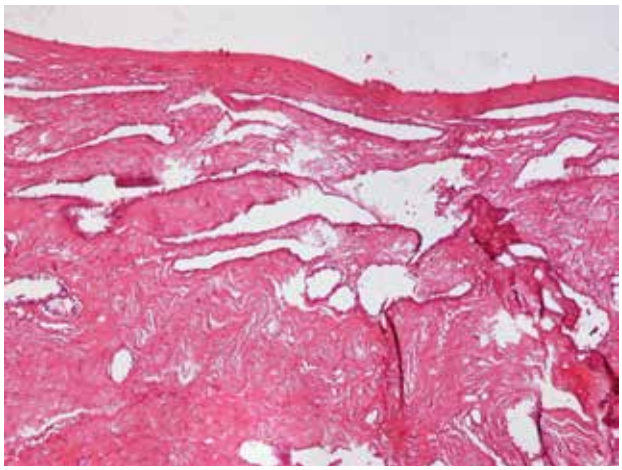


Figure 7. *Splenic tissue adjacent to cystic epididymis (H-Ex2)*

a circumscribed lesion composed of mature splenic tissue. Histology revealed the tubular structure to consist of splenic tissue with a fibrous capsule (**Fig. 7**).

Case report #2

A 19 year old male patient, with history of long term hospitalisation in intensive care unit due to multiple injuries was admitted to the outpatient department complaining of pain of the left semi scrotum lasting for 3 days. Occasionally he suffered of mild pain in the left inguinal region and he rarely felt severe scrotal pain. In palpation, the affected semi-scrotum was enlarged and contained a large hydrocoele. The epididymis was normal while the testis was hard in palpation. Laboratory examination revealed no pathologic findings except mild leukocytosis. Specific tumor markers (β-hCG and AFP) were within normal ranges. Ultrasound of the scrotum showed two oviform hypo-enhanced lesions of approximately 0.5 cm in diameter located in the middle line of the left testicle. The centrally located lesion was also characterized by an anechoic central area. The hypo-enhanced mass above the upper pole of the testicle was described as hydrocele of the ipsilateral semi-scrotum (**Fig. 2**). There was prominent flow involving mainly hydrocele noted with power Doppler. A standard left inguinal incision was used at surgery and exploration revealed a dark coloured left testicle which had normal shape and was hard in palpation. A thick sack containing epididymis, vas deferens and blood vessels as well as a fine, dark-red, tubular structure was also seen (**Fig. 4b**). Both the testicle and the above mentioned structure were removed. Cut section of specimen revealed a torsed testis and paratesticular tissue and a circumscribed lesion composed of mature splenic tissue (**Fig. 5**). Histology revealed an atrophic testicular parenchyma adjacent to cystic epididymis. It also revealed the tubular structure to consist of splenic tissue with a fibrous capsule. There was no atypia but simply reactive fibrosis of the tunica vaginalis. These features were consistent with a diagnosis of splenogonadal fusion (**Fig. 6,7**).

Discussion

Most scrotal SFG cases are usually seen before the age of 20 and the 44% are related to cryptorchidism[8]. Therefore, it is possible that SGF may preclude the positioning of the testicle in the scrotum and therefore it could predispose to torsion. A few cases have been diagnosed in advanced age[8]. The above as well as the association of SFG with bilateral cryptorchidism and right intra-abdominal testes may suggest an alternative pathogenic mechanism. For instance, in our case, a migration of fragments of the shuttered spleen to the scrotum through the hernia channel might be the pathogenic mechanism in the first case described in this report.

There are no specific symptoms characterising this condition. In fact splenic nodules remain usually clinically silent whether they are located in the scrotum or in various other locations, such as the left upper quadrant, all peritoneal surfaces, omentum, small or large bowel, diaphragm, liver, etc[9]. However, several distinct clinical presentations have been described, such as

hemoptysis, gastrointestinal bleeding, small bowel obstruction, abdominal or pelvic mass lesions, flank pain due to hydronephrosis, spontaneous intra-abdominal hemorrhage or even as recurrence of the hematologic disease for which splenectomy was performed[7]. Similarly, SFGs' rarely cause scrotal pain. In such a case, the onset of pain is in association to the involvement of ectopic splenic tissue by malaria, leukemia, infectious mononucleosis, traumatic rupture and mumps[1]. Of acute onset painful scrotal lump originating from the testicle, the most important is secondary to testicular torsion.

Given the high suspicion rate of testicular masses, most SFGs' are incidentally diagnosed as asymptomatic masses while exploring inguinal region and scrotum for some other reasons[10]. They usually presented as a painless soft scrotal mass and/or inguinoscrotal swelling and therefore are misdiagnosed as cryptorchidism, hernia, hydrocele epididymitis, orchitis, hemangioma, hematoma or testicular cancer[1-3]. Differential diagnosis from malignancies is a great concern for abdominal, thoracic subcutaneous and scrotal locations of splenosis. The late can be easily explored by ultrasonography. However, the typical vascularized structure connecting the spleen to the splenogonadal mass is not always present and/or visible[11]. The use of the colour Doppler examination may enhance diagnostic accuracy[11]. Regarding abdominal and thoracic splenosis, the diagnostic modality of choice today is noninvasive nuclear scintigraphy using Technitium-99 m heat-damaged erythrocytes or indium-111 labeled platelets. However, recent novel imaging modalities using ferumoxides in magnetic resonance imaging is thought to enhance diagnosis of splenosis[12].

Asymptomatic splenosis is usually not managed, while symptomatic splenosis is treated surgically. In our cases both patients were presented with scrotal pain without demonstrating preoperatively a diagnosis of splenosis.

Conclusions

Splenogonadal fusion is a rare anomaly usually diagnosed upon pathologic examination of the removed tissue. The scarceness of reports in the literature underlines the rarity of this entity.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Περίληψη

Η σπληνογοναδική σύντηξη είναι μια σπάνια ανωμαλία που συνίσταται σε μια μη φυσιολογική σύνδεση μεταξύ σπληνικού ιστού και των γονάδων ή παραγώγων του μεσόνεφρου. Η κατάσταση αυτή είναι κυρίως συγγενούς αιτιολογίας, ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι επίκτητη. Όντας ασυμπτωματική συνήθως παρουσιάζεται ως μια ανώδυνη οσχέου μάζας σε παιδιά, εφήβους ή άνδρες κάτω των 25 ετών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διάγνωση τίθεται στην παθολογική εξέταση του αφαιρεθέντος ιστού. Ο μικρός αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών υπογραμμίζει τη σπανιότητα αυτής της οντότητας. Εδώ αναφέρουμε δύο περιπτώσεις σπληνογοναδική σύντηξης που βρέθηκαν σε έναν 19χρονο και ένα 58 χρονο άνδρα που παρουσιάστηκαν με επώδυνο όσχεο.

Λέξεις ευρετηριασμού

υδροκήλη, σπλήνας, σπληνογοναδική σύντηξη, όρχις, συστροφή

References

1. Putschar WGJ, Manion WC. Splenic-gonadal fusion. *Am J Pathol* 1956;32:15-35.
2. Braga LH, Braga MM, Dias MA. Laparoscopic diagnosis and treatment of splenogonadal fusion associated with intra-abdominal cryptorchidism in a child. *Pediatr Surg Int* 1999;15(7):465-6.
3. Brash J, Roscher AA. Unusual presentation on the right side of ectopic testicular spleen. *Int Surg* 1987;72:233e234.
4. Alvarez Maestro M, López-Tello J, Domínguez Franjo P, Ríos González E, Martínez-Piñeiro L. Splenogonadal fusion. Report of a case and review of the literature. *Actas Urol Esp* 2010;34: 293-5.
5. Buccoliero AM, Messineo A, Castiglione F, et al. Splenogonadal fusion: Exceptional association with Moebius syndrome and intestinal intussusception. *Fetal Pediatr Pathol.* 2011;30(4): 220-4.
6. Fleming CR, Dickson ER, Harrison EG Jr. Splenosis auto-transplantation of splenic tissue. *Am J Med*1976; 61: 414-9.
7. Ksiadzyna D, Peña AS. Abdominal splenosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:421-7.
8. Carragher A.M. One hundred years of splenogonadal fusion. *Urol* 1990;35: 471-473.
9. Kocher NJ, Tomaszewski JJ, Parsons RB, et al. Splenogonadal fusion: A rare etiology of solid testicular mass. *Urology* 2014; 83(1): e1-2.
10. Falk GA, Means JR, Pryor AD. A case of ventral hernia mesh migration with splenosis mimicking a gastric mass. *BMJ* Case Rep. 2009; 2009. pii: bcr06.2009.2033. doi: 10.1136/bcr.06.2009.2033.
11. Sountoulides P, Neri F, Bellocci R, Schips L, Cindolo L. Splenogonadal fusion mimicking a testis tumor. *J Postgrad Med* 2014;60(2): 202-4.
12. Ferrón SA, Arce JD. Discontinuous splenogonadal fusion: new sonographic findings. *Pediatr Radiol* 2013;43(12):1652-5.
13. Prosch H, Oschatz E, Pertusini E, Mostbeck G. Diagnosis of thoracic splenosis by ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging. *J Thorac Imaging* 2006;21: 235-7.

CASE REPORT

Epididymal leiomyoma

Michail Platanas, Ioannis Solinis, Eftychios Stavroulakis
Urology Department, Didymoteicho Hospital

Abstract

A 68-year-old patient presented at the urology department due to the aggravation of a scrotal enlargement. The clinical examination revealed an induration of the right testis and oedema in its lower pole and in the right epididymal tail. The ultrasonographic imaging of the scrotum showed an oval-shaped, non-homogeneous mass, 3 cm in diameter, with localised necrotic areas. Our patient underwent an excision of the lesion. Visually, the histopathological examination revealed a whitish tumour of about 4 cm in diameter, with a solid elastic composition, while microscopy showed a tumour consisting of smooth muscle fibres (leiomyoma). Leiomyomas are benign neoplasms that can originate from any structure or organ containing smooth muscle fibres. Most urogenital system leiomyomas are identified in the renal capsule, but they have also been reported in the epididymis, the spermatic cord and the fibrous layer. Leiomyomas are a very rare form of neoplasm. It is very difficult to set a precise preoperative diagnosis, so the patient is often subjected to surgery to investigate the tumour.

Key words
scrotal enlargement; leiomyoma; smooth muscle fibres; benign neoplasm

Citation
Platanas M, **Solinis** I, Panaretos G, Stavroulakis E. Epididymal leiomyoma. *Hellenic Urology* 2017, 29 (1): 68-71

A 68-year-old patient presented at the urology department due to the aggravation of a scrotal enlargement. He had noticed this enlargement himself approximately two years ago; it was painless, presented gradual growth, and was occasionally accompanied by mild discomfort in the ipsilateral inguinal area. The patient's medical history was clear.

The clinical examination revealed an induration of the right testis and oedema in its lower pole and in the right epididymal tail. The haematological and biochemical laboratory testing showed no abnormal findings. B-chorionic gonadotropin, a-foetoprotein and LDH were negative.

The ultrasonographic imaging of the scrotum showed an oval-shaped, non-homogeneous mass, 3 cm in diameter, with localised necrotic areas in the lower pole of the right testis, a finding consistent with a possible neoplasm in the epididymal tail **(Figure 1)**. The ultrasound also revealed the presence of an ipsilateral hydrocele. Our patient underwent an excision of the lesion in the right epididymis.

Visually, the histopathological examination revealed a whitish tumour of about 4 cm in diameter, with a solid elastic composition **(Figure2)**, while microscopy showed a tumour consisting of smooth muscle fibres (leiomyoma).

Corresponding author:
Michail Platanas, 48 Aitolias str. 15341 Agia Paraskevi, Athens, Greece
E-mail: mplatanas@yahoo.gr

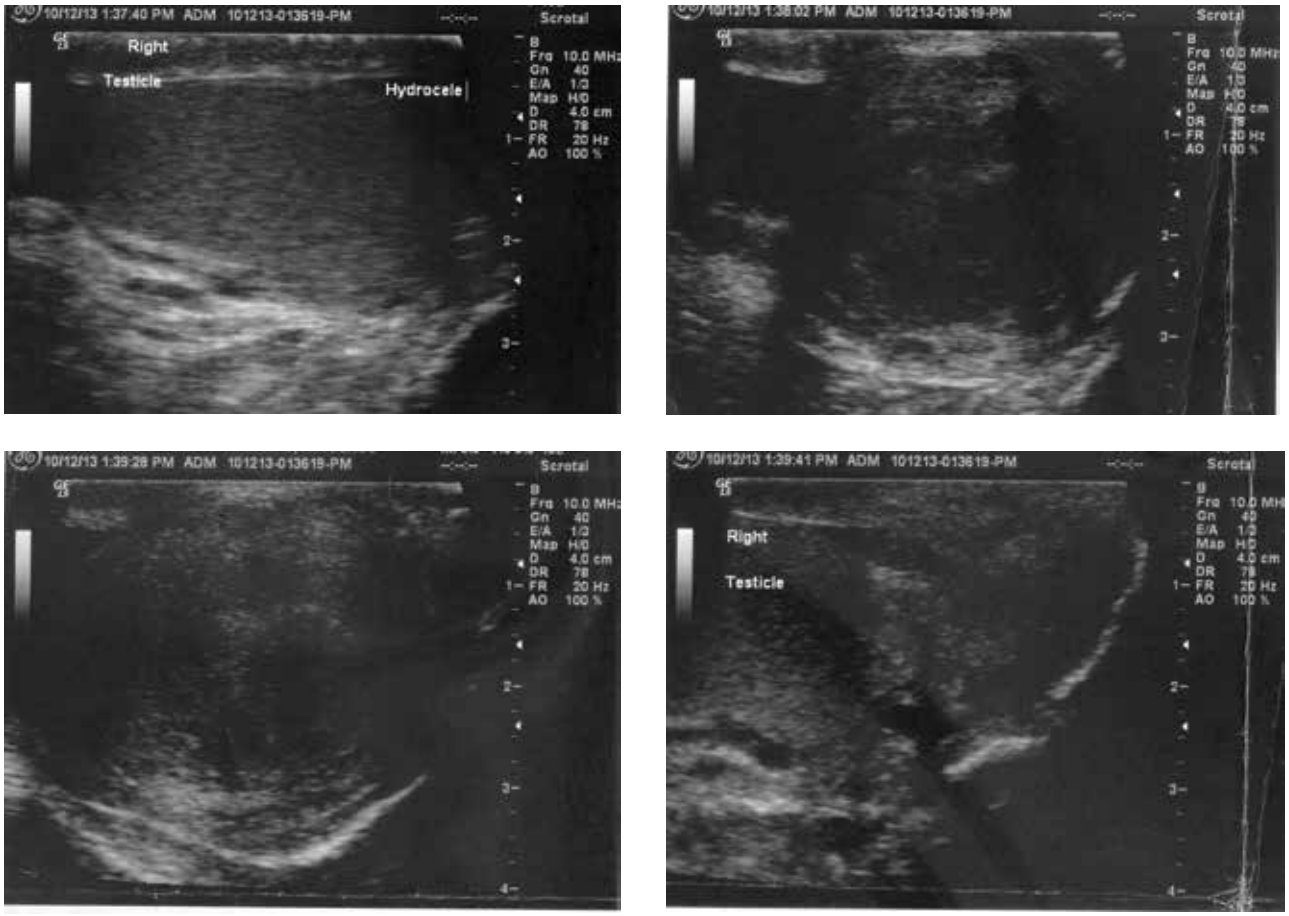


Figure 1: *Ultrasonographic findings; in the lower pole of the right testis and in mass with this, we observe an oval-shaped, non-homogeneous mass, 3 cm in diameter, with localised necrotic areas. Presence of an ipsilateral hydrocele*

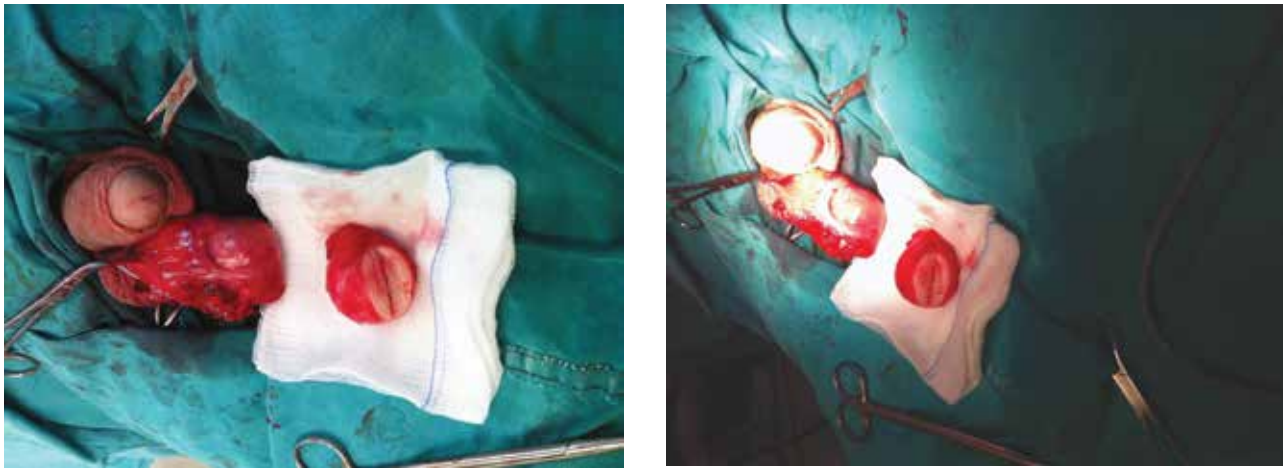


Figure 2: *Surgical preparation after removal of the scrotal mass*

In a review of American and European literature , leiomyomas were the second most common neoplasm of the epididymis, accounting for 6% of its primary tumours.

Epididymal neoplasms are distinguished into benign and malignant, are very rare and - among them - benign neoplasms are more frequently diagnosed. Leiomyomas are benign neoplasms that can originate from any structure or organ containing smooth muscle fibres. Most urogenital system leiomyomas are identified in the renal capsule, but they have also been reported in the epididymis,

the spermatic cord and the fibrous layer. Ultrasounds are the imaging test of choice for the evaluation of scrotal pathology, but the ultrasonographic emergence of leiomyomas from the fibrous layer is rarely reported.

Albert and Mininberg reported the first case of a testicular leiomyoma in 1972. The literature contains 17 past case reports. The most common age of presentation of leiomyomas is the 5th decade of life. These tumours have a particularly slow progression.

Conclusion

Leiomyomas are a very rare form of neoplasm. It is very difficult to set a precise preoperative diagnosis, so the patient is often subjected to surgery to investigate the tumour. Only a histological examination can lead to a certain diagnosis.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Περίληψη

Ασθενής 68 ετών προσήλθε λόγω επιδείνωσης διόγκωσης οσχέου. Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε σκληρία του δεξιού όρχεως και οίδημα στον κάτω πόλο αυτού κατά την ουρά της δεξιάς επιδιδυμίδας. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος έδειξε ωοειδούς σχήματος και ανομοιογενούς σύστασης μόρφωμα διαμέτρου 3 εκ με κατά τόπους νεκρωτικές περιοχές. Ο ασθενής μας υποβλήθηκε σε εκτομή της βλάβης. Η ιστοπαθολογική εξέταση έδειξε μακροσκοπικά όγκο διαμέτρου περίπου 4 εκ. συμπαγούς ελαστικής σύστασης, λευκωπής χροιάς ενώ μικροσκοπικά όγκο αποτελούμενο από λείες μυικές ίνες (λειομύωμα). Τα λειομυώματα είναι καλοήθη νεοπλάσματα που μπορεί να προκύψουν από οποιαδήποτε δομή ή όργανο περιέχει λείες μυικές ίνες. Η πλειοψηφία των λειομυωμάτων έχει βρεθεί στην νεφρική κάψα , αλλά έχει επίσης αναφερθεί στην επιδιδυμίδα, στη σπερματική χορδή και στον ινώδη χιτώνα. Το λειομύωμα είναι ένα πολύ σπάνιο νεόπλασμα. Είναι πολύ δύσκολο να τεθεί ακριβής προεγχειρητική διάγνωση γι' αυτό και ο ασθενής οδηγείται συχνά σε χειρουργική επέμβαση προς διερεύνηση της μάζας.

Λέξεις ευρετηριασμού

διόγκωση οσχέου, λειομύωμα, λείες μυικές ίνες, καλόηθες νεόπλασμα

References

1. Siegal GP, Gaffey TA. Solitary leiomyomas arising from the tunica dartos scroti. *J Urol* 1976;116: 69.
2. Chiong E, Tan KB, Siew E, Rajwanshi A, See H, Esuvaranathan K. Uncommon benign intrascrotal tumours. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 351.
3. Ragsdale BD. Tumours of fatty, muscular and osseous tissue: Fat as a tissue, an organ and a source of tumors. In Lever's Histopathology of the Skin. 8th edition. Edited by Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B Jr. Philadelphia, *PA: Lippincott-Raven*; 1997; 457-502.
4. Holstein AF, Otlandini GE, Baumgarten HG. Morphological analysis of tissue components in the tunica dartos of man. *Cell Tissue Res* 1974, 154: 329.
5. Das AK, Bolick D, Little NA, Walther PJ. Pedunculated scrotal mass: Leiomyoma of scrotum. *Urology* 1992; 39: 376.
6. Sherwani RK, Rahman K, Akhtar K, Zaheer S, Hassan MJ, Haider A. Leiomyoma of scrotum. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51: 72.
7. Belis JA, et al. Genitourinary leiomyomas. *Urology* 1979;13(4): 424-9.
8. Borri A, et al. Bizarre leiomyoma of the epididymis. A case report. *Minerva Urol Nefrol* 2000; 52(1): 29-31.
9. De Rosa G, et al. Symplastic leiomyoma of the scrotum. A case report. *Pathologica* 1996; 88(1): 55-7.
10. Robboy SJ, et al. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumours. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 5): 779-84.
11. Habuchi T, et al. Leiomyoma of the scrotum: A case report and sonographic findings. *Hinyokika Kiyo* 1990; 36(8): 959-62.
12. Kim NR, et al. Bizarre leiomyoma of the scrotum. *J Korean Med Sci* 2003; 18(3): 452-4.
13. Cabello Benavente R, et al.: Giant bizarre scrotal leiomyoma. *Arch Esp Urol* 2004; 57(8): 847-51.
14. Sevilla Chica F, et al.: Atypical or bizarre leiomyoma of the scrotum. Report of one case and bibliographic review. *Arch Esp Urol* 2004; 57(4): 428-31.

15. Slone S, et al. Scrotal leiomyomas with bizarre nuclei: A report of three cases.
16. Belis JA, Post GJ, Rochman SC, Milan DF. Genitourinary leiomyomas. *Urology* 1979;13: 424.
17. Chiaramonte RM. Leiomyoma of tunica albuginea of testis. *Urology* 1988; 31: 344-5.
18. Albert PS, Mininberg DT. Leiomyoma of tunica albuginea. *J Urol* 1972;107: 869-71.
19. Honore LH, Sullivan LD. Intratesticular leiomyoma: A case report with discussion of differential diagnosis and histogenesis. *J Urol* 1975;114: 631-5.
20. Bitker MO, Leo JP, Jardin A, Chatelain Ch. Les tumours rares du testicule. A propos de quinze observations. *Ann Urol* 1986;20: 238-243. [in French].
21. Nino-Murcia M, Kosek J. Leiomyoma of the testis: Sonographic and pathologic findings. *J Can Assoc Radiol* 1989;40: 178-9.
22. Takahashi G, Takahashi H. Intratesticular leiomyoma: A case report. *Acta Urol Jpn* 1991; 37: 1551-3.
23. Thomas J, Rifkin M, Nazeer T. Intratesticular leiomyoma of the body of the testis. *J Ultrasound Med* 1998;17: 785-7.
24. Destito A, Servello C, Pisanti F, Pierconti F, Candidi MO, Lacquaniti S. Leiomyoma of the testis. *Scand JUrol Nephrol* 1999;33: 338-9.
25. Remzi D. Tumors of the tunica vaginalis. *South Med* J1973; 66: 841-2.
26. Lia-Beng T, Wei-Wuang H, Biing-Rorn C, Chia-Chun T. Bilateral synchronous leiomyomas of the testicular tunica albuginea. A case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 1996;28: 549-552.
27. Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis, Chapt. 81, In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. Campbell's urology, 8th ed., Philadelphia, *PA: Elsevier Science* 2003; 2876-919.
28. Maria NS, Emilia R: Leiomyoma of the tunica albuginea. Urologia 1979; 46: 768.
29. Aus G, Boiesen PT. Bilateral leiomyoma of the tunica albuginea. *Scand J Urol Nephrol* 1991;25: 79-80.
30. Heidenreich A, Moul JW, Srivastava S, Engelmann UH. Synchronous bilateral testicular tumour nonseminomatous germ cell tumours and contralateral benign tumours. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31: 389-92.
31. Longchampt E, Carriou G, Arborio M, Skrobala E,Brouland J, Cochand-Priollet B. Le leiomyome intratesticulaire: Une localisation exceptionnelle. *Ann Pathol* 1998;18: 418-21. [In French].
32. Gonzalez CM, Victor TA, Bourtsos E, Blum MD. Monoclonal antibody confirmation of a primary leiomyoma of the testis. *J Urol* 1999;161: 1908.
33. Mak CW, Tzeng WS, Chou CK, Chen CY, Chang JM,Tzeng CC. Leiomyoma arising from the tunica albuginea of the testis: Sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 2004;32: 309-11.
34. Chiong E, Tan KB, Siew E, Rajwanshi A, Esuvaranathan K. Uncommon benign intrascrotal tumors. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 351-5.
35. Beccia D J, Krane R J, Olsson C A. Clinical management of nontesticular intrascrotal tumors. *J Urol* 1976; 116: 476.
36. Tammela T L J, Karttunen T J, Makarainen H P et al. Intrascrotal adenomatoid tumors. *J Urol* 1991; 146: 61.
37. Nistal M, Contreras F, Paniagua R. Adenomatoid tumour of the epididymis: Histochemical and ultrastructural study of 2 cases. *Br J Urol* 1978; 50: 121.
38. Delahunt B, King J N, Bethwaite P B et al. Immuno-histochemical evidence for mesothelial origin of para-testicular adenomatoid tumour. *Histopathology* 2000; 36: 109-115.
39. Lee J C, Bhatt S, Dogra V S, Imaging of the Epididymis Ultrasound Quarterly March 2008; Volume 24 (1).
40. Akbar S A, Sayyed T A, Neil J S A: Multimodality Imaging of Para testicular Neoplasms and their rare mimics Radiographics. 2003.
41. Woodward P J, Schwab C M, Sesterhenn I A. From the Archives of AFIP: Extratesticular scrotal masses: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23: 215-240.
42. Klerk D P, Nime F. Adenomatoid tumor (mesothelioma) of testicular and paratesticular tissue. *Urology* 1975; 6: 635 (s).
43. Manson A L. Adenomatoid tumor of the testicular tunica albuginea mimicking testicular carcinoma. *J Urol* 1988; 139: 819-820 (s).
44. Mazella F M, Sieber S C, Lopez V. Histiocytous Hemangioma of the testis. *J Urol* 1995; 153: 743-744 (s).
45. Shveta G, Mathew M. Adenomatoid Tumor of Tunica Albuginea Mimicking a Testicular Neoplasm. *The Internet Journal of Urology* 2007; 4(2).

Omnic Tocas®

tamsulosin

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

ADV1/OMN/10.16

Λ.Τ.: 7,75 €.

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευθείτε την ΠΧΠ που διατίθεται από τον ΚΑΚ.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ.

astellas
Leading Light for Life

Astellas Pharmaceuticals A.E.B.E, Θουκυδίδου 1, Αγ. Στέφανος Αττικής, Τηλ.: 210 81 89 900, Fax: 210 81 89 960

Προϊόντα διαχείρισης ουροδόχου κύστης

BARD | CARE
Care. Comfort. Choice.

Αυτοκόλλητοι Εξωτερικοί Περιπεϊκοί Καθετήρες

Για την αντιμετώπιση της ανδρικής ακράτειας ούρων

✓**100% από σιλικόνη**

Η πρόταση για διαλείποντα καθετηριασμό που συμβάλλει στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών

LoFric®

Wellspect HEALTHCARE

ARITI A.E.
ΑΘΗΝΑ: Λεωφ. Τατοΐου 52, 13677 Αχαρνές
Τηλ.: 210 8002650 - Fax: 210 6207503
www.ariti.gr - info@ariti.gr

ariti® Δίπλα στον άνθρωπο

ΝΕΑ ΓΕΝΙΑ ΚΑΘΕΤΗΡΩΝ

VaPro

Υδρόφιλος Καθετήρας για Διαλείποντες Καθετηριασμούς

Δώστε τους τον έλεγχο

Οι υδρόφιλοι καθετήρες **VaPro** με προστατευτικό εισαγωγέα και κάλυμμα για χωρίς επαφή εισαγωγή δίνουν τον έλεγχο στους ασθενείς σας και τους βοηθούν να παραμείνουν ανεξάρτητοι.

Οι καθετήρες **VaPro** προσφέρουν ευκολία στην εκπαίδευση, την εκμάθηση και τη χρήση.

Ο προστατευτικός εισαγωγέας και το κάλυμμα που επιτρέπει τη χωρίς επαφή εισαγωγή βοηθούν στη διατήρηση των μικροοργανισμών μακριά από τον καθετήρα ώστε οι χρήστες να αισθάνονται άνετα με την καθαριότητα οπουδήποτε κι αν βρίσκονται.

Διαθέσιμος ανδρικός:

VaPro pocket

Υδρόφιλος Καθετήρας για Διαλείποντες Καθετηριασμούς

VaPro Clin/022016

Hollister

Hollister Ελλάς Α.Ε.
Λεωφόρος Κηφισίας 36, 15125 Μαρούσι
Τηλ.: 210.65.61.550 Fax: 210.65.43.632
www.hollister.gr

Continence Care
Πρώτα οι άνθρωποι

Άμεση δράση στη φλεγμονή του προστάτη

Libeprosta®

Λιπιδοστερολικό εκχύλισμα Serenoa repens

Μοναδικός τρόπος δράσης:

- Στη **φλεγμονή**[1,2,3,4,5]
- Στη **βελτίωση** των συμπτωμάτων[6,7] και τον **έλεγχο** της εξέλιξης της ΚΥΠ[8]
- Στη **διασφάλιση** της ποιότητας ζωής[8,9] και τον **σεβασμό** του ασθενούς

Libeprosta®: το εξανικό εκχύλισμα Serenoa repens με τις εκτενέστερες κλινικές και φαρμακολογικές μελέτες.[10]

Libeprosta® **320 mg την ημέρα**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S.P.C.) 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ LIBEPROSTA 80mg **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά** Κάθε επικαλυμμένο δισκίο (434,9 mg) περιέχει: Serenoa repens lipidosterolic extract [(1)] 80 mg [(1)] Έλαιο προερχόμενο από τους καρπούς της Serenoa repens (διεργασία με εξάνιο) **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Επικαλυμμένα δισκία **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις** *Για τη συμπτωματική αντιμετώπιση δυσουρικών ενοχλήσεων επί καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη* **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** 4 δισκία την ημέρα: δύο φορές την ημέρα από δύο δισκία, την ώρα των γευμάτων, για 4-8 εβδομάδες **4.3. Αντενδείξεις** Δεν υπάρχουν **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση** Το φάρμακο δεν μπορεί να υποκαταστήσει την προστατεκτομή και κατά τη διάρκεια της λήψης του ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται υπό συνεχή ιατρικό έλεγχο. **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχει παρατηρηθεί καμία αλληλεπίδραση με τις θεραπευτικές κλάσεις που συνήθως συγχορηγούνται για αυτή την πάθηση (αντιβιοτικά, ουρικά αντισηπτικά, αντιφλεγμονώδη). **4.6. Κύηση και γαλουχία** Δεν εφαρμόζεται **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Δεν υπάρχει **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες** Η χρήση του φαρμάκου αρχικά μπορεί να προκαλέσει ναυτία. **4.9. Υπερδοσολογία** Δεν έχουν ποτέ αναφερθεί περιστατικά. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν ότι το ιδιοσκεύασμα παρουσιάζει τοξικότητα. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ 6.1. Κατάλογος με έκδοχα ΕΚΔΟΧΑ** Magnesium carbonate, silicon dioxide colloidal, kaolin, wheat starch, methylated casein, polyvidone excipient, magnesium stearate, purified water* **ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ** Hypromellose, hydroxypropylcellulose, polyethylene glycol 400, quinoline yellow lacquer E104, indigotine lacquer E132, titanium oxide, purified water*. * Διαλύτης που εξαφανίζεται κατά τη διάρκεια της παρασκευής **6.2. Ασυμβατότητες** Δεν αναφέρονται **6.3. Διάρκεια ζωής** 36 μήνες για το έτοιμο προϊόν **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30˚C. **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη** Κουτί που περιέχει 60 επικαλυμμένα δισκία σε 5 blisters των 12 δισκίων **6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού** Δεν αναφέρονται **6.7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας** Δικαιούχος σήματος PIERRE FABRE MEDICAMENT, FRANCE Υπεύθυνος αδείας κυκλοφορίας PIERRE FABRE FARMAKA A.E. Λεωφ. Μεσογείων 350 153 41 Αγ. Παρασκευή - Αττική Τηλ.: 210 7234582 **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** 8554/6-2-2007 **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 1-7-1986 **ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 6-2-2007 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 04/2010 Λιανική τιμή: LIBEPROSTA C.TAB 80MG/TAB BTx60: 7,75 €.

Χορηγείται με ιατρική συνταγή

Βιβλιογραφία 1. Latil A. et al. Anti-inflammatory properties of Permixon® lipidosterolic extract of Serenoa repens: in vitro and in vivo results. Eur Urol Suppl 2010; 9(2): 209. 2. Latil A. et al. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2), a key chemokine involved in benign prostatic hyperplasia inflammation, is strongly reduced by Permixon®. Abstract EAU 2011 3. Rival et al. Permixon® inhibits cytokine-induced expression of VCAM-1, essential for mononuclear cell adhesion on human vascular endothelial cells. Eur Urol Suppl 2011; 10(2): 184. 4. Paubert-Braquet M. et al. Effect of the lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon®) on the ionophore A23187- stimulated production of leukotriene B4 (LTB 4) from human polymorphonuclear neutrophils. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 1997; 57(3):299-304 5. Ragab A. et al. Effects of Permixon® (Sereprostat® in Spain) on phospholipase A2 activity and on arachidonic acid metabolism in cultured prostatic cells. Acta Medica: New trends in BPH etiopathogenesis. 1987;293-296. 6. Debruyne et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon®) with an alpha-blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. European Urology 2002; 41(3): 497-507. 7. Boyle P. et al. Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Int British Journal of Urology 2004;93:751-756. 8. Pytel YA. et al. Long-term clinical and biologic effects of the lipidosterolic extract of Serenoa repens in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Advances in therapy. 2002;19(6):297-306 9. Djavan B. and al. Progression delay in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction: a comparative study of phytotherapy and watchful waiting. World J Urol. 2005; 23: 253-256. 10. Lowe C. The Role of Serenoa repens in the Clinical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. Eur Urol, suppl 8 (2009) 894-897.

Pierre Fabre FARMAKA A.E.
Λ. Μεσογείων 350, 15341, Αγία Παρασκευή
Τηλ. 210 7234 582, Fax. 210 7234 589

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Libe2-06/2017

Λιανική τιμή Betmiga 25mg, Ελλάδας: €44,54
Λιανική τιμή Betmiga 50mg, Ελλάδας: €42,10

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την ΠΧΠ Betmiga που διατίθεται από τον ΚΑΚ.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

ADV I/BET/04.2016

▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Betmiga 25 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, **Betmiga 50 mg** δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Betmiga 25 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg mirabegron. Betmiga 50 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg mirabegron. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης. Betmiga 25 mg: Οβάλ, καφέ δισκίο, χαραγμένο με το λογότυπο της εταιρείας και τον κωδικό "325" στην ίδια πλευρά. Betmiga 50 mg: Οβάλ, κίτρινο δισκίο, χαραγμένο με το λογότυπο της εταιρείας και τον κωδικό "355" στην ίδια πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Συμπτωματική θεραπεία της επισκοπικότητας, συγνουρίας και/ή επισκοπικού τύπου ακράτειας, όπως αυτή μπορεί να παρουσιαστεί σε ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο υπερλειτουργικής ουροδόχου κύστης (Overactive Bladder Syndrome, OAB). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Δοσολογία: Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ασθενών): Η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg άπαξ ημερησίως, με ή χωρίς τροφή. *Ειδικοί πληθυσμοί: Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία:* Το Betmiga δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) ή ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιύλιση) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C) και επομένως δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει τις συστάσεις ημερήσιας δοσολογίας για άτομα με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία στην απουσία και παρουσία ισχυρών αναστολέων του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

		Ισχυροί αναστολείς του CYP3A (²)	
		Χωρίς αναστολέα	Με αναστολέα
Νεφρική δυσλειτουργία (¹)	Ήπια	50 mg	25 mg
	Μέτρια	50 mg	25 mg
	Σοβαρή	25 mg	Δεν συνιστάται
Ηπατική δυσλειτουργία (²)	Ήπια	50 mg	25 mg
	Μέτρια	25 mg	Δεν συνιστάται

1. Ήπια: GFR 60 έως 89 ml/min/1,73 m², μέτρια: GFR 30 έως 59 ml/min/1,73 m², σοβαρή: GFR 15 έως 29 ml/min/1,73 m². 2. Ήπια: Child-Pugh Κατηγορία Α, Μέτρια: Child-Pugh Κατηγορία Β. 3. Ισχυροί αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5. Φύλο: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ανάλογα με το φύλο. Παιδιατρικός πληθυσμός: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του mirabegron σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως, με νερό, να καταπίνεται ολόκληρο και δεν πρέπει να μασάται, να διαχωρίζεται ή να συνθλίβεται. **4.3 Αντενδείξεις:** Το mirabegron αντενδείκνυται σε ασθενείς με - Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. - Σοβαρή μη ελεγχόμενη υπέρταση που ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση ≥180 mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥110 mmHg. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χορήγηση:** Νεφρική δυσλειτουργία: Το Betmiga δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (GFR < 15 ml/min/1,73 m² ή ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιύλιση) και συνεπώς δε συνιστάται για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR 15 έως 29 ml/min/1,73 m²). Με βάση μια φαρμακοκινητική μελέτη (Βλέπε παράγραφο 5.2), συνιστάται μείωση της δόσης στα 25 mg σε αυτόν τον πληθυσμό. Το Betmiga δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR 15 έως 29 ml/min/1,73 m²) που λαμβάνουν συγχρόνως ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5). Ηπατική δυσλειτουργία: Το Betmiga δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C) και συνεπώς δε συνιστάται για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Το Betmiga δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Β) οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5). Υπέρταση: Το mirabegron μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης συστήνεται να γίνεται στην αρχή και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Betmiga, ιδιαίτερα σε υπερτασικούς ασθενείς. Τα δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με υπέρταση σταδίου 2 (συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 160 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 100 mmHg). Ασθενείς με συγχρονή ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QT : Το Betmiga, στις θεραπευτικές δόσεις, δεν έχει αποδειχθεί κλινικά σημαντική παράταση του διαστήματος QT σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Ωστόσο, δεδομένου ότι ασθενείς με γνωστό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT ή ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT δεν συμπεριλήφθηκαν σε αυτές τις μελέτες, οι επιδράσεις του mirabegron σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι γνωστές. Προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται κατά τη χορήγηση του mirabegron σε αυτούς τους ασθενείς. Ασθενείς με υποκινητική απόφραξη και ασθενείς που λαμβάνουν αντιμουσκαρινική αγωγή για ΟΑΒ: Επίσχεση ούρων σε ασθενείς με υποκινητική απόφραξη (Bladder Outlet Obstruction-BOO) και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιμουσκαρινική αγωγή για την θεραπεία της ΟΑΒ έχει αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ασθενείς που λαμβάνουν mirabegron. Μία ελεγχόμενη μελέτη κλινικής ασφάλειας σε ασθενείς με BOO δεν κατέδειξε αυξημένη επίσχεση ούρων σε ασθενείς υπό θεραπεία με Betmiga. Ωστόσο, το Betmiga θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντική BOO. Το Betmiga θα πρέπει επίσης να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιμουσκαρινική αγωγή για τη θεραπεία της ΟΑΒ **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** *In vitro* δεδομένα: Το mirabegron μεταβράται και μεταβολίζεται μέσω πολλαπλών μεταβολικών οδών. Το mirabegron είναι ένα υπόστρωμα για το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4, το CYP2D6, τη βουτυρυλγλυκοεστεράση, τις ουριδίνη διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες (UGT), τα μεταφορέα εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και τους μεταφορείς εκροής οργανικών κατιόντων (OCT) OCT1, OCT2, και OCT3. Μελέτες με mirabegron που χρησιμοποιούν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και ανασυνδυασμένα ανθρώπινα ένζυμα CYP έδειξαν ότι το mirabegron είναι ένας μέτριος και χρόνο-εξαρτώμενος αναστολέας του CYP2D6 και ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A. Το mirabegron ανέστειλε τη μεταφορά φαρμάκων που γίνεται με τη μεσολάβηση του P-gp σε υψηλές συγκεντρώσεις. *In vivo* δεδομένα: Πολυμορφισμός του CYP2D6: Ο γενετικός πολυμορφισμός του CYP2D6 έχει ελάχιστη επίπτωση στη μέση έκθεση του πλάσματος σε mirabegron (βλ. παράγραφο 5.2). Αλληλεπίδραση του mirabegron με γνωστό αναστολέα του CYP2D6 δεν αναμένεται και δεν έχει μελετηθεί. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το mirabegron όταν χορηγείται μαζί με αναστολείς του CYP2D6 ή σε ασθενείς που είναι άτομα με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D6. *Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις:* Η επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική του mirabegron και η επίδραση του mirabegron στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μελετήθηκαν σε μελέτες άπαξ και πολλαπλών δόσεων. Οι περισσότερες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας μία δόση των 100 mg mirabegron χορηγούμενα από στόματος ως δισκία ελεγχόμενης απορρόφησης (OCAS). Σε μελέτες αλληλεπίδρασης του mirabegron με μετοπρολόλη και με μετφορμίνη χρησιμοποιήθηκε mirabegron άμεσης αποδέσμευσης (IR) 160 mg. Κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του mirabegron και των φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν, επάγουν ή αποτελούν υπόστρωμα για ένα από τα ισοένζυμα CYP ή τους μεταφορείς, δεν αναμένονται εκτός από την αναστολική δράση του mirabegron στο μεταβολισμό των υποστρωμάτων CYP2D6. *Επίδραση των ενζυμικών αναστολέων:* Η έκθεση στο mirabegron (AUC) αυξήθηκε κατά 1,8-φορές με την παρουσία του ισχυρού αναστολέα του CYP3A/P-gp κετοκοναζόλη σε υγιείς εθελοντές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Betmiga συνδυάζεται με αναστολείς του CYP3A και / ή της P-gp. Ωστόσο, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 30 έως 89 ml/min/1,73 m²) ή ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία Α) που λαμβάνουν συγχρόνως ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η πρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη, η συνιστώμενη δόση του Betmiga είναι 25 mg άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2). Το Betmiga δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR 15 έως 29 ml/min/1,73 m²) ή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία Β), οι οποίοι ταυτόχρονα λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). *Επίδραση των ενζύμων επαγωγέων:* Ουσίες που είναι επαγωγείς του CYP3A ή της P-gp μειώνουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του mirabegron. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του mirabegron όταν χορηγείται με θεραπευτικές δόσεις ριφαμπικίνης ή άλλων επαγωγέων του CYP3A ή της P-gp. *Επίδραση του mirabegron σε υποστρώματα του CYP2D6:* Σε υγιείς εθελοντές, η αναστολική ικανότητα του mirabegron προς το CYP2D6 είναι μέτρια και η δραστικότητα του CYP2D6 ανακάμπτει μέσα σε 15 ημέρες μετά τη διακοπή του mirabegron. Πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις mirabegron IR οδήγησαν σε αύξηση κατά 90% της C_{max} και κατά 229% της AUC μιας εφάπαξ δόσης μετοπρολόλης. Πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις mirabegron οδήγησαν σε αύξηση κατά 79% της C_{max} και κατά 241% της AUC μιας άπαξ δόσης δεσιπραμίνης. Συνιστάται προσοχή εάν το mirabegron συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη, τα οποία μεταβολίζονται σημαντικά από το CYP2D6, όπως η θειοριδαζίνη, Τύπου 1C αντιαρρυθμικά ίπτ, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη) και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. μιπραμίνη, δεσιπραμίνη). Προσοχή επίσης συνιστάται αν το mirabegron συγχορηγείται με υποστρώματα του CYP2D6, που οι δόσεις τους καθορίζονται εξατομικευμένα. *Επίδραση του mirabegron στους μεταφορείς:* Το mirabegron είναι ένας ασθενής αναστολέας της P-gp. Το mirabegron αυξήσε την C_{max} και την AUC κατά 29% και 27% αντίστοιχα, του υποστρώματος της P-gp δηγόξίνη σε υγιείς εθελοντές. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν κατά την έναρξη της θεραπείας ένα συνδυασμό Betmiga και δηγόξίνη, η χαμηλότερη δόση δηγόξίνης πρέπει να συνταγογραφείται αρχικά. Οι συγκεντρώσεις της δηγόξίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται και να χρησιμοποιούνται για την τιτλοδότηση της δόσης της δηγόξίνης για να επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική δράση. Το ενδεχόμενο για αναστολή της P-gp από mirabegron πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το Betmiga συνδυάζεται με ευαίσθητα υποστρώματα της P-gp, όπως πχ. δαβιγατράνη, Άλλες αλληλεπιδράσεις: Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν το mirabegron συγχορηγήθηκε με θεραπευτικές δόσεις σολιφενακίνης, ταμσυλοσίνης, βαφαρίνης, μετφορμίνης ή με από του στόματος χορηγούμενου συνδυασμένου αντισυλληπτικού φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Αυξήσεις στην έκθεση του mirabegron λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων μπορεί να σχετίζονται με αυξήσεις των καρδιακών παλμών. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** Εγκυμοσύνη: Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του Betmiga σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Betmiga δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Θηλασμός: Το Mirabegron εκκρίνεται στο γάλα των τρωκτικών και ως εκτούτου αναμένεται να είναι παρόν στο ανθρώπινο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν έχουν γίνει μελέτες για την αξιολόγηση των επιπτώσεων του mirabegron στην παραγωγή γάλακτος στον άνθρωπο, την παρουσία του στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, ή τις επιδράσεις του στο παιδί που θηλάζει. Το Betmiga δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Γονιμότητα: Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις του mirabegron στη γονιμότητα των ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση του mirabegron στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχει τεκμηριωθεί. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Το Betmiga δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Η ασφάλεια του Betmiga αξιολογήθηκε σε 8.433 ασθενείς με ΟΑΒ, εκ των οποίων οι 5.648 έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του mirabegron στη φάση 2/3 του κλινικού προγράμματος, και 622 ασθενείς έλαβαν Betmiga για τουλάχιστον 1 χρόνο (365 ημέρες). Σε τρεις, διάρκειας 12 εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, το 88% των ασθενών ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με Betmiga, και το 4% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με Betmiga 50 mg κατά τη διάρκεια των τριών διάρκειας 12 εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών είναι ταχυκαρδία και ουρολοιμώξεις. Η συχνότητα της ταχυκαρδίας ήταν 1,2% σε ασθενείς που λάμβαναν Betmiga 50 mg. Η ταχυκαρδία οδήγησε σε διακοπή στο 0,1% των ασθενών που λάμβαναν Betmiga 50 mg. Η συχνότητα των ουρολοιμώξεων ήταν 2,9% σε ασθενείς που λάμβαναν Betmiga 50 mg. Οι ουρολοιμώξεις δεν οδήγησαν σε διακοπή κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν Betmiga 50 mg. Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνεται κολπική μαρμαρυγή (0,2%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της 1 έτους (μακροχρόνιας) ελεγχόμενης με δραστικό φάρμακο (μουσκαρινικός ανταγωνιστής) μελέτης ήταν παρόμοια σε τύπο και σοβαρότητα με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις τρεις, διάρκειας 12-εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών: Ο παρακάτω πίνακας απεικονίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το mirabegron στις τρεις, διάρκειας 12 εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

MedDRA Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ Σπάνιες**	**Μη γνωστές** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασπίσεις	Ουρολοίμωξη	Λοίμωξη του κόλπου, Κυστίτιδα			
Ψυχιατρικές διαταραχές					Αϋπνία*
Οφθαλμικές διαταραχές			Οίδημα βλεφάρου		
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Αίσθημα παλμών, Κολπική μαρμαρυγή			
Αγγειακές διαταραχές				Υπερτασική κρίση*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία* Δυσκοιλιότητα* Διάρροια*	Δυσπεψία Γαστρίτιδα	Οίδημα χειλους		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση, Εξάνθημα, Εξάνθημα κηλιδώδες, Εξάνθημα βλατιδώδες Κνησμός	Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, Πορφύρα, Αγγειοοίδημα*		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οίδημα άρθρωσης			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Αιδοιοκολπικός κνησμός			
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη αρτηριακή πίεση αυξημένη GGT, αυξημένη AST αυξημένη ALT			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Επίσχεση ούρων*		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία* Ζάλη*				

*παρατηρήθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337. Φαξ: + 30 21 06549585. Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs. **4.9 Υπερδοσολογία:** Το Mirabegron έχει χορηγηθεί σε υγιείς εθελοντές σε άπαξ δόσεις έως και 400 mg. Σε αυτή τη δόση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν αίσθημα παλμών (1 από 6 άτομα) και αυξημένη συχνότητα καρδιακών παλμών πάνω από 100 κτύπους ανά λεπτό (bpm) (3 από 6 άτομα). Πολλαπλές δόσεις του mirabegron έως και 300 mg ημερησίως για 10 μέρες εμφάνισαν αυξήσεις της συχνότητας των καρδιακών παλμών και της συστολικής αρτηριακής πίεσης, όταν χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται παρακολούθηση της συχνότητας παλμών της αρτηριακής πίεσης και του ΗΚΓ. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων: Betmiga 25 mg**: Πυρήνας δισκίου: Πολυαιθυλενογλυκόλες, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο, μαγνήσιο στεατικό. Επικάλυψη δισκίου: Υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη, διϋδρου οξείδιο σιδήρου (E172), διϋδρου οξείδιο κίτρινο (E172). **Betmiga 50 mg**: Πυρήνας δισκίου: Πολυαιθυλενογλυκόλες, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο, μαγνήσιο στεατικό. Επικάλυψη δισκίου: Υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη, διϋδρου οξείδιο κίτρινο (E172). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 3 χρόνια. Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 6 μήνες. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου σε κουτάκι που περιέχουν 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ή 200 δισκία.

Φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) και πυριτίου οξειδίου πήγμα ως αφυγραντικό που περιέχουν 90 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/12/809/001 – 018. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Δεκέμβριος 2012. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 31 Μαρτίου 2016. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

astellas
Astellas Pharmaceuticals A.E.B.E.
Θουκυδίδου 1, 145 65 Αγ. Στέφανος Αττικής Τηλ.: 210 8189 900, Fax: 210 8189 960