VOLUME 28 | ISSUE 2

APRIL
MAY
JUNE

2016

ISSN 2241 - 9136

Hellenic Urology

Quarterly Publication by the Hellenic Urological Association

REVIEWS

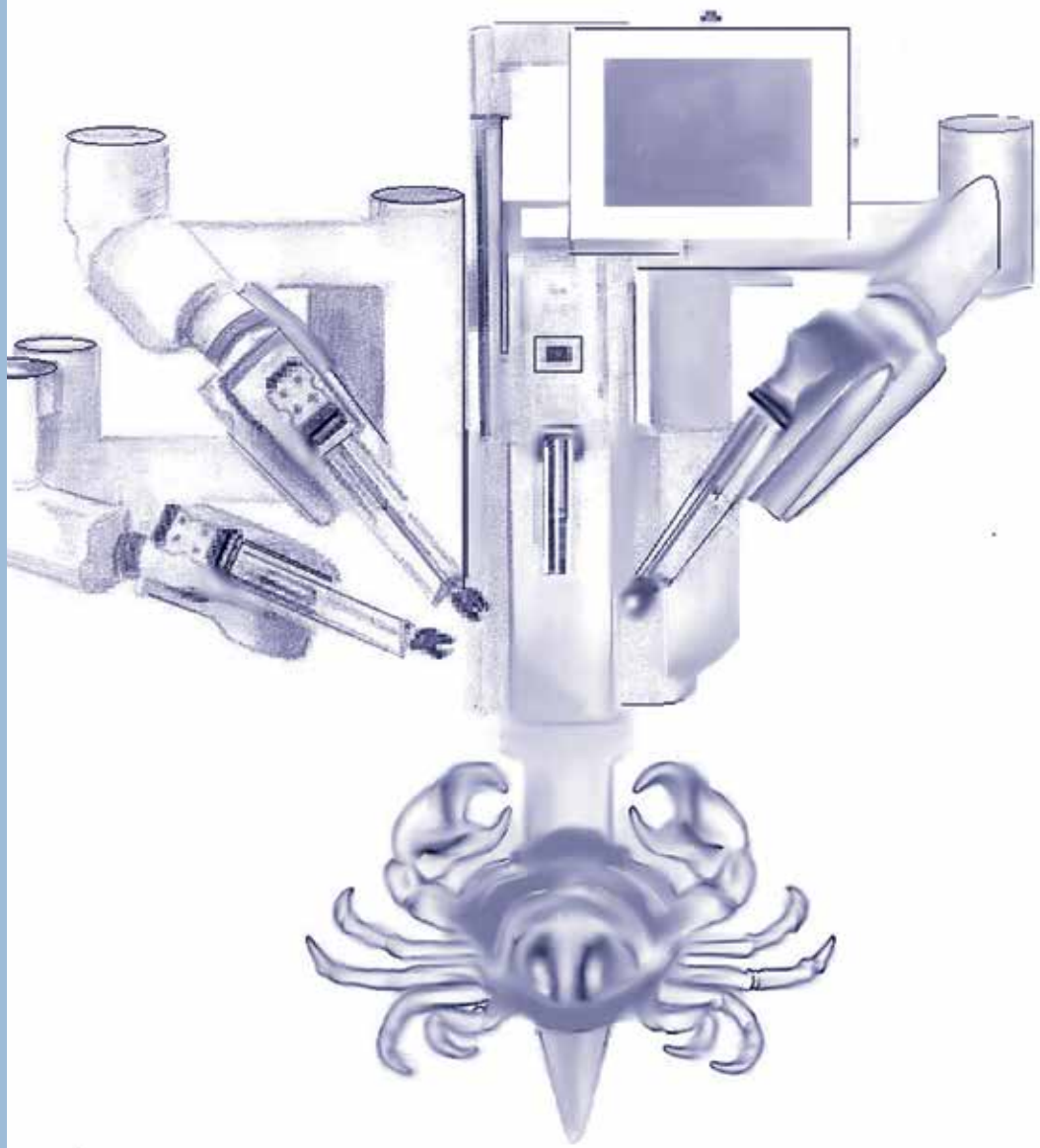
- Green therapies for a grey disease
- Current controversies about PSA screening: Similarities and differences between the European Association of Urology and the American Urological Association Guidelines

ORIGINAL ARTICLES

- Genetic aspects of azoospermia and severe oligozoospermia in Greek infertile men
- Urodynamic assessment of orthotopic neobladder reconstruction following radical cystectomy in bladder cancer
- Experience with resonance stent

CASE REPORTS

- Acute renal infarction of unknown origin in a young male
- Diffuse intestinal metaplasia of the urinary bladder causing bilateral hydronephrosis in a 48-year old man



Official Journal
of the Hellenic Urological Association

Official Journal
of the Mediterranean & Gulf Urological Forum

Alfural®

Alfuzosin Hydrochloride

Encalor®

Bicalutamide

Το παιχνίδι
τελείωσε

ΜΙΚΡΟΤΕΡΟ ΜΕΓΕΘΟΣ
ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Finazil®

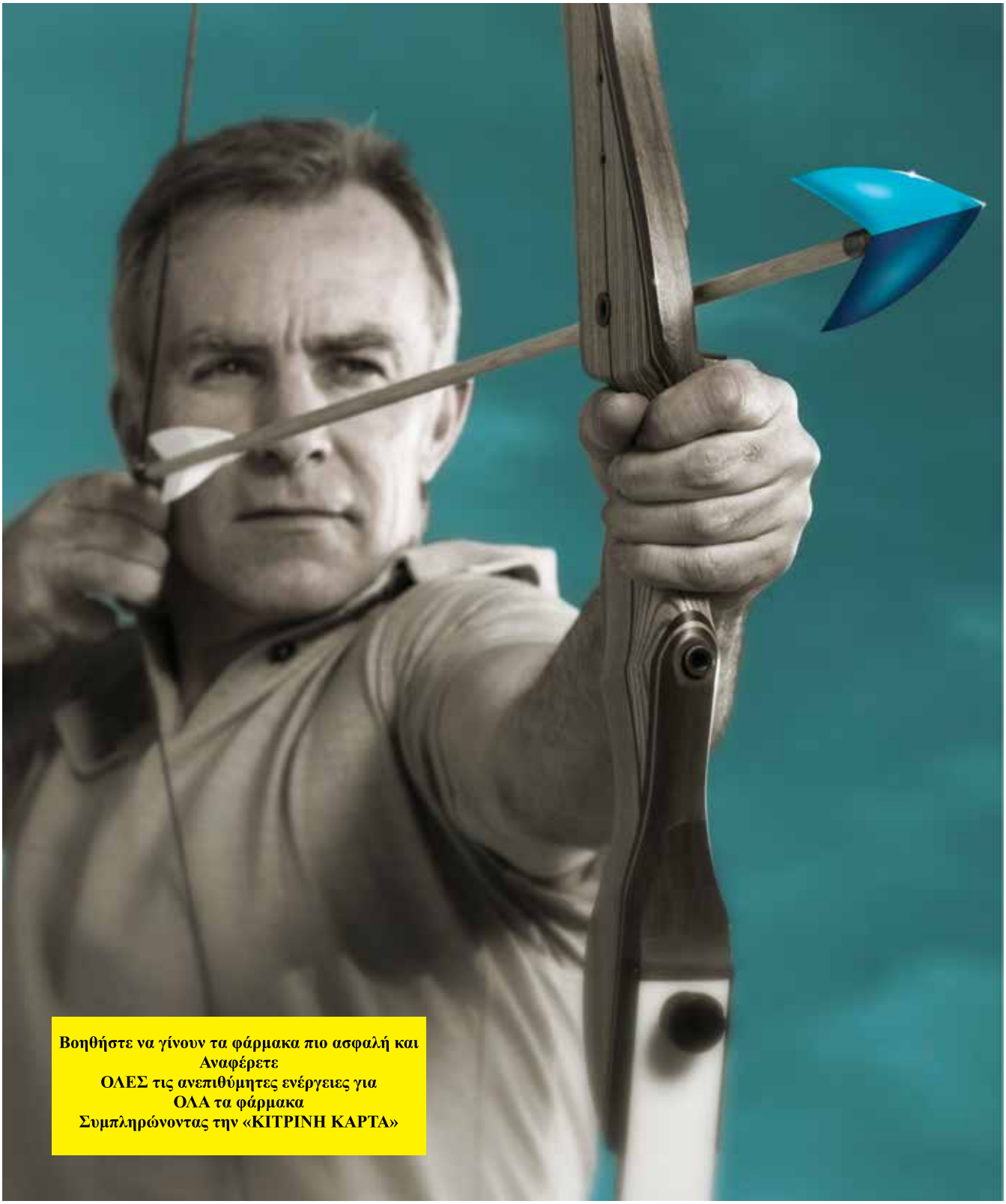
Finasteride

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

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

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 παροξύνουν 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. Αυξήσεις 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 μία 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 προτού 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 ανεπάρκειας ή νεφροπάθεια) πρέπει να αξιολογούνται πριν τη θεραπεία με φεσοτεροδίνη. Εάν είναι παρούσα λοίμωξη 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 προκαλέσει 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 πλειονότητα 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 συνθήκη 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, ζάλη, κεφαλαλγία, ξηροφθαλμία, ξηρότητα του φάρυγγα, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ναυτία, δυσουρία,. Όχι συχνές: Ουρολοίμωξη, δυσγευσία, υπνηλία, θαμπή όραση, ίλιγγος, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, βήχας, ξηρότητα του ρινικού βλεννογόνου, κοιλιακή δυσφορία, μετεωρισμός, γαστροοισοφαγική 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.

PFIZER HELLAS A.E.
Λ. ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 243 - 15451 Ν. ΨΥΧΙΚΟ,
ΤΗΛ: 210 6785 800

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

PP-TOV-GRC-0005-APR16

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.

ADV/XTA/01.2016

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 διατίθεται από τον ΚΑΚ

Νοσοκομειακή τιμή (Κουτί x 112 μαλακά καψάκια - 40 mg /CAP): €2534,08

astellas
Leading Light for Life

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

Xtandi™
enzalutamide

Treat what really matters in mCRPC

Contents

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

▼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 50 mg: 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 50 mg: Δισκίο. Ωοειδή δισκία ανοιχτού κίτρινου χρώματος που φέρουν την ένδειξη “50” στη μία πλευρά. Spedra 100 mg: Δισκίο. Ωοειδή δισκία ανοιχτού κίτρινου χρώματος που φέρουν την ένδειξη “100” στη μία πλευρά. Spedra 200 mg:Δισκίο. 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 αμύλιονιτρώδες αμύλιο) (βλ. παράγραφο 4.5). Αντεδείκνυται η συγχορήγηση αποκλειστών της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5), συμπεριλαμβανομένης της αβαναφίλης, με διεγέρτες της γουανιλικής 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 κάποια 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 υπερ-θεραπευτικές 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 ξαφνική 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 υποογκαιμίας 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 οιονεί συγκοπή). Στις κλινικές δοκιμές φάσης III δεν αναφέρθηκαν συμβάματα υπότασης, παρατηρήθηκαν όμως περιστασιακά επεισόδια ζάλης (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές δοκιμές φάσης III 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 ριφαμπίνη) 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. 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 καμμία ένδειξη ευνοϊκού κλινικού αποτελέσματος από τον συνδυασμό στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Η ταυτόγχρονη χρήση της ριοσιγουάτης με αποκλειστές PDE5, συμπεριλαμβανομένης της αβαναφίλης αντεδείκνυται (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 εμβρυική/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 παρασιτώσεις			Γρίπη Ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Εποχική αλλεργία
Διαταραχές μεταβολισμού και της θρέψης			Ουρική αρθρίτιδα
Ψυχιατρικές διαταραχές			Αϋπνία Πρόωρη εκσπερμάτιση Απρόσφορο συναίσθημα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη Υπνηλία Κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα	Ψυχοκινητική υπερκινητικότητα
Οφθαλμικές διαταραχές		Θαμπή όραση	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	Στηθάγχη Ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Εξάψεις	Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Ρινική συμφόρηση	Συμφόρηση των παραρρίνιων κοιλοτήτων Δύσπνοια μετά από κόπωση	Ρινόρροια Συμφόρηση της ανώτερης αναπνευστικής οδού
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Δυσπεψία Ναυτία Έμετος Δυσφορία του στομάχου	Ξηροστομία Γαστρίτιδα 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 Γριπώδης 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 χολερυθρίνη αίματος Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη θερμοκρασία σώματος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται με άλλους αποκλειστές PDE5 Συμβάματα μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION) και αιφνίδιας απώλειας ακοής έχουν αναφερθεί σε μικρό αριθμό περιστατικών σε μετεγκριτικές και κλινικές δοκιμές με άλλους αποκλειστές PDE5. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών της αβαναφίλης δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό (βλ. παράγραφο 4.4). Ο πριαπισμός έχει αναφερθεί σε μικρό αριθμό περιστατικών σε μετεγκριτικές και κλινικές δοκιμές με άλλους αποκλειστές PDE5. Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών της αβαναφίλης δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό. Αιματουρία, αιμοσπερμία και αιμορραγία του πέους έχουν αναφερθεί σε μικρό αριθμό περιστατικών σε μετεγκριτικές και κλινικές δοκιμές με άλλους αποκλειστές PDE5. Η υπόταση έχει αναφερθεί μετεγκριτικά με άλλους αποκλειστές 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 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 του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται 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-1475 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 δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αποβάλλεται με τα ούρα. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ** Μαννιτόλη, Φουμαρικό οξύ, Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, Ανθρακικό ασβέστιο, Στεατικό μαγνήσιο, Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172) **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 48 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** Spedra 50mg Κυψέλες από PVC/PCTFE/αλουμίνιο σε κουτιά των 4, 8 και 12 δισκίων. Spedra 100mg Κυψέλες από PVC/PCTFE/αλουμίνιο σε κουτιά των 2, 4, 8 και 12 δισκίων Spedra 200mg Κυψέλες από PVC/PCTFE/αλουμίνιο σε κουτιά των 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 GareL- 1611 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/1/13/841/008-010. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Ιουνίου 2013 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 18 Σεπτεμβρίου 2015

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€

Χορηγείται με ιατρική συνταγή. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu. Licensed by Vivus Inc. and Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

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

Στη Στυτική Δυσλειτουργία[1]

Spedra®

avanafil

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

ταχεία έναρξη δράσης και παρατεταμένη αποτελεσματικότητα[2,3]

Ανατρέξτε στο παρόν έντυπο για την Συνοπτική Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

1. SmPC Spedra®, September 2015
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 A.E.
Αν. Δαμβέργη 7, 10445 Αθήνα
Τηλ.: 210-83.16.111-13, Fax: 210-83.17.343, E-mail: menarini@otenet.gr

GRE-SPE-01-02/2016 (ADV)

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

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:

Instructions to Authors

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

minimum 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 one author, only the first 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. 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.

Note shortened form for last page number. e.g., 51 - 9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by „et al.."

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.

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.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 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.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: ZYTIGA δισκία 250 mg. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**: Το κάθε δισκίο περιέχει 250 mg οξικής αμπιατερόνης. Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Το κάθε δισκίο περιέχει 189 mg λακτόζης και 6,8 mg νατρίου. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**: Δισκίο. Λευκά έως υπόλευκα δισκία ωοειδούς σχήματος με χαραγμένη την ένδειξη «AA250» στη μία πλευρά. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**: **Θεραπευτικές ενδείξεις**: Το ZYTIGA ενδείκνυται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για: • τη θεραπεία του μεταστατικού ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνου του προστάτη σε ενήλικες άνδρες που είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί μετά από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων, στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά (βλέπε παράγραφο 5.1). • τη θεραπεία του μεταστατικού ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνου του προστάτη σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει δοσεταξέλη. **Αντενδείξεις**: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.- Γυναίκες που είναι ή μπορεί να είναι έγκυες (βλέπε παράγραφο 4.6). -Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία [Κατηγορία C κατά Child-Pugh (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2)]. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Υπέρταση, υποκαλιαιμία, κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια λόγω περίσσειας αλατοκορτικοειδών: Το ZYTIGA μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών (βλέπε παράγραφο 4.8) ως συνέπεια αυξημένων επιπέδων αλατοκορτικοειδών που προκύπτουν από την αναστολή του CYP17 (βλέπε παράγραφο 5.1). Η συγχορήγηση ενός κορτικοστεροειδούς καταστέλλει την ώση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH), οδηγώντας σε μείωση της επίπτωσης και της σοβαρότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Απαιτείται προσοχή στη θεραπεία ασθενών των οποίων η υποκείμενη ιατρική κατάσταση μπορεί να διακυβεύεται από τις αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση, την υποκαλιαιμία (π.χ. σε όσους λαμβάνουν καρδιακές γλυκοσίδες), ή την κατακράτηση υγρών (π.χ. σε όσους πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια), σοβαρή ή ασταθή στηθάγχη, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή κοιλιακή αρρυθμία και των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το ZYTIGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Από τις μελέτες φάσης 3 οι οποίες διεξήχθησαν με το ZYTIGA αποκλείσθηκαν ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κλινικά σημαντική καρδιοπάθεια, όπως προκύπτει από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια, τους προηγούμενους 6 μήνες, σοβαρή ή ασταθή στηθάγχη ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA (μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II έως IV (μελέτη 302) ή κλάσμα εξώθησης <50%. Στη μελέτη 302 εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ή άλλη καρδιακή αρρυθμία που απαιτούσε ιατρική θεραπεία. Η ασφάλεια σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας < 50% ή με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά NYHA (στη μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II έως IV κατά NYHA (στη μελέτη 302) δεν τεκμηριώθηκε (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Πριν από τη θεραπεία ασθενών με σημαντικό κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (π.χ. ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, μη ελεγχόμενη υπέρταση, ή καρδιακά επεισόδια όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια), εξετάστε το ενδεχόμενο να γίνει αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας (π.χ. ηχοκαρδιογράφημα). Πριν από τη θεραπεία με ZYTIGA, πρέπει να αντιμετωπιστεί η καρδιακή ανεπάρκεια και να βελτιστοποιηθεί η καρδιακή λειτουργία. Η υπέρταση, η υποκαλιαιμία και η κατακράτηση υγρών πρέπει να διορθώνονται και να ελέγχονται. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα καλίου στον ορό, η κατακράτηση υγρών (αύξηση βάρους, περιφερικό οίδημα), και άλλα σημεία και συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες για 3 μήνες, έπειτα σε μηνιαία βάση και να διορθώνονται οι ανωμαλίες. Παράταση του διαστήματος QT έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποκαλιαιμία σε συνδυασμό με τη θεραπεία με ZYTIGA. Αξιολογήστε την καρδιακή λειτουργία όπως ενδείκνυται κλινικά, εγκαταστήστε την κατάλληλη αντιμετώπιση και εξετάστε το ενδεχόμενο της διακοπής αυτής της θεραπείας εάν υπάρχει κλινικά σημαντική μείωση στην καρδιακή λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Ηπατοτοξικότητα και ηπατική δυσλειτουργία: Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σημειώθηκαν σημαντικές αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα, οι οποίες οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ή σε τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και κάθε μήνα στη συνέχεια. Αν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα ή σημεία που υποδεικνύουν ηπατοτοξικότητα, πρέπει να μετρηθούν αμέσως οι τρανσαμινάσες ορού. Αν η ALT ή η AST αυξηθεί, οποιαδήποτε στιγμή, πάνω από το πενταπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως και η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η επαναθεραπεία μπορεί να ξεκινήσει μόνο αφού οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς επιστρέψουν στα αρχικά επίπεδα και με μειωμένο επίπεδο δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2). Αν οι ασθενείς εμφανίσουν σοβαρή ηπατοτοξικότητα (ALT ή AST εικοσαπλάσια του ανώτατου φυσιολογικού ορίου) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς δεν πρέπει να ακολουθήσουν επαναθεραπεία. Οι ασθενείς με ενεργό ή συμπτωματική ιογενή ηπατίτιδα αποκλείσθηκαν από τις κλινικές μελέτες, επομένως δεν υπάρχουν δεδομένα, τα οποία να υποστηρίζουν τη χρήση του ZYTIGA στον πληθυσμό αυτόν. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλαπλών δόσεων οξικής αμπιατερόνης όταν χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh). Η χρήση του ZYTIGA πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους οποίους το όφελος προφανώς πρέπει να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Το ZYTIGA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2). Υπήρξαν σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και ηπατίτιδας κεραυνοβόλου, ορισμένες με μοιραία έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.8): Απόσυρση κορτικοστεροειδών και κάλυψη στρεσογόνων καταστάσεων: Συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση σε περίπτωση φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, αν οι ασθενείς αποσυρθούν από την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Αν το ZYTIGA συνεχιστεί μετά από την απόσυρση των κορτικοστεροειδών, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα περίσσειας αλατοκορτικοειδών (βλέπε πληροφορίες παραπάνω). Σε ασθενείς υπό πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη που βιώνουν μη συνηθισμένη στρεσογόνο κατάσταση, μπορεί να ενδείκνυται αυξημένη δόση κορτικοστεροειδών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από την στρεσογόνο κατάσταση. Οστική μάζα:Μείωση της οστικής μάζας μπορεί να συμβεί σε άνδρες με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη (ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη). Η χρήση του ZYTIGA σε συνδυασμό με ένα γλυκοκορτικοειδές μπορεί να αυξήσει αυτή την επίδραση. Προηγούμενη χρήση κετοκοναζόλης: Σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με κετοκοναζόλη για τον καρκίνο του προστάτη, μπορεί να αναμένονται χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης. Υπεργλυκαιμία: Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών θα μπορούσε να αυξήσει την υπεργλυκαιμία, συνεπώς πρέπει να μετρώνται συχνά τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σε ασθενείς με διαβήτη. Χρήση με χημειοθεραπεία: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του ZYTIGA με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 5.1). Δυσανεξία σε έκδοχα: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περισσότερο από 1 mmol (ή 27,2 mg) νατρίου σε κάθε δόση των τεσσάρων δισκίων. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενες ποσότητες νατρίου. Πιθανοί κίνδυνοι: Αναμία και σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστούν σε άνδρες με ανθεκτικό στον ευνουχισμό μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε θεραπεία με ZYTIGA. Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZYTIGA. Ορισμένοι ασθενείς είχαν ραβδομυόλυση με νεφρική ανεπάρκεια. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν εντός του πρώτου μήνα της θεραπείας και αποκαταστάθηκαν μετά τη διακοπή του ZYTIGA. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι συνδέονται με μυοπάθεια/ραβδομυόλυση. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας λόγω του κινδύνου μειωμένης έκθεσης στην αμπιατερόνη, εκτός εάν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.5). **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί είναι το περιφερικό οίδημα, η υποκαλιαιμία, η υπέρταση και η ουρολοίμωξη. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τις καρδιακές διαταραχές, την ηπατοτοξικότητα, τα κατάγματα και την αλλεργική κυψελιδίτιδα. Το ZYTIGA μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών στο πλαίσιο των φαρμακοδυναμικών συνεπειών του μηχανισμού δράσης του. Σε κλινικές μελέτες οι αναμενόμενες αλατοκορτικοειδικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν συνηθέστερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξικη αμπιατερόνη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο: υποκαλιαιμία 21% έναντι 11%, υπέρταση 16% έναντι 11% και κατακράτηση υγρών (περιφερικό οίδημα) 26% έναντι 20%, αντίστοιχα. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιατερόνη, παρατηρήθηκε υποκαλιαιμία Βαθμών 3 και 4 κατά CTCAE (έκδοση 3.0) και υπέρταση Βαθμών 3 και 4 κατά CTCAE (έκδοση 3.0) στο 4% και 2% των ασθενών, αντιστοίχως. Οι αλατοκορτικοειδικές αντιδράσεις ήταν γενικά δυνατό να αντιμετωπιστούν ιατρικά με επιτυχία. Η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδούς μειώνει την επίπτωση και τη σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.4). Συνοπτική παρουσίαση των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα: Σε μελέτες ασθενών με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη που χρησιμοποιούσαν ανάλογο της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LHRH) ή είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ορχεκτομή, το ZYTIGA χορηγήθηκε σε δόση 1.000 mg ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης (10 mg ημερησίως). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του ZYTIGA αναφέρονται στη συνέχεια ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται 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) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	πολύ συχνές: ουρολοίμωξη συχνές: σηψαιμία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	όχι συχνές: επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	πολύ συχνές: υποκαλιαιμία συχνές: υπερτριγλυκεριδαιμία
Καρδιακές διαταραχές	συχνές: καρδιακή ανεπάρκεια*, στηθάγχη, αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, μη γνωστές: έμφραγμα του μυοκαρδίου, παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές: υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	σπάνιες: αλλεργική κυψελιδίτιδα[α]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές: διάρροια συχνές: δυσπεψία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	συχνές: αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση σπάνιες: ηπατίτιδα κεραυνοβόλος, οξεία ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	όχι συχνές: μυοπάθεια, ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	συχνές: αιματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πολύ συχνές: περιφερικό οίδημα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	συχνές: κατάγματα**

* Η καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει, επίσης, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και το μειωμένο κλάσμα εξώθησης

** Τα κατάγματα περιλαμβάνουν όλα τα κατάγματα με την εξαίρεση του παθολογικού κατάγματος

[α] Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 κατά CTCAE (έκδοση 3.0) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έχουν ακολουθήσει θεραπεία με οξική αμπιατερόνη: υποκαλιαιμία 3%, ουρολοίμωξη, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, υπέρταση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, κατάγματα 2%, περιφερικό οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή, 1% το καθένα. Υπερτριγλυκεριδαιμία και στηθάγχη Βαθμού 3 κατά CTCAE (έκδοση 3.0) παρατηρήθηκε σε < 1% των ασθενών. Περιφερικό οίδημα, υποκαλιαιμία, ουρολοίμωξη, καρδιακή ανεπάρκεια και κατάγματα βαθμού 4 κατά CTCAE (έκδοση 3.0) παρατηρήθηκαν σε < 1% των ασθενών. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: *Καρδιαγγειακές αντιδράσεις:* Και οι δύο μελέτες φάσης 3 απέκλειαν τη συμμετοχή ασθενών με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κλινικά σημαντική καρδιοπάθεια, η οποία επιβεβαιωνόταν από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή αρτηριακά θρομβωτικά συμβάντα τους τελευταίους 6 μήνες, σοβαρή ή ασταθή στηθάγχη, ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV σύμφωνα με την NYHA (μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II έως IV (μελέτη 302) ή με μέτρηση καρδιακού κλάσματος εξώθησης < 50%. Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη (τόσο οι ασθενείς που έλαβαν ενεργό φάρμακο όσο και αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο) έλαβαν παράλληλα θεραπεία στέρησης ανδρογόνων, κυρίως με τη χρήση αναλόγων της LHRH, η οποία έχει σχετιστεί με διαβήτη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η επίπτωση των καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών στις μελέτες φάσης 3 σε ασθενείς που λάμβαναν οξική αμπιατερόνη έναντι ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ήταν ως εξής: υπέρταση 14,5% έναντι 10,5%, κολπική μαρμαρυγή 3,4% έναντι 3,4%, ταχυκαρδία 2,8% έναντι 1,7%, στηθάγχη 1,9% έναντι 0,9%, καρδιακή ανεπάρκεια 1,9% έναντι 0,6%, και αρρυθμία 1,1% έναντι 0,4%. *Ηπατοτοξικότητα:* Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα με αυξημένη ALT, ασπαρτική τρανσαμινάση (AST) και ολική χολερυθρίνη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιατερόνη. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, οι αυξήσεις στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (αυξήσεις της ALT ή της AST > 5 x ULN ή αυξήσεις χολερυθρίνης > 1,5 x ULN) αναφέρθηκαν στο 4% περίπου των ασθενών που έλαβαν οξική αμπιατερόνη, συνήθως κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Στην κλινική μελέτη 301, οι ασθενείς με αυξημένες τιμές ALT ή AST κατά την έναρξη της μελέτης ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές κατά την έναρξη της μελέτης. Όταν παρατηρήθηκαν αυξήσεις είτε της ALT είτε της AST > 5 x ULN ή αυξήσεις στη χολερυθρίνη > 3 x ULN, η χορήγηση οξικής αμπιατερόνης διεκόπη προσωρινά ή οριστικά. Σε δύο περιπτώσεις σημειώθηκαν σημαντικές αυξήσεις στις τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι δύο αυτοί ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης, εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT ή την AST 15 έως 40 x ULN και αυξήσεις στις τιμές της χολερυθρίνης 2 έως 6 x ULN. Κατά τη διακοπή της θεραπείας, οι τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας ομαλοποιήθηκαν και στους δύο ασθενείς και ο ένας ασθενής συνέχισε τη θεραπεία χωρίς να επανεμφανιστούν αυξήσεις. Στη μελέτη 302, παρατηρήθηκαν αυξήσεις βαθμού 3 ή 4 στην ALT ή την AST σε 35 (6,5%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιατερόνη. Οι αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης αποκαταστάθηκαν σε όλους εκτός από 3 ασθενείς (2 με νέες πολλαπλές μεταστάσεις στο ήπαρ και 1 με αύξηση στην AST περίπου 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση οξικής αμπιατερόνης). Διακοπή στη θεραπεία λόγω των αυξήσεων των ALT και AST αναφέρθηκε στο 1,7% και 1,3% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με οξική αμπιατερόνη και στο 0,2% και 0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, δεν αναφέρθηκαν θάνατοι λόγω ηπατοτοξικού συμβάματος. Στις κλινικές δοκιμές, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας μετριάστηκε από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή σημαντικές ανωμαλίες στους δείκτες της ηπατικής λειτουργίας. Στη δοκιμή 301, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με αρχική ALT και AST ≥ 2,5 x ULN απουσία μεταστάσεων στο ήπαρ και > 5 x ULN παρουσία μεταστάσεων στο ήπαρ. Στη δοκιμή 302 οι ασθενείς με μεταστάσεις στο ήπαρ δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη και οι ασθενείς με αρχική ALT και AST ≥ 2,5 x ULN εξαιρέθηκαν. Οι παθολογικές τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας που εμφανίστηκαν στους ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες αντιμετωπίστηκαν εντατικά με υποχρεωτική προσωρινή διακοπή της θεραπείας και δυνατότητα συνέχισης της θεραπείας μόνο εφόσον οι τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς είχαν επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς με επίπεδα ALT ή AST > 20 x ULN δεν ακολούθησαν επαναθεραπεία. Η ασφάλεια της επαναθεραπείας στους ασθενείς αυτούς δεν είναι γνωστή. Ο μηχανισμός που προκαλεί ηπατοτοξικότητα δεν έχει γίνει κατανοητός. 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 του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/11/714/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 28 Ιανουαρίου 2016. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή	Λιανική Τιμή
ΔΙΣΚΙΟ 250 MG/TAB	ΦΙΑΛΗ (HDPE) x 120 ΔΙΣΚΙΑ	2.652,00€	3.196,96€

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε., Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 80.90.000.

Zytiga®
abiraterone acetate

Time for life

ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

53,6 μήνες

διάμεση συνολική επιβίωση

Μπορείτε να προσφέρετε **μεγαλύτερα κλινικά οφέλη** στους mCRPC* ασθενείς, **ξεκινώντας τη θεραπεία με Zytiga σε πρώιμη και λιγότερο επιθετική νόσο** (BPI-SF 0-1, PSA <80 ng/mL και GS <8).[1**]

PHGR/ZYT/0616/0004

▼ 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.

Βιβλιογραφία: 1. Miller K, et al. Poster presentation at the 31st Annual European Association of Urology (EAU) Annual Congress, 11-15 March 2016, Munich, Germany. Poster no. 775.

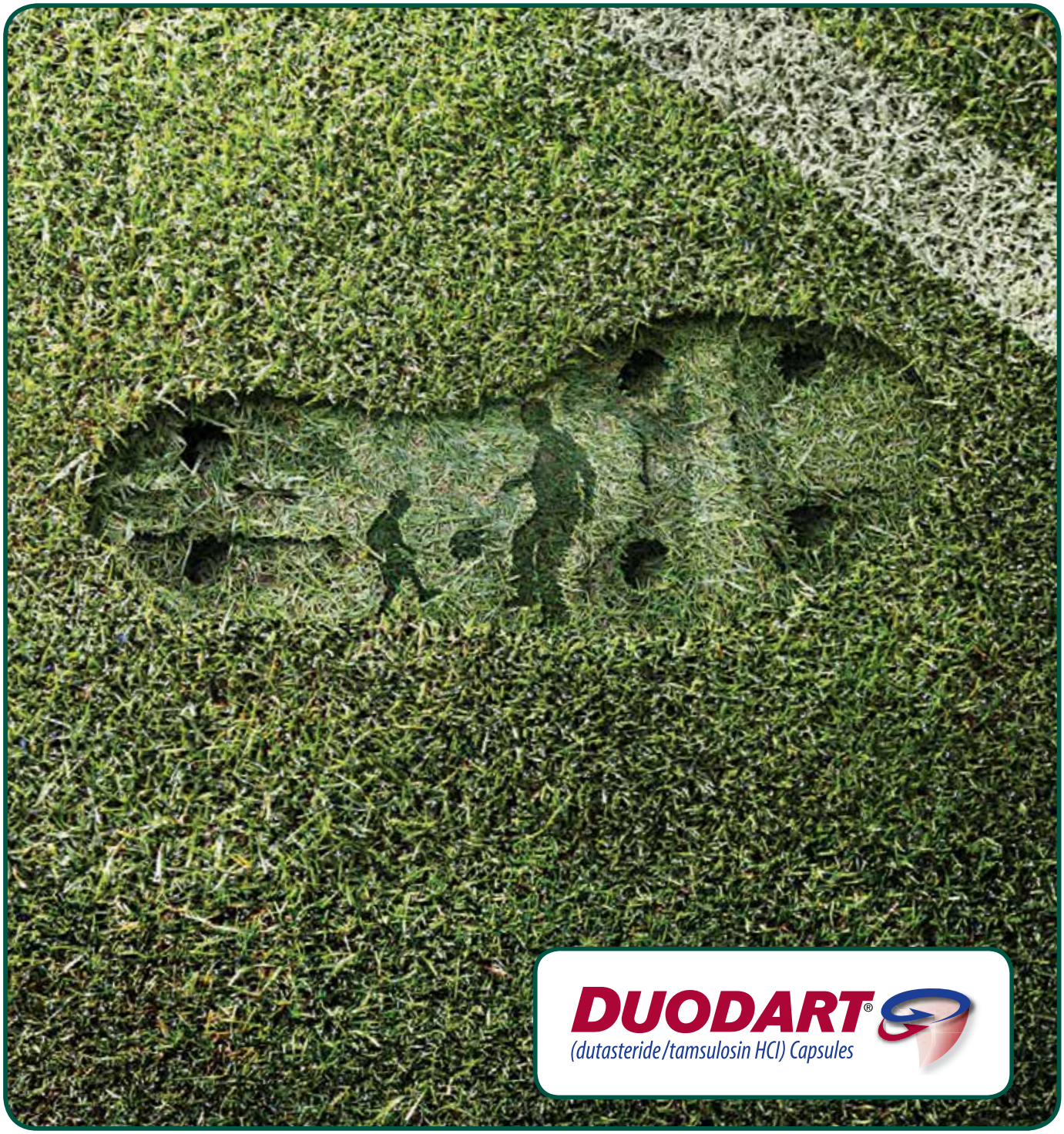
* mCRPC = μεταστατικός ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος προστάτη
** σε σύγκριση με εικ. φάρμακο + πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη.

Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται σε επόμενη σελίδα.

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000
www.janssen.com.gr

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

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson



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). Περιέχει 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. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Λεωφ. Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι. Τηλ. 210 6882100. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 68913 10 7-6-2011. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 27-5-2015.

ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ: 28,18 €. **Ποσοστό επιχορήγησης από τους Οργανισμούς Κοινωνικών Ασφαλίσεων:** 75%.

Για την πλήρη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος απευθυνθείτε στην εταιρεία GlaxoSmithKline α.ε.β.ε.

Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης της καταχώρησης. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρία για επιβεβαίωση πλήρως ενημερωμένων δεδομένων.

Για περισσότερες πληροφορίες ή και αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών απευθυνθείτε στην εταιρία στο τηλέφωνο 2106882100.

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

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

gsk

GR/DUTT/0030/15 ΙΣΧΥΣ:9/2015-9/2016

SAGR.CAB.16.01.0019

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την ΠΧΠ
που διατίθεται στην ιστοσελίδα του EMA: www.ema.europa.eu

SANOFI GENZYME

Sanofi-aventis A.E.B.E. Λεωφ. Συγγρού 348, Κτήριο Α΄, 176 74 Καλλιθέα
Τηλ.: 210 90 01 600, Fax: 210 92 49 088 www.sanofi.gr

JEVTANA®
(cabazitaxel)

Synapse

Prostenoa

***Serenoa Repens* 320 mg**

- Lipidosterolic Extract
- 89.9% Free Fatty Acids
- 28.4% Lauric Acid

***Cucurbita Pepo* Seed Oil 400mg**

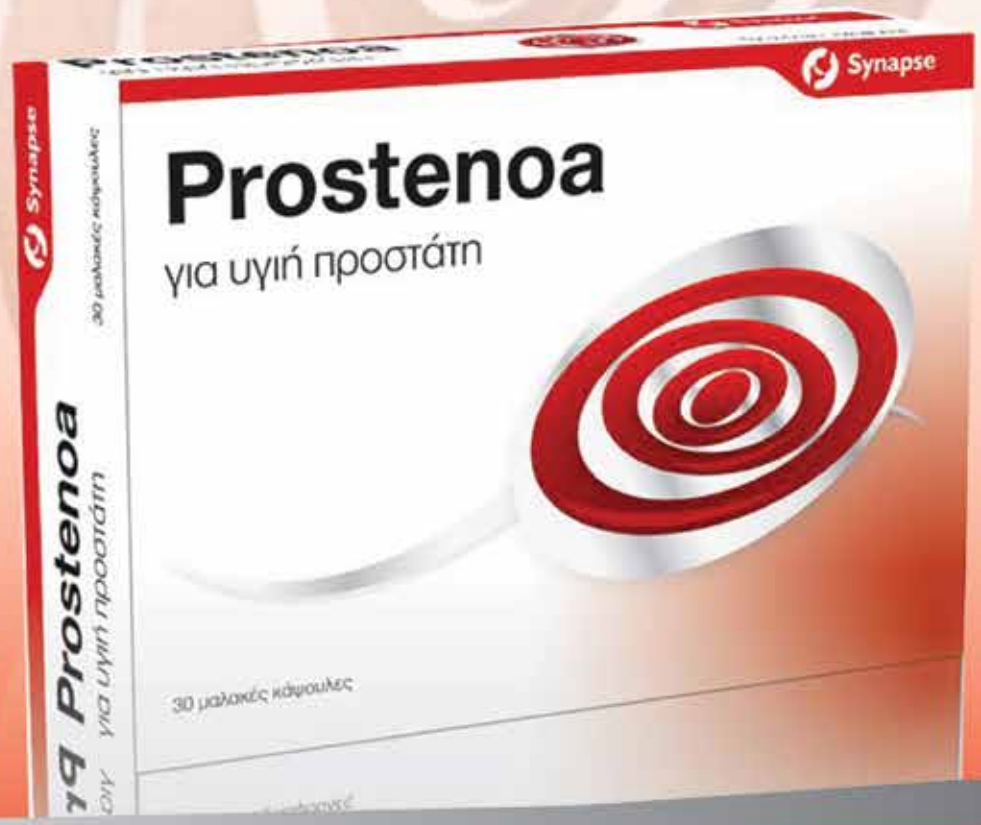
***Cucurbita Pepo* Seed Extract 105mg**

Lycopene 0.3mg

Selenium 28mcg

Δοσολογία:

1 κάψουλα τη μέρα μετά το φαγητό



www.synapse.com.gr

Priligy®

Dapoxetine

Περιέχει υδροχλωρική δαποξετίνη η οποία ισοδυναμεί με 30mg ή 60mg δαποξετίνης [1]

MENARINI HELLAS A.E.

* SmPC Priligy

GRE-PRIL-01-02/2016 (ADV)

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

ELITYRAN® DPS

LEUPRORELIN ACETATE **Depot inj. 3,75mg / 11,25mg**

Καλώς ήρθες πίσω...

ELITYRAN® 1 Month Depot (DPS) 3,75 mg/PF.SYR.

- Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 3.75 mg Leuprorelin acetate.

ELITYRAN® 3 Month Depot (DPS) 11,25 mg/PF.SYR.

- Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 11.25mg Leuprorelin acetate.

DPS: Dual Prefilled Syringe = Δίχωρη προγεμισμένη σύριγγα

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως.

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

www.takeda.gr

Λ. Κηφισίας 44, Μαρούσι, 151 25 Αθήνα,
τηλ.: 210 6387800, fax: 210 6387801
Λ. Καραμανλή 60, 546 42 Θεσ/νίκη,
τηλ.: 2310 870480, fax: 2310 870479

ELI-FPA-122015-001

LoFric®

Υπεροχή στους καθετήρες

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

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Arvekap 11,25 mg/vial (3 μηνών). **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ένα φιαλίδιο περιέχει 15mg triptorelin pamoate, που αντιστοιχεί σε 11,25mg triptorelin. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1. Θεραπευτικές Ενδείξεις: - Καρκίνος του προστάτη:** Θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του προστάτη (ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας είναι εμφανέστερη και συχνότερη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως άλλη ορμονική θεραπεία). **- Ενδομητρίωση:** Γενντική και εξωγενντική ενδομητρίωση (στάδιο I-IV). **- Ινομυώματα μήτρας:** Θεραπεία των ινομυωμάτων μήτρας. **- Πρώιμη ήβη:** Προ της ηλικίας των 8 ετών στα κορίτσια και των 10 ετών στα αγόρια. **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: - Καρκίνος του προστάτη:** Μία ενδομυϊκή ένεση του Arvekap 11,25mg κάθε τρεις μήνες. **- Ενδομητρίωση:** Μία ενδομυϊκή ένεση του Arvekap 11,25mg κάθε τρεις μήνες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει τις πρώτες πέντε ημέρες του καταμήνιου κύκλου. Διάρκεια της θεραπείας ενδομητρίωσης: αυτή εξαρτάται από την αρχική βαρύτητα της ενδομητρίωσης και τις αλλαγές που παρατηρούνται στην κλινική εικόνα (λειτουργικές και ανατομικές) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Γενικά, συνιστάται η ενδομητρίωση να θεραπεύεται για διάστημα 3 μηνών και μόνον αν αποδειχθεί στους 3 μήνες ότι η θεραπεία απέδωσε μπορεί να συνεχισθεί το ανώτερο μέχρι 6 μήνες. Δεν πρέπει να χορηγείται δεύτερη σειρά θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή άλλο ανάλογο γοναδορελίνης. **- Ινομυώματα:** Μία ενδομυϊκή ένεση του Arvekap 11,25mg κάθε τρεις μήνες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει τις πρώτες πέντε ημέρες του καταμήνιου κύκλου. Γενικά, συνιστάται τα ινομυώματα να θεραπεύονται για διάστημα 3 μηνών και μόνον αν αποδειχθεί στους 3 μήνες ότι η θεραπεία απέδωσε μπορεί να συνεχισθεί το ανώτερο μέχρι 6 μήνες. **- Πρώιμη ήβη:** Παιδιά βάρους άνω των 20 kg λαμβάνουν μία ενδομυϊκή ένεση του Arvekap 11,25mg κάθε τρεις μήνες. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί όταν πλησιάσει η φυσιολογική ηλικία της ήβης και δεν θα πρέπει να συνεχίζεται σε κορίτσια με οστική ηλικία μεγαλύτερη των 12 ετών. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε αγόρια σχετικά με τον άριστο χρόνο διακοπής της αγωγής βάσει της οστικής ηλικίας, ωστόσο προτείνεται η διακοπή της αγωγής σε αγόρια με οστική ηλικία 13-14 ετών. Για λεπτομερείς οδηγίες στη μέθοδο χορήγησης, βλέπε παράγραφο 6.6 ''Οδηγίες χρήσης / χειρισμού''. **4.3. Αντενδείξεις:** - Υπερευαισθησία στη γοναδορελίνη, τα ανάλογά της ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.8 ''Ανεπιθύμητες ενέργειες''). - Σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που παρουσιάζουν συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή ενδείξεις μετάστασης. - Κύηση. Πριν την έναρξη της αγωγής πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος. **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Σε ενήλικες, η παρατεταμένη χρήση αναλόγων GnRH μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια οστικής μάζας γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης. Ρύθμιση της αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί να απαιτείται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τέτοια αγωγή. ***- Καρκίνος του προστάτη:*** Η τριπτορελίνη, όπως και τα άλλα ανάλογα GnRH, προκαλεί αρχικά μια παροδική αύξηση στα επίπεδα ορού της τεστοστερόνης, και πιθανά επακόλουθη επιδείνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται γενικά με τον καρκίνο του προστάτη. Για να αντιρροπιστεί αυτή η αρχική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης, μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση αντιανδρογόνων κατά την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς που παρουσιάζουν ή έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη απόφραξης των ουροφόρων οδών ή συμπίεσης του νωτιαίου μυελού πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Είναι χρήσιμος ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων τεστοστερόνης αίματος, καθώς αυτά δεν πρέπει να ξεπερνούν το 1 ng/ml. ***- Ενδομητρίωση - Ινομυώματα:*** Η χορήγηση τριπτορελίνης στη συνιστώμενη δοσολογία προκαλεί συνεχή υπογοναδοτροφική αμηνόρροια. Εάν συμβεί μητρορραγία μετά από τον πρώτο μήνα, πρέπει να μετρηθούν τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο πλάσμα και εάν αυτά τα επίπεδα είναι κάτω από 50 pg/ml, πρέπει να αναζητηθούν πιθανές οργανικές βλάβες. Η ωοθηκική λειτουργία επανέρχεται μετά από τη διακοπή της θεραπείας και η ωορρηξία συμβαίνει περίπου 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση. Μία μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε όλη τη διάρκεια της αγωγής περιλαμβανομένων και 3 μηνών μετά την τελευταία ένεση. ***- Πρώιμη ήβη:*** Η αρχική διέγερση των ωοθηκών στα κορίτσια, μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία από τη μήτρα. Επιβάλλεται η τουλάχιστον ετήσια παρακολούθηση των ασθενών μέχρι τη διακοπή της θεραπείας. **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Να μη χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που προκαλούν υπερπρολακτιναιμία (μειώνουν τον αριθμό των υποδοχέων της GnRH στην υπόφυση). Δεν έχει παρατηρηθεί άλλη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **4.6. Κύηση και Γαλουχία: - *Κύηση:*** Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν τερατογόνο επίδραση. Κατά τη διάρκεια της επιτήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και σε περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών με έκθεση στην τριπτορελίνη, δεν υπήρξαν αναφορές γενετικών ανωμαλιών ή εμβρυοτοξικότητας οι οποίες να αποδίδονται στο προϊόν. Εντούτοις, επειδή ο αριθμός των ασθενών είναι πολύ μικρός για την εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά στον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών ή εμβρυοτοξικότητας, εάν η ασθενής καταστεί έγκυος ενώ λαμβάνει τριπτορελίνη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί. Μία μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε όλη τη διάρκεια της αγωγής περιλαμβανομένου και 1 μηνός μετά την τελευταία ένεση. ***- Γαλουχία:*** Η τριπτορελίνη δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται κατά την περίοδο του θηλασμού. **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες: *Εμπειρία από τις κλινικές μελέτες*:** Τα στοιχεία που αναφέρονται κατωτέρω βασίζονται στην ανάλυση των αθροιστικών δεδομένων που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με την μηνιαία και την τρίμηνη μορφή του φαρμάκου (συνολικός πληθυσμός περίπου 2400). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών σχετίζονταν με τις φαρμακολογικές δράσεις, όπως ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, ή η αρχική διέγερση της υπόφυσης και των γονάδων. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, ορίζεται με βάση την ακόλουθη αρχή: Πολύ συχνές (≥ 10%) – Συχνές (≥ 1% - <10%) - Μη συχνές (≥0,1 - <1%) - Σπάνιες (≥0,01 - <0,1%) – Πολύ σπάνιες (<0,01%). Γενική ανοχή σε ενήλικες: Πολύ συχνές: Ήπιες μέχρι έντονες εξάψεις και εφιδρώσεις οι οποίες συνήθως δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Γενική ανοχή σε άνδρες: Πολύ συχνές κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 ''Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση''): Επιδείνωση συμπτωμάτων εκ του ουροποιητικού, οστικός πόνος μεταστατικής αιτιολογίας και συμπτώματα που σχετίζονται με συμπίεση του νωτιαίου μυελού από σπονδυλικές μεταστάσεις (πόνος οσφύος, αδυναμία, παραισθησία των κάτω άκρων), όταν τα επίπεδα τεστοστερόνης πλάσματος αυξάνονται αρχικά και παροδικά κατά την έναρξη της αγωγής. Αυτά τα συμπτώματα είναι παροδικά και συνήθως εξαφανίζονται σε μία έως δύο εβδομάδες. Συχνές κατά τη διάρκεια της θεραπείας: Ελαττωμένη σεξουαλική επιθυμία και ανικανότητα στύσης που σχετίζονται με τη μείωση των επιπέδων πλάσματος τεστοστερόνης λόγω της φαρμακολογικής δράσης της τριπτορελίνης. Γενική ανοχή σε γυναίκες: Πολύ συχνές κατά την έναρξη της θεραπείας: - Επιδείνωση συμπτωμάτων ενδομητρίωσης (πυελικός πόνος, δυσμηνόρροια) κατά τη διάρκεια της αρχικής και παροδικής αύξησης των επιπέδων οιστραδιόλης πλάσματος. Αυτά τα συμπτώματα είναι παροδικά και συνήθως εξαφανίζονται σε μία έως δύο εβδομάδες. -Αιμορραγία εκ του γεννητικού συστήματος περιλαμβάνοντας μηνορραγία, μητρορραγία, μπορεί να συμβεί κατά τον μήνα που ακολουθεί την πρώτη ένεση. Πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της αγωγής: Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών στην ενδομητρίωση οι ανεπιθύμητες ενέργειες έδειξαν μια γενική μορφή υποοιστρογονικών συμπτωμάτων που σχετίζονταν με την καταστολή της υπόφυσης και των ωοθηκών, όπως διαταραχές ύπνου, κεφαλαλγία, διαταραχές θυμικού, κολπική ξηρότητα, δυσπαρεύνια και μειωμένη σεξουαλική επιθυμία. Πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της αγωγής με την μηνιαία μορφή του φαρμάκου: πόνος στήθους, μυϊκές κράμπες, αρθραλγία, αύξηση βάρους, ναυτία, κοιλιακός πόνος / δυσφορία, εξασθένηση. Γενική ανοχή σε παιδιά: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κεφαλαλγία, εξάψεις, και αιμορραγία εκ του γεννητικού συστήματος στα κορίτσια (βλ. παράγραφο 4.4 ''Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση''). Τοπική ανοχή: Συχνές: πόνος, ερυθρότητα και φλεγμονή στο σημείο της ένεσης. ***Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:*** Σε ενήλικες: Κατά τη διάρκεια της επιτήρησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν αναφερθεί επιπλέον πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές ταξινομούνται κατά κατηγορία οργάνων σώματος και κατά μειούμενη συχνότητα εμφάνισης. - Ενδοκρινικές διαταραχές: γυναικομαστία. - Ψυχιατρικές διαταραχές: κατάθλιψη, αλλαγή της προσωπικότητας. - Διαταραχές νευρικού συστήματος: ζάλη, παραισθησία σε άντρες. - Οφθαλμικές διαταραχές: θολή όραση ή διαταραχές της όρασης. - Διαταραχές ώτων και λαβυρίνθου: ίλιγγος που μερικές φορές σχετίζεται με γαστρεντερικά συμπτώματα. - Διαταραχές αναπνευστικές, θώρακος και μεσοθωρακίου: δύσπνοια. - Γαστρεντερικές διαταραχές: διάρροια, έμετος. - Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού: αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν κνησμό, κνίδωση, εξάνθημα, αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.3 ''Αντενδείξεις''). - Διαταραχές μυοσκελετικές, οστικές και συνδετικού ιστού: αρθραλγία, μυαλγία και μυϊκή αδυναμία σε άνδρες και γυναίκες, επεισόδια οστικού πόνου σε άνδρες κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 ''Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση'', σχετικά με τον κίνδυνο οστεοπόρωσης). - Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και μαστού: σε γυναίκες, παρατεταμένες διαταραχές περιόδου όπως αμηνόρροια, μηνορραγία και μητρορραγία μετά την αγωγή. Βλ. σχετικά με την ενδομητρίωση και τα ινομυώματα μήτρας στην παράγραφο 4.4 ''Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση''. - Γενικές διαταραχές και καταστάσεις σημείου χορήγησης: πυρεξία, κακουχία. - Εξετάσεις: αυξημένη αρτηριακή πίεση. Σε παιδιά: Σύμφωνα με την συσωρευμένη εμπειρία ασφάλειας της τριπτορελίνης σε παιδιά που έλαβαν αγωγή για την πρώιμη ήβη, οι ακόλουθες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί επιπλέον κατά την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κεφαλαλγία, αύξηση βάρους, αυξημένη αρτηριακή πίεση, επεισόδια θολής ή διαταραγμένης όρασης, δυσφορία εκ του γαστρεντερικού με κοιλιακό πόνο και εμετό, επίσταξη, κακουχία, μυαλγία, συναισθηματική αστάθεια, νευρικότητα. **4.9. Υπερδοσολογία:** Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις οφειλόμενες σε υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ενδείκνυται συμπτωματική αντιμετώπιση. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** *ΑΝΑΛΟΓΟ ΤΗΣ ΕΚΛΥΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΝΩΝ.* ***Κωδικός ATC****: L02AE04 (αντινεοπλαστικό και ανοσοτροποποιητικό).* Η τριπτορελίνη είναι συνθετικό δεκαπεπτίδιο που είναι ανάλογο της φυσικής εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροφινών (γοναδορελίνη, GnRH, LH-RH). Μελέτες σε ζώα και στον άνθρωπο έχουν δείξει ότι η συνεχής χορήγηση τριπτορελίνης, μετά από μία αρχική διέγερση, αναστέλλει την έκκριση των γοναδοτροφινών με επακόλουθη καταστολή της λειτουργίας των όρχεων και της ωοθήκης. Η πρώτη ένεση του Arvekap 11,25 mg διεγείρει την απελευθέρωση των υποφυσιακών γοναδοτρόφων LH και FSH προκαλώντας μία παροδική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στους άνδρες και οιστραδιόλης στις γυναίκες (flare-up). Η παρατεταμένη χορήγηση οδηγεί, περίπου 20 ημέρες μετά και καθ' όλη τη διάρκεια απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, σε μείωση των επιπέδων LH και FSH και κατά συνέπεια σε πτώση της τεστοστερόνης ή οιστραδιόλης πλάσματος σε επίπεδα ευνουχισμού. Μια παροδική αύξηση των όξινων φωσφατασών μπορεί να παρτηρηθεί σε άνδρες κατά την έναρξη της θεραπείας. Στην πρώιμη ήβη η αναστολή της υποφυσιακής γοναδοτροφικής υπερδραστηριότητας και στα δύο φύλα, οδηγεί στην καταστολή της αιχμής της LH μετά από διεγερτική δοκιμασία LHRH και συνεπώς καταστολή της έκκρισης οιστραδιόλης ή τεστοστερόνης και σε βελτίωση του λόγου ηλικία ως προς το ύψος / οστική ηλικία και του τελικού ύψους. **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Μετά την ενδομυϊκή ένεση του Arvekap 11,25mg στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, παρατηρείται μία μέγιστη τιμή της τριπτορελίνης πλάσματος περίπου 3 ώρες μετά την ένεση. Μετά από μία φάση ελάττωσης που συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα, τα επίπεδα τριπτορελίνης στην κυκλοφορία παραμένουν σταθερά μέχρι την ημέρα 90. Το επίπεδο τεστοστερόνης στο αίμα φθάνει στο όριο ευνουχισμού περίπου 20 ημέρες μετά την ένεση και παραμένει σημαντικά κάτω από αυτό το όριο καθ' όλη τη διάρκεια απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας αντιστοιχώντας με τη φάση σταθεροποιημένης συγκέντρωσης στο πλάσμα. **5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια:** Τα μόνα προκλινικά ευρήματα ήταν αυτά που σχετίζονταν με την αναμενόμενη φαρμακολογική δράση της τριπτορελίνης, δηλαδή την καταστολή του υποθαλαμο-υποφυσιακού –γοναδικού άξονα, με το επακόλουθο αποτέλεσμα στα επίπεδα των ορμονών του φύλου και στον αναπαραγωγικό άξονα. Αυτά τα ευρήματα ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα κατά την περίοδο ανάκαμψης. Η τριπτορελίνη δεν έχει δειχθεί να είναι τοξική στο γενετικό υλικό στην κλασσική σειρά δοκιμασιών μεταλλαξογένεσης. Η εμφάνιση αδενωματωδών όγκων στην υπόφυση αρουραίων που παρατηρήθηκε με το Arvekap στα πλαίσια μακροχρόνιων μελετών καρκινογένεσης, είναι μία ειδική δράση των αναλόγων της γοναδορελίνης σε αυτό το είδος ζώων, που προκαλείται μέσω ενός ορμονικού μηχανισμού και δεν έχει παρατηρηθεί στον ποντικό ούτε έχει περιγραφεί στον άνθρωπο. Η απορρόφηση του Arvekap 11,25mg ολοκληρώνεται σε 120 ημέρες. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: 6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα:** Κόνις: Polymere dl-lactide glycolide q.s.p., Mannitol, Carmellose sodium, Polysorbate 80, Nitrogen. Διαλύτης: Mannitol, Ύδωρ ενεσίμων. **6.2. Ασυμβατότητες:** Δεν αναφέρονται. **6.3. Διάρκεια ζωής:** 36 μήνες. **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:** Φύλαξη σε θερμοκρασία το ανώτερο μέχρι 25° C. Μετά την ανασύσταση να χρησιμοποιείται αμέσως. **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:** - Γυάλινο φιαλίδιο 4ml με ελαστομερές πώμα και κάλυμμα αλουμινίου, που περιέχει το στερεό λυόφιλο. - Γυάλινη φύσιγγα 2ml που περιέχει τον υγρό διαλύτη για ανασύσταση. - 1 αποστειρωμένη σύριγγα από πολυπροπυλένιο (3 ml). - 2 αποστειρωμένες βελόνες 0.9mm. **6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:** Το στερεό λυόφιλο θα πρέπει να ανασυσταθεί με τον υγρό διαλύτη αμέσως πριν την ένεση. Δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φάρμακα. 1 – ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ: -Ο ασθενής ξαπλώνει και απολυμαίνεται η περιοχή του γλουτού όπου θα γίνει η ένεση. 2 – ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ: -Η παρουσία φυσαλίδων στην επιφάνεια του στερεού λυόφιλου είναι φυσιολογική. -Σπάστε το πλαιμό της φύσιγγας του διαλύτη. -Αναρροφήστε όλο τον διαλύτη στη σύριγγα με την βελόνα. -Αφαιρέστε το πράσινο κάλυμμα από το φιαλίδιο του στερεού λυόφιλου. -Μεταφέρετε τον διαλύτη από τη σύριγγα στο φιαλίδιο που περιέκει το στερεό λυόφιλο. -Τραβήξτε τη σύριγγα με τη βελόνα πάνω από την επιφάνεια του υγρού αλλά μην την αφαιρείτε τελείως από το φιαλίδιο. -Ανακινήστε το φιαλίδιο χωρίς να το αναστρέψετε έως ότου σχηματιστεί ένα ομοιογενές εναιώρημα. -Ελέγξτε για την απουσία συσσωματωμάτων πριν αναρροφήσετε το εναιώρημα (σε περίπτωση παρουσίας συσσωματωμάτων, συνεχίστε την ανακίνηση μέχρι να επιτευχθεί πλήρης ομογενοποίηση). -Αναρροφήστε με τη σύριγγα όλο το εναιώρημα χωρίς να αναστρέψετε το φιαλίδιο. -Αφαιρέστε από τη σύριγγα την βελόνα που χρησιμοποιήσατε για την ανασύσταση. Προσαρμόστε στη σύριγγα την άλλη βελόνα (βιδώστε σφιχτά) κρατώντας τη μόνο από το χρωματιστό τμήμα. -Αφαιρέστε τον αέρα από τη σύριγγα. 3 – ΕΝΕΣΗ: -Η ένεση πρέπει να γίνει χωρίς καθυστέρηση. Κάνετε την ένεση στον γλουτιαίο μυ. 4 – ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ: -Απορρίψτε τις βελόνες σε κατάλληλο δοχείο. Κατά την διάρκεια των παραπάνω ενεργειών, κάθε απώλεια προϊόντος μεγαλύτερη από αυτή που φυσιολογικά παραμένει στο φιαλίδιο και τη σύριγγα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τον θεράποντα γιατρό. **6.7. Ονομασία και μόνιμη έδρα του Υπεύθυνου Κυκλοφορίας:** IPSEN ΕΠΕ, Αγ. Δημητρίου 63, Άλιμος 174 56, Αθήνα. **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 78741/04-11-2009. **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 13-6-2000. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 4-11-2009.

Ν. Τ. 155,14€ Λ. Τ. 215,49€ Δ.Τ.Φ. 14/12/2015

ΠΑΡΑΓΩΓΗ: ΛΥΚΗΣ Ε.Π.Ε. ΤΗΛ.: 210 5156300

4 ARV 11,25/3,75-Α/ΜΑΡ 2016

Arvekap®
triptorelin

Αξιοπιστία που εμπιστεύεσαι σε όλη τη διαδρομή θεραπείας του καρκίνου του προστάτη

Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται στην επόμενη σελίδα.

IPSEN
Innovation for patient care

IPSEN ΕΠΕ Αγιου Δημητριου 63 - 174 56 Αλιμος - Αθηνα
Τηλ.: 210 9843324 - 210 9858930, Fax: 210 9887911 - **E-mail: ipsenepe@ipsen.com - http: //www.ipsen.com**

C.A. PAPAELLINAS LTD, Λεωφορος Γιαννου Κρανιδιωτη 179, 2235 Λατσια, Λευκωσια, Κυπρος,
Τηλ.: +357 22741741, Φαξ: +357 22482155

ΠΑΡΑΓΩΓΗ: ΛΥΧΝΟΣ Ε.Π.Ε. ΤΗΛ.: 210 5156300

4 ARV 11.25/3.75-A/MAR 2016

Έγκριση ΕΟΦ σημαίνει
αποτελεσματικότητα & ασφάλεια
για **όλα τα φάρμακα,**
πρωτότυπα & γενόσημα

Ο ΕΟΦ εγγυάται:

- Όλα τα φάρμακα με άδεια κυκλοφορίας ΕΟΦ, πρωτότυπα & γενόσημα, είναι ασφαλή, αποτελεσματικά και ίδιας θεραπευτικής αξίας.
- Η άδεια κυκλοφορίας όλων των φαρμάκων δίνεται με βάση την Ευρωπαϊκή Νομοθεσία.
- Η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων διασφαλίζεται με συνεχείς ελέγχους μετά την άδεια.

Ο ΕΟΦ **στηρίζει τον γιατρό.** Στηρίξτε κι εσείς την εκστρατεία του ΕΟΦ.
Εμπιστευθείτε τα γενόσημα, χορηγήστε στους ασθενείς σας φάρμακα **με χαμηλό κόστος,** όπου μπορείτε, και εξοικονομήστε πόρους για να μπορείτε να χορηγείτε καινοτόμα (υψηλού κόστους) φάρμακα, όπου είναι απαραίτητα.

ΔΡΑΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

ΕΟΦ
εθνικός οργανισμός φαρμάκων
national organisation for medicines
www.eof.gr

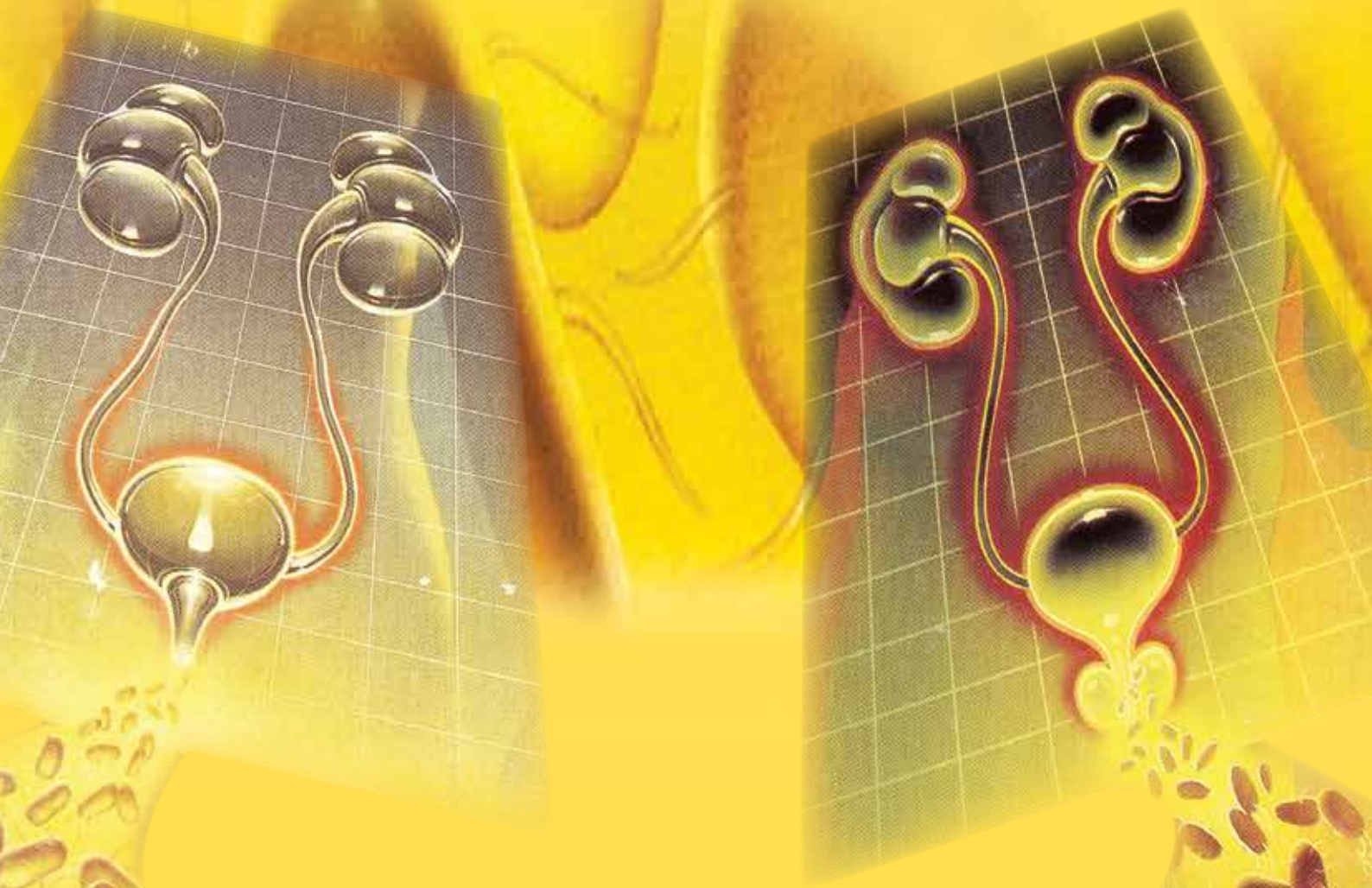
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
www.moh.gov.gr

TABLETS 400mg

NOROCIN®

norfloxacin

Η εξειδίκευση μετράει



Πριν τη συνταγογράφηση του NOROCIN, συμβουλευθείτε την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος

ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης

ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατοΐου 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111 **E-Mail:** mailbox@vianex.gr • **INTERNET:** http://www.vianex.gr

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ακάδημου 113, Κόμβος Μακρυγιάννη, Εύοσμος Θεσσαλονίκης, ΤΚ 56224, Τηλ: 2310 861683

ΠΑΤΡΑ: Μαιζώνος 131, Τηλ.: 2610 221397

VE16043NOR/1-3/2016

ZITA
MEDICAL MANAGEMENT

Από το όραμα στην πραγματικότητα...

- Website & Ηλεκτρονικό Marketing
- Επιστημονικές Εκδόσεις
- Χορηγίες
- Γραφιστικό - Δημιουργικό
- Γραμματειακή Υποστήριξη
- Τουρισμός Υγείας
- Νοσοκομειακό Marketing
- Γραφείο Τύπου

Η αποτελεσματικότητα είναι... η δική μας επιστήμη

www. zita-management.com

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC UROLOGICAL ASSOCIATION

Αναζήτηση Ιατρού

Ονομ/μο:

Περιοχή: — Περιοχή —

Ασθενείς | Ουρολογικές Κλινικές | Forum

ΑΡΧΙΚΗ | ΤΜΗΜΑΤΑ | ΑΙΤΗΣΗ ΓΙΑ ΜΕΛΗ | ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ - ΘΕΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ | ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ | ΧΡΗΣΙΜΟΙ ΣΥΝΔΕΣΜΟΙ | ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΝΕΑ

Γνωμοδότηση σχετικά με την αρμοδιότητα και τις προϋποθέσεις χορήγησης άδειας λειτουργίας ιδιωτικού ιατρείου

Απάντηση του Γεν.Γραμματέα της EAU

Απάντηση του Γεν.Γραμματέα της EAU, Καθηγητού Ουρολογίας κ. Abrahamsson, σχετικά με το Προσχέδιο Νόμου που αφορά την ίδρυση νέων Επιστημονικών Εταιρειών των Ιατρικών Ειδι...

Διαδικτυακές μεταδόσεις Συνεδριών ΕΟΕ στο ΝΙΜΤΣ

Σας ενημερώνουμε ότι συνεχίζονται κατά τη διάρκεια των μηνιαίων συνεδριών της Εταιρείας μας στο ΝΙΜΤΣ, οι διαδιακτυακές μεταδόσεις e-learning στα Περιφερει...

«Εισαγωγή Κωδικοποιήσεων Ιατρικής Πληροφορίας»

Κύριοι, Με την παρούσα επιστολή θα θέλαμε να σας ενημερώσουμε για το έργο «Εισαγωγή Κωδικοποιήσεων Ιατρικής Πληροφορίας», το οποίο υλοποιείται στο πλαίσιο του Μέτρου 2.7 ...

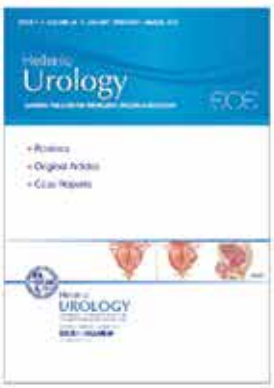
ΓΝΩΣΤΟΠΟΙΗΣΗ

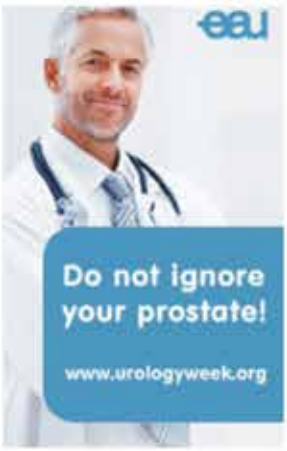
Αγαπητοί Κύριοι Συνάδελφοι, όπως μας ενημέρωσε η Φαρμακευτική Εταιρεία AMGEN, το σκεύασμά της XGEVA (denosumab), δύναται να συνταγογραφείται κανονικά σε ασθενείς με ...

JUNIOR CLINICAL FELLOW IN UROLOGY/GENERAL SURGERY

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΝΑ ΧΡΟΝΟ





ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ

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

Cialis®
tadalafil

Lilly
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας, 145 64 Κηφισιά
τηλ.: 210 6294600 | **fax:** 210 6294610 | **Τ.Θ.:** 51288
Γραφείο Θεσσαλονίκης: Ανδριανουπόλεως 24
551 33 Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη | **τηλ.:** 2310 480160
Για παραγγελίες:
τηλ.: 210 6294629 | **fax:** 210 6294630 | **e-mail:** orders@lilly.gr
www.lilly.gr

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες
απευθυνθείτε στην Εταιρεία ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

REVIEW

Green therapies for a grey disease

Konstantinos Stamatiou
Department of Urology, Tzaneio General Hospital, Piraeus Greece

Abstract

Phytotherapeutic agents are used for many years as an adjunctive therapy of benign prostatic hypertrophy. The similarity of the symptoms of the lower urinary tract associated with chronic prostatitis with those caused by benign prostatic hypertrophy and the anecdotally observed efficacy of the phytotherapeutic agents in the improvement of pelvic pain justifies their use in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. Many clinicians and researchers have investigated the role of herbal medicinal products against the symptoms of the lower urinary tract however a careful review of the reported studies showed that specific studies for nonbacterial prostatitis are limited. Even if in these studies the target, the material and the methods varies, most support their usefulness. Despite the general belief that phytotherapeutic agents' have a dual mechanism of action (both hormonal and anti-inflammatory) it seems that they actually exhibit a moderate anti-inflammatory effect the exact mechanism of which is not fully investigated.

Citation

Stamatiou K. Green therapies for a grey disease. *Hellenic Urology* 2016, 28 (2): 32-43

Introduction

Chronic nonbacterial prostatitis or chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) is considered the most common form of prostatitis, accounting for almost 90% of all the prostatitis cases. It can affect men of all ages. It manifests as a combination of mild prostatism (irritant or obstructive symptoms) and pain in the prostate and in various other locations such as the perineum, the scrotum, testicles, penis or even the bladder. The intensity of discomfort may be initially mild and it worsening gradually over a period of time (usually longer than three months). Up to 50% of the patients experience sexual dysfunction. The symptoms sometimes persist and sometimes disappear. Although signs of inflammation are present, patients have no bacteria in their urine and prostatic secretion[1]. Actually no causative agent has been implicated with certainty therefore, treatment is basically symptomatic. For the above reasons CP/CPPS remains a grey disease.

Key words

chronic nonbacterial prostatitis; chronic pelvic pain syndrome; lower urinary tract symptoms; pharmacotherapy; phytotherapeutic drugs

Current pharmacotherapy of CP/CPPS is multidi-

Corresponding author:
Dr. Stamatiou Konstantinos, 2 Salepoula str., 18536 Piraeus, Greece, Tel:+302104592311, E - mail: stamatiouk@gmail.com

mensional and includes alpha - adrenergic blockers, muscle relaxants, nonsteroidal anti - inflammatory drugs, 5 - alpha - reductase inhibitors, antibiotics and herbal medicines. However, the use of - most of - the above medications is not fully justified and documented[2].

With regard to phytotherapeutic drugs, some have been proven effective in improving symptoms of the lower urinary tract associated with benign prostatic hypertrophy. Given that several symptoms are common in CP/CPPS and prostatic hypertrophy and since these conditions overlap in pathological substrate, many clinicians and researchers investigated the role of phytotherapy in the treatment of CP/CPPS[3]. This article presents the existing published data on the efficacy of the most usually used phytotherapeutic agents in the treatment of prostate diseases and discusses the pathophysiological basis of phytotherapy in CP/CPPS.

Material and methods

A database and a manual search were conducted in the MEDLINE database of the National Library of Medicine, Pubmed, Cochrane Library and other libraries using the terms: "prostate", "prostatitis", "chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome", "non - bacterial prostatitis""phytotherapy", combined with the key words: "Saw palmetto", "Pygeum Africanum", "Equisetum arvense", "Chimaphila umbellata", "Populus tremula", "Pulsatilla pratensis", "Quercetin", "Cernilton" in various combinations. Bibliographic information in the selected publications was checked for relevant publications not included in the initial search. Because of the close relationship between inflammation and prostatic hypertrophy and the fact that these two conditions share similar symptoms, we also took in consideration studies examining the efficacy of phytotherapy in the treatment of symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH) that are common to CP/CPPS.

Results

A variety of phytotherapeutic agents are used wordwide for the management of lower urinary tract symptoms (LUTS) and some of them have been also tested in CP/CPPS treatment. The most commonly used preparations originate from the species serenoa repens, rye - grass and pygeum africanum.

Serenoa repens (Saw palmetto, Serenoa serrulata) is the best known phytotherapeutic as it has been used in traditional and alternative medicine to treat a variety of conditions. Not only the fruits but also the husk and leaves of this palm - like plant are highly enriched in fatty acids and phytosterols. Their extract has been the subject of intensive research for the treatment of symptoms of BPH and recently, prostatitis. In both cases its efficacy has been investigated either in combination or in comparison with other phytotherapeutic, antibiotics, alpha - blockers, anti - inflammatories and inhibitors of 5 - alpha reductase. There are more studies examining the role of saw palmetto as add - on therapy to other agents and less as monotherapy.

With regard to studies using S. repens extract as monotherapy for men with confirmed CP/CPPS, these of Lopatkin et al., and Giulianelli et al., showed significant improvement in symptoms (as measured in IPSS and NIH - CPSI questionnaires) over the six month treatment and follow up period. Moreover, an improvement in both erectile and voiding function (as demonstrated by the increase in the scores for the IIEF - 5 questionnaire and uroflowmetry results respectively) was also achieved[4,5]. This efficacy appears to increase by the addition of supplements such as lycopene and selenium: Morgia and colleagues evaluated the effectiveness of this combination (S. repens, lycopene and selenium) versus S. repens alone and found a significant decrease in PSA and white blood cell count after eight weeks of treatment only in the group of patients who received combined therapy[6]. Of note, IPSS improvement was slightly higher in the group of combined therapy and the mean NIH CPSI score reduction in the group of combined therapy was twice as much as that of monotherapy arm[6]. Similarly, a placebo controlled randomized trial of combinational treatment (S. repens, selenium and lycopene) from the same authors showed greater changes in IPSS scores, serum PSA levels and peak urine flow rates in the treatment than in control group[7]. The mean NIH CPSI score reduction in the treatment arm was twice as much as that of placebo. Interestingly, while combination of S. repens with selenium and lycopene achieved high

success rates in both studies that of S. repens alone in the previously mentioned trial was comparable to that of placebo in the last mentioned study.

Magri et al., who tested the combination of S. repens with α - blockers with or without supplements (lycopene and selenium), found a similarly significant improvement in urinary flow (Qmax), pain and quality of life (questionnaires NIH - CPSI, QoL) over the 18 month follow - up period[8]. Kaplan and colleagues in a prospective, 1 - year trial compared the effects of S. repens treatment with that of finasteride. According to their results, patients treated with S. repens showed no significant long - term improvement (as measured in NIH/CPSI, AUA Symptom Score, QoL and MPS), while those treated with finasteride had significant and long - term improvement in all studied parameters except that of urinary flow rate[9]. Finally, a multicentre study of the Italian Society of Oncological Urology compared the efficacy of the combination S. repens plus alpha - blocker versus that of. S. repens alone, and found similar changes in the uroflowmetry after 6 months of follow - up. The mean urine flow rate was slightly increased while there were no changes in sexual function during the observation time. Notably, there was a substantial decrease in the amount of patients presenting severe prostatic symptoms and an improvement of inflammatory findings on ultrasound examination, clinical examination and biopsy material[10]. In none of the studies mentioned above were observed significant side effects.

Regarding studies focusing on LUTS of various aetiologies accompanied or not by chronic pelvic pain, two synchronous comparative placebo controlled trials found no difference in the effectiveness of S. repens versus placebo[11, 12]. In accordance to these findings, a large multicentre randomized trial by Barry et al., showed that - even - higher doses of S. repens cannot influence neither the impact of LUTS nor the quality of sexual performance over the placebo[13]. On the other hand, Sinescu et al., demonstrated a statistically significant improvement of mild or moderate LUTS (as measured in IPSS questionnaire) induced by BPH in a cohort of patients treated with S. repens. Further improvements were observed in QoL, urinary flow (Qmax), residual urinary volume and erectile function (as measured in IIEF questionnaire) during the long term study period[14]. In accordance to the above, Reissigl et al., in a randomized placebo controlled study found an overall 30% reduction of pain (as measured in NIH - CPSI questionnaire) and an 18% decrease of PSA levels in the S. repens group which were significantly different of that of the control group[15]. A prospective multicenter double - blind randomized study comparing tamsulosin (0.4mg/24h) with S. repens (320mg/24h) in a sufficient number of patients (542) with symptomatic prostatic hypertrophy (IPSS≥10) found no differences in IPSS (with a corresponding improvement in both of irritative and obstructive complaints), after 12 months of follow up. Notably, Qmax and PSA improvement was similar in both groups. Both treatments were equally well tolerated[16]. Pavone et al., administered a combination of S. repens, Urtica dioica and Pinus pinaster (IPBTRE) either alone or in association with antibiotics or α - blockers for a minimal duration of 30 days to a maximum of a year. They found a remarkable reduction of pain and LUTS induced discomfort in 85% of the evaluated cases (especially in relation to irritative symptoms)[17]. Of note, meta - analyses found the effectiveness of saw palmetto inferior of that of finasteride and tamsulosin but clearly higher than that of placebo in the treatment of mild and moderate LUTS, nocturia and discomfort, while there was no comparable efficacy for pain management[18, 19].

Controversy exists with regard to the ability of S. repens to reduce prostatic size. While Debruyne et al. observed a slight reduction in prostate size after 12 months of follow up of patients treated with S. repens, most clinical trials found S. repens extract no more effective than placebo in blocking benign prostate growth[20]. Experimental evidence suggests that it is rather the association of S. repens with some natural compounds (such as lycopene, other carotenoids and selenium) that reduce prostate size than S. repens alone[21].

The bark of the plant Pygeum Africanum contains phytosterols (e.g. beta - sitosterol) pentacyclic triterpenes (ursolic and oleanic acids) and ferulic acid nesters (n - docosanol and tetracosanol). It has been used for ages in Africa and since the mid - 1960s in Europe to treat BPH. Despite the long experience with

pygeum, it actually has been the subject of very few studies. Some of them shows efficacy in symptoms regression (either as experienced by patients or as measured by IPSS) and micturition parameters (maximum urine flow and volume of urination)[22, 23]. This efficacy appears to persist over time[24, 25]. Frequency of nocturia and quality of life were found to improve further with long - term pygeum administration[25]. However residual urine, prostate size and quality of sexual performance were not improved[24]. In contrast to BPH patients, patients with CP/CPPS treated with pygeum - alone or in association with antibiotics - significantly improved in sexual function[26]. In none of these studies undesirable effects were observed.

Quercetin is a natural bioflavonoid found in many fruits, vegetables, grains and leaves. Although it has been widely used for years, there are quite few studies examining its efficacy in the treatment of LUTS and prostatitis[27]. In a large cohort of patients with CP/CPPS, Shoskes et al., administrated phenotypical treatment (UPOINT) and found greater improvement (as measured in NIH - CPS questionnaire) with quercetin compared with other treatments after at least 6 months of therapy[28]. In a smaller study from the same centre, quercetin administrated alone, achieved high improvement rates (from at least 25 to 100%) in the 67% of the patients. Of note, when administrated in combination with papain (which enhances the absorption of bioflavonoids); it achieved even higher improvement rates in 82% of the patients. In contrast, the placebo controlled group showed lower improvement rates in only 25% of the patients[29].

The rye - grass pollen extract (Cernilton) contains carbohydrates, aminoacids, vitamins, minerals and vegetable fats. The last are believed that increase plasma antioxidants, reduce insulin and confine local inflammation, limiting thus the development of both prostatitis and BPH. Since the early 90s, when Cernilton was first introduced in clinical practice, few studies examined its clinical effects and safety. More precisely, before 2000 only two placebo - controlled, two comparative trials and two trials with no control groups were published. All these studies lasted 3 - 14 months[30, 31, 32, 33, 34, 35]. In all, Cernilton improved self - rated urinary symptoms but did not improved urinary flow rates, residual volume or prostate size compared with placebo or the comparative study agents[36]. When studied in cohorts of patients with CP/CPPS improved self - rated urinary symptoms[37, 38] and showed a clear therapeutic advantage over placebo[39]. However, in an interesting study of patients with BPH who underwent surgery and were diagnosed with chronic nonspecific prostatitis upon biopsy, administration of Cernilton improved the persistent symptoms from the lower urinary tract and sexual dysfunction, according to the degree prostatitis[40]. Other researchers found an overall 74.2% improvement in subjective symptoms and 65.6% in the objective findings[39] while other reported complete cure of only 36% of the treated population[41]. Notably, according to these authors, in the presence of aggravating or alleviating factors, the response to Cernilton treatment was practically null[42]. Reasons explaining the abovementioned disparities are unknown. One possible explanation is that the therapeutic effect of Cernilton may be time and dose dependent: Long - term administration of cernilton (6 months of treatment) resulted in a significant improvement rate of 76 - 78%[37, 42]. Correspondingly, a daily dose of 750 mg promoted a faster and more noticeable improvement in subjective (NIH - CPSI, Sex - 4, IPSS, QoL) and objective criteria (leukocyte count in prostatic exudation) compared with that induced by the dose of 375 mg[43, 44]. Both doses were equally well tolerated.

Equisetum arvense (field horsetail or common horsetail) is an herbaceous perennial plant. It was long used in the treatment of various diseases and it has specific use for BPH, prostatitis and prostate oedema[45]. It is rich in silicic acid and silicates, which provide approximately 2 - 3% elemental silicon. Silicon stimulates leucocyte activity, helps preserve elasticity of connective tissue and promotes the repair of tissue. The abovementioned properties are of outmost importance for the treatment CP/CPPS. In the few existing reports, Equisetum arvense's extract is being using in the treatment of LUTS and chronic prostatitis in combination with other phytotherapeutic agents (extracts from the plants Chimaphila umbellata, Populus tremula, Pulsatilla pratensis, Willow bark) and wheat germ oil as well, under the brand name Eviprostat. Tamaki et al., reported gradual improvement in symptoms of prostatism and dysuria

(IPSS), improvement in quality of life scores (QoL) and significant nocturia reduction during treatment. The drug was well tolerated[46]. Iwamura et al., compared the efficacy of equisetum arvense with that of rye pollen extract in the treatment of patients with CP/CPPS and found no significant differences[47].

The root extract of African potato (Hypoxis hemerocallidea) was used for centuries in Africa for relieving diseases of the urinary tract. Epilobium parviflorum is an herbaceous perennial plant belonging to the Onagraceae family. Its flower - petal - extract was traditionally used in Central Europe for the treatment of prostate disorders. Despite their popularity there are no clinical studies demonstrating any efficacy in the treatment of CP/CPPS for both herbals[48, 49].

Paeoniflorin is one of the main components of the root of herbaceous plant Paeonia lactiflora (white peony) which is used by the traditional medicine of Korea, China and Japan for its soothing properties. It is believed that it is effective in the treatment of prostate complaints. A clinical study evaluated its efficacy in the treatment of CP/CPPS based on the improvement in NIH - CPSI score and the number of lecithin particles (SPL) in the prostatic fluid. Moreover it was examined whether and if a - blockers enhance its efficacy. According to the authors, treatment with Paeoniflorin (Qianlieping Capsule) alone increased the number of lecithin particles by 46.9% and improved the NIH - CPSI score by 24.4%. However, the combination of paeoniflorin and tamsulosin increased the number of lecithin particles by 61.4% and improved the NIH - CPSI score by 42.3%. Of note, combinational treatment achieved higher rates in NIH - CPSI score than those of tamsulosin alone (33.7% and 28.6% respectively)[50].

Traditional Chinese medicine uses mixtures of herbs and plant extracts products of the Far East to relieve discomforts from urinary tract. A focused study evaluated the therapeutic effect of the Longjintonglin herbal mixture (Genciana, Bambú, Poria cocos, astrágalo, Salvia púrpura, Gardenia and Houttuynia) in patients with CP/CPPS. A statistically significant improvement in NIH - CPSI score, TCMSS (Traditional Chinese Medicine Syndrome Score) and a similarly significant reduction in the number of leukocytes in prostatic secretion was found[51].

Discussion

For most of the abovementioned phytotherapeutic drugs no comparative or placebo - controlled studies further evaluating their efficacy exist and the few existing clinical trials have methodological problems and omissions in the reported results. Regarding the most known of them - saw palmetto and cernilton - published studies weren't based on a single clinical trial formulation. In addition the clinical trials are limited by their short duration, the limited number of participants and the unknown quality of the preparations used. However the main reason for the low adoption of phytotherapeutic drugs in the everyday clinical practice is the fact that their mechanism of action remains unclarified. They generally believed to have anti - androgenic and anti - inflammatory properties. Although the latter explain the pain recession, the exact mechanism that improves complaints of urination and sexual function remains unknown.

Three different mechanisms of action have been proposed for Saw palmetto: inhibition of the androgenic receptor (antiandrogenic), inhibition or blocking the action of growth factors (antiproliferative) and reduction of the production of 5 - lipoxygenase metabolites (anti - inflammatory)[52]. The latter has been proved both clinically and pathologically: the percentage of inflammatory pattern in biopsy material and prostatectomy specimens from patients receiving serenoa repens and quercetin was significantly lower than that of the control group[20]. In contrast, the existing evidence on an antiandrogenic action by inhibiting 5alpha - reductase activity is rather contradictory[53,54]. In support of this, a relatively new study on androgen - independent prostate epithelial PC - 3 cells demonstrated that the anti - proliferative, anti - inflammatory and anti - oedematous effects of serenoa repens are taking place in absence of androgens[55]. Infact, serenoa repens at effective concentrations of 50 μg/mL prevented inflammatory activity on human epithelial prostate cells by suppressing signaling growth factors such as IGF - I (Insulin - Like Growth Factor)[56]. Furthermore, it exerts an inhibitory effect on the expression of the inflammation factors COX - 2, 5 - LOX, iNOS, on the binding activity of NF - kB and on the replication of TNF - a. Notably, the combination of serenoa repens, selenium and lyco-

pene exhibits greater inhibitory activity than that of the serenoa repens alone[57]. Notably, the combination serenoa repens, selenium and lycopene increases the pro - apoptotic molecules Bax and caspase - 9, blocks the mRNA of the anti - apoptotic Bcl - 2, and limits the expression of the epidermal and vascular - endothelial growth factors[58]. Therefore it could be hypothesized that the significant decrease in mast cell concentration and the rapid fall of histamine levels as well as the reduction in the inflammatory oedema (resulting from the above sequelae) allow relaxation of muscle layer and gradually lead to the relief of chronic prostatitis symptoms. Of note, although antiandrogenic activity of serenoa repens has not been experimentally demonstrated, it has been suggested that long term administration causes atrophy of the epithelium of the central region of the prostate gland. This finding provides evidence of an antiandrogenic action and also explains the limited efficacy of serenoa repens in sexual dysfunction complains[59].

Quercetin is considered an anti - allergenic and natural anti - inflammatory that inhibits the formation of bruises and the development of oedema[25]. These properties have been histologically demonstrated in the prostate gland[60]. There are no sufficient laboratory studies investigating the exact mechanism but it appears to exhibit a strong antioxidant activity. It is able to down - regulate the inflammatory response of bone marrow - derived macrophages in vitro. Moreover, it inhibits cytokine and inducible nitric oxide synthase expression through inhibition of the NF - kappaB pathway[61]. This property indicates that quercetin reduce or even help prevent some of the damage free radicals cause. Importantly, it is also considered a non - specific inhibitor of protein kinase through which inhibits activation of inflammatory mediators and enzymes such as lipoxygenase[62, 63, 64]. Through this effect quercetin decreases levels of inflammatory prostaglandins and increases levels of prostatic endorphins which are natural pain - relieving molecules[65]. Moreover, it also prevents the release of histamine which causes concentration of basophils and mast cells. The abovementioned effects can cause oedema reduction and relaxation of muscle stroma[54]. These properties explain both the pain recession and complaints of urination improvement following long term (eight - week) quercetin administration[66]. A poorly investigated hormonal action with presumably anti - testosterone effects is also reported. According to Prossnitz and Barton quercetin activates the alpha and beta estrogen receptors (Erα & ERb) and acts as an agonist of the G - coupled estrogen receptor protein (GPER). However, it is about two to three times less potent than the endogenous 17β - estradiol[67].

Rich in phytosterols, cernilton (pollen extract) is thought to have anti - inflammatory properties. It is believed that exhibits a strong antioxidant activity and blocks the formation of inflammatory prostaglandin and leukotriene molecules. Chen et al studied the levels of oxygen free radicals in the prostate during occurrence, development, and recovery of CP/CPPS. A significant reduction of free radicals levels in the after treatment period was found in the biological material from patients received pollen extract (EA - 10, P5),while no changes observed in the control group[68].

In an experimental investigation of the anti - inflammatory activity of pollen extract cernilton in mice Kamijo et al., found that it clearly inhibits the proliferation of the stromal cells, and, in combination with increased apoptosis protects epithelial cells from inflammation spread[69].

Similarly, another experimental study of hormonally induced chronic nonbacterial prostatitis in rats by Asakawa et al., found that pollen extract significantly reduced the elevated levels of cytokines in a dose - dependent manner. Moreover, the histopathological changes associated with inflammation were all resolved with treatment[70]. According to these researchers the above offer a strong evidence of a hormonally mediated anti - inflammatory action. Interestingly, patients with chronic non - bacterial prostatitis whose treatment failed were found to bear genotype which predisposes to the production of low levels of interleukin 10[71]. This fact suggests autoimmunity as a probable aetiology of this disease and provides evidence that pollen extract has an anti - inflammatory activity rather due to the inhibitory effect on inflammatory cytokines of prostatic tissue than hormonally mediated[71].

The stems of equisetum arvense (horsetail) contain 5% to 8% of silica and silicic acids. The size of silicified structures varies accordingly to the location within

the plant: thicknesses of 3 - 7 μm and 0·2 - 1·0 μm are observed in the stem and leaf, respectively. The plant contains about 5% of a saponin called equisetonin, in addition to the flavone glycosides isoquercitrin, equisetrin, and galuteolin. It also contains phenolic acids, tannin, alkaloids. Of note, the alkaloid nicotine is present in minute amounts (less than 1 ppm) but may account for a portion of the pharmacologic activity of the plant. The sterol fraction of equisetum arvense contains beta - sitosterol, campestrol, isofucosterol, and trace amounts of cholesterol[72]. The plant also contains more than 15 types of bioflavonoids, as well as manganese, potassium, sulfur, and magnesium while the cytokinin isopentenyladenosine has been identified in fertile fronds[73]. Populus tremula contains popoulini, salicin and gallic acid. Chimaphila umbellata contains large quantities of erikolinis, arbutin and methyl - arbutin, tannin and gallic acid. Most of the above exhibit some anti - inflammatory activity. The most intriguing of Equisetum arvense's components is silica. It is well known that silica is a fibrogenic factor which has been associated with chronic inflammation of the lungs and thus it could aggravate prostatic inflammation when administered in CP/CPPS patients. However it was shown that silica - activated macrophages promote high expression of the anti - inflammatory and fibrotic cytokine IL - 10. Therefore the fibrotic formation can either accompanied by a pronounced anti - inflammatory reaction or a progressive inflammation[74]. Studies showed that silica particle size impacts immune responses, with submicron amorphous silica particles inducing higher inflammatory responses than silica particles over 1000 nm in size, which is ascribed not only to their ability to induce caspase - 1 (IL - 1) activation but also to their cytotoxicity[75].

Salicin is the precursor of aspirin and it is considered responsible for the anti - inflammatory properties of the plants Populus tremula and Willow bark. The extract from the bark of the above - mentioned trees was found to be at least as effective as aspirin in reducing inflammatory exudates and in inhibiting leukocytic infiltration as well as in preventing the rise in cytokines, and was more effective than aspirin in suppressing leukotrienes, but equally effective in suppressing prostaglandins. The fact that the extracts of the plants Populus tremula and Willow bark have lower "salicin" content than that of an equivalent dose of aspirin may lead one to speculate that other constituents of the extract contribute to its overall activity[76]. According to Khayyal et al., the presence of polyphenols in the extract of Willow bark probably plays a significant role in enhancing its free radical scavenging properties[76]. Independently to the controversy regarding long term salicin induced anti - inflammatory properties, its role in the reduction of pain is not to be doubted.

The ester of epigallocatechin and gallic acid (epigallocatechin gallate - 3) is a polyphenol with strong antioxidant activity that can neutralize free radicals and reduce cell damage. Moreover it has immunostimulatory properties[77]. Arbutin and methyl arbutin are transformed in hydroquinone into the intestine. The last inhibits tyrosinase, thereby helping to reduce the amount of free radicals. Furthermore, arbutin exerts an antiseptic effect on the mucous membrane of the urinary tract[78]. Tannin is a phenol with astringent and antiseptic properties. It is believed to form a protective layer around cells which reduces the increased secretion of inflamed gland[64]. The flower extract of Pulsatilla pratensis contains a lactonic glycoside called ranunculin, triterpenoid saponins, tannin and volative oil. Ranunculins' product protoanemonin is a toxin with antibacterial , antiviral and cytopathogenic properties. When comes into contact with air and dimerizes to anemonin, which is further hydrolyzed to a non - toxic carboxylic acid that exhibits anti - inflammatory and anti - neuralgic properties[79].

An experimental study in rats with induced non-bacterial prostatitis has shown that this combination of the abovementioned components (Eviprostat) significantly reduced levels of cytokines and malondialdehyde (oxidative stress marker)[80].

Pygeum contains numerous constituents, including phytosterols such as beta - sitosterols, which were thought to inhibit of the androgenic receptor (antiandrogenic) in a fashion similar with that of finasteride (by interfering with the binding sites for dihydrotestosterone). However, the fact that hormone mediated effects (such as sexual dysfunction and prostate gland size reduction) are rare in patients

receiving pygeum suggests a different mechanism of action[81, 82]. In fact, sitosterols exhibit a clear anti - inflammatory action by inhibiting the production of prostaglandins in the prostate. Pygeum contains also ferulic esters, which reduce levels of prolactin (a hormone that promotes testosterone uptake in the prostate gland) and cholesterol (which increase the binding sites for dihydrotestosterone). The extent of their impact is unknown. Actually the esters of ferulic acid act on the endocrine system: experimental studies showed docosanol to reduce levels of LH and testosterone while raised adrenal steroid secretion of both androgens and corticosteroids[83]. Stimulation of adrenal androgen secretion enhances anti - inflammatory effects and contribute to the restoring of the secretory activity of prostate epithelium[84,85]. Other pygeum components include pentacyclic triterpenes, which inhibit an enzyme involved in inflammation and help reduce edema and oleanic acid that also has anti - edematous effects[86]. In a laboratory study, pygeum extract demonstrated also a poorly investigated anti - proliferative effect on prostate cells derived from rats, which was in part mediated by inhibition of basic fibroblast growth factor[87]. Experimentally it has been shown that pygeum reduce the production of the metabolites of 5 - lipoxygenase (especially leukotrienes) and inhibits the production of fibroblasts (through repression of bFGF - basic fibroblast growth factor)[88]. An additional neurotropic effect is not to be excluded since pygeum administration in experimental animal models modified bladders' contractility by reducing the sensitivity to electrical stimuli, to phenylephrine, to adenosine triphosphate and carbachol as well[89, 90].

Most of the components of Paeoniflorin are monoterpene glycosides. Of these, paioniflorin is the major (>90%) component and it is responsible for the pharmacological effects both in vitro, and in vivo. It has anti - inflammatory effects involving the inhibition of acute and sub - acute inflammation by suppressing the increase of intracellular calcium ions concentrations and by inhibiting the production of PGE2, LTB4 and NO (mediators of inflammation). Moreover it acts on lymphocyte proliferation, differentiation of Th / Ts lymphocytes and the production of proinflammatory cytokines and IgM antibodies[91].

The ethanol extract of dried leaves of Gardenia contains a sufficient amount of genipin which has anti - inflammatory effects. This effect was found to be proportional to the concentration of genipin. However, the nature and the exact mechanisms of action are not well understood[92].

Leaves of Salvia contain saponins, resins, terpenes, tannins and flavonoids for which exhibits anti - inflammatory and antiseptic properties. Bamboo leaves have also anti - inflammatory and antioxidant properties which are probably associated to the presence of abundant silica. Houttuynia has antibacterial properties and fungus Poria Cocos has a diuretic effect therefore its role is probably auxiliary. No studies investigating the underlying mechanisms and their effects on prostate exist for these herbs.

Conclusions

Several clinicians and researchers have investigated the effectiveness of phytotherapeutics in the treatment of benign prostatic hypertrophy related lower urinary tract symptoms, however specific studies clearly focusing on nonbacterial prostatitis are very rare. Most of the published studies demonstrate a significant improvement in LUTS and CP/CPPS symptoms associated with a satisfactory safety profile. The exact mechanism of action remains unknown however they generally exhibit anti - inflammatory properties. Due to the heterogeneity of the products of this class of medicines and the methodological problems associated with the existing studies it is not easy to draw definitive conclusions about their role in CP/CPPS treatment.

Abreviations

Chronic nonbacterial prostatitis or chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS),
lower urinary tract symptoms (LUTS),
benign prostatic hyperplasia (BPH).

Περίληψη

Τα φυτοθεραπευτικά χρησιμοποιούνται εδώ και πολλά χρόνια ως συμπληρωματική θεραπεία στην καλοήθη υπερτροφία του προστάτη. Η ομοιότητα των συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού στη χρόνια προστατίτιδα με αυτά που προκαλούνται από την καλοήθη υπερτροφία του προστάτη και η παρατηρούμενη αποτελεσματικότητα των φυτοθεραπευτικών στη βελτίωση του πυελικού πόνου δικαιολογεί τη χρήση τους στη θεραπεία της χρόνιας μη βακτηριακής προστατίτιδας. Πολλοί κλινικοί γιατροί και ερευνητές έχουν διερευνήσει το ρόλο των φυτικών φαρμακευτικών προϊόντων κατά των συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, ωστόσο μια προσεκτική εξέταση των υφιστάμενων μελετών έδειξαν ότι οι εξειδικευμένες για τη μη βακτηριακή προστατίτιδα είναι περιορισμένες. Ακόμα και αν σε αυτές τις μελέτες ο στόχος, το υλικό και οι μέθοδοι ποικίλλουν οι περισσότερες υποστηρίζουν τη χρησιμότητά τους. Παρά τη γενική πεποίθηση ότι τα φυτοθεραπευτικά, έχουν διπλό μηχανισμό δράσης (ορμονικό και αντί-φλεγμονώδη) φαίνεται ότι εμφανίζουν μία μέτρια αντιφλεγμονώδη δράση της οποίας ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει πλήρως διερευνηθεί.

Λέξεις ευρετηριασμού

χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα, σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους, συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα, φαρμακοθεραπεία, φυτοθεραπευτικά

References

1. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A. Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A consensus guideline. *BJU Int.* 2015;116(4):509 - 25
2. Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Specific treatments for chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome Prog *Urol*. 2010;20(12):1066 - 71
3. Snow DC, Shoskes DA. Pharmacotherapy of prostatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(14):2319 - 30
4. Lopatkin NA, Apolikhin OI, Sivkov AV, Aliaev IuG, et al. Results of a multicenter trial of serenoa repens extract in patients with chronic abacterial prostatitis. *Urologiia*. 2007;(5):3 - 7
5. Giulianelli R, Pecoraro S, Sepe G, Leonardi R, et al. Multicentre study on the efficacy and tolerability of an extract of Serenoa repens in patients with chronic benign prostate conditions associated with inflammation. *Arch Ital Urol Androl.* 2012;84(2):94 - 8
6. Morgia G, Mucciardi G, Galì A, Madonia M, et al. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome category IIIA with Serenoa repens plus selenium and lycopene (Profluss) versus S. repens alone: an Italian randomized multicenter - controlled study. *Urol Int.* 2010;84(4):400 - 6
7. Morgia G, Mucciardi G, Madonia M, Castelli T, et al. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) with Serenoa repens plus selenio and licopene (Profluss): a randomized multicenter placebo - controlled study (2008 AUA Meeting). *J Urol.* 2008;179(4):32
8. Magri V, Marras E, Restelli A, Wagenlehner FM, et al. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTS phenotyped patients. *Exp Ther Med.* 2015;9(3):658 - 666
9. Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A prospective, 1 - year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2004;171(1):284 - 8
10. Bertaccini A, Giampaoli M, Cividini R. et al. Observational database serenoa repens (DOSSER): overview, analysis and results. A multicentric SIUrO (Italian Society of Oncological Urology) project. *Arch Ital Urol Androl.* 2012;84(3):117 - 22
11. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2008;179(6):2119 - 2125
12. Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N. Engl J Med.* 2006;354(6):557 - 566
13. Barry MJ, Meleth S, Lee JY, Kreder KJ, et al. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: A randomized trial. *JAMA*. 2011;306(12):1344 - 51
14. Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, et al. Long - term efficacy of Serenoa repens treatment in patients with mild and moderate symp-

tomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Int.* 2011;86(3):284 - 9
15. Reissigl A, Djavan B, Pointner J. Prospective placebo - controlled multicenter trial on safety and efficacy of phytotherapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2004;171:61.Abstract 233
16. Debruyne F, Koch G, Boyle P. et al. (Groupe d'étude PERMAL). Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha - blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1 - year randomized international study. *Prog Urol.* 2002;12(3):384 - 92
17. Pavone C, Abbadessa D, Tarantino ML, et al. Associating Serenoa repens, Urtica dioica and Pinus pinaster. Safety and efficacy in the treatment of lower urinary tract symptoms. Prospective study on 320 patients. *Urologia*. 2010;77(1):43 - 51
18. 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;93(6):751 - 756
19. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD001423
20. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD001423
21. Squadrito F, Morgia G. The association of Serenoa repens, Lycopene and Selenium is superior to Serenoa repens alone in reducing benign prostatic hyperplasia. *Urologia* 2011;78(4):297 - 9
22. Barlet A, Albrecht J, Aubert A, et al. Efficacy of Pygeum africanum extract in the medical therapy of urination disorders due to benign prostatic hyperplasia: Evaluation of objective and subjective parameters. A placebo controlled double - blind multicenter study. *Wien Klin Wochenschr* 1990;102:667 - 673
23. Chatelain C, Autet W, Brackman F. Comparison of once and twice daily dosage forms of Pygeum africanum extract in patients with benign prostatic hyperplasia: A randomized, double - blind study, with long - term open label extension. *Urology* 1999;54:473 - 478
24. Ishani A, MacDonald R, Nelson D, et al. Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: A systematic review and quantitative meta - analysis. *Am J Med* 2000;109:654 - 664
25. Breza J, Dzurny O, Borowka A, Hanus T, et al. Efficacy and acceptability of tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): A multicentre trial in central Europe. *Curr Med Res Opin.* 1998;14(3):127 - 39
26. Carani C, Salvioli V, Scuteri A, et al. Urological and sexual evaluation of treatment of benign prostatic disease using Pygeum africanum at high doses. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1991;63:341 - 345
27. Evans DT, Jaleel H, Keefe A. Retrospective review of clinical practice in chronic pelvic pain syndrome i.e. category III chronic prostatitis at two hospital sites over five years 2000 - 2005 (an audit). *Int J STD AIDS* 2007;18(4):276 - 80
28. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A prospective study using UPOINT. *Urology* 2010;75(6):1249 - 53
29. Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double - blind, placebo - controlled trial. *Urology* 1999;54:960 - 963
30. Buck AC, Cox R, Rees RW, et al. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. A double - blind, placebo - controlled study. *Br J Urol*. 1990;66:398 - 404
31. Hayashi J, Mitsui H, Yamakawa G, et al. Clinical evaluation of Cernilton in benign prostatic hypertrophy. *Hinyokika Kiyo*. 1986;32(1):135 - 41
32. Yasumoto R, Kawanishi H, Tsujino T, et al. Clinical evaluation of long - term treatment using cernitin pollen extract in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther.* 1995;17(1):82 - 7
33. Becker H, Ebeling L. Konservative therapie der benignen prostata - hyperplasie (BPH) mit Cernilton®N: Ergebnisse einer plazebokontrollierten doppleblindstudie. *Urologe* B. 1988;28:301 - 6
34. Maekawa M, Kishimoto T, Yasumoto R, et al. Clinical evaluation of Cernilton on benign prostatic hypertrophy: A multiple center double - blind study with Paraprost. *Hinyokika Kiyo.* 1990;36(4):495 - 516
35. Dutkiewicz S. Usefulness of Cernilton in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol.* 1996;28(1):49 - 53
36. MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ. A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2000;85(7):836 - 41
37. Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L, Buck AC. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br J Urol.* 1993;71:433 - 438
38. Buck AC, Rees RW, Ebeling L. Treatment of chronic prostatitis and prostatodynia with pollen extract. *Br J Urol.* 1989;64:496 - 499
39. Wagenlehner F, Schneider H, Ludwig M, et al. A Pollen Extract (Cernilton) in Patients with Inflammatory Chronic Prostatitis - Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Multicentre, Randomised, Prospective, Double - Blind, Placebo - Controlled Phase 3 Study. *Eur Urol*. 2009;56(3):544
40. Qian X, Kong X, Qian Y, et al. Therapeutic efficacy of Cernilton in benign prostatic hyperplasia patients with histological prostati-

tis after transurethral resection of the prostate. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11268 - 75

41. Jodai A, Maruta N, Shimomae E, et al. A long - term therapeutic experience with Cernilton in chronic prostatitis. *Hinyokika Kiyo* 1988;34(3):561 - 8
42. Suzuki T, Kurokawa K, Mashimo T, et al. Clinical effect of Cernilton in chronic prostatitis. *Hinyokika Kiyo* 1992;38(4):489 - 94
43. Xu J, Qian WQ, Song JD. A comparative study on different doses of cernilton for preventing the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008;14(6):533 - 7
44. Apolikhin OI, Aliaev IuG, Sivkov AV, et al. A comparative clinical randomized trial of cernilton efficacy and safety in patients with chronic abacterial prostatitis. *Urologiia*. 2010;(1):29 - 34
45. Cornara L, La Rocca A, Marsili S, Mariotti MG. Traditional uses of plants in the Eastern Riviera (Liguria, Italy). *J. Ethnopharmacol.* 2009;125:16 - 30
46. Tamaki M, Nakashima M, Nishiyama R, et al. Assessment of clinical usefulness of Eviprostat for benign prostatic hyperplasia - comparison of Eviprostat tablet with a formulation containing two - times more active ingredients. *Hinyokika Kiyo* 2008;54(6):435 - 45
47. Iwamura H, Koie T, Soma O, et al. Eviprostat has an identical effect compared to pollen extract (Cernilton) in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized, prospective study. *BMC Urol.* 2015;15(1):120
48. Vogl S, Picker P, Mihaly - Bison J, et al. Ethnopharmacological in vitro studies on Austria's folk medicine - An unexplored lore in vitro anti - inflammatory activities of 71 Austrian traditional herbal drugs. *J Ethnopharmacol*. 2013;149(3):750 - 71
49. Steenkamp V, Gouws MC, Gulumian M, et al. Studies on antibacterial, anti - inflammatory and antioxidant activity of herbal remedies used in the treatment of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *J Ethnopharmacol.* 2006;103(1):71 - 5
50. Li JP, Chong T, Chen HW, et al. Qianlieping capsule plus alpha - blocker for chronic non - bacterial prostatitis: analysis of 220 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2012;18(9):856 - 8
51. Shang XJ, Geng Q, Duan JM et al. Efficacy and safety of Longjintonglin Capsule for the treatment of type III prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2014;20(12):1109 - 12
52. Yang J, Te AE. Saw palmetto and finasteride in the treatment of category - III prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep.* 2005;6(4):290 - 5
53. Hill B, Kyprianou N. Effect of permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action. *Prostate* 2004;61(1):73 - 80
54. Marks LS, Hess DL, Dorey FJ, et al. Tissue effects of saw palmetto and finasteride: Use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens. *Urology* 2001;57(5):999 - 1005
55. 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(2):259 - 64
56. Wadsworth T, Carroll J, Mallinson R. et al. Saw Palmetto extract suppresses Insulin - Like Growth Factor - I signaling and induces stress - activated protein kinase/c - Jun N - terminal kinase phosphorylation in human prostate epithelial cells. *Endocrinology* 2004;145(7):3205 - 3214
57. Bonvissuto G, Minutoli L, Morgia G, et al. Effect of Serenoa repens, lycopene, and selenium on proinflammatory phenotype activation: An in vitro and in vivo comparison study. *Urology* 2011;77(1):248.e9 - 16
58. Altavilla D, Bitto A, Polito F, et al. The combination of Serenoa repens, selenium and lycopene is more effective than serenoa repens alone to prevent hormone dependent prostatic growth. *J Urol.* 2011;186(4):1524 - 9
59. Mitropoulos D, Kyroudi A, Zervas A, et al. In vivo effect of the lipido - sterolic extract of Serenoa repens (Permixon) on mast cell accumulation and glandular epithelium trophism in the rat prostate. *World J Urol.* 2002;19(6):457 - 61
60. Suardi N, Gandaglia G, Nini A, et al. Effects of Difaprost® on voiding dysfunction, histology and inflammation markers in patients with benign prostatic hyperplasia who are candidates for surgical treatment. *Minerva Urol Nefrol.* 2014;66(2):119 - 25
61. Comalada M, Camuesco D, Sierra S, et al. In vivo quercitrin anti - inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down - regulation of the NF - kappaB pathway. *Eur J Immunol.* 2005;35(2):584 - 92
62. Shoskes DA, Nickel JC. Quercetin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am*. 2011;38(3):279 - 84
63. Williams RJ, Spencer JP, Rice - Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radical Biology & Medicine* 2004;36(7):838 - 49
64. Barnes S, Prasain J, D'Alessandro T, et al. The metabolism and analysis of isoflavones and other dietary polyphenols in foods and biological systems. *Food & Function* 2011;2(5):235 - 44
65. Duclos A, Shoskes D. "Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome" in: Potts J, Ed., Genitourinary Pain and Inflammation: Diagnosis and Management. *Springel*, 2008, pp. 175 - 199
66. Askari G, Ghiasvand R, Feizi A, Mustafa S, et al. The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflamma-

tion and oxidative stress. *J Res Med Sci.* 2012;17(7): 637 - 641
67. Prossnitz ER, Barton M. Estrogen biology: New insights into GPER function and clinical opportunities. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014;389(1 - 2):71 - 83
68. Chen HJ, Wang ZP, Chen YR, et al. Effects of pollen extract EA - 10, P5 on chronic prostatitis or infertility with chronic prostatitis. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(11):1035 - 9
69. Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen - extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *Prostate*. 2001;49(2):122 - 31
70. Asakawa K, Nandachi N, Satoh S, et al. Effects of cernitin pollen - extract (Cernilton) on inflammatory cytokines in sex - hormone - induced nonbacterial prostatitis rats. *Hinyokika Kiyo.* 2001;47(7):459 - 65
71. Shoskes DA, Albakri Q, Thomas K, Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Association with diagnosis and treatment response. *J Urol.* 2002;168(1):331 - 5
72. D'Agostino M, Dini A, Pizza C, et al. Sterols from Equisetum arvense. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1984;60:2241 - 2245
73. Yamane H, Watanabe M, Satoh Y, et al. Identification of cytokinins in two species of pteridophyte sporophytes. *Plant Cell Physiol.* 1983;24:1027
74. Barbarin V, Nihoul A, Misson P, et al. The role of pro - and anti - inflammatory responses in silica - induced lung fibrosis. *Respir Res*. 2005;6:112
75. Kusaka T, Nakayama M, Nakamura K, et al. Effect of silica particle size on macrophage inflammatory responses. *PLoS One.* 2014;9(3):e92634
76. Khayyal MT, El - Ghazaly MA, Abdallah DM, et al. Mechanisms involved in the anti - inflammatory effect of a standardized willow bark extract. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(11):677 - 87
77. Steinmann J, Buer J, Pietschmann T, Steinmann E. Anti - infective properties of epigallocatechin - 3 - gallate (EGCG), a component of green tea. *Br J Pharmacol.* 2013; 168(5):1059 - 1073
78. Vaughan, John Griffith; Patricia Ann Judd; David Bellamy (2003). *The Oxford Book of Health Foods.* Oxford University Press. p. 127.
79. Mahran GH, Saber AH, el - Alfy T. Spectrophotometric determination of protoanemonin, anemonin and ranunculin in Ranunculus sceleratus *L. Planta Med.* 1968;16(3):323 - 8
80. Oka M, Ueda M, Oyama T, et al. Effect of the phytotherapeutic agent Eviprostat on 17 beta - estradiol - induced nonbacterial inflammation in the rat prostate. *Prostate* 2009;69(13):1404 - 10
81. Breza J, Dzurny O, Borowka A, et al. Efficacy and acceptability of Tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe. *Curr Med Res Opin.* 1998;14:127 - 139
82. Andro MC, Riffaud JP. Pygeum africanum extract for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review of 25 years of published experience. *Curr Ther Res* 1995;56:796 - 817
83. Odell WD, Parker LN. Control of adrenal androgen production. *Endocr Res.* 1984 - 1985;10(3 - 4):617 - 30
84. Robinette CL. Sex - hormone induced inflammation and fibromuscular proliferation in the rat lateral prostate. *Prostate* 1988;12:271 - 286
85. Luchetta G, Weill A, Becker N, et al. Reactivation of the secretion from the prostatic gland in cases of reduced fertility. Biological study of the seminal fluid modifications. *Urol Int* 1984;39:222 - 224
86. Simons AJ, Dawson IK, Dugunba B, Tchoundjeu Z. Passing problems: Prostate and prunus. *Herbal Gram.* 1998;43:49 - 53
87. Yablonsky F, Nicolas V, Riffaud JP, Bellamy F. Antiproliferative effect of Pygeum africanum extract on rat prostatic fibroblasts. *J Urol.* 1997 Jun;157(6):2381 - 7
88. Paubert - Braquet M, Cave A, Hocquemiller R, et al. Effect of Pygeum africanum extract on A23187 - stimulated production of lipoxygenase metabolites from human polymorphonuclear cells. *J Lipid Mediat Cell Signal.* 1994;9:285 - 290
89. Gomes CM, Disanto ME, Horan P, et al. Improved contractility of obstructed bladders after Tadenan treatment is associated with reversal of altered myosin isoform expression. *J Urol* 2000;163:2008 - 2013
90. Levin RM, Das AK, Haugaard N, et al. Beneficial effects of Tadenan therapy after two weeks of partial obstruction in the rabbit. *Neurourol Urodyn* 1997;16:583 - 599
91. Wang QT, Zhang LL, Wu HX, Wei W. The expression change of β - arrestins in fibroblast - like synoviocytes from rats with collagen - induced arthritis and the effect of total glucosides of paeony. *J Ethnopharmacol.* 2011;133(2):511 - 6
92. Koo HJ, Lim KH, Jung HJ, Park EH. Anti - inflammatory evaluation of gardenia extract, geniposide and genipin. *J Ethnopharmacol.* 2006;103(3);496 - 500

REVIEW

Current controversies about PSA screening: Similarities and differences between the European Association of Urology (EAU) and the American Urological Association (AUA) Guidelines

Stefanos Adamis, Andreas Karagiannis, Ioannis Varkarakis, Aristides Karagiannis, Charalambos Deliveliotis
2nd Department of Urology, University of Athens, Medical School, Sismanoglion Hospital, Athens, Greece

Abstract

During the last 2 decades screening with PSA has allowed detection of PCa at earlier stages, improving patient survival and the chances of cure with definitive local therapy. Thus, PSA screening has been widely used with the intention to decrease mortality and increase health-related quality of life. However, the true benefit of screening for PCa remains uncertain, as there is a substantial risk of overdiagnosis and overtreatment, when it is used with inappropriate frequency. Therefore, screening for PCa has generated considerable debate within the medical and broader community, as demonstrated by the varying recommendations made by medical organizations, such as the EAU and the AUA. In this paper, similarities and differences between the EAU and AUA guidelines are presented, and their scientific background is discussed. Despite the debate, both societies agree, that the PSA test does not have the required characteristics to be used as a widespread screening tool for PCa. Indication for PSA screening, therefore, should be individualized and screening should be offered to well-informed men, who should be aware of the benefits and harms of PSA screening.

Key words
prostate cancer; PSA; PSA screening; AUA and EAU Guidelines

Citation
Adamis St, Karagiannis A, Varkarakis I, Karagiannis A, Deliveliotis Ch. Current controversies about PSA screening: Similarities and differences between the European Association of Urology (EAU) and the American Urological Association (AUA) Guidelines. *Hellenic Urology* 2016, 28 (2): 44-50

Introduction

Prostate cancer (PCa) is considered one of the most important medical issues regarding the male population. The global incidence of PCa has been estimated at 500.000 new cases each year. Between 230.000 to 240.000 men are diagnosed annually with PCa in both Europe and the US[1]. In Europe, it is the most common solid neoplasm, with an incidence rate of 214 cases per

Corresponding author:
Stefanos Adamis MD, PhD, FEBU, Dimitras Str. 5, 15236 P. Penteli, Athens Greece, Tel: +306945330538, Fax: +302108044703, E-mail: stadamis@med.uoa.gr

1000 men, outnumbering lung and colorectal cancer and currently it is the second most common cause of cancer death in men[2]. For most men PCa is slow growing and does not result in clinical signs or symptoms during their lifetime. However, in some men PCa progresses and is a leading cause of cancer morbidity and mortality.

During the last 2 decades screening with PSA has allowed detection of PCa at earlier stages, improving patient survival and the chances of cure with definitive local therapy. In the National Prostate Cancer Detection Project Study[3] involving serial screening with PSA, digital rectal examination and transrectal ultrasonography the rate of clinically advanced disease was reduced to less than <9% of all newly diagnosed cancers over a 10 - year period, compared with 41% in a survey of 1982[4]. Thus, PSA screening has been widely used with the intention to decrease mortality and increase health - related quality of life, however the true benefit of screening for PCa remains uncertain[5].

It is well known that initial diagnosis of PCa is based on PSA values, digital rectal examination (DRE) and transrectal ultrasound. Use of the DRE as a screening tool is limited due to poor reliability, sensitivity, and the inability to palpate the entire prostate gland, especially for small tumors that have not reached the prostatic capsule. On the other hand, PSA test produces high false - negative and false - positive results depending on thresholds used to define abnormality, and may detect prostate cancers that are unlikely to cause health problems in the future, even if left untreated, a phenomenon known in the literature as overdiagnosis[6]. Moreover, recent data suggested that the PSA test does not attain the likelihood ratios for a screening test, regardless of what threshold value for the PSA is assigned[7].

Currently there is no consensus regarding the value and importance of PSA screening in daily practice, and this might explain the fact, that two of the biggest urological associations, namely the European Association of Urology (EAU) and the American Urological Association (AUA) in their guidelines have different approaches, and therefore different recommendations for the early detection of PCa.

The AUA Guidelines

The AUA guidelines do not make a distinction between early detection and screening for PCa; both imply detection of disease at an early, presymptomatic stage when an individual would have no reason to seek medical care[8]. In the US, early detection is driven by PSA - based screening followed by prostate biopsy for diagnostic confirmation. Therefore the AUA guidelines focus only on the efficacy of PSA screening with the specific intent to reduce prostate cancer mortality and not secondary tests often used after screening to determine the need for a prostate biopsy or a repeat prostate biopsy. In brief the AUA guideline[9]:

1. Does not recommend PSA screening in men under 40 years of age (Grade of recommendation C)
2. Does not recommend PSA screening in men between ages 40 to 54 years at average risk (Grade of recommendation C)
3. Does recommend a shared decision - making for men ages 55 to 69 years (Grade of recommendation B)
4. Does recommend a screening interval of ≥ 2 years, which may be preferred over annual screening in those men who have participated in shared decision - making and decided on screening. Additionally, intervals for rescreening can be individualized by a baseline PSA level. (Grade of recommendation C).
5. Does not recommend PSA screening in men age ≥ 70 years or in men with a life expectancy of < 10 to 15 years (Grade of recommendation C).

The EAU Guidelines

Based on the current evidence in the literature the EAU has a different recommendation for the early detection of PCa. The updated EAU guidelines do not recommend widespread mass screening for PCa and early detection in well - informed men is strongly recommended. A baseline PSA determination at age 40 to 45 years has been suggested upon which the subsequent screening interval may then be based. Furthermore, the EAU guidelines do not use a specific chronological age as a threshold for screening, but screening in men with a life expectancy > 10 years is recommended independent on chronological age. More specifically, the EAU has come to following statements[10]:

1. Early detection of PCa reduces prostate cancer - related mortality.

2. Early detection of PCa reduces the risk of being diagnosed and developing advanced and metastatic prostate cancer.
3. A baseline serum PSA level should be obtained at 40 - 45 years of age.
4. Intervals for early detection of PCa should be adapted to the baseline PSA serum concentration.
5. PSA screening should be offered to men with a life expectancy of > 10 years.
6. In the future, multivariable clinical risk - prediction tools need to be integrated into the decision making process.

Scientific background

Population based recommendations for cancer screening should ideally be based on high quality evidence derived from systematic reviews of randomized controlled trials (RCT) that document a positive impact of screening on outcomes that are the most important to patients[11]. Currently five prospective RCT's on PCa screening are available, and these include a total of 341.342 participants. All involved PSA testing, with or without DRE, though the interval and threshold for further evaluation varied across trials. The age of participants ranged from 45 to 80 years and duration of follow - up from 7 to 20 years[12]. These five RCT's are:

- European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)
- Norrkoping
- Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)
- Quebec and
- Göteborg

The most important data provided from these RCT's was related to prostate cancer specific mortality. Additional reported outcomes included PCa diagnosis, all - cause mortality, stage at diagnosis, and treatment follow - up. The ERSPC and PLCO studies provided data on number of biopsies performed and harms associated with screening (e.g. biopsy - associated complications such as infection or bleeding). Besides these five RCT's there is a significant number of systematic reviews and meta - analyses in the literature, which are providing evaluation and interpretation of the data[12 - 14]. More specifically the most important conclusions that have been made until nowadays are:

Prostate cancer specific mortality

Most of the RCT's showed that PCa screening did not result in a statistically significant reduction in PCa specific mortality between men randomized to screening or control. Meta - analysis of these 5 RCT's showed that the Relative Risk (RR) was 0.95 (95% CI 0.85 - 1.07). However, the ERSPC study reported a 21% significant benefit for screening in PCa specific mortality in a pre - specified group of men aged 55 to 69 years (RR 0.80, 95% CI 0.65 - 0.98)[15]. Moreover, the ERSPC study concluded, that the benefit of screening becomes more evident as follow - up increases, with a RR reduction of 38% in men with a follow - up of 10 - 11 years. This conclusion was also confirmed by the Göteborg study[16], according to which most of the benefit from screening occurs after 10 years of follow - up.

All cause mortality

PCa screening did not result in a statistically significant reduction in all cause mortality. Meta - analysis of four studies investigating all cause mortality did not determine any significant differences between men randomized to screen or control (RR 1.00, 95% CI, 0.96 - 1.03)[12].

Prostate cancer diagnosis

PCa screening increased the number of men diagnosed with PCa. A meta - analysis of four of the five RCT's (ERSPC, PLCO, Norrcoping, Göteborg), which investigated PCa diagnosis across both screening and control groups, indicates that screening is associated with a 35% increase in the number of men diagnosed with prostate cancer. (RR 1.30, 95% CI, 1.02 - 1.65)[17]. Localized PCa was more commonly diagnosed in men randomized to screening, whilst the proportion of men diagnosed with advanced PCa was significantly lower in the screening group compared to the men serving as controls (RR 0.80, 95% CI, 0.73 - 0.87).

Harms of screening

Generally, PCa screening resulted in a range of harms that can be considered minor to major in severity and transient in duration. Common minor harms from screening include bleeding, bruising and short - term anxiety. Common major harms include overtreatment and overdiagnosis, false - positive results for the PSA test, as well as medical complications, such as infection,

blood loss requiring transfusion, pneumonia, erectile dysfunction, and incontinence. The RCT's failed to report complications rates in the screening and control group, so data could not be quantitatively pooled. The ERSPC trial did not include updates on the adverse events it reported in 2002[18]. The PLCO trial reported that DRE led to bleeding or pain at a rate of 0.3 per 10.000 screenings and the PSA test included 3 episodes of fainting per 10.000 screenings[19]. Complications, such as infections, bleeding and urinary difficulties, occurred in 68 per 10.000 diagnostic evaluations. No other studies reported data in either a qualitative or quantitative format.

Nevertheless, the main harm of screening is overdiagnosis, that results in unnecessary treatment and harms, which are frequent, often persist and are at least moderate in severity. The ERSPC trial reported that the overdiagnosis rate was estimated to be up to 50%[15]. In the same trial the false - positive rate for men who had an elevated PSA value (different PSA thresholds were used to define elevated, but typically was defined as > 3.0 ng/mL) and subsequently underwent a biopsy was 75.9%. Therefore, the known harms associated with screening suggest that any small mortality benefit of screening at 10 years would be challenged by the occurrence of these harms that occur early and may persist[13].

Nevertheless, these five RCT's differed considerably in their design, screening methodologies, frequencies, thresholds and analysis thus limiting the value of strict reliance on pool estimates[17]. For example, all but one study included measurement of PSA as a screening test in all participants; the Norrkoping study initially used only DRE but then used a combination of PSA and DRE. Three of the five studies did not consistently used DRE in all participants; in the ERSPC trial the screening method differed by participating country and was mostly based on PSA. In the Göteborg study screening was based on PSA testing alone, and participants underwent a DRE only if the test result was abnormal. Four of the five studies provided information on all cause mortality, all studies on deaths from PCa and on diagnosis of PCa. Length of follow - up ranged from about 4 to 15 years. All but the Quebec and the Göteborg study provided information on cancer stage at diagnosis. The ERSPC trial and, to a limited extend, the Göteborg trial allowed subgroup analyses for death from PCa based on age groups, but only the Göteborg study provided age specific information for all cause mortality. Furthermore, all of these RCT's have been criticized for being too small, methodologic problems, or for being inconclusive because of a high rate of contamination[20 - 21].

On the other hand the evidence that the guideline panels of both the EAU and AUA were based on may be the same, the weighting of the evidence and the perspectives of each panel can be very different (eg public health vs individual perspectives) leading to different interpretations of evidence and policy implications. Thus the AUA guideline panel interpreted the evidence from the perspective of the individual with emphasis on the information, both benefits and harms, which an asymptomatic man would need to make an informed decision about PCa screening[9].

The EAU guideline panel relied on different strategy, which was based on the most important results of the two positive RCT's: namely the ERSPC and the Göteborg. Thus, besides the significant reduction in PCa mortality in men aged 55 - 69 years, which was demonstrated only in the ERSPC study, it was also demonstrated (1) that a diagnosis of PCa was significantly greater in the screening group, (2) that localized PCa was more commonly diagnosed in the screening group, (3) that the proportion of men with locally advanced PCa, or aggressive Gleason score 8 - 10 PCa was significantly lower in the screening group, (4) that the benefit of screening becomes more evident as follow - up increases[10].

Similarities and differences between EAU and AUA Guidelines

The most basic principle on which both the EAU and the AUA guidelines rely is that any benefits from PCa screening must be balanced against any harms. Both urologic societies agree that at present, widespread mass screening for PCa is not appropriate, as the PSA test does not have the required characteristics to be used as a widespread screening tool, since there is not sufficient evidence that is needed to establish recognized threshold values for a "negative" and "positive" test results[6].

However there are also important differences be-

tween both guidelines regarding the PSA screening. Thus, the AUA guideline panel does not recommend routine screening in men between 40 to 54 years of age, and for men ages 55 to 69 years the panel recommends shared decision - making after weighting the benefits and harms from screening. On the other hand the EAU guideline panel concludes that a baseline PSA level should be obtained at 40 - 45 years of age, according to which, PSA screening should then be individualized. This EAU recommendation is based on the results of several studies, which have indicated that a baseline PSA level above the median PSA for age group might be a better indicator of PCa development than other clinical risk factors, such as race, family history, or suspicious DRE[22,23].

Regarding the screening interval, the AUA guideline panel recommends a routine screening interval of two years or more, and this interval may be preferred over annual screening, in those men who have participated in shared decision making and decided on screening, so that the majority of the benefits can be preserved and harms, overdiagnosis, and false positive results reduced. For the EAU guideline panel, screening intervals should be adapted to the baseline PSA level. More specifically, screening intervals should be 2 - 4 years for men with PSA level > 1.0 mg/dL at 45 - 59 years of age, whereas it could be up to 8 years in men with PSA level below this threshold value, indicating that shorter intervals are preferable to avoid the risk of missing significant cancers, but, on the other hand, longer intervals might be preferable to reduce the substantial risk of overdiagnosis and reduce costs associated with frequent screening[24].

Another significant difference between the EAU and AUA guidelines on PCa screening regards the age limit, beyond which routine PSA screening should be discontinued. The AUA panel does not recommend routine PSA screening in men age 70 years or more, or any man with less than a 10 - 15 year life expectancy. The panel believes, that although a group of men over 70 years of age can have a life expectancy >10 - 15 years, or may are in excellent health condition, and may benefit from PSA screening, however the evidence to support the magnitude of benefit in this age group is very limited. Moreover, there is strong evidence, that the ratio of harm to benefit increases with age, and that the likelihood of overdiagnosis is extremely high, particularly among men with low - risk disease[9].

Unlike the AUA approach, the EAU guideline panel suggests, that PSA screening should be offered to men with a life expectancy > 10 years, independent on chronological age. This recommendation is based on the results of several studies, which demonstrate, that local progression and death from PCa can develop even in elderly men with organ - confined disease at the time of diagnosis, so early detection and active treatment seems to be justified in men with a long life expectancy independent on chronological age[25 - 26]. Moreover, the independent impact on age on PCa - specific survival has not been well established. Recent studies have shown that with careful patient selection, older men up to age of 75 years with Gleason score 5 - 7 PCa and up to age 80 years with Gleason score 8 - 10 PCa who undergo radical prostatectomy or radiotherapy have gains in life expectancy comparable with those of younger men[27,28]. Furthermore, there is data indicating, that not age by itself but rather comorbidities are the major factor that should be considered when discussing screening or treatment of PCa[29]. Thus, depending on age and comorbidity, men without comorbidities and with organ - confined Gleason score 5 - 7 PCa have 2 - 4% probability of dying from the disease within 5 years after diagnosis, whereas the risk increases to 12 - 48% in men with significant comorbidities but the same age. Therefore, for the EAU guideline panel, it seems necessary to consider patient age and comorbidities with the use of validated tools such as the Charlson Comorbidity Index (CCI), which has been validated in men with PCa, to assess life expectancy[30].

Conclusion

PSA screening results in a significant reduction in PCa related mortality, diagnosis, and development of advanced and metastatic PCa, but there is a substantial risk of overdiagnosis and overtreatment, when it is used with inappropriate frequency. Therefore, screening for PCa has generated considerable debate within the medical and broader community, as demonstrated by the varying recommendations made by medical organizations, such as the EAU and the AUA, and governed by national policies. Despite the debate, most of experts agree, that the PSA test does not have the required

characteristics to be used as a widespread screening tool for PCa. Indication for PSA screening, therefore, should be individualized and screening should be offered to well - informed men, who should be aware of the benefits and harms of PSA screening. Furthermore, as PSA may be prostate specific, it is however not specific to PCa; therefore, continued research into alternative prostate - specific markers is required.

Περίληψη

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών ο μαζικός έλεγχος του PSA έχει συμβάλει στην πρώιμη διάγνωση του προστατικού καρκίνου και ακολούθως στην αύξηση των πιθανοτήτων ίασης μετά από τοπική θεραπεία. Έτσι ο προσυμπτωματικός έλεγχος του PSA έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως τα τελευταία χρόνια, με σκοπό την ανίχνευση του προστατικού καρκίνου σε πρώιμο στάδιο, έτσι ώστε η αντιμετώπισή του να είναι εφικτή με στόχο την ίαση και συνεπώς τη μείωση θνητότητας και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Ωστόσο τα πραγματικά οφέλη του προσυμπτωματικού αυτού ελέγχου παραμένουν αδιευκρίνιστα, καθώς υπάρχει σημαντικός κίνδυνος υπερδιάγνωσης και υπερθεραπείας, όταν ένας τέτοιος έλεγχος διενεργείται σε μη ενδεδειγμένες συχνότητες. Ως εκ τούτου, γύρω από το θέμα του προσυμπτωματικού ελέγχου του PSA, έχουν δημιουργηθεί σημαντικές αντιπαραθέσεις, όχι μόνο σε ιατρικό, αλλά και σε κοινωνικό επίπεδο, γεγονός που αντικατοπτρίζεται από τις διαφορετικές συστάσεις που εκδίδονται από μεγάλες ιατρικές εταιρίες, όπως είναι η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρία (EAU) και η Αμερικανική Ουρολογική Εταιρία (AUA). Στην παρούσα εργασία παρατίθενται οι ομοιότητες και οι διαφορές που υπάρχουν στις κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν εκδώσει οι δύο αυτές εταιρίες σχετικά με το προσυμπτωματικό έλεγχο για τον προστατικό καρκίνο, καθώς γίνεται συζήτηση σχετικά με το επιστημονικό υπόβαθρο, πάνω στο οποίο βασίζονται. Παρά τις όποιες αντιπαραθέσεις και οι δύο εταιρίες συμφωνούν στο ότι, η εξέταση του PSA δεν διαθέτει τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά, ώστε να μπορεί να χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο για μαζικούς προσυμπτωματικούς ελέγχους. Ως εκ τούτου η ένδειξη για τη διενέργεια ελέγχου του PSA, θα πρέπει να εξατομικεύεται, ο έλεγχος δε θα πρέπει να γίνεται σε καλά πληροφορημένους άνδρες, οι οποίοι θα είναι ενήμεροι για τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν.

Λέξεις ευρετηριασμού

καρκίνος προστάτου, PSA, προσυμπτωματικός έλεγχος, κατευθυντήριες οδηγίες AUA και EAU

References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al.: Cancer statistics. 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106 - 30
2. Boyle P, Ferlay J.: Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3): 481 - 8
3. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, et al.: Observation on the early detection of prostate cancer from the American Cancer Society - National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1997; 80: 1814 - 17
4. Farkas A, Schneider D, Perrotti M, et al.: National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1984: evidence for the effectiveness of prostate specific antigen screening. *Urology* 1986; 52: 444 - 9
5. Ilic D, O'Connor D, Green S, et al.: Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD 004720
6. Gambert SR: Screening for prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2001; 33: 249 - 57
7. Holmstrom B, Johansson M, Bergh A, et al.: Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: Longitudinal study. *BMJ* 2009; 339 - 353
8. Gordis L: Epidemiologic approach to evaluating screening programs. *Epidemiology* 4th ed. 2009
9. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al.: Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *J Urol* 2013; 190: 419 - 26
10. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W: Early detection of

prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 2013; 64: 347 - 54
11. Sox HC, Greenfield S: Comparative effectiveness research: a report from the institute of medicine. *Ann Intern Med* 2009; 151: 203 - 5
12. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al.: Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD 004720
13. Ilic D, O' Conor D, Green S, et al.: Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2011; 107: 882 - 91
14. Ilic D, O' Conor D, Green S, et al.: Screening for prostate cancer: A Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 279 - 85
15. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.: Screening for prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320 - 8
16. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al.: Mortality results from the Goteburg randomized population - based prostate cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 725 - 32
17. Djulbegovic M, Beyth R, Neuberger M, et al.: Screening for prostate cancer: systematic review and meta - analysis of randomized controlled trilas. *BMJ* 2010; 341: 1 - 9
18. Makinen T, Auvinen A, Hakama M, et al.: Acceptability and complications of prostate biopsy in population - based PSA screening versus routine clinical practice: a prospective controlled study. *Urology* 2002; 60: 846 - 50
19. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al.: PLCO project team. Mortality results from a randomized population - based prostate cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310 - 19
20. Labrie F, Candas B, Cusan L, et al.: Screening decreases prostate cancer mortality: 11 year follow up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004; 59: 311 - 8
21. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al.: EAU Guidelines on prostate cancer: Part 1: Screening, diagnosis and local treatment with curative intent - Update 2013. *Eur Urol* 2014; 65: 124 - 137
22. Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, et al.: Baseline prostate specific antigen compared with median prostate specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology* 2006; 67: 316 - 20
23. Fang J, Metter EJ, Landis P, et al.: Low levels of prostate specific antigen predict long term risk of prostate cancer: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Urology* 2001; 58: 411 - 16
24. Van Loewen PJ, Roobol MJ, Kranse R, et al.: Towards an optimal interval for prostate cancer screening. *Eur Urol* 2012; 61: 171 - 6
25. Bergdahl A, Holmberg E, Moss S, et al.: Incidence of prostate cancer after termination of screening in a population - based randomized screening trial. *Eur Urol* 2013; 64:703 - 9
26. Popiolek M, Rider JR, Andren O, et al.: Natural history of early, localized prostate cancer: A final report from three decades of follow up. *Eur Urol* 2013; 63: 428 - 35
27. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR: Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011; 29(2): 235 - 41
28. Richstone L, Blanco FJ, Shah HH, et al.: Radical prostatectomy in men aged > or = 70 years: Effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int* 2008; 101: 541 - 6
29. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al.: Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1035 - 41
30. Klabunde CN, Potosky AL, Legler JM, et al.: Development of a comorbidity index using physician claims data. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1258 - 67

ORIGINAL ARTICLE

Genetic aspects of azoospermia and severe oligozoospermia in Greek infertile men

Evgeni Evangelini[1], Georgios Lymberopoulos[1], Charalambos Asvestis[2]
[1]Seminology Laboratory G. Lymberopoulos, Athens Greece
[2]Athenian Group for the study of Andrological Diseases, Athens Greece

Abstract

The study was conducted to investigate the genetic aspects of severely infertile Greek men, presenting azoospermia and severe oligozoospermia, before the application of assisted reproductive methods. The patients were submitted to a comprehensive work - up with emphasis on the examination for Yq chromosome microdeletions, karyotypic anomalies and mutations of the CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator conductance) gene. The overall incidence of genetic abnormalities reached 25%, with a prevalence of karyotypic anomalies (16%). The incidence of Yq microdeletions (AZFb and AZFc) (3%) and CFTR (6%) was found relatively low. The severely infertile Greek men examined exhibited a high prevalence of genetic anomalies, indicating the importance of comprehensive genetic testing and appropriate counselling prior to their therapeutic management.

Citation

Evangelini E, Lymberopoulos G , Asvestis Ch. Genetic aspects of azoospermia and severe oligozoospermia in Greek infertile men. *Hellenic Urology* 2016, 28 (2): 51-57

Introduction

It is estimated that about 25% of men referred to infertility clinics are diagnosed with severe spermatogenic aberrations, exhibited as very low numbers or total lack of seminal spermatozoa[1,2]. Once the repeated semen analysis has established the azoospermic or severely oligozoospermic profile, a series of biochemical, endocrinological, physical and genetic examinations is recommended in order to clarify the aetiology of the dysfunction[3].

Key words

azoospermia; oligozoospermia; genetic screening; therapeutic management

Genetic aberrations have been shown to underlie severe cases of male infertility. In most countries, laboratories offering molecular genetic diagnostic testing employ protocols of variable heterogeneity that may cause difficulties in the interpretation of the results and their application in the therapeutic management of the infertile couples[4,5].

Our study aimed to investigate the genetic aspects of a group of Greek azoospermic and severely oligozoospermic men consulting for

Corresponding author:
Evgeni Evangelini, 46, Kifissias Avenue, 11526 Athens, Greece , Tel.: 0030 693 6452172, Fax: 0030 210 6400626,
E - mail: lina_evgeni@yahoo.gr

TABLE 1	*Collective data on the hormonal evaluation of the examined subjects*			
HORMONE EXAMINED	MEAN VALUE	UNIT	% SUBJECTS BELOW OR ABOVE THE REFERENCE RANGES	DIVERGENCE
FSH	15.89	mIU/ml	70	HIGHER THAN NORMAL
LH	7.87	mIU/ml	14	HIGHER THAN NORMAL
FTESTO	22.35	pg/ml	11	LOWER THAN NORMAL
TESTO	5.66	ng/ml	12	LOWER THAN NORMAL
PRL	16.13	ng/ml	9	HIGHER THAN NORMAL

infertility, in comparison to other ethnic populations. The importance of this evaluation is discussed as a means of efficient diagnosis in routine clinical practice.

Material and methods

Patients and study design

We retrospectively evaluated the results of the andrological work - up performed in114 Greek patients of a mean age of 36 (15 - 53), diagnosed with azoospermia (n=84) and severe oligozoospermia (sperm concentration ≤100.000/ml, n=30). The patients were collectively evaluated due to the severely low semen quality and the relatively limited number of oligozoospermic patients. Informed consent was obtained by each subject.

All subjects were examined for the size, volume and consistency of the testis, the presence of varicocele and a hormonal profile was recorded, including serum follicle stimulating hormone (FSH), lutenizing hormone (LH) and testosterone (TESTO – FREE TESTO) and prolactine (PRL). Data on medical history regarding medication, anti - cancer chemotherapy, systemic disease and obesity, as well as testicular biopsy results, where available, were also evaluated. **Table 1** presents the collective data on the hormonal evaluation of the examined subjects.

Parameters investigated

All semen analyses were performed in the largest specialized andrology unit in Athens, which participates in ESHRE SIG Andrology External Quality Control Scheme (Karolinska University Hospital, Sweden) and complies with the ISO9001:2008 standards for quality management.

The diagnosis of azoospermia or severe oligozoospermia was obtained by at least two semen analyses, performed post centrifugation, according to the recommendations of the WHO (1999)[6]. The samples were obtained after 2 - 4 days of sexual abstinence and were allowed to liquefy at 37°C. The total collected semen volume was centrifuged at 1000g for 15 min and the pellet was examined thoroughly at a 400X magnification using phase contrast microscopy. The complete absence of spermatozoa in the examined pellet was considered as azoospermia, whereas the presence of even a few spermatozoa per high power field was evaluated accordingly to provide an estimated sperm concentration, falling below 100,000/ml for the subjects included in the study.

The genetic screening included Yq chromosome microdeletions, karyotypic anomalies and mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. All the information was recorded in the files of the andrological center that consulted the patients. A total of 16 laboratories provided the genetic tests' results, 26% and 74% of which operated in the public and private sector, respectively. Among all the laboratories, only two gave more detailed reports regarding methodology and the presence of polymorphisms. The various coding regions examined and molecular techniques applied are summarized in **Table 2**.

Results

Genetic abnormalities were shown to account for 25% of azoospermia and severe oligozoospermia in the group of men examined in our study.

TABLE 2 *Technical details of the methods employed by various laboratories performing the genetic tests*

GENETIC ASPECT	TECHNIQUE	GENETIC LOCI INVESTIGATED	INCIDENCE	SENSITIVITY
CF	PCR	33: ΔF508, G542X, N1303K, 621+1G>T, R334W, 1717-1G>A, R117H, W1282X, R553X, G85E, 394delTT, G551D, R560T, 1078delT, 2789+5G>A, R347P, R347H, R1162X, 3905insT, A455E, 3849+10kbC>T, 2183AA>G, 2184delA, I507del, 711+1G>T, 1898+1G>A, I148T, 3120+1G>A, S549N, S549R, V520F, 3876delA	76%	995-998‰
CF	Luminex xTAG	39: ΔI507, 3659delC, R560T, 1898+5G>T, 2307insA, Y1029X, M1101K, S1255X Polymorphisms: 5T, 7T, 9T, F508C, I507V, I506V	74%	980‰
CF		36: ΔI507, Q552X, S1251N, E60X, R344W, 2143delT, 711+5, 3120+1, M.1507del, W.CFTRdele2.3(21kb), W.3272-26a>G, W.S125IN, W.3199del6 Polymorphism: intron 8	75%	995‰
CF	CF OLA v3.0, 'reverse SBE' and MLPA	43: E822X, R1158X, 574delA, W1282X, 1677delTA, W496X, 3272-26A>G, 711+3A>G, 621+3A>G, R1070Q, 2184insA, D110H, R553X, R117H, 1717-1G>A, 3659delC Deletions in exons 1-24	85%	995‰
CF (Public lab)	DGGE (denaturating gradient gel electrophoresis)	Not detailed report of mutations tested '16 coding regions of the gene' – only specific alterations found were reported	86%	
KARYOTYPE	Lymphocyte culture (10-20 metaphases) GTG	Karyotypic anomalies NOR-Banding reciprocal translocations / FISH in cases of inversions		994-998‰
KARYOTYPE	Lymphocyte culture (20 metaphases) RTBG			995-998‰
KARYOTYPE (Public lab)	Lymphocyte culture (4-5 metaphases) GTG	Not detailed		994-998‰
Yq MICRO-DELETIONS	Multiplex PCR	Absence of STSs: ZFY, SRY, AFZa (sY84, sY86), AZFb (SY127, SY134), AZFc (sY254, SY255)		EMQN (quality control)

Karyotypic anomalies were the most prevalent aspects of the genetic profile (16%). Abnormal findings included: Klinefelter's syndrome (47, XXY) in 2 out of 70 (2%) cases examined, balanced translocations between the chromosomes 11/13 [46,XY, t(11;13)(q12.1;p13)] and 19/20 [46, XY, t(19;20)(q13.2;q13.3)] (3/70, 4%), one inversion [46, XY inv(3)(p25;q12)] (1/70, 1%) and various polymorphisms (5/70, 7%).

CFTR gene mutations were recorded in 6% of the cases, all of which regarded the mutation ΔF508. More detailed reports remarked the presence of heterozygocity in the alleles of intron 8, mainly 5T/9T (1/54, 2%), 5T/7T (2/54, 4%) and 7T/9T (5/54, 9%). Non pathological mutations were recorded in 4% of the cases (2/54). A comprehensive presentation of our results, in comparison to relative data obtained from other populations is summarized in **Table 3**.

Discussion

The total number of genetic aberrations established in the group of Greek infertile men examined in this study is in line with the current literature regarding severe male factor infertility in total[7], although the incidence of the individual types of aberrations varies widely among different populations.

With regard to the most prevalent type, i.e. karyotypic anomalies, our results conform to the published

TABLE 3 *Comparative data on the incidence of genetic aberrations in groups of infertile men of variable ethnic origin. (aICSI: intracytoplasmic sperm injection; bOAT: oligoasthenoteratozoospermic; cIVF: in vitro fertilization)*

KARYOTYPIC ANOMALIES					
Population cohort	**Incidence (%)**				**Reference**
Infertile	3				16
Azoospermic	3.5-14				
ICSI[a]	1				
		Klinefelter	Translocations		9
			Robertsonian	Reciprocal	
Azoospermic	13.1	8.7	0.2	0.5	
OAT[b]	4.3	0.5	1.5	0.7	
Infertile	4.6	2.0	0.7	0.5	
IVF[c]	0.9		0.2	0.5	
ICSI	4.6	1.0	0.9	0.7	
Present study	**16%**				
CF MUTATIONS					
Population cohort	**Incidence (%) of ΔF508**				**Reference**
Northern European	70				11
Southern European	44.7		French		12
Our study	**100%**				
Population cohort	**Incidence (%) of Polymorphisms**				**Reference**
French	5T		36.2		5,12
Croatian	7T/7T		34.2		
Croatian	5T		27		
Italy (1,195 IVF husbands)	5T		11		13
European	5T		14.3 (Azoospermic)		14
			17.5 (Infertile)		
Present study	**5T**		**6%**		
	6%				
Yq MICRODELETIONS					
Population cohort	**Incidence (%)**				**Reference**
Infertile			0.7-34.5 (average 8.2)		10,15,22
Oligozoospermic			4.0 (30/744)		
Azoospermic			11.0 (137/1,243), 12.8		
ICSI			3.8 (38/850)		
Severely infertile	Saudi Arabia		3.2		8
	Turkey		3.3		
	Kuwait		2.6		
	Morocco		3.15		17
	Sweden		3		5
	Croatia		4.5		
	India		6.01		19
	China		11.5		1,21
	New Zealand		20		5
Present study	**35%**				

data, reporting frequencies varying from 1 - 14% in infertile men and most commonly including numerical sex chromosome aberrations and translocations, with a prevalence of Klinefelter's syndrome[8 - 10].

The most common mutation of the CFTR gene, ΔF508, reaches frequencies of about 70% in Northern European populations, with lower incidence in Southern Europe (44.7%). In our study, the fact that all positive subjects carried this mutation is justified by the low number of cases examined[11,12].

The presence of the 5T allelic variant warrants further investigation of the CF gene for other possible rare mutations. Our subjects exhibited a relatively low incidence of 6% for the 5T allele compared to other studies, mainly due to the fact that only two laboratories employed extensive polymorphism analysis[5, 12 - 14].

Generally, reports on the presence of Y chromosome microdeletions range from 0.7% to 34.5%, with an average frequency of 8.2% as an overall prevalence in infertile men, regardless of the number of sequence - tagged sites (STSs) used[15]. Our results indicate a low presence of microdeletions (3%) located on AZFb and AZFc parts of the Yq chromosome. One subject exhibited deletion in both these AZF loci. These figures are in agreement with population studies regarding severely infertile men in Saudi Arabia (3.2%), Turkey (3.3%), Kuwait (2.6%)[16], Morocco (3.15%)[17], Sweden (3%) and Croatia (4.5%)[5]. A nation - based screening study performed in Cyprus evaluated an overall 5% of Y chromosome microdeletions in a cohort of Greek patients exhibiting severe spermatogenic failure[18]. However, differences are observed in comparison to other ethnic groups in India (6.01%)[19], China (11.5%)[20, 21], America (10%)[22] and New Zealand (20%)[5]. These discrepancies may be attributed to selection criteria of the patients, methodological aspects, geographical, population/ethnic variances, particular Y chromosome haplotypes, genetic background and environmental influences[21,23 - 24].

The diagnostic value of the genetic screening in cases of severely infertile men is heavily dependent upon the accuracy and reliability of laboratory methodology. Our study demonstrated distinct differences among laboratories with regard to the number and type of genetic mutations and STSs examined for CFTR and Yq microdeletions respectively, as well as issues regarding external quality control. The application of generalized criteria on a strict quality controlled basis could promote the validity of test results and the creation of an international database that would facilitate the comparisons between different populations[5,19,23,25].

Recent scientific data suggest that genetic anomalies may have a combined presence, e.g. patients with karyotypic disorders such as Klinefelter's syndrome may also harbour partial Y microdeletions[26]. This finding is particularly important where ICSI is selected as a therapeutic strategy with spermatozoa retrieved from patients exhibiting genetic aberrations, as they may be transmitted to the male offspring[27]. In addition, the evaluation of the genetic aspects of the azoospermic or severely oligogozoospermic profile in patients opting for microdissection testicular sperm extraction (microTESE) - intracytoplasmic sperm injection (ICSI) could serve as a predictive factor in assessing the probability of sperm retrieval[28]. Extensive genetic screening and counselling should therefore be strongly advised in patients exhibiting severe spermatogenic failure, as these genetic traits could possibly affect the overall success rate of the assisted reproduction techniques (ART)[20,29,30].

Conclusion

In the era of ICSI, when highly invasive methods are increasingly used in the treatment of severe male factor infertility, caution should be focused on the thorough diagnostic evaluation of the father-to-be. Given that scientific evidence demonstrates that genetic aberrations underlie the severity of sperm dysfunction, a comprehensive genetic screening should be conducted in infertile men with oligozoospermia and azoospermia before ICSI. Chromosomal abnormalities and especially Y chromosome microdeletions have been implicated in time - related deterioration of semen quality, early miscarriage and adverse effects on the offspring. An early identification of these genetic defects could, therefore, not only permit the definition of the aetiology of spermatogenic failure and the possible cryopreservation of seminal spermatozoa in oligozoospermic patients, but also allow the infertile couple to make informed therapeutic decisions.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση γενετικών ανωμαλιών σε έναν Ελληνικό πληθυσμό υπογόνιμων ανδρών με αζωοσπερμία και σοβαρή ολιγοζωοσπερμία, πριν από την εφαρμογή μεθόδων ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΙΥΑ). Οι εξεταζόμενοι υπεβλήθησαν σε εξονυχιστικό διαγνωστικό έλεγχο, με έμφαση στη διερεύνηση μικροελλείψεων του χρωμοσώματος Υ, καρυοτυπικών ανωμαλιών και μεταλλαγών του γονιδίου CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) της ινοκυστικής νόσου. Η συνολική παρουσία των γενετικών ανωμαλιών ανήλθε στο 25%, με μεγαλύτερη συχνότητα για τις καρυοτυπικές ανωμαλίες (16%). Η εμφάνιση των μικροελλείψεων του χρωμοσώματος Υ (AZFb και AZFc) (3%), καθώς επίσης και του γονιδίου CFTR (6%), ευρέθησαν σε σχετικά χαμηλά επίπεδα.

Οι υπό εξέταση υπογόνιμοι άνδρες του Ελληνικού πληθυσμού επέδειξαν υψηλά επίπεδα γενετικών ανωμαλιών, πράγμα που ενισχύει τη σημασία του ενδελεχούς γενετικού ελέγχου και της ανάλογης παροχής γενετικής συμβουλής πριν από την εφαρμογή θεραπευτικών μεθόδων ΙΥΑ.

Λέξεις ευρετηριασμού

αζωοσπερμία, ολιγοζωοσπερμία, γενετικός έλεγχος, θεραπευτική προσέγγιση

References

1. Zhou H, Zhu JW, Li HG, Tang YP. Genetic defect in Chinese azoospermic patients and their relationship with reproductive hormones. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2009;26:427 - 30
2. Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J* 2009;50:336 - 47
3. Haidl G. Management strategies for male factor infertility. *Drugs* 2002; 62:1741 - 53
4. Aittomäki K, Wennerholm U - B, Bergh C, Selbing A, Hazekamp J, Nygren K - G. Should ICSI patients have genetic testing before treatment? A practical proposition to help patient information *Hum Reprod* 2004;19:472 - 6
5. Sertić J, Cvitković P, Myers A, Saiki RK, Stavljenić Rukavina A. Genetic markers of male infertility: Y chromosome microdeletions and cystic fibrosis transmembrane conductance gene mutations. *Croatian Med J* 2001;42:416 - 20
6. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm - cervical Mucus Interaction, 4th edn, *Cambridge University Press*, Cambridge, UK; 1999
7. Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, van den Ouwel AMW, Pieters MH, Weber RF et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002;17:13 - 6
8. Sadeghi - Nejad H, Farrokhi F. Genetics of azoospermia: current knowledge, clinical implications and future directions. Part II. Y chromosome microdeletions. *Urol J* 2007;4:192 - 206
9. Mau - Holzmann UA. Somatic chromosome abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Re*s 2005;111:317 - 336
10. Ambulkar P, Chuadhary A, Waghmare J, Tarnekar A, Pal A. Prevalence of Y Chromosome Microdeletions in Idiopathic Azoospermia Cases in Central Indian Men. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(9):GC01 - 4
11. Radpour R, Gourabi H, Dizaj AV, Holzgreve W, Zhong XY. Genetic investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus and vagina as a cause of infertility. *J Androl* 2008;29:506 - 13
12. Jarząbek K, Zbucka M, Pepiński W, Szamatowicz J, Domitrz J, Janica J et al. Cystic fibrosis as a cause of infertility. *Reprod Biol* 2004;4:119 - 29
13. Stuppia L, Antonucci I, Binni F, Brandi A, Grifone N, Colosimo A et al. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. *Eur J Hum Genet* 2005;13:959 - 64
14. van der Ven K, Messer L, van der Ven H, Jeyendran RS, Ober C. Cystic fibrosis mutation screening in healthy men with reduced sperm quality. *Hum Reprod* 1996;11:513 - 7
15. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocrine Rev* 2001;22:226 - 39
16. Sadeghi - Nejad H, Farrokhi F. Genetics of azoospermia: current knowledge, clinical implications and future directions. *Part I. Urol J* 2006;3:193 - 203
17. Imken L, El Houate B, Chafik A, Nahili H, Boulouiz R, Abidi O, et al. AZF microdeletions and partial deletions of AZFc region on the

Y chromosome in Moroccan men. *Asian J Androl* 2007;9:674 - 8
18. Ioulianos A, Sismani C, Fouroucla s N, Patroclou T, Sergiou C, Patsalis PC. A nation - based population screening for azoospermia factor deletions in Greek - Cypriot patients with severe spermatogenic failure and normal fertile controls, using a specific study and experimental design. *Int J Androl* 2002;25(3):153 - 8
19. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Yq microdeletions – azoospermia factor candidate genes and spermatogenic arrest. *J Biomol Tech* 2004;15:176 - 83
20. Zhu X - B, Liu Y - L, Zhang W, Ping P, Cao X - R, Liu Y, et al. Vertical transmission of the AZFc microdeletion from father to son over two or three generations in infertile Han Chinese families. *Asian J Androl* 2010;12: 240 - 6
21. Zhu YJ, Liu SY, Wang H, Wei P, Ding XP. The prevalence of azoospermia factor microdeletion on the Y chromosome of Chinese men detected by multi - analyte suspension array technology. *Asian J Androl* 2008;10:873 - 81
22. Stahl PH, Masson P, Mielnik A, Marean MB, Schlegel PN, Paduch DA. A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril* 2010;94:1753 - 6
23. Navarro - Costa P, Gonçalves J, Plancha CE. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update* 2010;16(5):525 - 42
24. Motovali - Bashi M, Rezaei Z, Dehghanian F, Rezaei H. Multiplex PCR based screening for micro/partial deletions in the AZF region of Y - chromosome in severe oligozoospermic and azoospermic infertile men in Iran. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(9):563 - 70
25. Liow SL, Yong EL, Ng SC. How reliable is the outcome of Y deletion analysis in providing a sound prognosis? *Hum Reprod* 2001;16:9 - 12
26. Li LX, Dai HY, Ding XP, Zhang YP, Zhang XH, Ren HY, et al. Investigation of AZF microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):15140 - 7
27. Yu XW, Wei ZT, Jiang YT, Zhang SL. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and transmission characteristics in azoospermic and severe oligozoospermic patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(9):14634 - 46
28. Centinkaya M, Onem K, Zorba OU, Ozkara H, Alici B. Evaluation of Microdissection Testicular Sperm Extraction results in patients with non - obstructive azoospermia: Independent predictive factors and best cut - off values for sperm retrieval. *Urol J*. 2015;12(6):2436 - 43
29. O'Flynn O'Brien K, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: A review. *Fertil Steril* 2010;93:1 - 12.
30. Georgiou I, Syrrou M, Pardalidis N, Karakitsios K, Mantzavinos T, et al. Genetic and epigenetic risks of intracytoplasmic sperm injection method. *Asian J Androl* 2006;8:643 - 73

ORIGINAL ARTICLE

Urodynamic assessment of orthotopic neobladder reconstruction following radical cystectomy in bladder cancer

Nikolaos Kostakopoulos, Vassilios Argiropoulos, Vassilios Protogerou, Ioannis Varkarakis, Athanasios Kostakopoulos
2nd Department of Urology, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

Objectives: The aim of this study is to compare urodynamic and continence parameters among patients undergoing orthotopic neo-bladder substitution with ileal segment.
Material and Methods: 95 patients with localized muscle invasive bladder cancer (T2NoMo) without any neo-or adjuvant treatment,underwent radical cystectomy and neobladder formation using the Padovana technique. Urodynamic evaluation was performed at the 6th ,12th ,and 36th postoperative month. Subjective functional evaluation of the neobladder was performed with the use of a special questionnaire at the same time points.
Results: Urodynamic evaluations showed that with time neobladder capacity increased. Maximum neobladder capacity at 6th, 12th and 36th month was 445±33, 539±55 and 590±20ml respectively.
In all the measurements the difference was statistically significant ($p<0.05$). Residual urine was stable (59±4, 60±6 and 69±9ml, $p>0.05$ for all measurements. Accordingly a statistically significant decrease was noted at Qmax (19± 5, 16±1 and 13±4ml/sec,$p<0.05$)while on the contrary the number of intrinsic contractions remained stable (4±1.2, 4±1.5, 5±1, 4,$p>0.05$). Eighty-four patients (88,42%) were continent during daytime at the 6th month compared to 85 (89.7%) at 12th and 83 (87.3%) at 36th month visit (p=n.s).Similary, continence rates during the night were stable with 74 patients (77.89%)being continent at 6months and 72(75,78%) and 72 (75,78%) at 12 and 36 months respectively (p=n.s).
Conclusion: A neobladder constructed from detubularized ileum achieves urodynamically proven adequate capacity and compliance with 87,3% daytime and 78,78% night time continence at the 36th month visit. Urodynamic evaluations showed also that with time the neobladder capacity increased.

Key words
bladder cancer; orthotopic neobladder; urodynamic parameters; continence

Citation
Kostakopoulos N, Argiropoulos V, Protogerou V, Varkarakis I, Kostakopoulos A. Urodynamic assessment of orthotopic neobladder reconstruction following radical cystectomy in bladder cancer. *Hellenic Urology* 2016, 28 (2): 58-61

Corresponding author:
Athanasios Kostakopoulos, Tel.: 210 6502629, E - mail: kostako@doctor.com

TABLE 1 *Urodynamic results of patients treated with orthotopic neobladder*

	3months	12months	36months	P (3 vs 12 months)	P (12 vs36 months)
Capacity (ml)	445±33	539±55	590±20	0.002	0.012
Residual(ml)	52±4	60±6	69±9	0.08	0.07
End-filling pressure(cm H20)	23±4	20±1	15±1	0.012	0.003
Qmax(ml/sec)	19±5	16±1	13±4	0.018	0.035
Intrinsic contractions(n)	4±1.2	4±5	5±1.4	0.09	0.07

Introduction

Since 1990 when Artibani et al.[1] reported the technique for neobladder formation VIP haws been used for bladder substitution after radical cystectomy with good results[2-6].Here, we present the functional urodynamic results during a 36 month postoperative follow - up period for and important number of consecutive patients.

Material and methods

95 patients with muscle invasive bladder TCC(cT2No-Mo) without any neo - or adjuvant treatment and with preoperative negative prostatic urethral biopsies, underwent radical cystectomy and neobladder formation using Padovana technique.The surgical technique and the complications are discussed in another of our papers. In no patients was any other treatment used.Urodynamic evaluation was performed at the 6th 12th and 36th postoperative month. Subjective functional evaluation of the neobladder was performed with the use of an questionnaire (**Appendix 1**) at the same time points.

For the urodynamic study a 6Fr urethral catheter and a 14Fr rectal balloon catheter were used. Normal saline was used to fill the bladder at a rate of 20ml/min at maximum filling volume no more than 1000ml and cystometry and uroflowmetry were performed. Parameters measured were maximum neobladder capacity(the filling volume at which leakage or pain occurred), end filling pressure, intrinsic contractions, Qmax and the residual volume.

Appendix

Questionnaire of Subjective Functional Evaluation of Neobladder

1. Do you use catheter to empty your bladder?
- Never
- Once daily
- more than daily

2. Do you leak urine during the daytime?
- Yes
- No

3. If you leak, how many pads do you use per day?
- One
- Two
- More than two

4. Do you leak urine during night?
- No
- Yes
- No, I wake up and go to toilet

Changes between the follow up visits were evaluated as following: changes in continous variables were assessed by chi - square test.

Results

Urodynamic evaluations showed that with time neobladder capacity increased. Maximum neobladder capacity at 6th ,12th and 36th month was 445 ± 33, 539 ± 55 and 590 ± 20ml respectively. In all three measurements the difference was statistically significant ($p<0.05$). Residual urine was stable (52 ± 4,60 ± 6 and 69 ± 9ml, $p> 0.05$ for all measurements). End - filling pressure decreased over time in a statistically significant manner (23 ± 4, 20 ± 1 and 15 ± 1 cm H_2O, $p<0.05$),while on t he contrary the number of intriusic contractions re-

mained stable(4 ± 1.2,4 ± 1.5,5 ± 1.4, > 0.05) (**Table 1**).

Eighty - four patients (88,42%)were continent during daytime at the 6th month compared to 85 (89,47%)at the 12th and 83 (87,36%) at 36th month visit (p= n.s). Similarly, continence rates during the night were stable with 74 patients (77,78%) at 12 and 36 months respectively (p= n.s).

Discussion

Orthotopic neobladder substitution has to fulfill several goals in order to be successful. Currently there is no consensus about the urodynamic assessment of the intestine neobladder. The same parameters applied to an intact bladder are used without considering that the intestine was not originally conceived to store or void urine.Good function refers to adequate voiding and storage characteristics without compromising upper urinary tract safety either by high pressure urination, obstruction, back flow of urine, stone formation or other causes. In all series urodynamic evaluation showed that neobladder capacity increased over time but remained well below 700cc which is consider by others[7] a threshold with prognostic significance of clinically important residual (> 100cc). Also end - filling pressure decreased overtime (23 ± 4vs 20 ± 1vs 15 ± 1cm H_2O), together with Qmax (19 ± 5vs 16 ± 1 vs 13 ± 4 ml/sec).These findings might differ from others[1, 4, 6, 8, 9] and might imply a "relaxation" of the neobladder. Yet, Qmax of 13 ± 4 ml/sec is a good flow and the fact that residual remained stable and well below 100cc (69 ± 9ml at the end of the follow up)proves that VIP is a highly functional neobladder. The intrinsic contractions during the follow up period remained stable, while others[1] report an increase of the intrinsic contractions.They attributed these contractions to a population of Cazal cells based on the myenteric plexus of the ileum with significant contribution to gastrointestinal mobility.

The are divided in two populations (ICC - MP and ICC - DMP) and their number although decreased or even disappeared (ICC - DMP) post detubularization, might remain scarce but active (ICC - Mp) or even increase[11 - 13]. Intrinsic contraction if they are big in magnitude might lead to inadequate voiding or incontinence.

In our series continence rates were high during daytime and stable with more than 87% of the patients remaining continent during the 3 years of follow up. Similarly very good outcome regarding nighttime continence was noted with more than 75% continence rates for the whole 3 years. Although direct comparison between studies regarding "continence" might not be accurate with the most obvious reason being the definition of continence itself used in each study, our results are similar to the ones reported by others[1, 2, 6, 8, 9, 14] and offer a very good pattern of urination.

Conclusion

A neobladder constructed from detubularized ileum achieves urodynamically proven adequate capacity and compliance with 87,3% daytime and 75,78% night time continence at the 36th month visit. Urodynamic evaluation showed also that with time the neobladder capacity increased.

Περίληψη

Σκοπός: Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να συγκριθούν οι ουροδυναμικές παράμετροι και οι παράμετροι εγκράτειας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθότοπη νεοκύστη με ειλεϊκό αγωγό.

Υλικό και μέθοδοι: 95 ασθενείς με εντοπισμένο μυοδιηθητικό καρκίνο (T2NoMo) υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεκτομή και νεοκύστη σύμφωνα με την τεχνική Padovana.Έγινε ουροδυναμική εκτίμηση το 6ο, το 12ο και τον 36ο μετεγχειρητικό μήνα.Συγχρόνως έγινε υποκειμενική λειτουργική εκτίμηση της νεοκύστης με την εφαρμογή ειδικού ερωτηματολογίου.

Αποτελέσματα: Η ουροδυναμική εκτίμηση έδειξε ότι με την πάροδο του χρόνου η χωρητικότητα της νεοκύστης αυξανόταν.Η μέγιστη χωρητικότητα της νεοκύστης τον 6ο, το 12ο και τον 36ο μήνα ήταν 445±33, 539±55 και 590±20ml αντίστοιχα. Σ΄ όλες τις μετρήσεις η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική (p<0.05). Το υπόλειμμα ούρων ήταν σταθερό (52±4, 60±6 και 69±9ml. P>0.05 σ΄ όλες τις μετρήσεις). Σημειώθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση του Qmax (19±5, 16±1, 13±4ml/sec, p<0.05),ενώ αντιθέτως ο αριθμός των ενδοαυλικών συσπάσεων παρέμεινε σταθερός(4±1.2, 4±1.5, 5±1,4 p>0.05).84 ασθενείς (88,42%) ήταν εγκρατείς κατά τη διάρκεια της ημέρας τον 6ο μήνα, 85(89,7%) το 12ο μήνα και 83(87.3%) τον 36ο μήνα(p=n.s). Παρομοίως η εγκράτεια κατά τη διάρκεια της νύκτας ήταν σταθερή με 74 ασθενείς (77,84%) να είναι εγκρατείς τον 6ο μήνα και 72(7,78%) και 72 (75,78%) το 12ο και 36ο μήνα αντιστοίχως (p=n.s).

Συμπέρασμα: Η νεοκύστη που δημιουργείται από αποσωληνοποιημένο εντερικό τμήμα ειλεού αποδεικνύεται ουροδυναμικά ότι εμφανίζει επαρκή χωρητικότητα και επάρκεια με 87,3% ημερήσια και 75,78% νυκτερινή εγκράτεια 36 μήνες μετεγχειρητικά. Η ουροδυναμική εκτίμηση έδειξε επίσης πώς με την πάροδο του χρόνου η χωρητικότητα της κύστεως αυξάνεται.

Λέξεις ευρετηριασμού

καρκίνος κύστης, ορθότοπη νεοκύστη, ουροδυναμικές παράμετροι, εγκράτεια

References

1. Pagano E, Artibani W, Ligato P, et al. Vesica ileala Padovana: A technique for total bladder replacement. *Eur Urol,* 190; 17: 149 - 54
2. Novara G, Ficarra V, Minja A et al. Functional results following vesica ileale Padovana (VIP - neobladder: Midterm follow - up analysis with validated questionnaires. *Eur Urol*, 2010;57/6%)1045 - 51
3. Dassi E, Valerio S, Antoniazzi G, et al. Comparison between results of ileal conduit and continent ileal bladder (VIP) after radical cystectomy. *Arch Esp Urol*,1996: 49(9):1003 - 06
4. Cortellini P, Larosa M, Ferretti S, et al. Orthotopic ileal neobladder: Our experience. *Acta Biomed Ateneo Parmene* 1995;66(6): 239 - 42.
5. Schettini M: Orthotopic neobladder in women. *Journal Arch Hal Urol Androl*, 2010;82(4): 170 - 72
6. Salvatore C,Annunziata S, Gaffi M, et al. The studer ileal bladder and the paduan ileal bladder. Comparison of 2 techniques. *Arch Ital Urol Androl*, 1998;70(3 suppl): 7 - 9
7. Porru D,Dore A, Usai M, et al. Behavour and urodynamic properties of orthotopic ileal bladder substitute after radical 6cystectomy. *Urol Int*, 1994;53: 30 - 33
8. Mangiarotti B, Ceresoli A, Del Nero A, et al. Orthotopic ileal neobladder: Urodynamic and metabolic aspects.Our experience. *Arch Ital Urol Androl*, 1996;68(5):333 - 35
9. Pagano E, Artibani W, Aragona E, et al. Vesica ileale Padovana (VIP): Surgical technique, long - term functional evaluation, complications and management. *Arch Esp Urol*, 1997;50(7): 785 - 93
10. Maria Consiglia F, Simone G, Rocchegiani et al. Early and late Urodynamic assessment of padua ileal bladder. *Urology*, 2009;73: 1357 - 36
11. Christensen J: A commentary on the morphological indentification of interstitial cells of Cajal in the gut. J *Auton New Syst,* 1992;37:75 - 88
12. Danill E, Berezin I: Interstitial cells of Cajal: Are the major players in control of gastrointestinal motility? *J Gastrointest motil*, 1992;4:1 - 24
13. Faussone - Pellegrini MS, Serni S, Carini M:Distribution of ICC and motor response characteristics in urinary bladder reconstructed from human ileum. *Am J physiol*, 1997;273:G 147 - G 157
14. Zaleski Gx, Funaki B, Newmark G: Pracement of retrogable nephroureteral stents through ileal conduits. AJR Am J Roentgenol, 1998;170:1275 - 278.

ORIGINAL ARTICLE

Experience with resonance stent

Panagiotis Kallidonis, Evangelia Goulimi, Panteleimon Ntasiotis, Vasilis Panagopoulos, Evangelos Liatsikos
Department of Urology, University Hospital of Patras, Greece

Abstract

The full metallic double-J ureteral stent (MS) represents a method for providing long-term drainage in malignant ureteral obstruction. The design and mechanical properties of the MS allowed higher efficacy in providing drainage in difficult cases in comparison to the standard polymeric double-J stents (experimental data). The clinical data showed controversial results. MS insertion was associated with variable patency rates. Careful patient selection resulted in efficient long-term management of malignant ureteral obstruction as well as in selected benign cases. The majority of the complications were reported to be minor while the major complications were scarce. The use of MS in pediatric patients is still very limited to draw conclusions. The cost-effectiveness of the MS was reported to be appropriate for the treatment of long-term cases. Further investigation with comparative clinical trials would document the outcome more extensively and establish the indications as well as the selection criteria for the MS.

Key words
metal stent; ureteral stent; Resonance stent; full metal ureteral stent; double-J metal stent

Citation
Kallidonis P, Goulimi E, Ntasiotis P, Panagopoulos V, Liatsikos E. Experience with resonance stent. *Hellenic Urology* 2016, 28 (2): 62-69

Introduction

Ureteral obstruction, either benign or malignant in etiology, is a common problem for the practicing urologists. The percutaneous nephrostomies (PN), the retrograde polymeric double - J ureteral stents (PS) and the metal mesh stents (MMS) are the three minimal invasive tools commonly used with variable success rates for the long term relief of ureteral obstruction. MMSs have been introduced in the urological clinical practice due to significant failure rates of PSs in the face of extrinsic malignant ureteral compression requiring long - term drainage[1,2]. Ureteral MMSs were associated with improvement of the patients' quality of life. Nevertheless, they were also associated with high rate of migration, stone encrustation and obstruction due to the urothelial hyperplasia. These complications resulted in limited efficacy for long - term ureteral drainage[3-5] and

Corresponding author:
Evangelos Liatsikos, Department of Urology, University Hospital of Patras, Rion, 26504, Patras, Greece, Tel: +30 2610999386, E-mail: liatsikos@yahoo.com

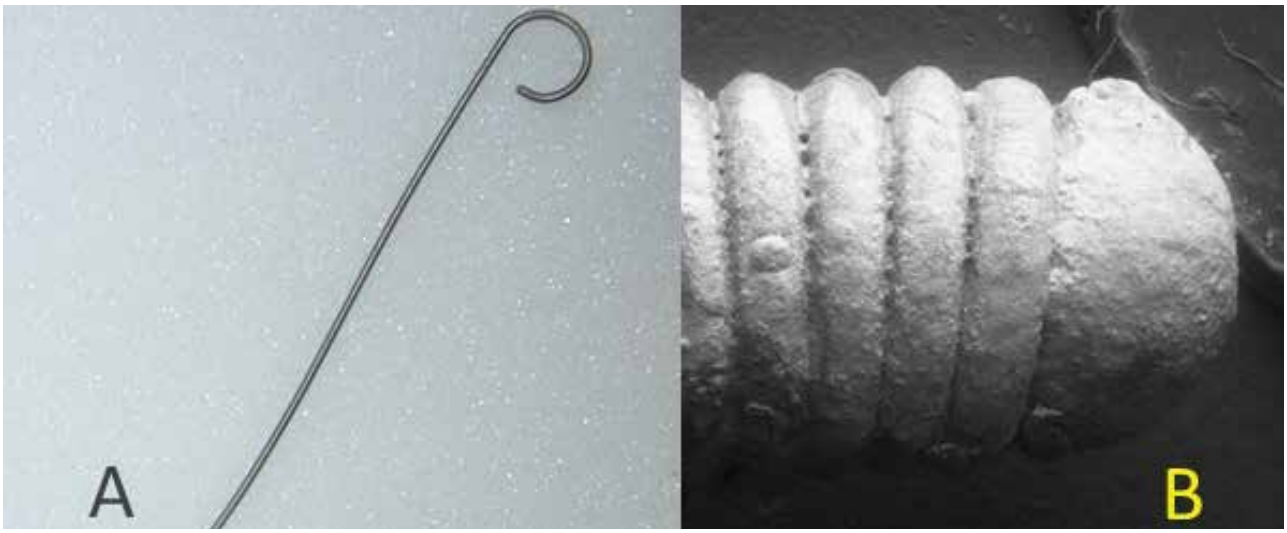


Figure 1A: *An Resonance stent after 12 months of indwelling. Notice that encrustation is not evident on the stent*
Figure 1B: *The same Resonance stent examined by the Electron Microscopy. The presence of encrustations on its surface is clear. Similar results were observed in all stents without macroscopically evident encrustation that were examined by the authors in Electron Microscopy (see Ref. 14)*

eventually limited the widespread application of the MMSs in the ureter.

An alternative treatment for extrinsic ureteral obstruction was introduced with the Resonance™ stent (Cook Medical, Ireland) (MS). The latter is an all metal, double pigtail stent. Cases of extrinsic tension sufficient enough to occlude the PSs are efficiently managed by the MS due to its incompressible metal structure. MS is shaped as a double - pigtail stent, but molded from a corrosion resistant alloy, which forms a tightly coiled spiral with no end - holes. The diameter of MS is 6Fr. Its alloy is based on nickel, chromium, titanium and molybdenum. The design and material of the stent aim to overcome problems related to the use of MMSs such as encrustation, migration, tissue ingrowth and those related to PSs such as occlusion by the external compression by tumor, the need for frequent stent changes and encrustation[6,7].

Experimental Data

Experimental settings have documented that the MS could provide efficient upper urinary tract drainage in cases that the PSs have failed. The MS provided less overall flow than a PS, continued to provide satisfactory drainage in cases of significant extrinsic ureteral compression resulting in occlusion of a PS[8]. When the mechanical properties of the MS were compared with the Silhouette coil - reinforced double - pigtail stent (Applied Medical, Rancho San Mirage, Calif) and PSs, the MS proved to have a higher tensile strength than the Silhouette stent while the latter stent was more resistant to extrinsic tension than the MS. Moreover, the PSs were less resistant than the above stent types[9]. The MS was also reported to be more resistant to extrinsic tension than the Silhoutte and the PSs. No permanent deformation of the MS was observed after the experimental evaluation while the Silhouette and PSs showed indentation[10]. The compatibility of the MS with radiotherapy has been evaluated in the porcine model. No significant histological differences were observed between the ureters containing the MSs and their controls after the performance of radiotherapy[11]. Another experimental study in a porcine model proved that Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (SWL) could be performed with safety in ureters having MSs. Thus, SWL could be used for managing encrustations formed on a MS in an attempt to postpone stent replacement[12]. The formation of encrustations on the MS was evaluated by Electron microscopy which showed the presence of biofilm lining and inorganic material on MSs after several months of indwelling[13,14]. In the study by Liatsikos et al., all stents without the macroscopic appearance of deposits had encrustations on their surface **(Figure 1A+B)**. Nevertheless, the presence of encrustations didn't result in occlusion of the MSs in the majority of the cases[14].

TABLE 1 *Urodynamic results*

Study	Number of stents/ Benign/ Malignant	Follow-up Benign/ Malignant	Patency rate	Complications x number of patients	Management of complications
Borin et al.[15]	2/-/2	-/4 months	100%	Urgency and frequency	Not reported
Nagele et al.[16]	18/5/13	11.6/7.3 months (mean)	Benign 75% Malignant 46%	Urinary tract infection x 6 Recurrent infections x 1 Persistent hematuria x 1 Encrustation x 2 Severe dysuria and pain x 2 Insufficient drainage x 4	Antibiotics Stent removal Stent removal Not reported Stent removal Stent removal
Wah et al.[17]	17/-/17	Up to 12 months	82.3%	Stent obstruction x 3	Nephrostomy placement
Liatsikos et al.[14]	54/18/25/7*	11 (4-14) /6.8 months /7 days* (mean), up to 16 months	Benign 44% Malignant 100% Benign* 0%	Dysuria and pain x 10 Hematuria x 6 Encrustation x 1 Tissue ingrowth x 7* Insufficient drainage x 7 Bladder erythema x 2	Antibiotics Spontaneous resolution Stent removal Stent removal-Polymeric stent Stent removal Conservative
Li et al. [18]	23/10/13	5.1 (0.5-18.2) months (Mean)	82.6% (radiotherapy patients only 50%)	Acute pyelonephritis x 2 Stent obstruction x 4 Abdominal pain x 5 Flank pain x 3 Bladder pain x 3 Dysuria x 15	Stent removal Stent removal or observation Conservative Conservative Conservative Conservative
Wang et al.[19]	22/4/18	5 (1 day- 10.5) months (Mean)	Overall 77.3%, 6 months 81%, 9 months 27% (radiotherapy patients only 50%)	Migration x 1 Hematuria x 4 Urgency and bladder irritation x 2 Insufficient drainage x 5	Stent removal Spontaneous resolution Conservative Stent removal
Modi et al.[20]	69/19/50 (76 stents when including stent exchanges)	5 (0-18) months (Mean)	Overall 57%, >12 months indwelling 36%, MSs for PSs replacement 37%	Encrustation x 3 Tissue ingrowth x 1 Obstructed stents x15 Migration x 1 Urinary tract infection x 8	Cystolithoapaxy or percutaneous nephrolithotomy Percutaneous stent removal Stent removal Stent removal Stent removal Stent removal when stent failure
Goldsmith et al.[21]	37/-/37	Up to 12 months	65%	Migration x 3 Progressive hydronephrosis x 9 Subcapsular renal hematoma x 3	Observation or stent exchange Stent removal or exchange Conservative
Potrezke et al. [26]	2/-/2 Pediatric case	3 years	100%	Not reported	N/A
Garg et al.[22]	10/8/2 Ureteroenteric	Up to 12 months	12.5%	Migration x 9	Stent removal and polymeric stent insertion

TABLE 1 *Urodynamic results*

Study	Number of stents/ Benign/ Malignant	Follow-up Benign/ Malignant	Patency rate	Complications x number of patients	Management of complications
Brown et al.[29]	8/-/8	Up to 7 months	20% within the first 4 months	Flank pain x 5 Hematuria x 2 Renal failure x 3 Renal obstruction x 4 Urinary tract infection x 4 Migration or malposition x 3	Not reported Not reported Stent removal and alternative drainage Stent removal and alternative drainage Not reported Repositioning or endoscopic intervention
Gayed et al. 2[5]	2/-/2 Pediatric population	3 weeks and 3 months	0%	Acute renal failure x 1 Flank, worsening hydronephrosis and pyelonephritis x 1	Dialysis, nephrostomy placement Stent removal, nphrostomy placement
Huertas et al.[27]	14/14/-	Up to 12 months	92%	Irritative bladder symptoms x2 Recurrent gross hematuria x 1 Recurrent urinary tract infection x 1	Alternative drainage Not reported Antibiotics and stent exchange
Taylor et al.[28]	26/17/9	Total 12 months, Benign 14 months, Malignant 10 months (Mean)	92%	Stent obstruction x 1	Stent removal and nephrestomy placement
Abbasi et al. [23]	27/0/27	Mean 7.4 months Subgroup of patients still living mean 11.4 months		Persistent azotemia x 2 obstructive symptoms x6	Conversion to percutaneous drainage Change to traditional stents x2 Removal of metallic stents x4

*N/A: non available *: Represents a special group of the study which includes patients with previous placement of permanent metal ureteral mesh stents. These stents had been occluded and were managed by MS insertion.*

Current Clinical Data

The clinical experience with the management chronic extrinsic ureteral obstruction by MS insertion is limited but continuously expanding. The first successful clinical case was reported by Borin et al. The MS insertion successfully drained for 4 months a ureteral obstruction due to retroperitoneal fibrosis associated with metastatic breast cancer[15]. Nagele et al. studied 14 patients with ureteral obstruction of both benign (5 ureters) and malignant etiologies (13 ureters). In this study, the MS managed to alleviate the obstruction for a mean follow - up time of 8.6 months. Complications were reported in half of the cases. Proper stent length selection was considered important by the authors for patient comfort[16]. Wah et al. inserted 17 MSs in 15 patients with malignant ureteral obstruction. Insufficient drainage was reported in 3 cases associated with bulky pelvic malignancy[21]. Brown et al. in a sample of 5 patients with malignant obstruction reported a failure rate up to 80% and a high fre-

quency (60%) of additional interventions for stent migration and malposition. In all MS failures, urinary tract infection was present and may have been responsible for the failures of the MSs[17].

A large series including 50 patients with both malignant (n= 25) and benign ureteral obstruction (n=25) was studied by Liatsikos et al. Malignant cases had a 100% patency rate during the mean follow - up period of 11 months (range 4 - 14 months), whereas the patency rate of the benign cases was only 44%. Only minor complications were reported such as transient hematuria, slight bladder irritation and positive urine cultures without symptomatic infection. MS failures were associated with benign cases. A higher efficiency of the MS was noted in malignant extrinsic obstructions in comparison to benign cases[14].

Li et al. inserted 23 MSs in 20 patients for both malignant and benign disease. They reported significantly lower patency rates for the patients who had undergone radiotherapy in comparison to the non - radiotherapy patients. The patency rate was 50% for the irradiated patients while the overall patency rate was 82.6%. Symptoms such as flank pain, abdominal pain, dysuria, pyelonephritis were associated with 65.2% of the cases. One case of pyelonephritis and another of persistent ureteral obstruction led to the removal of the stent[18]. Wang et al., in a series of 19 patients (26 MSs), reported similar results regarding the patency of patients who had previously undergone radiotherapy. A significantly higher patency rate was reported for the previously irradiated patients in comparison to those not treated by radiation therapy (50% vs 92.3%, respectively). For the total population, 5 stents failed over a mean follow - up period of 5 months and the patency rate was 77.3%. Complications, such as hematuria (n= 4) and urgency (n= 2) were observed in 6 patients[19]. The above evidence showed that patients who had undergone radiotherapy before MS insertion have a higher likehood for MS failure and should be carefully selected for MS.

Modi AP et al. reported multi - institutional experience including 59 obstructed renal units which were managed with 76 MSs. Both benign (n= 15) and malignant (n= 44) cases were treated. The median follow - up was 5 months (range 0 - 18). Hydronephrosis was stabilized in 47%, improved in 40% and worsened in 18% of the cases. Creatinine levels were improved in 28%, stable in 37% and worsened in 35% of the cases. MSs were placed in 41 malignant cases resistant to PS insertion. In 15 of these cases, the MSs failed to alleviate the obstructions. The obstruction of the MSs was noted within the first weeks after the placement with a median time of 1.5 months. Moreover, 43% of the stents were obstructed within the first 12 months[20]. Early stent failure within the first days to weeks has been also described by Liatsikos et al. [14]. Thus, a close follow - up of the patients with MS is necessary due to the risk of insufficient drainage.

Controversial results concerning the MS insertion were reported by Goldsmith et al. in a series of 25 patients (37 MSs) with malignant ureteral obstruction. Persistent obstruction after the insertion, progressive hydroureteronephrosis and increase in the creatinine values was observed in 12 patients (35%). Five failed stents had to be replaced by another MS resulting in successfully treatment of the obstruction. 3 cases of migration were reported. The risk of failure increased significantly when the prostate cancer invasion to the bladder was evident while placing the MS. In an attempt to define the possible risk factors of MS failure, the authors concluded that patients, who had undergone radiotherapy, had an ileal conduit and had a prior ureteral stent failure, presented a higher risk of MS failure. Subcapsular hematomas as a complication after MS insertion was described in 3 patients and these cases were treated conservatively. The failure rate was similar to PSs according to the conclusion of the authors[21].

Ten cases of ureteroenteric anastomotic strictures have been managed by MS insertion in the literature. Eight strictures were benign and two were related to tumor involvement. One stent remained in place for 10 months whereas nine of them migrated distally. When considering the above experience, ureteroenteric strictures should possibly be treated with other drainage approaches[22].

Abbasi et al. managed 20 patients (6 men and 14 women) with malignant ureteral obstruction in 27 renal units. 8 patients required further intervention (40%) of which 2 were managed by a percutaneous drainage and 6 patients by changing to traditional stents or removal of the MS. The failed cases had a mean follow

- up of 7.5 months (range 0 - 18). At the last follow - up, sixteen patients had died. 14 of these patients died with functioning MSs in place. One patient, who initially was managed by bilateral metallic stent placements, had a left stent removed due to migration. The authors concluded that though the failure rate for the MS is similar to that of traditional stents, the mean time to failure is longer. Thus, MSs could be considered for patients with malignant obstruction instead of PSs[23].

Benson et al. managed 23 patients by placing in total of 42 MSs with a median follow - up period of 13 months (range 2 - 32). 3 out of 42 MSs failed to provide drainage in patients with malignant obstruction. Failures were not reported for the benign cases. The failure cases were complicated by acute renal failure and hydronephrosis and were treated with PN placement. The authors concluded to the good tolerability, low complications rate and minimum failure rate of the Resonance MS[24].

The largest pediatric population treated by MSs includes 3 cases. In two of them, MSs did not succeed in managing the obstruction in both patients. The respective MS failure time periods were 3 weeks and 3 months[25]. One more pediatric case of malignant ureteral obstruction was successfully treated by the MS for 3 years. The stent was routinely exchanged every 12 months in order to avoid encrustation[26].

The **Table** summarizes current experience with the MS.

The Full Metallic Double - pigtail Ureteral Stent compared to standard Polymeric Double - pigtail Ureteral Stent and Metal Mesh stents

There are no comparative studies between the MSs and the PSs or MMSs in the current literature. MS insertion has been performed in cases of previous PSs and MMSs failure.

In the studies of previous PSs failure, the MS provided patency rates ranging between 37% and 100%[15, 16, 20, 26]. Case studies report similar patency rates (15, 26) while the respective rates of population studies range between 37 and 46%[16, 20]. Modi et al. revealed detailed data on the renal function and their population had a patency rate of 37%[20]. After MMS failure, the use of MSs showed disappointing results with failure of the MSs within a period of days[14].

The evaluation of cost for the Full Metallic Double - pigtail Ureteral Stent

Two studies are available in literature providing a cost comparison between the MSs and PSs. The cost - effectiveness of MS was higher than the PSs as the longer replacement periods of the MS replacement balanced the higher cost of the MS[27, 28].

Conclusion

Patient selection for MS insertion remains unclear since the experience with the stent is still controversial. Malignant ureteral obstruction cases could be managed efficiently in long - term[14 - 19, 23]. Previously irradiated patients seem not be good candidates for the MS[18, 19, 23]. It is not clear yet if patients with prostate cancer and bladder involvement as well as those with bulky pelvic disease should treated with MS[16, 21, 23]. All patients with MS should be under close follow - up especially during the first 8 weeks[14, 20]. Benign cases and pediatric patients require further investigation to establish criteria for the selection of these patients[14, 16, 18, 20]. MS is probably not appropriate for ureteroileal anastomotic strictures due to the high migration rates[21, 22]. Complications are usually minor and are limited with carefully selected[14, 16, 18]. Perioperative use of antibiotics is advised due to the high MS failures related to infection[20, 29]. Further investigation, especially comparative clinical trials, would document the outcome more extensively and would provide the proper indications for the MS.

Abbreviations

Polymeric ureteral stent (PS)
Percutaneous nephrostomy (PN)
Mesh stent (MMS)

Περίληψη

Η πλήρως μεταλλική αυτοσυγκρατούμενη ουρητηρική ενδοπρόθεση (ΜΕ) αρχικά παρουσιάστηκε σαν μια μέθοδος για τη μακροπρόθεσμη παροχέτευση σε κακοήθη απόφραξη του ουρητήρα. Η πειραματική αξιολόγηση της ΜΕ αποκάλυψε ότι οι μηχανικές ιδιότητες της επιτρέπουν την αποδοτική παροχέτευση σε δύσκολες περιπτώσεις που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με την εισαγωγή μιας πολυμερικής ουρητηρικής ενδοπρόθεσης. Η κλινική εμπειρία με την ΜΕ έδειξε αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Οι κακοήθους αιτιολογίας αποφράξεις του ουρητήρα αντιμετωπίζονται με τοποθέτηση ΜΕ για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία φαίνεται ότι δεν είναι καλοί υποψήφιοι για τοποθέτηση ΜΕ λόγω αυξημένης πιθανότητας για απόφραξη της και παρουσίαση επιπλοκών. Ασθενείς με ευμεγέθεις όγκους πυέλου και καρκίνου του προστάτη που διηθεί την ουροδόχο κύστη δεν είναι κατάλληλοι λόγω ελαττωμένων ποσοστών για επιτυχή παροχέτευση. Καλοήθεις περιπτώσεις και παιδιατρικοί ασθενείς απαιτούν περαιτέρω κλινική αξιολόγηση, ώστε να παρέχουν τις κατάλληλες ενδείξεις για τοποθέτηση ΜΕ. Τα στενώματα των ουρητηροεντερικών αναστομώσεων που αντιμετωπίζονται με ΜΕ έχουν αυξημένα ποσοστά αποτυχίας λόγω μετανάστευσης της ΜΕ περιφερικά με αποτέλεσμα την προεξοχή της μέσω του στομίου. Τα περιστατικά λιθίασης σχετίζονται με αυξημένο ποσοστό αποτυχίας λόγω ασβέστωσης της ΜΕ. Γενικά, το ποσοστό επιπλοκών παραμένει χαμηλό και οι σοβαρές επιπλοκές είναι σπάνιες και σχετίζονται με αιματουρία, δυσουρία, άλγος, ανεπαρκή παροχέτευση και ουρολοιμώξεις. Μονό μακροχρόνια περιστατικά φαίνεται ότι μπορούν να επιτύχουν μια αποδεκτή σχέση κόστους - αποτελέσματος όταν αντιμετωπιστούν με ΜΕ.

Λέξεις ευρετηριασμού

μεταλλική ενδοπρόθεση, ουρητηρική ενδοπρόθεση, μεταλλική ουρητηρική ενδοπρόθεση, αυτοσυγκρατούμενη ουρητηρική μεταλλική ενδοπρόθεση

References

1. Joshi HB, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX, Timoney AG, Barry MJ. Indwelling ureteral stents: Evaluation of symptoms, quality of life and utility. *The Journal of Urology* 2003;169(3):1065 - 9; discussion 9
2. Lee C, Kuskowski M, Premoli J, Skemp N, Monga M. Randomized evaluation of Ureteral Stents using validated Symptom Questionnaire. *Journal of endourology / Endourological Society* 2005;19(8):990 - 3
3. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Kagadis GE. Metal stents in the urinary tract. EAUEBU update series. 2007;5 SRC - Google Scholar:77 - 88
4. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Katsanos K, Kallidonis P, Katsakiori P, Kagadis GC, et al. Ureteral metal stents: 10 - year experience with malignant ureteral obstruction treatment. *The Journal of urology* 2009;182(6):2613 - 7.
5. Sountoulides P, Kaplan A, Kaufmann OG, Sofikitis N. Current status of metal stents for managing malignant ureteric obstruction. *BJU international.* 2010;105(8):1066 - 72
6. Chung SY, Stein RJ, Landsittel D, Davies BJ, Cuellar DC, Hrebinko RL, et al. 15 - year experience with the management of extrinsic ureteral obstruction with indwelling ureteral stents. *The Journal of Urology* 2004;172(2):592 - 5
7. Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: Experience at 2 institutions. *The Journal of urology* 1989;142(2 Pt 1):277 - 9
8. Blascko SD, Deane LA, Krebs A, J. In - vivo evaluation of flow characteristics of novel metal ureteral stent. 2007;21 SRC - Google-Scholar: 780 - 3
9. Pedro RN, Hendlin K, Kriedberg C, Monga M. Wire - based ureteral stents: Impact on tensile strength and compression. *Urology* 2007;70(6):1057 - 9
10. Christman MS, L'Esperance JO, Choe CH, Stroup SP, Auge BK. Analysis of ureteral stent compression force and its role in malignant obstruction. *The Journal of Urology* 2009;181(1):392 - 6
11. Liatsikos E, Kyriazis I, Kallidonis P, Tsamandas A, Karnabatidis D, Sakellaropoulos G, et al. Ureteric response to abdominal radio-

therapy and metallic double - pigtail ureteric stents: A pig model. *BJU international*. 2009;104(6):862 - 6

12. Liatsikos EN, Kallidonis P, Kyriazis I, Karnabatidis D, Tsamandas A, Sakellaropoulos G, et al. Metallic double pigtail ureteral stent usage during extracorporeal shock wave lithotripsy in the swine model: is there any effect on the ureter? *Journal of endourology / Endourological Society* 2009;23(4):685 - 91
13. Cauda V, Fiori C, Cauda F. Ni - Cr - Co alloy ureteral stent: scanning electron microscopy and elemental analysis characterization after long - term indwelling. Journal of biomedical materials research Part B, *Applied biomaterials* 2010;94(2):501 - 7
14. Liatsikos E, Kallidonis P, Kyriazis I, Constantinidis C, Hendlin K, Stolzenburg J - U, et al. Ureteral obstruction: is the full metallic double - pigtail stent the way to go? *European urology* 2010;57(3):480 - 6
15. Borin JF, Melamud O, Clayman RV. Initial experience with full - length metal stent to relieve malignant ureteral obstruction. *Journal of endourology / Endourological Society* 2006;20(5):300 - 4
16. Nagele U, Kuczyk MA, Horstmann M, Hennenlotter J, Sievert K - D, Schilling D, et al. Initial clinical experience with full - length metal ureteral stents for obstructive ureteral stenosis. *World journal of Urology.* 2008;26(3):257 - 62
17. Wah TM, Irving HC, Cartledge J. Initial experience with the resonance metallic stent for antegrade ureteric stenting. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2007;30(4):705 - 10
18. Li C - C, Li J - R, Huang L - H, Hung S - W, Yang C - K, Wang S - S, et al. Metallic stent in the treatment of ureteral obstruction: experience of single institute. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA* 2011;74(10):460 - 3
19. Wang H - J, Lee TY, Luo HL, Chen C - H, Shen Y - C, Chuang Y - C, et al. Application of resonance metallic stents for ureteral obstruction. *BJU international* 2011;108(3):428 - 32
20. Modi AP, Ritch CR, Arend D, Walsh RM, Ordonez M, Landman J, et al. Multicenter experience with metallic ureteral stents for malignant and chronic benign ureteral obstruction. *Journal of endourology / Endourological Society* 2010;24(7):1189 - 93
21. Goldsmith ZG, Wang AJ, Bañez LL, Lipkin ME, Ferrandino MN, Preminger GM, et al. Outcomes of metallic stents for malignant ureteral obstruction. *The Journal of Urology* 2012;188(3):851 - 5
22. Garg T, Guralnick ML, Langenstroer P, See WA, Hieb RA, Rilling WS, et al. Resonance metallic ureteral stents do not successfully treat ureteroenteric strictures. *Journal of endourology / Endourological Society* 2009;23(7):1199 - 201; discussion 202
23. Abbasi A, Wyre HW, Ogan K. Use of full - length metallic stents in malignant ureteral obstruction. *J Endourol* 2013 May;27(5): 640 - 5. PubMed PMID: 23237309. Epub 2012/12/15. eng
24. Benson AD, Taylor ER, Schwartz BF. Metal ureteral stent for benign and malignant ureteral obstruction. *J Urol* 2011 Jun;185(6):2217 - 22. PubMed PMID: 21497845. Epub 2011/04/19. eng
25. Gayed BA, Mally AD, Riley JM, Ost MC, J. Resonance Metallic Stents Do Not Effectively Relieve Extrinsic Ureteral Compression in Pediatric Patients. Sep in press. 2012;21 SRC - GoogleScholar
26. Potretzke AM, Chang H, Kryger JV. Technique for Resonance® stent exchange in patients with extrinsic obstruction: description of a novel approach and literature review. *Journal of Pediatric Urology* 2012;8(5):557 - 9
27. Huertas HL, Polcari AJ, Acosta - Miranda A, Turk TM, J. López - Metallic ureteral stents: a cost - effective method of managing benign upper tract obstruction. Mar. 2010;24 (3 SRC - GoogleScholar):483 - 5
28. Taylor ER, Benson AD, Schwartz BF. Cost analysis of metallic ureteral stents with 12 months of follow - up. *Journal of endourology / Endourological Society* 2012;26(7):917 - 21
29. Brown JA, Powell CL, Carlson KR. Metallic full - length ureteral stents: does urinary tract infection cause obstruction? *TheScientific World Journal* 2010;10:1566 - 73

CASE REPORT

Acute renal infarction of unknown origin in a young male. A case report

Georgios Tsamboukas[1], Athanasios Papatsoris[2], Alexandra Kazantzi[3], Panagiotis Politis[1], Panagiotis Kartsaklis[4], Vasilios Vossos[5], Aristomenis Gekas[1]
[1] *General Hospital of Patras, Department of Urology, Patras, Greece*
[2] *University Department of Urology, Sismanoglio Hospital, Athens, Greece*
[3] *General Hospital of Patras, Department of Radiology, Patras, Greece*
[4] *Urologist, Zakynthos, Greece*
[5] *General Hospital of Agrinion, Department of Urology, Agrinion, Greece*

Abstract

Within the variety of urologic emergencies, very few entities seem to be so deceiving like acute renal infarction. This rare disease mimics other common conditions as urolithiasis, lumbago or other abdominal lesions, detected therefore rarely early in clinical practice. In this paper, we present a case of an acute renal infarction in a healthy 42-year old man, who was initially misdiagnosed with renal colic, before the diagnosis of the disease was finally established. Riffling the relative literature, trigger points are searched, which can make the early diagnosis of a RI possible.

Citation

Tsamboukas G, Papatsoris A, Kazantzi A, Politis P. Acute renal infarction of unknown origin in a young male. A case report. *Hellenic Urology* 2016, 28 (2): 70-74

Introduction

Renal infarction (RI) is a deceiving entity of unknown incidence in the emergency departments (EDs). Patients suffering from RI usually present with abdominal or flank pain, elevated levels of lactate dehydrogenase (LDH) and/or hematuria[1]. The diagnosis is often delayed since the clinical spectrum of the disorder guides the suspicion in other common conditions like renal colic, pyelonephritis or abdominal pathology[2]. Although most patients with RI are old and have a high risk of thromboembolism, younger patients not carrying any obvious risks should not be excluded[3]. Contrast-enhanced CT is thought to be a 'sine qua non' in terms of RI diagnosis, therefore should be performed if suspicion is raised[4]. Herein, we present a case of a RI in a young man, who was initially misdiagnosed with renal colic.

Key words

renal Infarction; thromboembolism; LDH; young male

Case presentation

A 42-year old male smoker present-

Corresponding author:
Tsamboukas Georgios, MD, Resident of Urology, Department of Urology, General Hospital of Patras, Patras, 26335, Greece,
E-mail: tsampoukasg@gmail.com

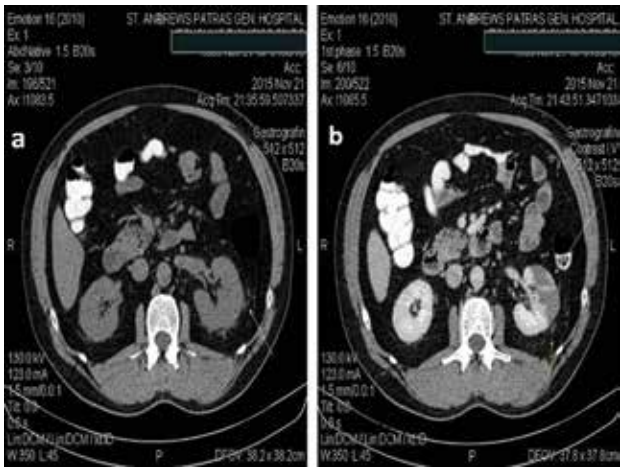


Figure 1. (a) *CT imaging without IV contrast; no evidence of cortical lesion. Indirect sign is a mild thickening of the perirenal fascia (white arrow).* ***(b)*** *CT with IV contrast; wedge shaped defect of enhancement of anterior region of left kidney, suggestive of segmental renal infarct. Additional features include a rim of capsular enhancement surrounding the hypodense area (cortical rim sign- white arrow) as well as perirenal stranding with thickening of Gerota's fascia (yellow arrow)*

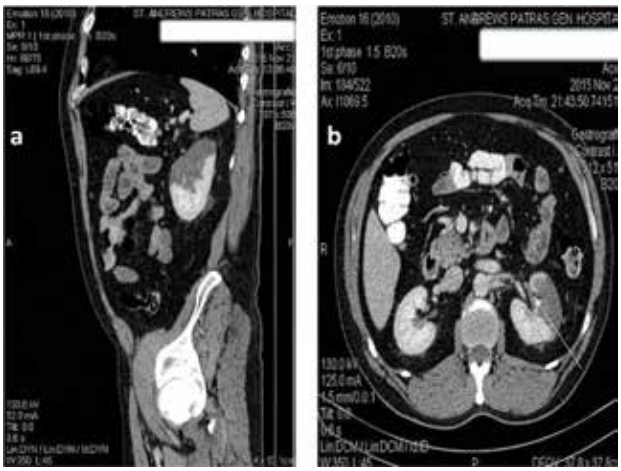


Figure 2. (a) *MPR reformatted images in sagittal plane shows anterior upper distribution of renal infarct.* ***(b)*** *Left renal artery variation with double renal artery at its origin. White arrow depicts intraluminal thrombus of anterior renal artery*

ed to the ED with acute onset of left flank pain and nausea for a few hours. No history of illnesses or trauma was reported. Vital signs were temperature of 36.6°C, pulse rate of 80 beats/minutes, normal respiratory rate and blood pressure. Physical examination revealed left flank tenderness. Urine analysis demonstrated hematuria, while urine pH was 5. Blood examination showed no leucocytosis and normal hematocrite. Markers of blood coagulation (PT, PTT, INR) and biochemical tests, including LDH, were normal. KUB x-ray was negative for radiopaque lithiasis. Thus, a radiolucent lithiasis renal colic was hypothesized and the patient was treated with analgesics. After the remission of pain, the patient received relational instructions and was counseled for reexamination.

After 24 hours the patient presented again reporting worsening of the flank pain. Vital signs were normal. Blood tests showed mild leukocytosis. Creatinine was elevated in 1.8 mg/dl. Liver enzymes were also mildly elevated but LDH was markedly increased in 780 IU/L. Urine analysis showed hematuria and mild proteinuria. Ultrasonography was not contributive, showing neither lithiasis nor obstruction. In front of a differentiation concern, further investigation was decided.

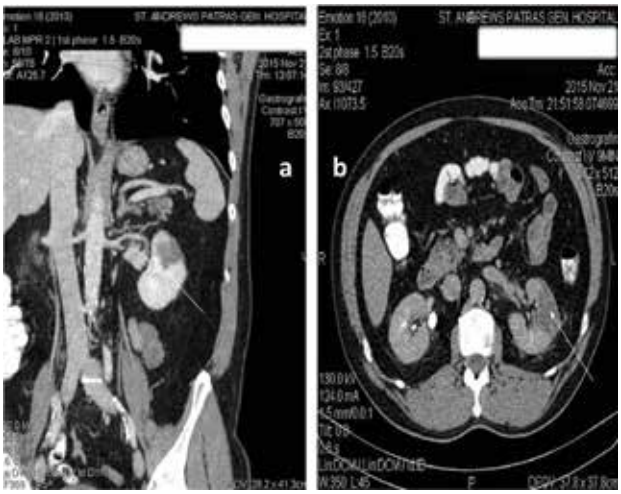


Figure 3. (a) *MPR reformatted images in coronal plane shows intramural thrombus of anterior renal artery (white arrow).* ***(b)*** *Flip flop enhancement was seen, where a region of hypoenhancement on early phases becomes hyperattenuating on delayed imaging (white arrow)*

The patient was referred to Radiology department and CT without and after IV contrast was performed. In non-enhanced images a mild thickening of the perirenal fascia was found **(figure 1a)**. After contrast-material administration, CT demonstrated a focal, triangular-shaped defect of renal parenchyma situated at anterior upper segment that involved

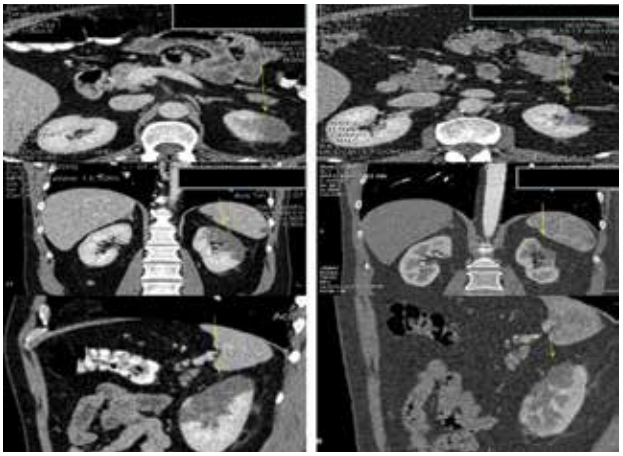


Figure 4. *4-months CT follow-up: Axial, coronal and sagittal MPR reconstruction of CT imaging. Comparative images demonstrate the evolution of cortical defect (right column - yellow arrows) in place of renal infarct*

both the cortex and medulla; a featuring cortical-rim sign, due to collateral capsular perfusion, was also observed **(figure 1b, 2a)**. Closer observation depicted an anatomic variation of left double renal artery **(figure 2b)** and an intraluminal thrombus of the anterior artery irrigating the anterior segment of left kidney **(figure 2b, 3a)**. Flip-flop-enhancement sign was also seen **(figure 3b)**. Subsequently, the diagnosis of acute segmental RI of left kidney was established.

Just following, an echocardiogram was performed demonstrating a normal left atrium and normal left ventricular size with normal ejection fraction. During hospitalization, the patient was evaluated for deep vein thrombosis, thrombophilia and rheumatologic disorders; the examination panel consisted of Doppler examination of carotids arteries and veins of upper and lower limbs, measurement of blood levels of homocysteine, antithrombin, protein C and S, lupus anticoagulant and anticadiolipin antibodies. All examinations failed to designate an obvious cause of embolus.

The patient was treated with intravenous heparine and oral acenocumarole until INR in 2.5 was stabilized. The pain was totally resolved after 2 days. He was discharged from hospital after 7 days, with a creatinine level of 1.1 mg/dl. Additionally, the patient was counseled by the cardiologist to continue oral acenocumarole.

Follow-up CT at 4 months depicted an area of cortical defect in the site of the RI **(figure 4)**, while creatinine was measured in 1.1 mg/dl which was considered as baseline. The cardiologist counseled the alteration of oral acenocumarole to prophylactic low-dose aspirin for at least further 6 months. For further monitoring of the potential sequelaes regarding blood pressure and renal function the patient was referred to a nephrologist. Till now his medical course is reported uneventful.

Discussion

The actual occurrence of RI cannot be easily determined since the condition is limited reported in the literature[4]. However, its incidence up to 1.4% in autopsy studies[2] indicates that the disease is underestimated, demanding huge suspicion to be diagnosed ante mortem.

Advanced age and high risk of thromboembolism is almost the rule in patients with RI as it is noted in most reports[4]. Atrial fibrillation, history of previous embolism, infectious endocarditis, valvular and ischemic heart disease, coagulation dysfunction or hematologic disease, atherosclerosis of abdominal aorta and spontaneous renal artery dissection are usually reported; atrial fibrillation is the most common cause and the most common site of embolus is considered of cardiac origin[4]. However, Bolderman et al observed a group of patients who did not carry any obvious risk but they suffered from an RI; these patients were middle-aged, smokers, being treated for hypertension or hyperlipidemia and their emboli may have been originated from the suprarenal aortic wall rather than the cardiac chambers[3]. After evaluation, half of them were found to have underlying diseases like hyperhomocystinemia or congenital coagulation diseases, but the rest were found negative for a risk factor[3].

The clinical spectrum of RI consists of flank, abdominal or lower back pain, nausea/vomiting, fever/chills, even diarrhea, dyspnea or chest pain[4]; laboratory examinations which could alert the diagnosis are LDH and the simultaneous presence of hematuria or proteinuria[4]. Almost all patients have elevated LDH, up to 6.86-fold higher than normal, which is considered the most sensitive mark indicat-

ing further investigation[1]. Microscopic hematuria is frequently present, although its absence may suggest a serious loss of renal function[2]. Creatinine is not found significantly elevated and thus, not helpful but higher values may signify more severe renal damage and prolonged hospitalization[1, 2]. C-reactive protein, liver enzymes, blood urea or white-blood-cells may be elevated as well[4].

Diagnosis of acute RI via CT is established in up to 80% of the cases[5]. It also helps ruling out other abdominal pain entities such as renal colic, appendicitis, aortic aneurysm or hepatic diseases[4]. Furthermore, CT is noninvasive, reachable in most tertiary hospitals and is considered the standard of reference[4]. After IV contrast administration renal infarct appears as a non-enhanced triangular-shaped zone of diminished density[2]. Other signs are cortical-rim sign, a distal area of cortical enhancement surrounding the ischemic parenchyma and flip-flop-enhancement sign where a region of hypoenhancement on early phases becomes hyperaattenuating on delay images[2]. In cases where non-contrast CT is performed, like in cases searching for lithiasis, imaging of perinephric stranding without hydronephrosis may be the only sign raising the suspicion of a renal infarction[5]; if clinical and laboratory findings - like thromboembolic risk, persistence of pain and raised LDH - indicate further investigation, contrast-enhanced CT is then necessary[5]. Doopler ultrasound may be helpful in the recognition of global rather than segmental RI, but still can be the study of choice for obstructive lithiasis or aortic aneurysm[1]. Finally, renal angiography looks like the optimal imaging modality for final diagnosis, albeit carrying the disadvantage of invasiveness[2].

The management of the acute phase of RI remains unclear and lacks of standardized approach; oral or intravenous anticoagulants agents (heparine plus warfarin) or anticoagulants agents along with thrombolytics (as streptokinase) may be used[2, 5]. No comparative studies are available, but some authors argue in favor of conservative treatment, as far as acceptable outcome in terms of renal function is achieved in most patients, while thrombolysis carries risk of complications and gives non-superior results[2]. Thrombolysis might be beneficial if attempted within 90 minutes from onset of pain, but even then successful revascularization may be expected in less than 50% of patients[1]. Besides, definitive diagnosis might delay several days[1]. In general terms, early enough diagnosis is more significant for the final outcome than treatment modality[1] and is considered mandatory since the condition may result in unwanted sequelaes like renal insufficiency or even death[2]. Regarding the long term management of RI, there are no certain recommendations in the literature. In our case, we referred our patient to regular cardiologic follow-up, since the patient was initially treated with acenocumarole which demands regular measurement of INR and dose titration. Whereas long-term anticoagulant therapy for cardiac patients is unquestionable, the type or the duration of therapy in idiopathic RI is still unknown[3]. Even if subsequent risk was small, it was decided our patient to be treated with a further antithrombotic prophylaxis with low-dose aspirin, as reported in the literature[3]. Additionally, a contrast-enhanced CT was performed 4 months after the event to evaluate the condition of renal parenchyma; a DMSA scan could also be helpful. Finally, the patient was also referred to a nephrologist for the assessment of renal function and the monitoring of the possible sequel of nephrogenic hypertension[5].

In conclusion, RI is a rare entity which demands high level of suspicion. The typical patient is old and carries a high risk of thromboembolism, presenting with pain in the abdomen or in the flank and demonstrating microscopic hematuria, proteinuria and elevated LDH. However, young patients without obvious risk factors should not be excluded. Although renal function is likely to be preserved even in delayed diagnosis, early and definitive diagnosis and treatment is mandatory.

Abbreviations

EDs=Emergency Departments
RI=Renal Infarction,
LDH=lactic acid dehydrogenase
CT=computer tomography
PT=Prothombine Time
aPTT=partial thromboplastin time
INR= international normalized ratio

Περίληψη

Ανάμεσα στην ποικιλία των ουρολογικών επειγόντων, ελάχιστες οντότητες δείχνουν να παραπλανούν τόσο όσο ένα οξύ νεφρικό έμφρακτο. Αυτή η σπάνια πάθηση μιμείται άλλες συχνές καταστάσεις, όπως η ουρολιθίαση, η οσφυαλγία ή άλλες κοιλιακές διαταραχές, και ως εκ τούτου σπάνια ανιχνεύεται νωρίς στην κλινική πράξη. Σε αυτή την εργασία, παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός οξέος νεφρικού εμφράκτου σε έναν υγιή άντρα 42 ετών, ο οποίος αρχικά διεγνώσθη εσφαλμένα με κωλικό νεφρού, έως η διάγνωση της νόσου τελικά να επιβεβαιωθεί. Ξεφυλλίζοντας την σχετική βιβλιογραφία, αναζητούνται εναύσματα, που θα μπορούν να κάνουν την πρώιμη διάγνωση ενός νεφρικού εμφράγματος εφικτή.

Λέξεις ευρετηριασμού

νεφρικό έμφρακτο, θρομβοεμβολισμός, LDH, νέος άνδρας

References

1. Chu PL, Wei YF, Huang JW et al. Clinical characteristics of patients with segmental renal infarction. *Nephrology* (Carlton) 2006; 11(4):336-340
2. Hazanov N, Somin M, Attali M et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine* (Baltimore). 2004 Sep; 83(5):292-9
3. Bolderman R, Oyen R, Verrijcken A et al. Idiopathic renal infarction. *Am J Med* 2006 Apr; 119(4):356.e9-12
4. Antopolsky M, Simanovsky N, Stalnikowicz R et al. Renal infarction in the ED: 10-year experience and review of the literature. *Am J Emerg Med* 2012 Sep; 30(7):1055-60
5. Lopez VM, Glauser J. A case of renal artery thrombosis with renal infarction. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock* 2010;3(3):302

CASE REPORT

Diffuse intestinal metaplasia of the urinary bladder causing bilateral hydronephrosis in a 48-year old man. A case report

George Tsamboukas[1], Vassilios Vossos[2], Ioannis Geramoutsos[1], Panagiotis Politis[1], Gerasimos Vandoros[3], Aristomenis Gekas[1]
[1]*Department of Urology, General Hospital of Patras, Patras, Greece*
[2] *Department of Urology, General Hospital of Agrinion, Agrinion, Greece*
[3] *Department of Pathology, General Hospital of Patras, Patras, Greece*

Abstract

Glandular cystitis is a benign disease of the urinary bladder, possibly caused by permanent irritation of urothelium by various causes. The atypical or intestinal morphological type of the disease intrigues as it has been hypothesized as a premalignant condition associated with bladder adenocarcinoma. Whereas such a relation remains controversial, severe sequelaes can occur from the benign version of the disease, provoking dilemmas and making difficult its management by the urologist.

Citation
Tsamboukas G, Papatsoris A, Kazantzi A, Politis P. Diffuse intestinal metaplasia of the urinary bladder causing bilateral hydronephrosis in a 48-year old man. A case report *Hellenic Urology* 2016, 28 (2): 75-78

Introduction

Cystitis glandularis (CG) is a glandular metaplastic lesion of the bladder, commonly identified in normal organ specimens or at times in conjunction with urothelial or other carcinomas[1]. The condition is the outcome of benign glandular differentiation in the von Brunn nests, while the cystic dilatation of these structures form the condition called cystitis cystica[2]. Further metaplasia of the lining epithelium in mucin - filled goblet cells constitutes intestinal metaplasia (IM), a condition speculated as a precursor lesion for bladder adenocarcinoma (AD) by observation studies and case reports[3], although other studies did not demonstrate such a connection[1,4,5]. The irritation of the bladder mucosa in a persistent manner is the causative event, while the clinical spectrum of the condition is quite unspecific including hematuria, voiding symptoms or obstructive uropathy[6]. Since the condition can mimic radiographically and cysteoscopically other malig-

Key words
glandular cystitis; intestinal metaplasia; adenocarcinoma; cystectomy

Corresponding author:
George Tsamboukas, MD, Department of Urology, General Hospital of Patras, Patras, 26335, Greece, E-mail: tsampoukasg@gmail.com

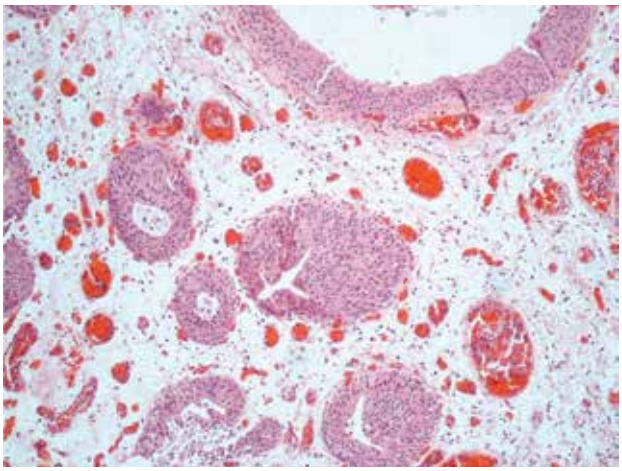


Figure 1: *Area of cystitis glandularis. (H.E Stain 10 x)*

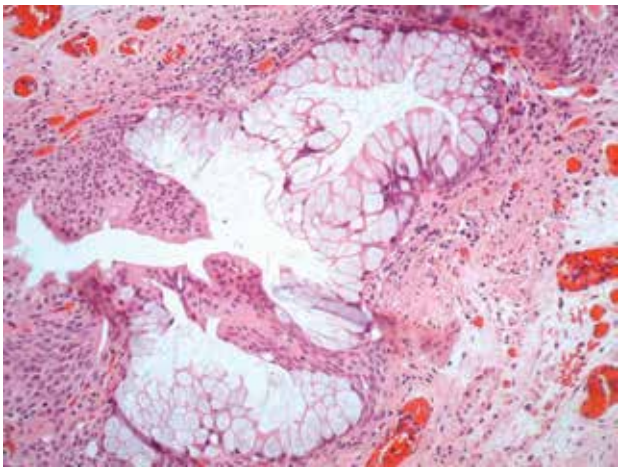


Figure 2: *Intestinal type metaplasia (H.E Stain 20 x)*

nant lesions of the bladder, the usual management consists of transurethral resection of the mass and the disease is usually beatable, not needing further measures[7]. However, persistent or complicated cases may demand more aggressive management[7]. In this paper, we present a case of diffuse intestinal metaplasia of the bladder in a 48 - year old man. Moreover, the clinical significance of the finding, particularly in association with bladder AD, is discussed.

Case presentation

A 48 - year old man, of Slavian ancestry, was referred to our department by a nephrologist due to deterioration of serum urea and creatinine and imaging findings of bilateral upper tract obstructive uropathy. The patient referred no illnesses or drug intake and the general medical and urological history was unremarkable. No voiding symptoms or hematuria, during at least the last year, were reported. Ultrasonography showed bilateral upper tract obstruction with gross dilatation of both renal pelvises and ureters; moreover, the bladder wall showed manifold thickening and abnormal fattening of bladder trigone. Urine examination demonstrated mild pyuria, hematuria and the presence of mucus, while urine cytology was negative for malignancy. A non - contrast enhancement computer tomography was performed which sustained upper tract and ureters obstruction up to the ureteral orifices without obvious obstacle like lithiasis or tumor.

Due to the unknown nature of the mass in the bladder, the urologic team yield priority to the relief of the

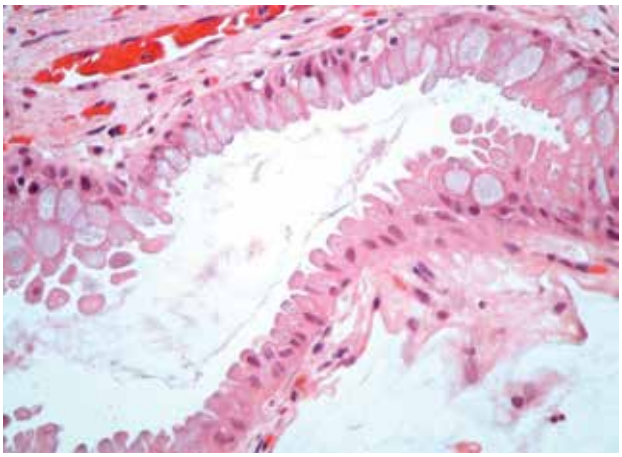


Figure 3: *Progressive metaplastic lesions of the glandular epithelium (H.E Stain 40 x)*

obstruction and the recovery of renal function. Bilateral percutaneous nephrostomy were placed and a diagnostic transurethral resection (TUR) of the lesion was then performed: cystoscopy revealed nodules - like structures lying underneath the submucosa, while ureteral orifices were undoable to be found. Biopsy specimens were taken from both the mass and from the healthy looking urothelium. The pathologic diagnosis was "cystitis glandularis with multifocal intestinal type metaplastic changes and focal mucosal ulceration" **(Figures 1, 2)**. A second, more aggressive, TUR was performed 3 weeks later for the establishment of the diagnosis, the total removal of the mass and for the deliverance of the orifices from the lesion. The pathologic report was identical **(Figure 3)**.

One month later and since renal function had been recovered, a urogram via nephrostomies was performed. However, ureteral orifices were found still obstructed; moreover, repeat cystoscopy showed recurrence of the mass both in the trigone and in various sites. Because of the deterioration in patient's life, the helplessness of the repeated TURs and the possible connection of IM with bladder adenocarcinoma, the patient was counseled undergoing ileal neobladder reconstruction in an expertise center. Indeed, the patient underwent the procedure, whom, to our dispatch, the pathologic report showed intestinal metaplasia in the ground of glandular cystitis of the bladder, without sign of malignancy.

Discussion

Cystitis glandularis is a metaplastic alteration of the urothelium, which can occur in both bladder and ureter[6]. The condition consists of two types of distinct morphology; the typical type is characterized by luminal structures within the lamina propria having an innermost lining of columnar or cuboidal cells and bounded peripherally by transitional cells, while the intestinal or atypical type, or intestinal metaplasia, has a similar architecture but contains mucin - secreting goblet cells in the lining epithelium[8]. Both types, especially IM, have been incriminated as premalignant conditions of bladder AD[2]. The histological differentiation of widespread IM from AD can be problematic, since both entities may secrete abundant extravasated stromal mucin; however, IM does not develop nuclear atypia or mitotic figures and rarely surpasses lamina propria, while classic signet ring cells and epithelial necrosis are not seen[6].

Chronic injurious stimulation is considered the predisposing factor in the formation of CG[1]; bladder exstrophy and pelvic lipomatosis[4], chronic urinary tract infections, urolithiasis, intravesical drugs' instillation, bladder outlet obstruction, neurogenic bladder and abdominal or pelvic radiotherapy[1] have been reported as risk factors. Bladder trigone is the most common site of development and clinical spectrum is remarkable unspecific involving various lower urinary tract symptoms, hematuria or obstructive uropathy[7]. Cystoscopy or imaging studies cannot distinct the condition from other malignant lesions and eventually the diagnosis cannot be made without microscopic examination[6]. Transurethral resection of the mass usually breaks the problem, but cases of persistent disease may require adjuvant intravesical BCG (bacillus Calmette - Guerin) or steroids instillations, while implication of the ureters may demand temporary percutaneous nephrostomy or further surgical intervention; ureteral reimplantantion into the dome of the bladder or cysteoprostatectomy with ileal neobladder reconstruction may be necessary[7].

The most stimulating issue about IM is the possible premalignant role of the condition, as it has been implicated at a considerable number of case reports; the synchronous presence of bladder adenocarcinoma and diffuse CG or intestinal metaplasia in the specimens of most of these cases, provoked authors to classify the condition as precancerous[1]. More recent data from laboratories studies have attach importance to this hypothesis. Telomere shortening, already recognized in cancer development, has been found significantly present in urothelial intestinal metaplasia, while nuclear beta - catenin expression, a common signaling pathway with Barret's metaplasia of oesophagus has been shown in intestinal metaplasia of the bladder and not it typical CG[6]. Cyclooxygenase - 2, an important enzyme regulating expression of the proto - oncogene bcl - 2 (b - cell lymphoma - 2), which inhibit apoptosis, has been found highly expressed in intestinal metaplasia and bladder adenocarcinoma tissues; the authors conclude that such overexpression likely contributes to sensitizing premalignant lesions to genotoxic carcinogens[3]. A transcription factor, called CDX - 2, nodal in the differentiation of intestinal epithelial cells, has been reported in a variety of adenocarcinomas and has been also observed in intestinal metaplasia but once again not in typical CG[8]. Another evidence of premalignancy that has been reported in both types of CG is considered the imbalance of the "guardian of the genome" TP53, a known antitumor - gene implicated in many kinds of cancer[6]. Finally, in their study, Gordetsky et al observed concurrent intestinal metaplasia with dysplasia and bladder adenocarcinoma in 40% of the cases, recommending close follow - up when dysplasia is apparent[9].

In contradiction to these findings, cystitis glandularis is a relatively common finding in apparently healthy bladders in autopsy specimens[5]. Moreover, some studies have demonstrated negative association between CG, neither typical nor intestinal, and bladder adenocarcinoma. In the most extended study, Corica et al followed 53 patients

with intestinal metaplasia for a median time of more than 12 years and none of them developed cancer, and thus, authors concluded that IM is not a strong risk factor for the development of malignancy[4]. Two additional studies drew same conclusions after long - term tracking of 302 patients with typical or intestinal type of CG [1,5]. Given that conflicting data, the possibility of the premalignancy in bladder adenocarcinoma remains cloudy.

In conclusion, cystitis glandularis is a benign lesion of the bladder, which should always be concerned. Severe sequelaes due to diffuse disease, especially of the intestinal type, like obstructive uropathy, may be remarkable and demand aggressive intervention. Of course, like in our case, we believe that such approaches should be considered the last hope. Finally, since recent researching data alert the possible precancerous role of the condition, we strongly believe that the presence of IM, regardless dysplastic or not, should always alert urologists to keep these patients in close follow - up.

Abbreviations

CG = Cystitis Glandularis
IM = Intestinal metaplasia
AD = Adenocarcinoma

Περίληψη

Η αδενική κυστίτιδα είναι μια καλοήθης πάθηση της ουροδόχου κύστης, με πιθανότερη αιτία τον επίμονο ερεθισμό του ουροθηλίου από ποικίλες αιτίες. Ο άτυπος ή εντερικός μορφολογικός τύπος της πάθησης συγκεντρώνει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς έχει υποτεθεί ως μια προκαρκινωματώδη κατάσταση σχετιζόμενη με το αδενοκαρκίνωμα της κύστης. Ενώ η σχέση αυτή παραμένει αμφιλεγόμενη, σοβαρές συνέπειες μπορεί να προέλθουν και από την καλοήθη εκδοχή της νόσου, εγείροντας διλήμματα και κάνοντας δύσκολη την αντιμετώπισή της από τον ουρολόγο.

Λέξεις ευρετηριασμού

αδενική κυστίτιδα, εντερική μεταπλασία, αδενοκαρκίνωμα, κυστεκτομή

References

1. Smith AK, Hansel DE, Jones JS. Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. *Urology*. 2008 May; 71(5):915 - 8
2. Zhong M, Gersbach E, Rohan SM, Yang XJ. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: differential diagnosis and clinical relevance. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Mar; 137(3):371 - 81
3. Zhongxing Li, Guangcheng Ge, Rui Feng, Dan Wu, Bin Shen, Xing Wang, Yan Cui, Junrong Li, and Xiaobing Ju. Cyclooxygenase - 2 and B - Cell Lymphoma - 2 Expression in Cystitis Glandularis and Primary Vesicle Adenocarcinoma. *BMC Urology* 14 (2014): 2. PMC. Web. 21 Jan. 2016
4. Corica FA, Husmann DA, Churchill BM, Young RH, Pacelli A, Lopez - Beltran A, Bostwick DG. Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with long - term follow - up. *Urology*. 1997 Sep; 50(3):427 - 31
5. YI, XIANLIN et al. Cystitis Glandularis: A Controversial Premalignant Lesion. Oncology Letters 8.4 (2014): 1662-1664. PMC. Web. 21 Jan. 2016.
6. Samaratunga H, Martignoni G, Egevad L, Delahunt B. Premalignant lesions of the urinary bladder. *Pathology*. 2013 Apr; 45(3):243 - 50
7. Rafael Ferreira Coelho, Giovanni Scala Marchini, Marcos Francisco Dall'Oglio, Mabel Tatty de Medeiros, Adriano João Nesrallah, and Miguel Srougi. Cystoprostatectomy with Ileal Neobladder for Treatment of Severe Cystitis Glandularis in an Aids Patient. *Clinics* 2008 Oct; 63(5): 713-716
8. Ming - Tse Sung, Antonio Lopez - Beltran, John N Eble, Gregory T MacLennan, Puay - Hoon Tan, Rodolfo Montironi, Timothy D Jones, Thomas M Ulbright, Jean E Blair and Liang Cheng. Divergent pathway of intestinal metaplasia and cystitis glandularis of the urinary bladder. *Modern Pathology* (2006) 19, 1395-1401
9. Gordetsky J, Epstein JI. Intestinal metaplasia of the bladder with dysplasia: a risk factor for carcinoma? *Histopathology* 2015 Sep; 67(3):325 - 30

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

ADVI/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: Ώβαλ, καφέ δισκίο, χαραγμένο με το λογότυπο της εταιρείας και τον κωδικό "325" στην ίδια πλευρά. Betmiga 50 mg: Ώβαλ, 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 επιτακτικότητας, συχνουρίας και/ή επεισοδίων 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 αιμοδιάλυση) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Γ) και επομένως δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ο πορακάτω 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 [3]	
		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. Ισχυρά αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5. Φύλλο: 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 υγρά, να καταπίνεται ολόκληρο και δεν πρέπει να μασάται, να διαιρείται 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 χρήση:** Νεφρική δυσλειτουργία: Το Betmiga δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) ή ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιάλυση) 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 Γ) 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 συνιστάται 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 mm Hg ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 100 mm Hg). Ασθενείς με συγχρή ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QT : Το Betmiga, στις θεραπευτικές δόσεις, δεν έχει αποδείξει 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 επεξόδειες 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: 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 κλινική 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 μεταφέρεται και μεταβολίζεται μέσω πολλαπλών μεταβολικών οδών. Το mirabegron είναι ένα υπόστρωμα για το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4, το CYP2D6, τη βουτυρυλοχολινεστεράση, τις ουριδίνη διφωσφο-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσες (UGT), το μεταφορέα εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και τους μεταφορείς εισροής 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 ένα μέτριος και χρόνο-εξαρτώμενος αναστολέας του CYP2D6 και ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A. Το mirabegron ανέπτυξε 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 όπως και πολλαπλών δόσεων. Οι περισσότερες φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας μία δόση των 100 mg mirabegron χορηγούμενα από στόματος ως δοκιμή ελεγχόμενης απορρόφησης (OCAS). Σε μελέτες αλληλεπίδρασης του mirabegron με μετοπρολόλη και με μετρφορμίνη 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 άνα από τα ισοένζυμα CYP ή τους μεταφορείς δεν αναμένονται εκτός από την αναστατική δράση του mirabegron στο μεταβολισμό των υποστρωμάτων CYP2D6. Επίδραση των ενζύμων 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 πρακονοζόλη, 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 επαγωγές 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 αναστατική 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 (πχ. φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη) και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (πχ. 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 αύξησε την C_{max} και την AUC κατά 29% και 27% αντίστοιχα, του υποστρώματος της P-gp διγοξίνη σε υγιείς εθελοντές. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν κατά την έναρξη της θεραπείας ένα συνδυασμό Betmiga και διγοξίνης, η χαμηλότερη δόση διγοξίνης πρέπει να συνταγογραφείται αρχικά. Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται και να χρησιμοποιούνται για την τιτλοδότηση της δόσης της διγοξίνης 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 της, διαβιγατράνη, Άλλες αλληλεπιδράσεις: Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν το mirabegron συγχορηγήθηκε με θεραπευτικές δόσεις σολιφενακίνης, ταμσουλοσίνης, βαφαραρίνης, μετφορμίνης ή με από του στόματος χορηγούμενο συνδυασμένο αντισυλληπτικό φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει αιθινυλοοστραδιόλη 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 εκ τούτου 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 σχετίζομενες 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 ουρολοίμωξεις. 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 κανείων 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 παρασιτώσεις	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 χείλους		
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 ημέρες εμφάνισαν αυξήσεις της συχνότητας των καρδιακών παλμών και της αυτόνομης 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, αιδρίου οξείδιο κίτρινο (E172), αιδρίου οξείδιο ερυθρό (E172). **Betmiga 50 mg**: Πυρήνας δισκίου: Πολυαιθυλενογλυκόλες, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο, μαγνήσιο στεατικό. Επικάλυψη δισκίου: Υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη, αιδρίου 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:** Κυλίνδρος αλουμινίου/αλουμινίου σε κουτιά 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 πωρτόνι 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., Sylviuslweg 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 Δεκεμβρίου 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

Μην αφήνετε τις λοιμώξεις
του ουροποιητικού
να σας ταλαιπωρούν

URISANOL

Flash

άμεση ανακούφιση

Cranberry
36 mg PAC* + Αιθέρια έλαια

Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 65907/10-4-13
Π.Λ.Τ. 10,70 €

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 5 ΗΜΕΡΩΝ

1 σκληρή κάψουλα + 1 μαλακή κάψουλα

2 ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ

Αιθέρια Έλαια (ανά κάψουλα)

Μέντα	12,9 mg
Γαρύφαλλο	4,3 mg
Θυμάρι	4,3 mg
Λεβάντα	4,3 mg
Κανέλα Κεϋλάνης	4,3 mg

URISANOL

Cranberry 36 mg PAC

για πρόληψη

Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 29334/10-4-13
Π.Λ.Τ. 12,45 €

Pierre Fabre
FARMAKA S.A.

Λ. Μεσογείων 350,
15341, Αγία Παρασκευή
Τηλ. 210 7234 582, Fax. 210 7234 589

naturactive
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ PIERRE FABRE

ΟΙ ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ
ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΣΗΣ