VOLUME 29 | ISSUE 3

JULY
AUGUST
SEPTEMBER

2017

ISSN 2241 - 9136

Hellenic Urology

Quarterly Publication by the Hellenic Urological Association

REVIEWS

- The role of emerging therapies in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Is it any place?
- Is there any potential role for the elastography on the evaluation of clinical success of prostate artery embolization (PAE) on the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH)?

ORIGINAL ARTICLES

- Stem cell therapy for erectile dysfunction: Preliminary results from a single-center pilot study in Greece
- The effect of neoadjuvant chemotherapy on the perioperative morbidity of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer
- A retrospective examination of subjective symptoms and objective urodynamic findings in patients with multiple sclerosis and non-neurogenic LUTS

CASE REPORTS

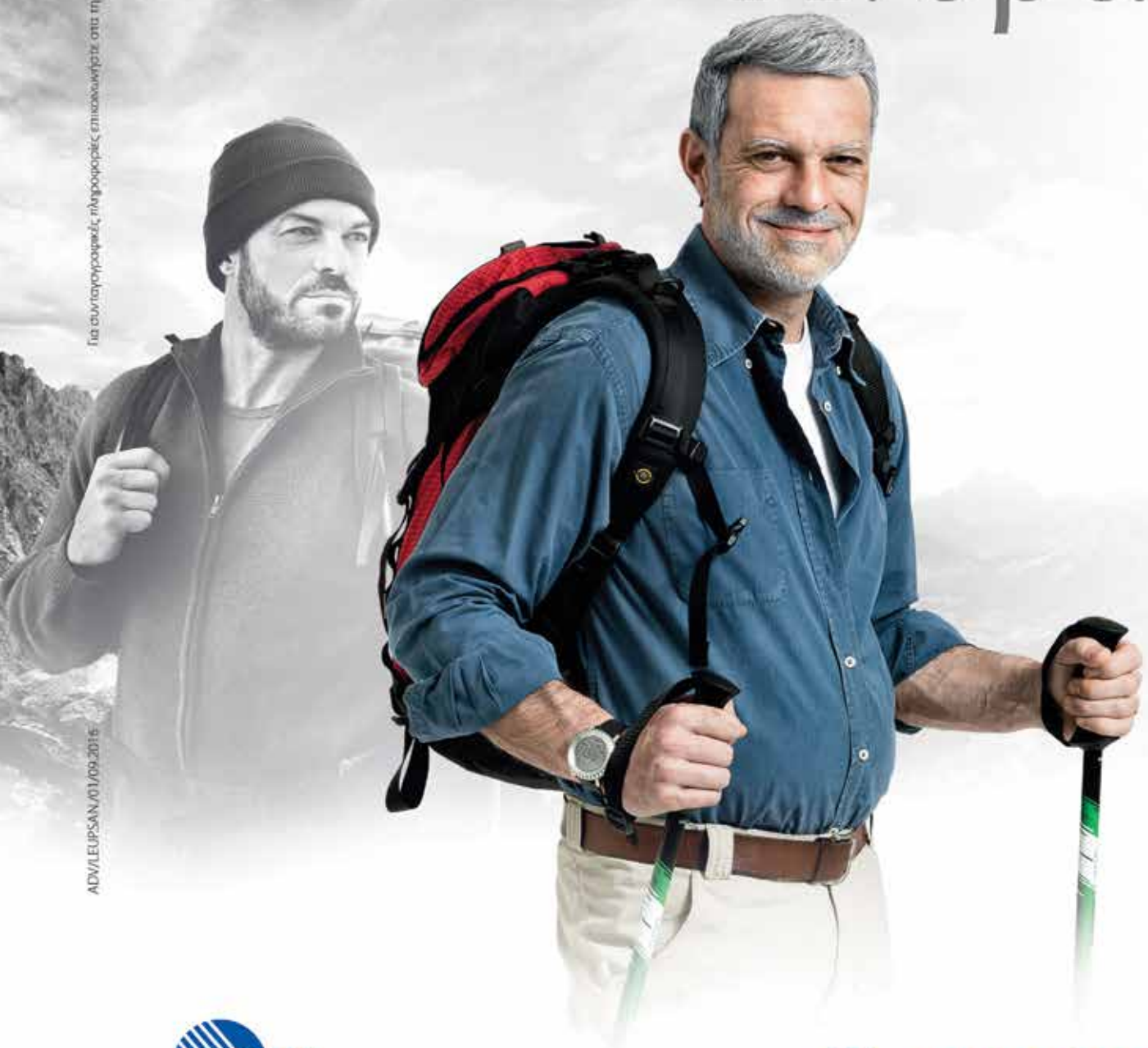
- Plasmacytoma of the testis in a patient with previous multiple myeloma. A rare case report and review of the literature
- Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum after treatment with D-penicillamine in a patient with cystinuria

Official Journal
of the Hellenic Urological Association

Official Journal
of the Mediterranean & Gulf Urological Forum

SANDOZ A Novartis Division

Είμαι Σύζυγος Πεζοπόρος Πατέρας Άνδρας

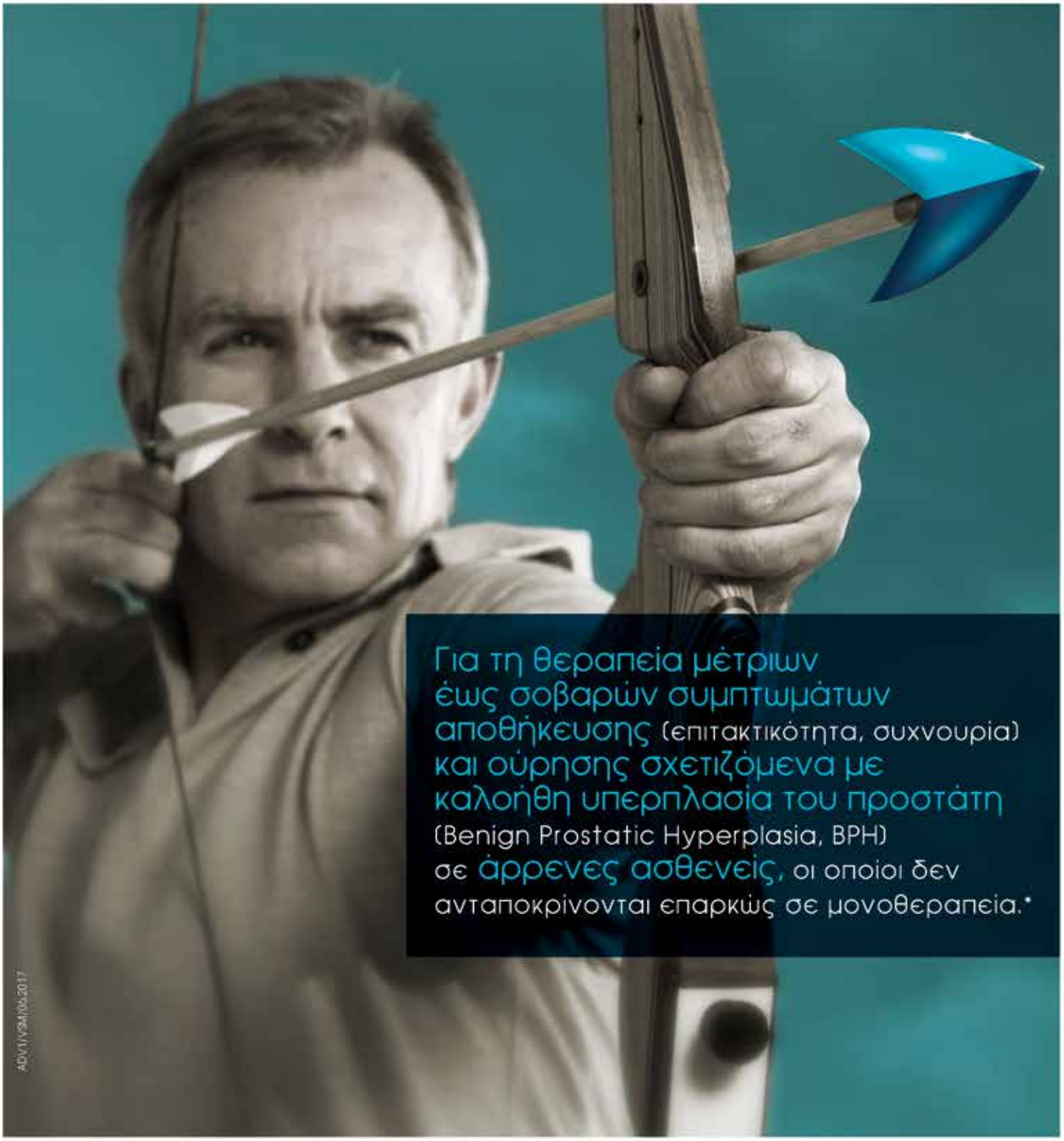


Για συνταγογραφικές πληροφορίες επικοινωνήστε στα τηλέφωνα της εταιρείας

ADV/LEUPSAN/01/09.2016

RAFARM
Health care. Human care.

LEUPRORELIN SANDOZ



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

Vesomni™
solifenacin/tamsulosin

Vesomni (6+0,4) mg/tab Λιανική Τιμή: €44.37
Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την ΠΧΠ Vesomni
που βρίσκεται σε επόμενη σελίδα του παρόντος εντύπου.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

* ΠΧΠ προϊόντος

astellas

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

ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Prostamol®

1 ΚΑΨΟΥΛΑ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ

ΧΩΡΙΣ ΓΛΟΥΤΕΝΗ

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

GR PROST ADV 03/04-17

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

Menarini Hellas
ΤΜΗΜΑ CONSUMER HEALTHCARE

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

Alfural®

Alfuzosin Hydrochloride

Encalor®

Bicalutamide

Το παιχνίδι
τελείωσε

ΜΙΚΡΟΤΕΡΟ ΜΕΓΕΘΟΣ
ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Finazil®

Finasteride

ΓΙΑ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΜΕΝΕΣ 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

Άμεση δράση στη φλεγμονή του προστάτη

Libeprosta®

Λιπιδοστερολικό εκχύλισμα Serenoa repens

Μοναδικός τρόπος δράσης:

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

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

Libeprosta® 320 mg την ημέρα

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

Χορηγείται με ιατρική συνταγή

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

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

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

Libe2-06/2017

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

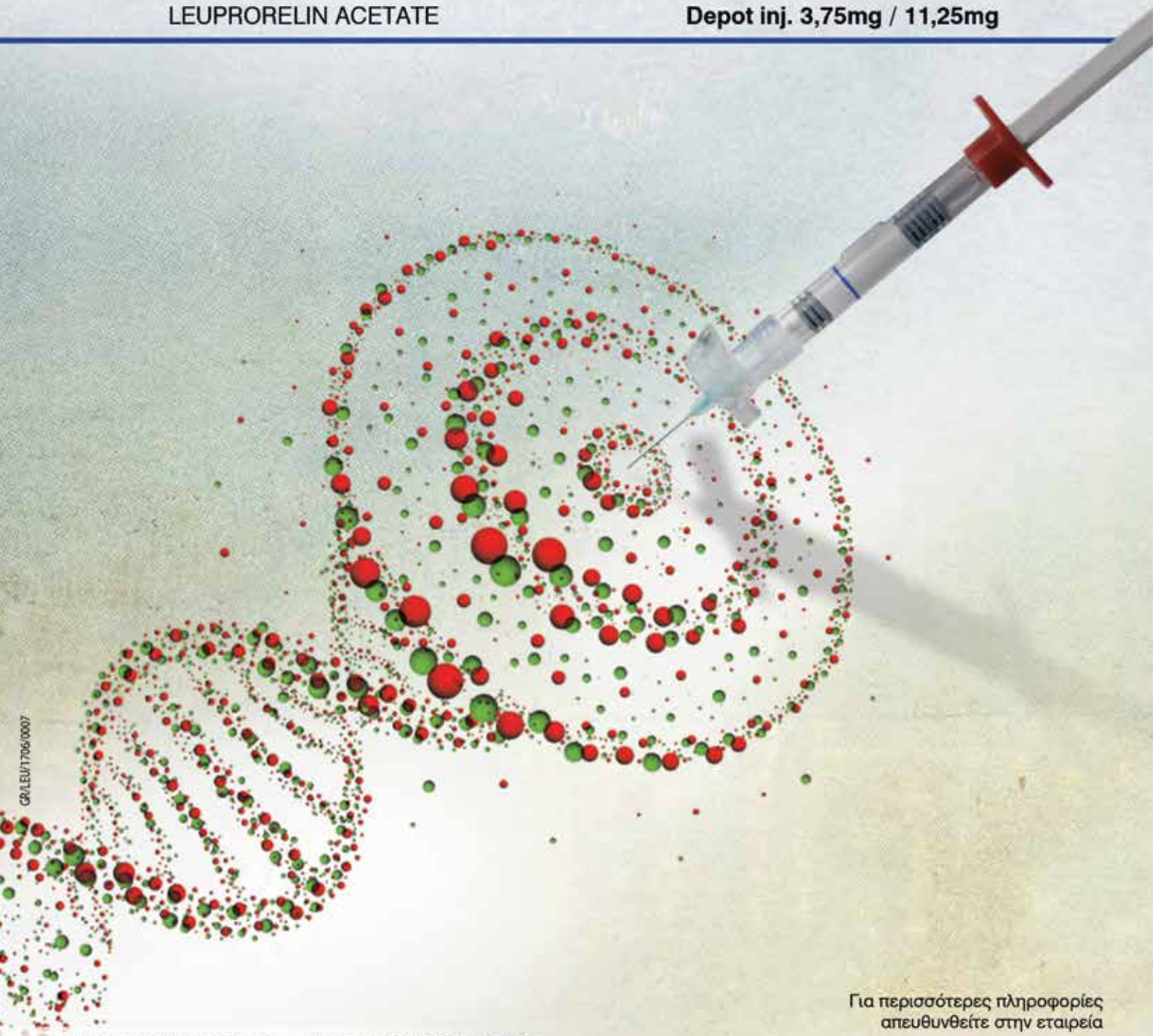
Published by
ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A., 1st klm Peanias - Markopoulou Avenue, Peania, Attica, Greece, P.O. BOX 155, 190 02,
Tel.: +30 211 1001 777, Fax: +30 211 1001779, E - mail: info@zita - management.com

Translator: ΤΣΕΡΤΣΙΔΗΣ ΕΛΕΥΘ. & ΣΙΑ Ο.Ε.

ELITYRAN® DPS

LEUPRORELIN ACETATE

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



GR/LEU/1706/0007

DPS: Dual Prefilled Syringe = Δίχωρη προγεμισμένη σύριγγα

	Χ.Τ.	Λ.Τ.
Elityran 1 Month Depot (DPS) 3,75 mg / PF.SYR	48.39 €	66,68 €
Elityran 3 Month Depot (DPS) 11,25 mg / PF.SYR	129,40 €	159,11 €

Χορηγείται με ιατρική συνταγή

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

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία

Takeda

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

Προϊόντα διαχείρισης ουροδόχου κύστης

BARD | CARE
Care. Comfort. Choice.

Αυτοκόλλητοι Εξωτερικοί Περιπεϊκοί Καθετήρες

Για την αντιμετώπιση της ανδρικής ακράτειας ούρων

✓ **100% από σιλικόνη**

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

LoFric®

Wellspect HEALTHCARE

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

ariti® δίπλα στον άνθρωπο

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 τις συνταγογραφικές πληροφορίες, μπορείτε να ανατρέξετε στην σελίδα 10 του παρόντος εντύπου.
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από την κάτοχο άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως και περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Νοσοκομειακή τιμή (Κουτί x 112 μαλακά καψάκια - 40 mg /CAP): €2.462,24

1. XTANDI Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, 2017

Δεν απαιτείται συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών[1]

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

astellas

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

Contents

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi™
enzalutamide

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Xtandi 40 mg καψάκια, μαλακά **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 40 mg enzalutamide. Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 52,4 mg σορβιτόλης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Καψάκιο, μαλακό. Λευκά έως υπόλευκα, επιμήκη μαλακά καψάκια (περίπου 20 mm x 9 mm), με τυπωμένο το "ENZ" με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Xtandi ενδείκνυται για: • τη θεραπεία του μεταστατικού, ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνου του προστάτη σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά (βλ. 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 ντοσεταξέλη. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg enzalutamide (τέσσερα καψάκια των 40 mg) ως εφάπαξ από του στόματος ημερήσια δόση. Φαρμακευτικός ευνουχισμός με ένα ανάλογο της LHRH θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό ευνουχισμό. Εάν ένας ασθενής παραλείψει να πάρει το Xtandi τη συνήθη ώρα, η συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στη συνήθη ώρα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση για μία ολόκληρη ημέρα, η θεραπεία πρέπει να επαναλαμβάνεται την επόμενη ημέρα με τη συνήθη ημερήσια δόση. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει τοξικότητα βαθμού ≥ 3 ή μία μη ανεκτή ανεπιθύμητη ενέργεια, η δόση πρέπει να διακόπτεται για μία εβδομάδα ή έως ότου τα συμπτώματα βελτιωθούν σε βαθμό ≤ 2, και στη συνέχεια να επαναληφθεί η ίδια ή μία μειωμένη δόση (120 mg ή 80 mg), εάν αυτό αιτιολογείται. Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς CYP2C8: Εάν είναι εφικτό, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγεται. Εάν στους ασθενείς πρέπει να συγχορηγηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2C8, η δόση της enzalutamide πρέπει να μειωθεί στα 80 mg μία φορά ημερησίως. Εάν η συγχορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8 διακοπεί, η δόση της enzalutamide πρέπει να επιστρέψει στη δόση που χρησιμοποιούνταν πριν από την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8 (βλ. παράγραφο 4.5). Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2). Ηπατική δυσλειτουργία: Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A, B ή Γ κατά Child-Pugh αντίστοιχα). Ωστόσο έχει παρατηρηθεί αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.4). Παιδιατρικός πληθυσμός: Δεν υπάρχει σχετική χρήση της enzalutamide στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η ένδειξη της θεραπείας του μεταστατικού, ανθεκτικού στον ευνουχισμό, καρκίνου του προστάτη αφορά σε ενήλικες άνδρες. Τρόπος χορήγησης: Το Xtandi είναι για από του στόματος χρήση. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, και μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων: Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Xtandi σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων παραγόντων προδιάθεσης συμπεριλαμβανομένων, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτούς, της υποκείμενης εγκεφαλικής κάκωσης, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου ή μεταστάσεων στον εγκέφαλο, ή του αλκοολισμού. Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων. Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση. Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome-PRES): Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi (βλέπε παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ραγδαία εξελισσόμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων σπασμών, κεφαλαλγίας, σύγχυσης, τύφλωσης και άλλων οπτικών και νευρολογικών διαταραχών, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI). Συνιστάται διακοπή του Xtandi σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES. Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρέως χρήσιμων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραδείγματα στην παράγραφο 4.5). Συνεπώς μια ανασκόπηση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορείς (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με βαρφαρίνη και αντιπηκτικά ομοιάζοντα με κουμαρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχορηγείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη), πρέπει να διεξαχθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio-INR) (βλ. παράγραφο 4.5). Νεφρική δυσλειτουργία: Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς η enzalutamide δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία: Μια αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανά σχετιζόμενη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φτάσουν οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και οι χρόνοι για την έναρξη και μείωση της ενζυμικής επαγωγής (βλ. παράγραφο 4.5) μπορεί επίσης να αυξηθούν. Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος: Στις μελέτες φάσης 3 αποκλείστηκαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ασταθή στηθάγχη (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF) ≥ 45%, βραδυκαρδία ή ανεξέλεγκτη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT: Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν το ισοζύγιο οφέλους κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi. Χρήση με χημειοθεραπεία: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχορήγηση της enzalutamide δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντοσεταξέλης (βλ. παράγραφο 4.5). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από τη ντοσεταξέλη. Έκδοχα: Το Xtandi περιέχει σορβιτόλη (E420). Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους και οίδημα φάρυγγα, έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.8). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στην enzalutamide. Αναστολείς του CYP2C8: Το CYP2C8 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποβολή της enzalutamide και στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της. Μετά από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8, της γεμφιβροζίλης (600 mg δύο φορές ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 326%, ενώ η Cmax της enzalutamide μειώθηκε κατά 18%. Για το σύνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 77%, ενώ η Cmax μειώθηκε κατά 19%. Ισχυροί αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την enzalutamide. Εάν στους ασθενείς πρέπει να συγχορηγείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2C8, η δόση της enzalutamide πρέπει να μειωθεί σε 80 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). Αναστολείς του CYP3A4: Το CYP3A4 διαδραματίζει μικρό ρόλο στο μεταβολισμό της enzalutamide. Μετά από την από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, της ιτρακοναζόλης (200 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 41% ενώ η Cmax παρέμεινε αμετάβλητη. Για το σύνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 27% ενώ η Cmax παρέμεινε ξανά αμετάβλητη. Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχορηγείται με αναστολείς του CYP3A4. Επαγωγείς των CYP2C8 και CYP3A4: Μετά την από του στόματος χορήγηση του μέτριου επαγωγέα CYP2C8 και του ισχυρού επαγωγέα CYP3A4, της ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide μαζί με τον ενεργό μεταβολίτη της, μειώθηκε κατά 37%, ενώ η Cmax παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχορηγείται με επαγωγείς των CYP2C8 ή CYP3A4. Δυνητική επίδραση της enzalutamide στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Επαγωγή ενζύμων: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και αυξάνει τη σύνθεση πολλών ενζύμων και μεταφορέων. Συνεπώς, αναμένεται αλληλεπίδραση με πολλά ευρέως χρήσιμα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα ή μεταφορείς των ενζύμων. Η μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος μπορεί να είναι σημαντική, και να οδηγήσει σε απώλεια ή μείωση του κλινικού αποτελέσματος. Επίσης υπάρχει ένας κίνδυνος για αυξημένη σύνθεση ενεργών μεταβολιτών. Τα ένζυμα που μπορεί να επαχθούν περιλαμβάνουν το CYP3A στο ήπαρ και το έντερο, τα CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 και την ουριδίνο 5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGTs - συζευγμένα γλυκουρονίδια). Η πρωτεΐνη μεταφοράς P-gp μπορεί επίσης να επαχθεί, αλλά πιθανώς και άλλοι μεταφορείς, όπως π.χ. η πολυφαρμακευτική αντίσταση που σχετίζεται με πρωτεΐνη 2 (MRP2), η πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1). In vivo μελέτες έχουν δείξει ότι η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και ένας μέτριος επαγωγέας των CYP2C9 και CYP2C19. Συγχορήγηση enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) με εφάπαξ από του στόματος δόσεις των ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη οδήγησε σε μία μείωση 86% στην AUC της μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4), μία μείωση 56% στην AUC της S βαρφαρίνης (υπόστρωμα του CYP2C9), και μία μείωση 70% στην AUC της ομεπραζόλης (υπόστρωμα του CYP2C19). Η UGT1A1 μπορεί επίσης να επαχθεί. Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό, ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη (CRPC), το Xtandi (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιως χορηγούμενης ντοσεταξέλης (75 mg/m2 με έγχυση κάθε 3 εβδομάδες). Η AUC της ντοσεταξέλης μειώθηκε κατά 12% [γεωμετρικός μέσος λόγος (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767, 1,02)] ενώ η Cmax μειώθηκε κατά 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)]. Αναμένονται αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω μεταβολισμού ή μέσω ενεργού μεταφοράς. Εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και οι προσαρμογές της δόσης δεν είναι εύκολο να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, τότε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Υπάρχει υποψία ότι ο κίνδυνος για ηπατική βλάβη μετά από χορήγηση παρακεταμόλης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με επαγωγείς ενζύμων. Οι ομάδες των φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επηρεαστούν περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε: • Αναλγητικά (π.χ. φαιντανύλη, τραμαδόλη) • Αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη) • Αντικαρκινικοί παράγοντες (π.χ. καμπτοθεκίνη) • Αντιπηκτικά (π.χ. ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη) • Αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ) • Αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη) • β-Αποκλειστές (π.χ. βισοπρολόλη, προπρανολόλη) • Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη) • Καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ. διγοξίνη) • Κορτικοστεροειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζολόνη) • Αντιικά HIV (π.χ. ινδιναβίρη, ριτοναβίρη) • Υπνωτικά (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, ζολπιδέμη) • Στατίνες που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη) • Παράγοντες του θυρεοειδούς (π.χ. λεβοθυροξίνη). Το πλήρες δυναμικό επαγωγής της enzalutamide μπορεί να μη συμβεί μέχρι περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, όταν επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις της enzalutamide στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση, αν και κάποιες επιπτώσεις της επαγωγής μπορεί να είναι εμφανείς νωρίτερα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα των CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1 πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή απώλεια των φαρμακολογικών επιδράσεων (ή αύξηση των επιδράσεων σε περιπτώσεις όπου σχηματίζονται ενεργοί μεταβολίτες) κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με enzalutamide, και πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης όπου ενδείκνυται. Λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής της enzalutamide (5,8 ημέρες, βλ. παράγραφο 5.2), οι επιδράσεις στα ένζυμα μπορεί να επιμένουν για ένα μήνα ή περισσότερο μετά τη διακοπή της enzalutamide. Μια σταδιακή μείωση της δόσης του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να είναι απαραίτητη κατά τη διακοπή της θεραπείας με enzalutamide. Υποστρώματα των CYP1A2 και CYP2C8: Η enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική μεταβολή στην AUC ή στην Cmax της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) ή της πιογλιταζόνης (υπόστρωμα του CYP2C8). Η AUC της πιογλιταζόνης αυξήθηκε κατά 20% ενώ η Cmax μειώθηκε κατά 18%. Η AUC και η Cmax της καφεΐνης μειώθηκε κατά 11% και 4% αντίστοιχα. Δεν ενδείκνυται η προσαρμογή της δόσης όταν συγχορηγείται ένα υπόστρωμα του CYP1A2 ή του CYP2C8 με το Xtandi. Υποστρώματα της P-gp: In vitro δεδομένα καταδεικνύουν ότι η enzalutamide μπορεί να είναι αναστολέας του μεταφορέα εκροής P-gp. Η επίδραση της enzalutamide στα υποστρώματα της P-gp δεν έχει αξιολογηθεί in vivo. Εν τούτοις, υπό συνθήκες κλινικής χρήσης, η enzalutamide μπορεί να είναι ένας επαγωγέας της P-gp μέσω ενεργοποίησης του πυρηνικού υποδοχέα πρεγνανίου (PXR). Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. κολχικίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν συγχορηγούνται με Xtandi και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των βέλτιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Υποστρώματα των BCRP, MRP2, OAT3 και OCT1: Με βάση τα in vitro δεδομένα, η αναστολή της BCRP και της MRP2 (στο έντερο), καθώς και του μεταφορέα 3 οργανικού ανιόντος (OAT3) και του μεταφορέα 1 οργανικού κατιόντος (OCT1) (συστημικά) δεν μπορεί να αποκλειστούν. Θεωρητικά, η επαγωγή αυτών των μεταφορέων είναι επίσης δυνατή, και το καθαρό αποτέλεσμα είναι προς το παρόν άγνωστο. Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT: Καθώς η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση του Xtandi με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) όπως τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κλπ. πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4). Επιδράσεις της τροφής στην έκθεση σε enzalutamide: Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο βαθμό της έκθεσης στην enzalutamide. Σε κλινικές δοκιμές, το Xtandi χορηγήθηκε χωρίς τη λήψη τροφής. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, κεφαλαλγία και υπέρταση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πτώσεις, μη παθολογικά κατάγματα, νοητική διαταραχή και ουδετεροπενία. Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδη. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.4). Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

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

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου ** Περιλαμβάνει όλα τα κατάγματα με εξαίρεση τα παθολογικά κατάγματα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Επιληπτική κρίση: Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 10 (0,45%) από τους 2051 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ ένας ασθενής (<0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμάκωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης. Στη δοκιμή AFFIRM, επτά ασθενείς (0,9%) παρουσίασαν επιληπτική κρίση από τους 800 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide, ενώ δεν παρουσιάστηκαν επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παράγοντες που δυνητικά συμβάλλουν στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων ήταν παρόντες σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς που μπορεί να έχουν ανεξάρτητα αυξημένο κίνδυνο για επιληπτική κρίση. Στη δοκιμή PREVAIL, ένας ασθενής (0,1%) από τους 871 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί ξανά σε χημειοθεραπεία και έλαβαν ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide και ένας ασθενής (0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Σε ελεγχόμενες μελέτες με βικαλουταμίδη, 3 ασθενείς (0,8%) από τους 380 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με enzalutamide και 1 ασθενής (0,3%) από τους 387 ασθενείς που είχαν λάβει βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Σε μια δοκιμή μονού σκέλους για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (από τους οποίους 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3 μήνες. Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από in vitro μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προσδένονται και μπορεί να αναστέλλουν τη δραστικότητα των διαύλων των ιόντων χλωρίου του GABA. 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. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Περιεχόμενο καψακίου: Καπρυλικοί καπρικοί εστέρες γλυκερόλης πολυαιθυλενογλυκόλης-8. Βουτυλιωμένο υδροξυανισόλιο (E320). Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (E321). Κέλυφος καψακίου: Ζελατίνη. Σορβιτόλης σορβιτάνης διάλυμα. Γλυκερόλη. Τιτανίου διοξείδιο (E171). Κεκαθαρμένο ύδωρ. Μελάνι εκτύπωσης: Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172). Φθαλικός οξικός πολυβινυλεστέρας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/13/846/001. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 9 Ιουνίου 2017.

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

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή
40 mg /CAP	Κουτί x 112 μαλακά καψάκια	€ 2.462,24

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

astellas

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

DUODART
(dutasteride/tamsulosin HCl) Capsules

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

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

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος είναι διαθέσιμη στην επόμενη σελίδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Duodart 0,5 mg / 0,4 mg σκληρά καψάκια. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg δουταστερίδης και 0,4 mg ταμσουλοσίνης υδροχλωρικής, ισοδύναμη με 0,367 mg ταμσουλοσίνης. Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Κάθε καψάκιο περιέχει λεκιθίνη (η οποία ενδέχεται να περιέχει σογιέλαιο) και Sunset Yellow (E 110). Κάθε καψάκιο περιέχει ≤0,1 mg sunset yellow. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Καψάκιο, σκληρό. Επιμήκη σκληρά καψάκια με καφέ σώμα και πορτοκαλί κάλυμμα, που έχουν τυπωμένο με μαύρο μελάνι το GS 7CZ. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει σφαιρίδια ελεγχόμενης αποδέσμευσης υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και ένα καψάκιο δουταστερίδης από μαλακή ζελατίνη. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Θεραπεία μετρίων έως σοβαρών συμπτωμάτων καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ). Μείωση του κινδύνου οξείας επίσχεσης ούρων (AUR) και χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα ΚΥΠ. Πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της θεραπείας και ομάδες ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί στις κλινικές δοκιμές παρέχονται στην παράγραφο 5.1. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Δοσολογία Ενήλικες (περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων): Η συνιστώμενη δόση του Duodart είναι ένα καψάκιο (0,5 mg/0,4 mg) άπαξ ημερησίως. Όπου ενδείκνυται το Duodart μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει συγχορήγηση δουταστερίδης και υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης σε υπάρχουσα διπλή θεραπευτική αγωγή για να απλοποιήσει τη θεραπεία. Όπου ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής από μονοθεραπεία με δουταστερίδη ή υδροχλωρική ταμσουλοσίνη σε Duodart. Νεφρική δυσλειτουργία Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης δεν έχει μελετηθεί. Εκτιμάται ότι προσαρμογή της δοσολογίας σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είναι απαραίτητη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Ηπατική δυσλειτουργία Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης δεν έχει μελετηθεί, επομένως χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία η χρήση του Duodart αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Παιδιατρικός πληθυσμός Ο συνδυασμός δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης αντενδείκνυται στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίες κάτω των 18 ετών) (βλέπε παράγραφο 4.3). Τρόπος χορήγησης Για χρήση από στόματος. [illegible]

[illegible]

Συχνότητα εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

α. Δουταστερίδη + ταμσουλοσίνη από τη μελέτη CombAT - η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται με την πάροδο του χρόνου θεραπείας από το έτος 1 έως το έτος 4. β. Δουταστερίδη από κλινικές μελέτες μονοθεραπείας της ΚΥΠ. γ. Ταμσουλοσίνη από το βασικό προφίλ ασφαλείας της ταμσουλοσίνης στην ΕΕ. δ. Μελέτη REDUCE (βλέπε παράγραφο 5.1). [1] Ο σύνθετος όρος καρδιακή ανεπάρκεια αποτελείται από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ, οξεία ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, οξεία ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, κοιλιακή ανεπάρκεια, καρδιοπνευμονική ανεπάρκεια, συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια. [2] Περιλαμβάνει ευαισθησία του μαστού και μεγέθυνση του μαστού. [3] Αυτές οι σεξουαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη θεραπεία με δουταστερίδη (περιλαμβανομένης της μονοθεραπείας και του συνδυασμού με ταμσουλοσίνη). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επιμένουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο ρόλος της δουταστερίδης σε αυτήν την επιμονή δεν είναι γνωστός. ΑΛΛΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ Η μελέτη REDUCE αποκάλυψε μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη Gleason 8-10 στους άνδρες που έλαβαν δουταστερίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Δεν έχει τεκμηριωθεί εάν η δράση της δουταστερίδης να μειώσει τον όγκο του προστάτη, ή παράγοντες σχετιζόμενοι με την μελέτη, επηρέασαν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης. Το παρακάτω έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και χρήση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος: καρκίνος του μαστού σε άνδρες (βλέπε παράγραφο 4.4). Στοιχεία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παγκοσμίως αναγνωρίστηκαν από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία, επομένως η πραγματική τους συχνότητα είναι άγνωστη. Δουταστερίδη Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Μη γνωστές: Αλλεργικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένου του εξανθήματος, κνησμού, κνίδωσης, τοπικού οιδήματος και αγγειοοιδήματος Ψυχιατρικές διαταραχές Μη γνωστές: Κατάθλιψη **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Όχι συχνές: Αλωπεκία (κυρίως απώλεια σωματικού τριχώματος), υπερτρίχωση Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές μαστού Μη γνωστές: Πόνος των όρχεων και οίδημα των όρχεων Ταμσουλοσίνη **Κατά τη διάρκεια επιτήρησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφορές του Διεγχειρητικού Συνδρόμου της χαλαρής ίριδας (IFIS) κατά τη διάρκεια εγχείρισης καταρράκτη έχουν συσχετισθεί με ανταγωνιστές των άλφα$_1$ αδρενεργικών υποδοχέων, περιλαμβανομένης της ταμσουλοσίνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Επιπροσθέτως, κολπική μαρμαρυγή, αρρυθμία, ταχυκαρδία, δύσπνοια, επίσταξη, θαμπή όραση, οπτική έκπτωση, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, διαταραχές εκσπερμάτισης, παλίνδρομη εκσπερμάτιση, αποτυχία εκσπερμάτισης και ξηροστομία έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση ταμσουλοσίνης. Η συχνότητα των συμβάντων και ο ρόλος της ταμσουλοσίνης ως προς την αιτιολογική συσχέτιση δεν μπορεί να προσδιορισθεί με ασφάλεια.** Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr). **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με Duodart. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν τη διαθέσιμη πληροφορία για τα επιμέρους συστατικά. Δουταστερίδη Σε μελέτες της δουταστερίδης επί εθελοντών, χορηγήθηκε δουταστερίδη σε μία ημερήσια δόση έως 40 mg (80πλάσια της θεραπευτικής) επί 7 ημέρες, χωρίς ουσιώδη προβλήματα ασφαλείας. Σε κλινικές μελέτες, χορηγήθηκαν δόσεις 5 mg ημερησίως επί 6 μήνες χωρίς επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που παρατηρήθηκαν με την θεραπευτική δόση του 0,5 mg. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την δουταστερίδη, επομένως, σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας θα πρέπει να χορηγούνται τα ενδεδειγμένα συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Ταμσουλοσίνη Έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας με 5 mg υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Παρατηρήθηκε οξεία υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση 70 mm Hg), έμετος και διάρροια, τα οποία αντιμετωπίσθηκαν με αποκατάσταση υγρών και ο ασθενής μπόρεσε να εξέλθει του νοσοκομείου την ίδια ημέρα. Σε περίπτωση οξείας υπότασης που εμφανίζεται μετά από υπερδοσολογία θα πρέπει να προσφέρεται καρδιολογική υποστήριξη. Η αρτηριακή πίεση μπορεί να αποκατασταθεί και οι σφύξεις να επανέλθουν στο φυσιολογικό ρυθμό ξαπλώνοντας τον ασθενή. Εάν αυτό δεν βοηθά τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν παράγοντες που αυξάνουν τον όγκο του αίματος και εάν είναι απαραίτητο, αγγειοσυσπαστικά φάρμακα. Θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και να εφαρμόζονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να βοηθήσει καθώς η ταμσουλοσίνη συνδέεται πολύ έντονα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μπορεί να ληφθούν μέτρα για να εμποδίσουν την απορρόφηση, όπως είναι η πρόκληση εμέτου. Όταν πρόκειται για μεγάλες ποσότητες, μπορεί να εφαρμοστεί πλύση στομάχου και ενεργός άνθρακας και να χορηγηθεί ένα ωσμωτικό υπακτικό, όπως το θειικό νάτριο. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** GlaxoSmithKline α.ε.β.ε. Λεωφ. Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Τηλ. 210 6882100 **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 28630/2010 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 13-7-2016 Λ.Τ.: 27,23 € % επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 75% Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του εντύπου/καταχώρησης. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρία για επιβεβαίωση πλήρως ενημερωμένων δεδομένων. Για περισσότερες πληροφορίες ή/και αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών απευθυνθείτε στην εταιρεία στο τηλέφωνο 210 6882100.

Instructions to Authors

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

Submission of Papers

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

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

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

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

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

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

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

3. Procedure:

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

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

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

Instructions to Authors

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

Article types

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

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

Article structure

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

Title page information

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

Summary

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

Keywords

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

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

Abbreviations

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

Acknowledgements

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

Math formulae

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

Footnotes

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

Table footnotes

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

Artwork

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

Electronic artwork

General points:

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

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

Instructions to Authors

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

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

Tables

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

References

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

Reference style

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

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

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

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

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

Editors' responsibilities

1. Publication decisions

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

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

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

2. Confidentiality

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

3. Disclosure and conflicts of interest

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

Duties of Reviewers

1. Contribution to Editorial Decisions

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

2. Promptness

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

3. Confidentiality

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

4. Standards of Objectivity

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

5. Acknowledgement of Sources

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

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

6. Disclosure and Conflict of Interest

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

Editors' responsibilities

Duties of Authors

1. Reporting standards

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

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

2. Data Access and Retention

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

3. Originality and Plagiarism

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

4. Multiple, Redundant or Concurrent Publication

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

5. Acknowledgement of Sources

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

6. Authorship of the Paper

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

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

7. Hazards and Human or Animal Subjects

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

8. Disclosure and Conflicts of Interest

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

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

9. Errors in published works

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

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.

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

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

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

PP-TOV-GRC-0005-APR16

REVIEW

The role of emerging therapies in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Is it any place?

Ioannis Glykas, Ioannis Gkialas
Department of Urology, General Hospital of Athens G.N.A. "G. Gennimatas"

Abstract

Benign prostatic hyperplasia (BPH) may lead to bladder outflow obstruction and symptoms in older men The latest developments as far as it concerns surgical treatment are focused on two principles: An office based procedure without the need for general anesthesia; and minimizing incontinence and sexual dysfunction related side effects while retaining satisfactory clinical efficacy. The aim of this review is to evaluate evolving minimally invasive therapies for the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) caused by BPH in which ongoing clinical trials show early promise, namely, intra-prostatic injections, alcohol ablation, aquablation, the Rezum device, prostatic artery embolization (PAE), and histotripsy.

Introduction

Benign prostatic hyperplasia (BPH) may lead to bladder outflow obstruction and symptoms in older men [1]. Surgical interventions such as resection, enucleation and vaporization have led to reasonable long term outcomes with acceptable safety. Most of these techniques are operator dependent and success depends upon the extent of de-obstruction of the bladder outlet [2].

Although the development of new techniques has been reasonably successful, there is a continued desire to develop better techniques. The latest developments are focused on two principles: An office based procedure without the need for general anesthesia; and minimizing incontinence and sexual dysfunction related side effects while retaining satisfactory clinical efficacy. This has subsequently led to the investigation of even more minimally invasive therapies such as intra-prostatic injections, a variety of ablation techniques ranging from the use of high frequency ultrasound to water vapor, and mechanical interventions based on intra-urethral stenting [3,4].

Key words
benign prostatic hyperplasia; alcohol ablation; aquablation, Rezum; histotripsy; embolization

The aim of this review is to evaluate evolving minimally invasive therapies

Citation
Glykas I, Gkialas I. The role of emerging therapies in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Is it any place? *Hellenic Urology* 2017, 29 (3): 22-27

Corresponding author:
Corresponding Author: Ioannis Gkialas
E-mail: giangkialas@yahoo.gr

for the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in which ongoing clinical trials show early promise, namely, intra-prostatic injections, alcohol ablation, aquablation, the Rezum device, prostatic artery embolization (PAE), and histotripsy.

Intra-prostatic injections

Intra-prostatic injections have been used in the treatment of BPH for decades; however two drugs which have shown particular promise recently are NX-1207 and PRX-302. Administration of NX-1207 is guided by transrectal ultrasound, while PRX-302 is a transperineal or transrectal TRUS guided intra-prostatic injection, with a short course of pre and post procedure prophylactic antibiotics [5,6].

NX-1207 is a protein which reduces prostate volume at a cellular level by inducing apoptosis, the exact mechanism of which has not been published by its manufacturer, Nymox Pharmaceutical Corporation [5,7]. NX-1207 is currently undergoing phase III clinical trials but two phase II multicenter studies with 175 and 85 men (severe LUTS and prostate volume 30 mL-70 mL), have shown statistically significant improvements in American Urological Association Symptom Index (AUASI) scores and prostate volume [5,8]. Prostate volume reduction of 6.8 mL led to improvements in AUASI scores ranging from 9.4 to 11 points at 3 months to 6.5 years. In addition, more than 50% of participants in all phase I and II trials did not require any further surgical intervention for BPH at 5 year follow up. Minimal complications have been reported, limited to those underwent transrectal procedures – mild hematuria, dysuria or infection – and no significant difference has been shown when compared to placebo or equivalent transrectal procedures. No sexual dysfunction or urinary incontinence has been reported [5,7].

Similarly, PRX-302, also known as topsalysin, reduces prostate volume by inducing cell death. It is activated by enzymatically active prostate-specific antigen (PSA) within prostate tissue, and the subsequent formation of a transmembrane heptameric pore leads to apoptosis [6]. A small phase II study (18 patients) and a larger phase IIB study with 92 patients have been conducted [6,9]. In the phase IIB trial which was a placebo controlled study, men with severe IPSS and prostate volume 30 mL-100 mL were included. Although no significant difference in prostate volume was noted, there was a significant decrease in IPSS by 9 points compared to 6 points in the vehicle group at 90 days. This difference however, was not statistically significant at 12 months. Complications were limited to both transient and at most, moderate severity such as dysuria, micturition urgency and/or frequency, perineal pain and mild hematuria [6]. Again, no sexual function-related side effects were reported and initial phase I and II studies showed no difference in erectile function scores at baseline and follow up at 12 months [6,9].

The main benefit of PRX-302 and NX-1207 lies in the relative ease of performing the procedure which can be performed by most urologists without a need for special training or special equipment, and the lack of side effects [5]. NX-1207 seems to be favorable as an office based catheter free procedure, and the results from the ongoing two large phase III studies should provide answers for durability of efficacy.

Alcohol ablation, also known as transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP), refers to the use of a flexible injection needle to inject dehydrated ethanol into the prostate under direct visualization using cystourethroscopy, for chemoablation of prostatic tissue [10,11]. This short procedure, up to 25 minutes long, can be done either with a peri-prostatic block with oral or intravenous sedation, or under spinal anesthesia [10-12]. The first clinical study proposing the safe and effective use of TEAP in the treatment of BPH was published in 1999 by Goya et al, with statistically significant improvements in mean AUASI (12.2 from 23.1), IPSS (3.2 from 5.1), Qmax (13.1 from 8) and PVR (49.3 from 129.1) at 3 months follow up but with a sample size of only 10 patients [13]. The phase I/II clinical trial in 2007 was a multi-center randomized trial (*n*=79) in the United States and used three different doses of anhydrous ethanol which all demonstrated statistically significant improvement across a range of clinical outcomes [12]. After 6 months of follow up, prostate volume dropped to 39.8 g from 46.1 g resulting in improvement in IPSS of 10.6 [8]. In a smaller study (35 men) with 4 year follow up, IPSS remained significantly lower than pre-injection values, with prostate volume decreasing from 52.67 ± 20.43 to 49.94 ± 21.28 grams.10 Nine out of these patients had another intervention with four requiring a TURP.10 Additionally, complications reported include hematuria, dysuria, urinary retention, infections such as UTIs and epidy-

mo-orchitis, urinary incontinence and urethral lacerations. There have also been documented cases of erectile dysfunction and ejaculatory problems despite the avoidance of bladder neck injections to minimize the risk of retrograde ejaculation [10,12]. Major complications such as wide-spread bladder necrosis leading to cystectomy however have largely led to abandonment of ethanol as a viable and safe intra-prostatic agent.

Aquablation

Aquablation involves a transrectal ultrasound guided, robot assisted high-velocity saline stream (inserted via a resectoscope) to ablate glandular prostatic tissue whilst eliminating the formation of heat energy [14]. The capsular issue is spared and ablation is monitored endoscopically and under transrectal ultrasound guidance.

In the initial canine survival study, superficial anticoagulation using a low power laser was also performed after ablation. This canine study (*n*=8) also confirmed aquablation's rapid procedure time with mean ablation only taking 60.5 seconds, as well as its relative safety due to both the radiological and histological sparing of collagenous tissue such as blood vessels and the surgical capsule. Although two of the dogs developed significant complications – bladder perforation – it was thought this was related specifically to canine anatomy [15]. Procedures in humans, done mostly under general anesthesia, have been found to take up to 12 minutes of ablation time and require catherization for 24 hours [14].

Phase I and II clinical studies, the largest of which used 21 patients, had an improvement of IPSS by 13-19 from baseline whilst the prostate volume reduction was 57 grams to 35 grams [14]. These results were still significant at 6 months. In addition, there were no complications in any of these clinical trials, including bleeding, clot retention, retrograde ejaculation, urinary incontinence or erectile dysfunction. The efficacy and safety of the treatment is still to be validated in larger multi-center trials which are underway. The main advantage of this procedure is the non-dependence on the technical competency of the operator (though the operator is required to determine the limits of ablation through the Graphical User Interface), also the actual surgical time and efficiency is largely independent of prostate size.

The Rezum system

The Rezum system uses radiofrequency to create thermal energy in the form of water vapor to ablate prostatic tissue without the thermal gradient produced by other ablative procedures. The water vapor delivery device is inserted trans-urethrally under cystoscopic guidance and can be performed under local anesthetic with a mean procedure time of only 8 minutes [16,17]. First-in-man and phase I clinical trials (*n*=30) have shown significant improvements in IPSS (10.7 from 23 at baseline). This corresponded to a mean 26% reduction in total prostate volume at 3 months [16]. Similarly, a larger study including 44 men found reductions in prostate volume of 28.9% on Gadolinium-enhanced MRI at 6 months [17].

Adverse effects have been limited to transient urinary retention, mild dysuria and hematuria with no reported rectal injuries, urinary incontinence or sexual function-related side effects [17]. The main advantage of this procedure is its ability to be performed as an outpatient under local anesthesia. The reduction in volume has been moderate although ongoing multi-center trials are currently underway to confirm longer term efficacy.

Prostatic artery embolization

Percutaneous transluminal prostatic artery embolization (PAE) has been proposed as a non-surgical alternative to the TURP [18-20]. Reduction of prostate volume in PAE is achieved by the injection of an embolic agent – usually ethanol based – into the prostatic artery as the name suggests, and can be performed with unilateral or bilateral artery occlusion [18-21]. This requires CT angiography prior to the procedure, a trained interventional radiologist and a mean procedure time of 2 hours [19,21]. Like several other minimally invasive therapies for BPH, the benefits of PAE include the avoidance of a general anesthetic and lack of hemorrhage during treatment [19-21].

The first published cases by Carnevale et al in 2010, involved two patients who showed clinically significant improvements following the novel use of PAE for acute retention secondary to BPH. There were prostate volume reductions of 27.8% and 47.8% at 6 month follow up. A phase II trial (*n*=11), which confirmed the technical success rates of 75% and clinical success rate of 91%, was performed [22]. Subsequent trials were

even more favorable with technical success rates consistently greater than 90%, along with statistically significant improvements in clinical parameters at up to 30 months of follow up [19,20,23-26]. The largest prospective non-randomized study included 255 patients with a mean follow up of 10 months, and a success rate of 72% after 24 months. The IPSS improved from 24 to 9.1 at 36 months, but no significant difference in prostate volume was noted at a similar time interval [23].

As far as it concerns the prostate volume, it was not correlated to functional outcomes. Similarly, a systematic review of the clinical studies did not find differences in clinical outcome between unilateral and bilateral prostatic artery occlusion, or size of particles used [19-20, 23-26]. Documented complications were largely transient, and included dysuria, hematuria, hematospermia, rectal bleeding, hematoma at the site of access, acute urinary retention and minor infections such as urinary tract infections, prostatitis and balanitis [19-26]. Significant complications were largely theoretical and were related to the risks associated with inadvertent or untargeted ischemia affecting the bladder, rectum, anus and/or corpus cavernosum; however in the systematic review referred to previously, six cases of bladder ischemia were reported, with four cases requiring minor surgery [19]. There are no documented cases of urinary incontinence or sexual dysfunction.

Despite technical success rates of at least 90% across all individual studies to date, a high clinical failure rate (*n*=131,19%) has been reported in the review performed by Schreuder et al, with an unspecified proportion requiring subsequent TURP or re-embolization, which is of some concern [19]. A large multi-center study is currently underway in the United Kingdom to compare the efficacy of PAE to TURP [18,27]. Even if efficacy is proven, it seems unlikely this technique can be up taken by smaller centers due to the need for access to a sub-specialized interventional radiologist.

Histotripsy

Histotripsy is the use of extracorporeal ultrasound energy to induce extreme pressure changes within tissue to create localized and oscillatory clusters of microbubbles which cause mechanical fractionation. The violent collapse of these microbubble clusters then lead to cellular destruction, specifically the conversion of tissue into acellular liquid, a process known as cavitation [28]. The reason for histotripsy's growing popularity aside from its non-invasive nature and relatively short procedural duration, is its high precision/localization due to significant differences in echogenicity between microbubbles and fractionated tissue making it ideal for the use of real time ultrasound monitoring [29].

Canine models have shown promising results in reducing prostate volumes by 12%-22%. Complications documented in order of incidence include mild to moderate hematuria without clot retention, perforated prostatic capsule and significantly less commonly; pelvic urinomata, superficial rectal erosions, recto-prostatic fistulae with associated abscess formation, peritonitis and urethral perforation [28-34].

Human clinical trials are underway with the Vortx Rx device however these are currently suspending participant recruitment for their pilot study due to poor enrolment [35]. Given the safety concerns seen in the animal models, it seems highly unlikely this technology will progress to use in a clinical setting in its current form.

Conclusion

Currently, there are several promising techniques for BPH on the horizon. Techniques such as PAE which have been in development since the 1980's have made significant progress with the availability of better imaging equipment. Some are progressing to phase III studies, such as NX-1207, aquablation and PAE, whereas the future of histotripsy technology is in doubt. Pilot studies have found significant differences in symptom scores compared to baseline with these devices however, as investigators of PRX-302 discovered, the placebo effect can also be significant. Treatments, in comparison to a placebo arm, may not have a statistically significant benefit. There may be several new techniques available to the urologist within a decade, and ultimately the technique's success will continue to depend on patient selection and skill of the operator.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Περίληψη

Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη της ουροδόχου κύστης και συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα κυρίως σε ηλικιωμένους άνδρες. Η διουρηθρική προστατεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση της ΚΥΠ, ωστόσο τα τελευταία χρόνια αρχίζουν να εφαρμόζονται χειρουργικές τεχνικές ελάχιστα επεμβατικές, οι οποίες μπορεί να γίνουν χωρίς αναισθησία και οι οποίες προσφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα με ελάχιστες παρενέργειες όσον αφορά στην ακράτεια των ούρων και στη σεξουαλική δυσλειτουργία. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η αξιολόγηση των εξελισσόμενων ελάχιστα επεμβατικών θεραπειών για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού (LUTS) που προκαλούνται από την ΚΥΠ στην οποία οι συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές δείχνουν ικανοποιητικά αποτελέσματα, και αφήνουν υποσχέσεις. Τέτοες θεραπείες είναι οι ενδοπροστατικές ενέσεις, ο εμβολισμός της προστατικής αρτηρίας (PAE), η εκτομή με χρήση αλκοόλης ή νερού, η συσκευή Rezum και η ιστοτριψία.

Λέξεις ευρετηριασμού

Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη, ενδοπροστατικές ενέσεις, εμβολισμός προστατικής αρτηρίας, εκτομή με χρήση αλκοόλης ή νερού, χρήση συσκευής Rezum

References

1. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50(6): 1306-1314.
2. Lee SW, Choi JB, Lee KS, et al. Transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement: A quality and meta-analysis. *Int Neurourol J* 2013;17(2): 59-66.
3. Lusuardi L, Hruby S, Janetschek G. New emerging technologies in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2013;23(1): 25-29.
4. Chung A, Woo HH. What's truly minimally invasive in benign prostatic hyperplasia surgery? *Curr Opin Urol* 2014;24(1): 36-41.
5. Shore N, Cowan B. The potential for NX-1207 in benign prostatic hyperplasia: An update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2011;2(6): 377-383.
6. Elhilali MM, Pommerville P, Yocum RC, et al. Prospective, randomized, double-blind, vehicle controlled, multicenter phase IIb clinical trial of the pore forming protein PRX302 for targeted treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2013;189(4): 1421-1426.
7. Kunit T, Lusuardi L. An evidence-based review of NX1207 and its potential in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Res Rep Urol* 2014;6: 67-70.
8. Shore N. NX-1207: A novel investigational drug for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19(2): 305-310.
9. Denmeade SR, Egerdie B, Steinhoff G, et al. Phase 1 and 2 studies demonstrate the safety and efficacy of intraprostatic injection of PRX302 for the targeted treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2011;59(5): 747-754.
10. Sakr M, Eid A, Shoukry M, Fayed A. Transurethral ethanol injection therapy of benign prostatic hyperplasia: Four year follow up. *Int J Urol* 2009;16(2): 196-201.
11. El-Husseiny T, Buchholz N. Transurethral ethanol ablation of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: Long-term follow-up. *J Endourol* 2011;25(3): 477-480.
12. Plante MK, Marks LS, Anderson R, et al. Phase I/II examination of transurethral ethanol ablation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;177(3): 1030-1035.
13. Goya N, Ishikawa N, Ito F, et al. Ethanol injection therapy of the prostate for benign prostatic hyperplasia: Preliminary report on application of a new technique. *J Urol*1999 ;162(2): 383-386.
14. Gilling P, Tan A, Anderson P. PD5-02 Multicenter experience of a novel treatment for BPH: Aquablation image guided robot-assisted water jet ablation of the prostate. *J Urol* 2015;193(4): e92-e93.
15. Faber K, de Abreu AL, Ramos P, et al. Image-guided robot-assisted prostate ablation using water jet-hydrodissection: Initial study of a novel technology for benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2015;29(1): 63-69.
16. Dixon C, Cedeno ER, Pacik D, et al. PD26-09 transurethral water vapor therapy for BPH; 1-year clinical results of the first-in-man and Rezum I clinical trials using the Rezum system. *J Urol* 2014;4(191): e762.

17. Mynderse LA, Hanson D, Robb RA, et al. Rezūm system water vapor treatment for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: Validation of convective thermal energy transfer and characterization with magnetic resonance imaging and 3-dimensional renderings. *Urology* 2015;86(1): 122-127.
18. Somani BK, Hacking N, Bryant T, et al. Prostate artery embolization (PAE) for benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2014;114(5): 639-640.
19. Schreuder SM, Scholtens AE, Reekers JA, et al. The role of prostatic arterial embolization in patients with benign prostatic hyperplasia: A systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37(5): 1198-1219.
20. Wang MQ, Guo LP, Zhang GD, et al. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms due to large (> 80 mL) benign prostatic hyperplasia: Results of midterm follow-up from Chinese population. *BMC Urol* 2015;15(1): 33.
21. Carnevale FC, Antunes AA, Da Motta-Leal-Filho JM, et al. Review of current outcomes of prostate artery embolization to treat patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *UroToday International Journal* 2012; 5(5): 1-6.
22. Carnevale FC, da Motta-Leal-Filho JM, Antunes AA, et al. Quality of life and clinical symptom improvement support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(4): 535-542.
23. Pisco JM, Tinto HR, Campos Pinheiro L, et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: Results of short-and mid-term follow-up. *Eur Radiol,* 2013;23(9): 2561-2572.
24. Tinto HR, Pisco JM, Bilhim T, et al. Prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia: Short and medium follow-up. *Tech Vasc Interv Radiol* 2012;15(4): 290-293.
25. Grosso M, Balderi A, Arno M, et al. Prostatic artery embolization in benign prostatic hyperplasia: Preliminary results in 13 patients. *Radiol Med* 2015;120(4): 361-368.
26. Antunes AA, Carnevale FC, da Motta Leal Filho JM, et al. Clinical, laboratorial, and urodynamic findings of prostatic artery embolization for the treatment of urinary retention related to benign prostatic hyperplasia. A prospective single-center pilot study. *J Vasc Interv Radiol*, 2013;36(4): 978-986.
27. Clinical Trials.gov. UK Rope Register Study. Available from URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434575. Accessed 14th June 2015.
28. Lake AM, Hall TL, Kieran K, et al. Histotripsy: Minimally invasive technology for prostatic tissue ablation in an i*n vivo* canine model. *Urology* 2008;72(3): 682-686.
29. Roberts WW. Development and translation of histotripsy: Current status and future directions. Curr Opin Urol,2014;24(1):104.
30. Wheat JC, Hall TL, Hempel CR et al. Prostate histotripsy in an anticoagulated model. *Urology* 2009;75(1): 207-211.
31. Hall TL, Hempel CR, Lake AM, et al. Histotripsy for the treatment of BPH: Evaluation in a chronic canine model. *Ultrason Symp* 2008; 765-767.
32. Allam CL, Wilkinson JE, Cheng X, et al. Histotripsy effects on the bladder trigone: functional and histologic consequences in the canine model. *J Endourol* 2009;27(10): 1267-1271.
33. Styn N, Hall TL, Fowlkes JB, et al. Histotripsy homogenization of the prostate: Thresholds for cavitation damage of periprostatic structures. *J Endourol* 2011;25(9):1.
34. Hempel CR, Hall TL, Cain CA, et al. Histotripsy fractionation of prostate tissue: Local effects and systemic response in a canine model. *J Urol* 2011;185(4): 1484-1489.
35. Clinical Trials.gov. Safety and initial efficacy study of the Vortx Rx for treatment of benign prostatic hyperplasia (Canada). Available from URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01775488. Accessed 14th June, 2015.

REVIEW

Is there any potential role for the elastography on the evaluation of clinical success of prostate artery embolization (PAE) on the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH)?

Konstantinos Stamatiou
Urology Department, Tzaneio Hospital, Pireas, Greece

Abstract

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a very common condition in the male. It typically occurs in the sixth and seventh decades. Actually BPH is a histologic finding that becomes a clinical entity if and when it is associated with subjective symptoms. Not all men with histologic BPH will have significant lower urinary tract symptoms (LUTS) and other men who do not have histologic BPH will develop. In fact LUTS are also present in other diseases such as infection and cancer of the prostate, urethral stricture, etc. Traditionally, symptomatic benign prostatic hyperplasia is treated with either medical therapy or surgery. Among prostate-directed treatment modalities, prostate artery embolization (PAE) is the less invasive non pharmaceutical treatment. Initial studies showed that PAE led to reduction of the prostatic volume, symptom remission and improvements in quality of life. As a relatively new procedure, few data exist to clearly determine the exact mechanism(s) by which PAE achieve the above results.

Introduction: Pathophysiology of BPH

BPH is a histologic diagnosis characterized by proliferation of the cellular elements of the prostate. This involves both stromal and epithelial cells, resulting in the formation of large, fairly discrete nodules in the transition zone of the prostate [1]. The aetiology remains somehow unclear. Currently is considered as being a normal part of the aging process in men caused by changes in intra-prostatic hormone balance (either by higher proportion of estrogen within the prostate or accumulation of high levels of dihydrotestosterone that both increases the activity of substances that promote prostate cell growth). Interactions between growth factors and steroid hormones may ulteriorly al-

Citation
Stamatiou K. Is there any potential role for the elastography on the evaluation of clinical success of prostate artery embolization (PAE) on the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH)? *Hellenic Urology* 2017, 29 (3): 28-33

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

ter the balance of cell proliferation versus cell death to produce BPH [2]. Alongside the age related hormonal alterations, evidence suggests that, failure in the spermatic venous drainage system in BPH patients results in increased hydrostatic pressure and local testosterone levels elevation (more than 100 fold above serum levels) [3]. Both the glandular epithelial cells and the stromal cells (including muscular fibers) undergo hyperplasia [4]. Given that BPH represent an increase in the number of cells rather than a growth in the size of individual cells, only 50% of individuals with histologic findings have clinical enlargement of prostate. Moreover, correlation among histology, clinical enlargement of prostate and symptoms is controversial since less than 50% of BPH patients with enlarged prostate have LUTS [5]. This is partially attributed to the nature of symptoms: Obstructive symptoms are thought to result either from mechanical obstruction due to glandular enlargement, or from dynamic obstruction secondary to contraction of the smooth muscles of the prostate, urethra and bladder neck. As stromal hyperplasia develops, the number of alpha-1 adrenoceptors increase. Subsequently, a sympathetic nervous system mediated overstimulation occurs, resulting in dynamic obstruction. Storage symptoms appear to be caused by detrusor instability related to detrusor muscle changes in response to obstruction, such as bladder wall hypertrophy and collagen deposition in the bladder [6]. Increased tonality of the muscular tissue of the prostate -as a result of fluid secretion obstruction due to BPH- lead to progressive fibrosis of muscular tissue and accumulation of fluid that causes for the expanding of the prostate in benign prostatic hyperplasia[7].

Of note, LUTS are also present in other diseases such as infection and cancer of the prostate, urethral stricture, etc. Although bladder irritation is bothersome, chronic bladder outlet obstruction may lead to serious complications such as renal insufficiency, recurrent urinary tract infections and gross hematuria and bladder calculi formation as well [8]. Symptoms burden varies. Mild symptoms usually do not require treatment however moderate and severe symptoms could be treated with either medical therapy or surgery. Currently prostatic arterial embolization (PAE) was emerged as a feasible procedure to treat lower urinary tract symptoms associated with BPH. PAE is the less invasive non pharmaceutical treatment. Initial studies showed that PAE led to reduction of the prostatic volume, symptom remission and improvements in quality of life However, as a relatively new procedure, few data exist to clearly explain the exact impact of PAE on the BPH pathophysiology. In the present article we aim to investigate the possible mechanism(s) by which PAE reduces BPH induced LUTS.

Key words

benign prostatic hyperplasia; lower urinary tract symptoms; symptom remission; prostatic volume; prostate artery embolization; prostate medical treatment; prostate surgery

Material and Methods

A search was performed in MEDLINE, NCBI, Pubmed, Cochrane Library and other electronic libraries using the following terms: "benign prostatic hyperplasia", "lower urinary tract symptoms", "prostate enlargement", "prostate", "steroid hormones", "symptom remission", "prostatic volume" in combination with the keywords: "prostate artery embolization", "prostate pharmaceutical treatment", "prostate surgery". The articles selected were checked for the relevancy of their content to the discussed subject. The bibliographic information in the selected articles was checked for relevant publications that had not been included in the original search.

Results

Current BPH treatment options

Medical treatment includes α1-adrenoceptor antagonists (α1-AR inhibitors), inhibitors of 5α-reductase, combination of the above, phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5 inhibitors) combination of α1-blocker with PDE5 inhibitor and combination of α1-blocker with anticholinergic agent. The mechanism of action of the abovementioned four factors varies: α1-AR inhibitors cause urethral dilation and prostatic smooth muscle relaxation by blocking the binding of norepinephrine to the smooth muscle receptors [9]. On other hand, 5a-reductase inhibitors (5ARIs) are compounds that block the conversion of testosterone to dihydrotestosterone (DHT). DHT initiates transcription and translation promoting thus cellular growth and BPH development. Since 5a-reductase inhibition

lead to 60%-95% decrease in circulating DHT, shift the imbalance between growth and apoptosis in favour of cellular death and subsequently induce prostatic volume decrease [10].

Anticholinergic medications inhibit the stimulation of the smooth muscle of the bladder by the action of acetylcholine on muscarinic receptors reducing thus the BPH related irritative urinary symptoms [11]. Finally, PDE5 inhibitors increase levels of nitric oxide (NO) repairing thus the associated with BPH decrease in NO-mediated relaxation of prostate smooth muscle [12].

Surgery (transurethral resection or open prostatectomy) is the appropriate treatment option for patients with moderate to severe LUTS, urinary retention, recurrent urinary tract infections and significant residual urine after voiding and pathophysiological changes of the kidneys, ureters, or bladder as well [13]. Both transurethral resection and open prostatectomy reduce prostatic volume nevertheless urethral reformation after prostate surgery also occurs.

Minimally Invasive Surgical Techniques include transurethral microwave therapy (TUMT), transurethral needle ablation (TUNA), laser resection/ablation (LRA), transurethral ethanol ablation (TEAP), and high intensity frequency ultrasound (HIFU) [14]. The abovementioned techniques reduce prostatic volume. LRA with Holmium provide comparable results to TURP (in IPSS's and flow rates), while having lowing complication rates. Randomized, comparative trials between TUMT and TUNA versus TURP show symptom scores to be comparable, though flow rates were clearly superior for TURP [14].

PAE in the treatment of BPH related LUTS: Criteria of clinical success

It is less than a decade that PAE was tested in the treatment of BPH induced LUTS. Initial experience showed promising results in terms of reduction of the prostatic volume, symptom remission and improvements in quality of life. However, no generally accepted definition for clinical success exists. In fact, principal outcome assessment varies among studies and could be either objective or subjective, laboratory, clinical or both. For example, regaining the ability to urinate after PAE is a measurable size whereas questionnaire-based self-reported improvement of both urination and sexual function and QoL as well is not. Furthermore, as long as the exact mechanism by which PAE affects BPH induced LUTS remains unclear, reduction in prostate volume and serum PSA value may not be the most adequate outcome measures. In fact, clinical success -in terms of IPSS and Qmax- is not always analogous to prostate volume reduction. Moreover, the reduction on prostate volume occurs progressively and stabilized within six months of the procedure. Yet, up to 20% of patients undergoing PAE show no prostate volume reduction 3 months after the procedure [15].

A small MRI study showed that reduction of the prostate volume after embolization was significant only in patients with infarcts [16]. In this study infarcts were seen in only 70.6% of the subjects, exclusively in the central gland. However, a retrospective study showed that prostatic volume decrease occurs in both central and peripheral zones [17], a fact suggesting disproportion between infarcts and reduction of the prostate volume. Although, a small MRI study proposed infarcts to be a good predictor of clinical success after PAE in patients with AUR secondary to BPH [18], it seems that it is not the case.

A significantly high PSA elevation occurs in the 24 hours after PAE. During follow-up, mean PSA decreases to a level significantly lower than at baseline. This is suspected to result from prostate inflammation and ischemia due to embolization and suggests prostate cellular apoptosis after PAE [19]. However, no statistically significant correlation was detected between PSA level 24 hours after PAE and prostate volume reduction at 3 months of follow-up [20]. In contrast, a statistically significant negative correlation between PSA level elevation 24 hours after PAE and IPSS decrease at 3 months of follow-up was reported [31]. It should be mentioned that other conditions that can increase PSA levels such as pre-existing inflammation, pre-treatment prostate manipulations (e.g. catheterization) and prostate size may bias this association. Moreover IPSS has inadequate sensitivity and specificity to be used as a standalone tool in the evaluation of clinical success of a new method such as PAE. Although, a study proposed PSA elevation after PAE to be a prognostic factor for predicting patient response to PAE [31], more research is needed in order to confirm this suggestion.

In fact, uncertainty regarding the role of pre-treatment prostatic volume in the successfulness of PAE exists. Bagla et al., performed an analysis on 78 consecutive patients undergoing PAE, comparing pros-

tate volume groups (group 1 < 50cm^3; group 2, 50-80cm^3; group 3 >80 cm^3) at baseline and follow-up to assess for differences in outcomes of American Urological Association (AUA) symptom index, quality of life (QOL)-related symptoms, and International Index of Erectile Function (IIEF). According to their result no statistically significant differences in the above parameters was found between groups [21]. Other authors suggest that patients with a smaller prostate (i.e., volume <30 cm^3) should excluded because PAE is believed to work based on prostate volume reduction, which will be more limited in patients with almost normal sized prostates [22]. Interestingly, Little et al., found a statistically significant reduction in prostate volume following embolization with a median reduction of 34% (30-55) in the group of patients with adenomatous-dominant BPH (AdBPH), compared to a mean volume reduction of 22% in the non-AdBPH group. IPSS and QOL score significantly improved in the AdBPH group while there was no deterioration in sexual function in either group post-PAE [23].

Discussion

The abovementioned findings may indicate a greater impact of PAE induced ischaemia in the adenomatous than in the stromal element of the prostate gland. However, as clinical effect occurs progressively and stabilized within six months it is possible that PAE resolves both mechanical and dynamic obstruction. This hypothesis along with the clear evidence on the superiority of PAE over medical monotherapy (either 5ARIs or a-blockers) provided the rationale of (PAE) in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia in a more systematic fashion. The exact mechanism(s) by which PAE resolves mechanical obstruction is the shrinkage of the enlarged prostate gland as a result of PAE induced ischemic infarction. Regarding the effects of PAE by which relaxes the increased prostatic smooth muscle tone, several potential mechanisms have been proposed. Among them are the reduction of the number and density of a1-adrenergic receptor in the prostatic stroma following as ischemia-induced apoptosis, apoptosis enhanced by blockage of androgens circulation to the embolized prostate, secondary denervation following PAE, and potential effect of nitric oxide pathway immediately after embolization [24]. However, an alternative mechanism that resolves dynamic obstruction in a way quite similar to that of surgery is not to be excluded.

As shown in canine prostate model, at 2 weeks after surgery, the wound response gradually changes into a regenerative phase characterized by marked proliferation of the epithelial glandular elements with notable squamous metaplasia. At 3 weeks, inflammatory cell infiltration is gradually replaced by granulation tissue and re-epithelialization is essentially complete. At 4 weeks, gradual decrease in squamous metaplasia occurs and the granulation tissue is replaced by well-organized underlying connective tissue. Along with the reconstruction of the prostate urethra a subsequent stromal relaxation also occurs.

Current knowledge on the histology of prostate tissue following PAE for the treatment of benign prostatic hyperplasia is extremely limited. Camara-Lopes et al., described early prostate tissue histology changes after PAE. Along with embolic material (bright eosin-red spheroids filling the vessel lumens) they observed also areas of ischemic necrosis. The transition zone between necrotic and normal prostate tissue was characterized by inflammatory reactions containing macrophages. The two areas were furtherly delimitated by ribbons of neuthrophils, lymphocytes and proliferated fibroblasts. Nodular fibrosis with hyalinization as a consequence of the healing process was present in some areas associated with squamous metaplasia of the epithelium lining the surrounding glands. The remaining 95% of the prostate tissue exhibited, glandular and stromal hyperplasia, as well as mild, nonspecific chronic prostatitis [25]. Actually there are no studies examining long term prostate tissue histology changes after PAE. Given that PSA values decreases to a level significantly lower than at baseline but no ejaculation disorders occur it could be assumed that prostate gland return in fully functional state after PAE. As a matter of fact, metaplasia that occurs in response to necrosis and inflammation may represent an adaptive substitution of cells that are sensitive to stress by cell types better able to withstand the adverse environment and is reversible. On the other hand, the regained ability to urinate after PAE may be associated with changes in stromal elements. Because fibroblasts are typically activated following injury and are the main producers of extracellular matrix proteins, their role as reparative cells is widely recognized. Although the post-PAE heal-

ing process is not known, it is possibly similar/analogous to that of infarct healing which has been extensively studied: Fibroblasts sense microenvironmental alterations following myocardial injury and initiate the inflammatory response. Subsequently, infiltration of the infarct with fibroblasts and endothelial cells occurs. Fibroblasts differentiate then into myofibroblasts which express α-SMA and other contractile proteins [26], synthesize and deposit matrix proteins and are believed to be important for infarct contraction and structural integrity of the infarcted heart [27]. Fibroblasts may also play a critical role in remodeling of the prostate following PAE and thus, clinical success might be also related to the regained elasticity.

The stiffness of a tissue, or its ability to resist deformation when subjected to an applied force, is indicative of the regenerative state in most organs in the body. A softer tissue will deform (or undergo strain) more compared to a stiff tissue for the same applied force (or stress). Tissue stiffness is largely defined by chemistry and associated micro-macro structure of the extracellular matrix (ECM), and abnormal stiffening of ECM associates with fibrosis and cancer Therefore, the ability to estimate ECM stiffness may assist in monitoring healing after PAE and allow estimation of clinical success. Currently, elastic properties, of biomaterials including stiffness or shear modulus, can be investigated by Elastography. The last is the only specialized imaging-based method available to spatially map strain fields, it is cost-effective and safe [28].

Conclusion

PAE is a safe and efficient method for the treatment of both mechanical and dynamic component of bladder outlet obstruction in patients with BPH. Current imaging outcome measures are consistent with clinical ones in the group of patients with adenomatous-dominant BPH while are inconsistent in patients with small sized adenomas. Elastography may be useful for the evaluation of PAE outcome in these patients while may shed light on the pathophysiology of BPH and inspire new options and novel techniques for both treatment and follow up.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Περίληψη

Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη είναι μια πολύ κοινή κατάσταση στους άνδρες κυρίως δε εμφανίζεται στην έκτη και την έβδομη δεκαετία της ζωής. Στην πραγματικότητα αποτελεί ένα ιστολογικό εύρημα που γίνεται κλινική οντότητα εάν και όταν συνδεθεί με υποκειμενικά συμπτώματα. Ωστόσο, περίπου το 50% των άνδρών με ιστολογική καλοήθη υπερπλασία του προστάτη εμφανίζει σημαντικά συμπτώματα ενώ και άτομα που δεν έχουν καλοήθη υπερπλασία θα αναπτύξουν παρόμοια συμπτωματολογία. Παραδοσιακά, τα συμπτώματα που συνδέονται με την καλοήθη υπερπλασία του προστάτη αντιμετωπίζονται με προστατοκεντρικές θεραπείες φαρμακευτικές ή χειρουργικές. Ο εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη είναι η λιγότερο επεμβατική μη φαρμακευτική θεραπεία. Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί ήδη απο την δεκαετία του 1970 στην αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής και νεοπλασματικής αιμορραγίας. Αργότερα δοκιμάστηκε ως μέσο τοπικής χημειοθεραπείας στον τοπικό και προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, ενώ έχει αναφερθεί καθετηριασμός των αρτηριών του προστάτη για εφαρμογή σκληροθεραπείας στην αντιμετώπιση των καλοήθων όγκων του οργάνου. Είναι λιγότερο απο μια δεκαετία που η μεθόδος αυτή δοκιμάστηκε στην αντιμετώπιση των ενοχλημάτων ούρησης που σχετίζονται με την καλοήθη υπερπλασία του προστάτη. Αρχικές μελέτες έδειξαν ότι επιτυγχάνεται μείωση του όγκου του προστάτη, ύφεση των συμπτωμάτων και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Ως μια σχετικά νέα διαδικασία, υπάρχουν λίγα δεδομένα για να προσδιοριστεί σαφώς ο ακριβής μηχανισμός/μηχανισμοί με τον οποίο επιτυγχάνει τα παραπάνω αποτελέσματα ούτε εχει προσδιοριστεί η ιδανική μέθοδος ανάδειξης αυτών.

Λέξεις ευρετηριασμού

καλοήθης υπερπλασία του προστάτη, συμπτώματα κατώτερης ουροφόρου οδού, ύφεση συμπτωμάτων, όγκος του προστάτη, εμβολισμός της προστάτης αρτηρίας, ιατρική αγωγή του προστάτη, χειρουργική του προστάτη

References

1. Auffenberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2009;36: 443-59.
2. Lawson RK. Role of growth factors in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1997;32(Suppl 1): 22-27.
3. Gat Y, Gornish M, Heiblum M, Joshua S. Reversal of benign prostate hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment. *Andrologia* 2008;40(5): 273-281.
4. Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Annual Review of Medicine* 2016;67: 137-51
5. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2008;20: S11-S18.
6. Lawrentschuk N, Perera M. Benign Prostate Disorders. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
7. Wasserman, Neil F. Benign Prostatic Hyperplasia: A Review and Ultrasound Classification. *Radiologic Clinics of North America* 2006; 44(5): 689-710.
8. Stroup SP, Palazzi-Churas K, Kopp RP, Parsons JK. Trends in adverse events of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the USA, 1998 to 2008. *BJU Int* 2012;109: 84-87
9. Lepor H, Tang R, Shapiro E. The alpha adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. *Prostate* 1993;22: 301i307
10. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60: 434-441.
11. Lieberman AJ. Managing Anticholinergic Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(suppl 2): 20-23.
12. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;177: 1401-1407.
13. McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manage Care* 2006;12(5 Suppl): S122-S128
14. Berardinelli F, Hinh P, Wang R. Minimally invasive surgery in the management of benign prostatic hyperplasia. *Minerva Urol Nefrol* 2009;61(3): 269-89.
15. Yoshinaga EM, Galvao O, da Motta-Leal-Filho JM, et al. Magnetic ressonanse analysis of prostatic volume after prostatic artery embolization (PAE) for treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *J Urol* 2013;189(4S/Supplement): e820
16. Frenk NE, Baroni RH, Carnevale FC, et al. MRI findings after prostatic artery embolization for treatment of benign hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(4): 813-21.
17. Lin YT, Amouyal G, Correas JM3,et al.Can prostatic arterial embolisation (PAE) reduce the volume of the peripheral zone? MRI evaluation of zonal anatomy and infarction after PAE. *Eur Radiol* 2016;26(10): 3466-3473.
18. Kisilevzky N, Faintuch S. MRI assessment of prostatic ischaemia: best predictor of clinical success after prostatic artery embolisation for benign prostatic hyperplasia. *Clin Radiol.*2016;71(9): 876-882
19. Camara-Lopes G, Mattedi R, Antunes AA, et al. The histology of prostate tissue following prostatic artery embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol* 2013;39(2): 222-227.
20. Assis, AM, Rodrigues VCP, Yoshinaga EM, et al. Prostatic artery embolization (PAE) for treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with prostates exceeding 90g: a prospective single center study. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26 (1): 87-93.
21. Bagla S, Smirniotopoulos JB, Orlando JC, et al. Comparative Analysis of Prostate Volume as a Predictor of Outcome in Prostate Artery Embolization. *Vasc Interv Radiol* 2015;26(12): 1832-1838.
22. Pereira K, Halpern JA, McClure TD, et al. Role of prostate artery embolization in the management of refractory haematuria of prostatic origin. *BJU Int* 2016;118(3): 359-365.
23. Little MW, Boardman P, Macdonald AC, et al. Adenomatous-Dominant Benign Prostatic Hyperplasia (AdBPH) as a Predictor for Clinical Success Following Prostate Artery Embolization: An Age-Matched Case-Control Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40(5): 682-689.
24. Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C, Sánchez FM. Prostatic Artery Embolization (PAE) for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Part 2, Insights into the Technical Rationale. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(2): 161-169.
25. Camara-Lopes G, Mattedi R, Antunes AA .The histology of prostate tissue following prostatic artery embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol* 2013; 39(2): 222-7.
26. Frangogiannis NG, Michael LH, Entman ML. Myofibroblasts in reperfused myocardial infarcts express the embryonic form of smooth muscle myosin heavy chain (SMemb). *Cardiovasc Res* 2000; 48: 89-100.
27. Willems IE, Havenith MG, De Mey JG, Daemen MJ. The alpha-smooth muscle actin-positive cells in healing human myocardial scars. *Am J Pathol* 1994;145: 868-875.
28. Kim W, Ferguson VL. Application of Elastography for the Noninvasive Assessment of Biomechanics in Engineered Biomaterials and Tissues. *Ann Biomed Eng* 2016;44(3): 705-724.

ORIGINAL ARTICLE

Stem cell therapy for erectile dysfunction: Preliminary results from a single-center pilot study in Greece

Vassilis Protogerou[1,2], Efstathios Michalopoulos[3], Panagiotis Mallis[3], Ioanna Gontika[3], Christos Liakouras[2], Catherine Stavropoulos-Giokas[3], Michael Chrisofos[2], Charalampos Deliveliotis[4]

[1]Dpt of Anatomy and Surgical Anatomy, Medical School of Athens, National and Kapodistrian University
[2] 2nd University Urological DPT, Attikon Hospital, Medical School of Athens, National and Kapodistrian University
[3]Hellenic Cord Blood Bank, BRFAA (Biomedical Research Foundation Academy of Athens)
[4]2nd university Urological Dpt, Sismanogleion Hospital, Medical School of Athens, National and Kapodistrian University

Abstract

Introduction: Stem cell therapy is a novel therapy that aims in regenerating tissues and organs and therefore, improves their condition or treats current diseases. The use of stem cell therapy in organic erectile dysfunction is a new alternative to the till now used treatments for erectile dysfunction.
Material-Methods: This is a pilot study to evaluate the safety and the efficacy of adipose derived stem cell therapy in erectile dysfunction (ED). Fifteen patients (aged 45-75) will be enrolled and divided in three groups: group A will be treated with adipose derived stem cells (ADSCs) plus Platelet Lysate Plasma (PLP), group B with ADSCs and group C with PLP. In each patient blood samples will be taken for hormonal and metabolic evaluation and CT scans of the abdomen, thorax and brain will be performed to rule out other pathologies. ED evaluation will be performed at the entry visit and then at 1st, 3rd, 6th and 12th month visit through IIEF questionnaire and penile triplex. ADSCs will be collected from subcutaneous abdomen fat through punch biopsy or liposuction and after processing will be injected to the penis.
Results: Five patients have been enrolled in group A and they have completed three months of follow up. In all patients there is a significant improvement in erectile function. Morning erections have reappeared or improved in all patients. Unassisted hard erections or erections with the use of oral PDE-5i are present in patients that needed Intracavernous injections (ICI) before treatment or were unable to have erections at all. No side effects or complications are noted so far.
Conclusion: Stem cell therapy with ADSCs for ED seems a promising therapy with encouraging results. Further studies and long follow up period is needed to fully evaluate this experimental treatment.

Key words
stem cells, erectile dysfunction; mesenchymal stem cells; adipose derived stem cells (ADSCs); Platelet Lysate Plasma (PLP)

Citation
Protogerou V, Michalopoulos E, Mallis P, Gontika I, Liakouras C, Stavropoulos-Giokas C, Chrisofos M, Deliveliotis C. Stem cell therapy for erectile dysfunction: Preliminary results from a single-center pilot study in Greece. *Hellenic Urology* 2017, 29 (3): 34-41

Corresponding author:
Vassilis Protogerou, E- mail: vassilis_protogerou@hotmail.com

Introduction

Erectile dysfunction (ED) affects 150 million men worldwide and is considered that by 2,025,322 million will be suffering from erectile dysfunction [1]. Endothelial dysfunction is considered to be an early step in vascular ED. The currently available treatments although they improve endothelial function and enhance erections they cannot be considered as curative. Stem cell therapy is a novel treatment aiming at restoring endothelial dysfunction and thus, provides a possible cure for ED. After many years of animal research there is a growing number of studies in humans with encouraging results. This the first pilot study in Greece which uses adipose derived stem cell (ADSC) for treating patients with erectile dysfunction and we present the preliminary results.

Hypothesis - Aim

This is a pilot study in order to define and to quantify the improvement in ED and provide data to form sample size estimation in order to design a clinical trial as well as to test the feasibility and potential adverse effects.

Material and Methods

Design

Fifteen patients with ED will be enrolled (age 45 to 75 years). Patients will be divided in three groups. Group A (5 patients) will be treated with ADSCs and platelet lysate plasma (PLP); group B (5 patients) will be treated with ADSCs; group C (5 patients) will be treated with PLP. Exclusion criteria are psychogenic, neurologic or hormonal erectile dysfunction, injuries to penis others than Peyronie's disease and all cases of cancer.

All patients should undergo hormonal evaluation (Testosterone, Estradiol, LH, FSH, PRL, FT3, FT4, TSH, α-FP, CEA, CA 19-9), metabolic evaluation (Glucose, Cholesterol, Triglycerides) and PSA. CT scan of the abdomen, thorax and brain will be performed in all patients in order to exclude other pathologies. ED will be evaluated with penile triplex and through IIEF-5 questionnaire. All patients will sign informed consent and the protocol has been approved by the Scientific Committee of Attikon Hospital.

Adipose Derived Stem cells and PLP preparation

ADSCs and PLP preparation will be done at the Good Manufacturing Practice rooms of the Hellenic Cord Blood Bank's laboratory of BRFAA. ADSCs culture was prepared according to the following protocol. Briefly, the subcutaneous adipose tissue or lipoaspirate was incubated in an orbital shaker at 37°C and 345 rpm for 4 hours along with collagenase. After incubation, the collagenase was inactivated with PBS and centrifuged at 500 gr for 6 min. The supernatant was discarded and the cell pellet was reconstituted with complete medium (15% FBS, 1% P-S and 1% L-glut). The cell pellet was transferred to tissue culture flask and incubated at 37°C and 5% CO_2 until confluency. Flow cytometric analysis was performed to ADSCs using a panel of antibodies. Specifically ADSC were positive for HLA-ABC CD29, CD-90, CD105, CD73 and negative for CD19, CD31, CD45. CD73, CD44, CD3, CD14, HLA-DR. Platelet Lysate Plasma (PLP) was prepared from peripheral whole blood after centrifugation at 1800 rpm for 15 min at 20°C. The supernatant was centrifuged at 3,500 rpm for 15 min at 20°C and ¾ of the plasma volume was discarded, allowing only the platelet rich plasma. The PLP was stored at -20°C until further using.

Patient's treatment and follow up according to the protocol

First visit: Includes physical evaluation, history, penile triplex, completion of the IIEF-5 questionnaire, collection of blood samples and evaluation of CT scans. In eligible patients ADSCs harvesting is organized and performed either through punch biopsy or through liposuction. Blood for PLP is obtained through typical blood collection from a peripheral vein (arm). ADSC infusion is performed once all necessary laboratory tests have been performed (flow cytometry analysis, aerobic/anaerobic culture) from BRFAA laboratory and the sample has the required number of ADSCs.

ADSCs Infusion

ADSCs were reconstituted with 2 ml of PLP and transferred into 1.8 ml of sterile cryotube until infusion was performed. ADSCs plus/or PLP will be infused to the penis with the base of penis clumped for a period of 10 minutes.

Patients should be re-evaluated at 1st, 3rd, 6th and 12th month post infusion. Each follow up appointment includes physical and Andrological evaluation, IIEF- 5 questionnaire completion and penile triplex. At the last appointment CT scans will be repeated.

TABLE 1 *Patient's age and comorbidities*

Patient	Age	Comorbidities
1	62	Hypertension, Hypercholesterolemia
2	52	Diabetes, Hypercholesterolemia
3	52	Hypertension, Diabetes
4	66	Peyronie's disease
5	52	Diabetes, Hypertension, Hypercholesterolemia

TABLE 2 *Stem cells used per patient*

Patient	Number of stem cells ($x10^6$)
1	9.5
2	43.2
3	37.2
4	53.2
5	51.4

TABLE 3 *IIEF scores*

Patient	Before therapy	1st month	3rd month	6th month
1	6	17	12	23
2	10	12	12	
3	6	5	6	
4	14	20	22	
5	16	16	20	

TABLE 4 *Penile triplex results at 20 min*

Patient	Before therapy	1st month	3rd month	6th month
1	35/11	30.5/7.8	39/12	42/10.5
2	40.3/8.6	25.4/ 6.0	40.8/11.0	
3	16.1/4.7	35/8.9	61.2/20.6	
4	57/15	78.2/16.6	97.9/22	
5	45.5/17.8	49.4/14.7	62.6/25.8	

Results

Five patients have been included in the protocol so far all of them in group A. Three months follow up is completed and patient 1 has completed 6 months follow up. In all patients CT scans and hormonal evaluation were normal. Patient's age and comorbidities are presented in **Table 1**.

Number of ADSCs used per patient are listed on **Table 2.**

IIEF score is presented in **Table 3**. In all patients there is an increase in IIEF score. A notable exception is patient 3 and the reason will be explained in the Discussion section.

Penile triplex results are shown on **Table 4.** In all patients there is an improving trend on Peak Systolic Velocities (PSV) while there is a more variable pattern on the End Diastolic Velocities (EDV). Patient 1and 2 had a decrease on the first month but PSV increased the following months.Morning erections results are shown on **Table 5**. In all patients either reappeared or become stronger compared to pre-stem cells period. In detail, patient 1, and 3 noticed that morning erection return on the 1st month follow up, patient 2 had morning erections on the 3rd month while patients 3 and 4 that had low quality erections before stem cell therapy noticed that morning erection became harder and appeared more often.

Before ADSC therapy, patients were unable to have erections on their own or with oral PDE-5i. Patient 1 could have erections hard enough for intercourse only

TABLE 5	*Morning erections*		
Patient	**Morning erections Before therapy**	**1st month**	**3rd month**
1	-	+	+
2	-	-	+
3	-	+	+
4	-/+	+	+
5	-/+	+	+

TABLE 6	*Patient's report of erections*		
Patient	**Erectile function before therapy**	**Erectile function 1st month**	**Erectile function 3rd month**
1	Only with ICI, unable to climax	Hard erections with oral PDE5-I, normal ejaculation	Hard erections with oral PDE5-I, normal ejaculation
2	No erections	Some increase in hardness	Hard erections with oral PDE5-I
3	Moderate erections with ICI	Improvement only in morning erections	Hard erections with oral PDE5-I
4	Moderate erections with ICI	Hard erections with oral PDE5-I	Unassisted hard erections
5	Hard erections only with ICI	Unassisted hard erections short duration	Unassisted hard erections

with Intracavernosal Injections (ICI) but it was difficult for him to climax. Patient 2 had no erections, patient 3 had moderate erection with ICI but it was difficult for him to use them and therefore, he was negative in the idea of having sex. Patient 4 used to have good erections on ICI but progressively the quality of erections had decreased, while patient 5 had hard erections with ICI. Changes in erectile function as reported by the patients are presented in **Table 6**.

There were no significant complications from ADSC therapy. Patient felt a minor stinging pain during injection that resolved spontaneously a couple of minutes later.

Two of the diabetes patients noticed a significant decreased in their blood sugar levels. Patient 2 had a significant decrease and had to drastically decrease his insulin doses and patient 3 he also noticed significant decrease in his blood levels. Nevertheless, since the protocol did not include blood sugar measurement these data are provided by the patient's own measurements.

Discussion

In this paper we report the preliminary data from a single-center pilot study evaluating the effect of ADSC therapy on ED. Due to the small follow up period and since the study is not yet completed we did not perform any statistical evaluation. Nevertheless both clinical and subjective results were quite remarkable and it was considered that it is worth reporting them.

Since current treatment of ED cannot be considered as curative the need for new treatment that can actually treat and reverse the damages in the penis that cause erectile dysfunction is necessary. ADSC therapy and its regenerative potential is a new treatment on this field.

Stem Cell Basics

Stem cells by definition are cell that can renew themselves indefinitely but also give birth to other type of cells. There are several ways to characterize and classify Stem Cells. According to their differentiation potential they are characterized as Totipotent that can give birth to all cell lines, Pluripotent that can differentiate to all germ layers but not to extra-embryonic cell lines, Multipotent that differentiate to all cell types within their germ layer and Unipotent that can differentiate to a specific cell line. Example of each type is the zygote for totipotent SC, embryonic cells taken from the inner cell mass of blastocysts for pluripotent SC, hematopoi-

etic and mesenchymal SC for multipotent SC and epithelial cells for Unipotent SC [2].

According to their origin, they can be either Embryonic stem cells (ESC) originating from embryonic tissue (inner cell mass of blastocyst) or Adult Stem Cell (ASC) arising from adult tissue. ESC are pluripotent while in general ASC are considered multipotent. Recently though, it has been shown that ASC can also be pluripotent [3]. Mesenchymal SC is a type of ASC with pluripotent potential [4]. They can be found in bone marrow, adipose tissue, skeletal muscle, dental pulp and cord blood [5-9]. Depending on their tissue origin or the tissue type they can differentiate into, ASCs can be further classified into hematopoietic, neural, epithelial, and mesenchymal. Mesenchymal SC are the most frequently used. They can differentiate into mesenchymal tissues, such as bone, cartilage, and fat. They were first identified in the bone marrow but have now been shown to exist in virtually all postnatal tissues, including skeletal muscle and adipose tissue [10,11]. Initially bone marrow stem cells (BMSC) were used but the discovery of adipose derived stem cells (ADSC) has replaced the BMSC due to the simplicity of collection and the similar characteristics [12].

Preclinical and clinical studies on Stem Cells for ED

A great number of preclinical (animal) studies have been performed using different models of erectile dysfunction (Aging, Diabetes, Hyperlipidemia, Cavernous nerve damage, Tunica Albuginea damage, post-radiation damage) as well as different type of stem cells, the majority being ADSC and BMSC [13]. These animal studies presented encouraging results regarding the efficacy and safety of stem cells treating ED.

The first clinical study was published at 2010 from Korea and included 7 diabetes patients that were proven unresponsive to previous medical therapies (oral phosphodiesterase 5 inhibitor, or PGE1 injection) for more than 6 months, and all were awaiting penile prostheses. They were treated with Human umbilical cord blood stem cells. The results were very encouraging: 3 patients experienced morning erections, 1 month after treatment, and all but 1 regained morning erections by the second month; this was maintained for at least 3 months. Six patients experienced an increase in penile hardness and 2 could achieve penetration with the use of PDE-5i [14].

A case report on 35 years old with erectile dysfunction unresponsive to oral PDE5 inhibitors was published on 2013. The patient was a smoker and had a history of hypercholesterolemia and was unresponsive for at least 6 month on Caverject injections. Bone marrow stem cells were administrated. Three weeks later the patient experienced erections hard enough for penetrations and three months later he was able to have intercourse [15].

Another study was published on 2015: 6 diabetic patients with erectile dysfunction unresponsive to oral PDE-5i or PGE1 injections were treated with Adipose Stem Cells. Four patients experienced morning erection 1 month post treatment and all but one had morning erections at the second month. None had morning erections prior to stem cells administration. All patients experienced an increase in the hardness of their erection but were still insufficient for penetration. With the addition of oral PDE-5i, 5 patients were able to have erection hard enough for penetrative sex till orgasm and 4 patients keep this ability up to 12 months [16].

The next year 3 new studies were published. For the first time cancer patients were treated with stem cells. The first study included 17 prostate cancer patients with post RP severe erectile dysfunction and Adipose Derived Regenerative Cells were used. In overall 8 out of 17 patients had an improvement on erectile function and were able to complete intercourse. Notably continent men had better results than incontinent men [17]. The other study [18] included 12 prostate cancer patients with localized cancer that have been treated with radical prostatectomy and had severe erectile dysfunction. Bone Marrow mononuclear cells have been used on 4 different doses. Six month post administration there was an increase on penile hardness during erection and overall 9 out of 12 patients reported successful intercourses with vaginal penetration on medication. Higher doses of stem cells were found more effective. The final study was not on cancer patients, on the contrary prostate cancer was an exclusion criterion. Eight patients with erectile dysfunction that had to use trimix to achieve erection were treated with placental matrix–derived mesenchymal stem cells. During the 6 months follow up, three patients were able to achieve and sustain erections without medication, 4 needed low-dose oral medication, and 1 patient continued to use the trimix solution to achieve erections [19].

In overall, in the above studies there is an obvious improvement in erectile dysfunction. There is a return on morning erections and some patients experienced erections hard enough to have sex without any additional treatment while others needed additional treatment which prior to stem cell therapy was ineffective.

In our pilot study there was an improvement in IIEF score in all patients. Patient 3 although he noticed an improvement in his morning erections and an increase in the hardness of his penis still reports low IIEF score. The reason is that many questions on the IIEF are regarding the quality of erections during intercourse. This patient for personal reasons did not have any intercourse and so he replied negatively in all these questions providing a low score. On the other hand this patient due to the significant improvement in his erectile function he is considering starting having sex soon, something that he was avoiding for quite a long time.

Penile triplex results show also an improvement. Patient 1 and 2 had a decrease in PSV the first month but over the next months there was continuous increase in arterial flow while patients 3, 4 and 5 had a steady increase in PSV. EDV pattern is not steady and there is a fluctuation. Patient 1, 2 and 5 experienced an initial decrease the first month and afterwards there was an increase (with a decrease for Pt 1 on the 6th month) while patient 3 and 4 had a continuous increase. Although, penile triplex is a very valuable tool in evaluating erectile dysfunction could be affected by an unrelated reason to ED such as, stress during the examination. Also, venous leak can be related to structural penile reasons other than endothelial dysfunction. Nevertheless, the available data till now showed an improvement in penile perfusion.

Morning erections reappeared in patients 1 and 3 first month post treatment while on patient 2 on the 3rd month. Patients 4 and 5 although they had morning erections prior to stem cell therapy there were not hard enough. They noticed a notable improvement regarding the frequency and the hardness of their erection from the first month post treatment.

Erectile function was generally improved. Patient 1 used Intracavernous injections with trimix but he could not climax, something that caused him frustration and anxiety. Following stem cell therapy, he noticed an increase in spontaneous erections and he could have sexual intercourse with oral treatment. He also noticed that his sexual performance was generally improved as he could now ejaculate and that helped him in the psychological domain too. Patient 2 was unable to have erection before treatment even with PDE5-is. The first month he noticed that his penis presented episodes with some spontaneous hardness but he could not consider them as erections. On the 3rd month he had developed satisfactory erections with the use of PDE5-is. Patient 3 before treatment had only minor erection with ICI but due to the fact that he stopped using them he abandoned sex. He reported that had sexual intercourse with the use of PDE-5i three months post treatment, something that was impossible before ADSC therapy. Patient 4 did not respond satisfactory to ICI before treatment. On the first month he noticed a significant improvement in his erections and he could have intercourse with the use of oral PDE5-i. During the first month and due to other reasons he developed depression and he started treatment with sertraline (Zoloft). At the 3rd month appointment he reported that his erections improved and he could now have sex without any treatment at all. This is quite remarkable since both depression and anti-depressive treatment can have a negative result on erectile function. Patient 5 had also significant improvement. Prior to treatment he had to use ICI in order to have sex while on the 1st month appointment he reported spontaneous erections that were hard enough but they did not last. On the 3rd month appointment the erections were better and although he felt that there were adequate for sexual intercourse he preferred to use ICI because he felt insecure. He also reported that he was very hard working (he has a tavern) and the daily job activities were very exhausting and he felt that if he was more relaxed he could have even better erections.

In the first patient fat harvesting was performed through punch biopsy. We decided that the expansion of the cells obtained in this way was not adequate and so in the remaining patients we performed liposuction in order to obtain the amount of tissue needed. Therefore Pt 1 has been treated with significant less numbers of stem cells (**Table 2**).

Two diabetic patients noticed a significant decreased in their blood sugar levels and they had to change their treatment. Patient 2 experienced hypoglycemic episodes and drastically decreased his insulin doses. This patient reported that he had not changed any-

thing in his diet or in his daily activities that might had caused this effect. So, it is logical to attribute this effect on blood sugar levels, on ADSC treatment. Patient 3 also reported significant decrease in his blood sugar levels. In this case though, the patient reported that he had started some exercise (walking) and he was more careful with his diet in order to manage to decrease his sugar levels. Although he had started this effort several months before stem cell treatment, the results appeared just after stem cell injection. Thus, although we cannot attribute the results to stem cells alone, it seems that they have played a role in this. Our study did not measure blood levels at each visit and this is a finding reported by the patients. Although it can be questioned, it is in accordance with the findings in another study [14].

There were no significant complications from this treatment, only minor pain on the site of injection. Patient reported that the treatment was easy to tolerate but yet someone needs to have in mind that it is a two-step procedure with the one (liposuction) needing anesthesia. So, although it is a minor procedure with low rates of complication still may not be accepted from all patients.

Our study has the limitations of a pilot study. It is not a randomized study and has not a control group. Also, we do not know the long term results. In all previous studies the follow up was not more than a year and it is doubtful if the results will be permanent. Also, despite the fact that stem cell therapy has been used for several indications in many patients, the long term results regarding erectile dysfunction are yet unknown. Nevertheless the short results are quite impressive and look very promising in the battle against erectile dysfunction.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Περίληψη

Σκοπός: Η θεραπεία με βλαστοκύτταρα είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία που αποσκοπεί στην αναγέννηση των ιστών και αποκατάσταση με τον τρόπο αυτό ιστικών βλαβών και των διαφόρων παθήσεων. Η εφαρμογή των βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία της Στυτικής Δυσλειτουργίας είναι μια νέα πολλά υποσχόμενη θεραπεία.

Μέθοδος: Πρόκειται για μια πιλοτική μελέτη με σκοπό τη διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μεθόδου. Θα μελετηθούν 15 ασθενείς σε τρεις ομάδας. Η ομάδα Α θα αποτελείται από 5 ασθενείς στους οποίους θα χορηγηθούν Βλαστοκύτταρα προερχόμενα από λιπώδη ιστό και PLP, η ομάδα Β από 5 ασθενείς στους οποίους θα χορηγηθούν μόνο βλαστοκύτταρα προερχόμενα από λιπώδη ιστό και η ομάδα Γ από 5 ασθενείς στους οποίους θα χορηγηθεί μόνο PLP. Εξετάσεις αίματος για ορμονολογικό και μεταβολικό έλεγχο θα πραγματοποιηθούν σε κάθε ασθενή καθώς και αξονική τομογραφία άνω/κάτω κολίας, θώρακος κι εγκεφάλου για τον αποκλεισμό άλλων παθήσεων. Η στυτική λειτουργία θα παρακολουθείται με τη χρήση του IIEEF ερωτηματολογίου και με τρίπλεξ πεϊκών αρτηριών και οι ασθενείς θα παρακολουθούνται σε διαστήματα 1,3,6 και 12 μηνών από τη χορήγηση. Τα βλαστοκύτταρα προερχόμενα από λιπώδη ιστό θα ληφθούν από το υποδόριο λίπος είτε με λήψη τεμαχιδίου ή με λιποαναρρόφηση και θα χορηγηθούν με ενδοπεϊκή ένεση.

Αποτελέσματα: Πέντε ασθενείς της ομάδας Α έχουν ολοκληρώσει μέχρι τώρα την τρίμηνη παρακολούθηση. Σε όλους τους ασθενείς πρωινές στύσεις έχουν επανέρθει ή έχουν βελτιωθεί. Οι ασθενείς μπορούν πλέον να έχουν στύσεις μόνοι τους ή με τη βοήθεια από του στόματος PDE-5i ενώ πριν είτε χρειαζόντουσαν ενδοπεϊκές ενέσεις ή δεν μπορούσαν να έχουν στύσεις. Παρενέργειες ή επιπλοκές μέχρι τώρα δεν έχουν παρατηρηθεί.

Συμπέρασμα: Η εφαρμογή των βλαστοκυττάρων με βλαστοκύτταρα προερχόμενα από λιπώδη ιστό για τη θεραπεία της Στυτικής Δυσλειτουργίας είναι μια πολύ υποσχόμενη θεραπεία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ωστόσο περαιτέρω έρευνα χρειάζεται και μακρύτερη παρακολούθηση για να αξιολογηθεί επαρκώς αυτή πειραματική ακόμα θεραπεία.

Λέξεις ευρετηριασμού

Βλαστοκύτταρα, στυτική δυσλειτουργία, μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, βλαστικά κύτταρα λιπώδη ιστού, πλάσμα πλούσιο σε αυξητικούς παράγοντες

References

1. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 84: 50-56.
2. Stem cells: Novel players in the treatment of erectile dysfunction. *Asian Journal of Andrology* 2012; 14: 145-155.
3. Lin CS, Xin ZC, Deng CH, Ning H, Lin G, et al. Recent advances in andrology-related. Stem cell research. *Asian J Androl* 2008; 10: 171-175.
4. Hipp J, Atala A. Sources of stem cells for regenerative medicine. *Stem Cell Rev* 2008; 4: 3-11.
5. Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2000; 109: 235-242.
6. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: Mesenchymal stem/multipotent stromal cells: The state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views. *Stem Cells* 2007; 25: 2896-2902.
7. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13625-13630.
8. Williams JT, Southerland SS, Souza J, Calcutt AF, Cartledge RG. Cells isolated from adult human skeletal muscle capable of differentiating into multiple mesodermal phenotypes. *Am Surg* 1999; 65: 22-26.
9. Rodriguez AM, Elabd C, Amri EZ, Ailhaud G, Dani C. The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Biochimie* 2005; 87: 125-128.
10. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues, *Journal of Cell Science* 2006; 119 (11): 2204-2213.
11. M. Crisan, S. Yap, L. Casteilla, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell* 2008; 3 (3): 301-313.
12. Lin G, Garcia M, Ning H, Banie L, Guo YL, et al. Defining stem and progenitor cells within adipose tissue. *Stem Cells Dev* 2008; 17: 1053-1063.
13. Ching-Shwun Li. Advances in Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction, Advances in Andrology. Volume 2014, ID 140618, 20 pages.
14. Bahk JY, Jung JH, Han H, Min SK, Lee YS. Treatment of diabetic impotence with umbilical cord blood stem cell intracavernosal transplant: Preliminary report of 7 cases. *Experimental and Clinical Transplantation*2010; 8(2): 150-160 .
15. Ichim TE, Warbington T, Cristea O, Chin JL, Patel AN. Intracavernous administration of bone marrow mononuclear cells: A new method of treating erectile dysfunction? *Journal of Translational Medicine* 2013; 11: 139.
16. Garber MG and Carlos ND. Intracavernous Administration of Adipose Stem Cells: A New Technique of Treating Erectile Dysfunction in Diabetic Patient, Preliminary Report of 6 Cases. *MOJ Cell Sci Rep* 2015;2(1): 00018.
17. Haahr MK, Jensen CH, Toyserkani NM, Andersen DC, Damkier P, Sørensen JA, et al. Safety and Potential Effect of a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open-Label Phase I Clinical Trial. *EBioMedicine* 2016; 5: 204-210.
18. Yiou R, Hamidou L, Birebent B, Bitari D, et al. Safety of Intracavernous Bone Marrow-Mononuclear Cells for Postradical Prostatectomy Erectile Dysfunction: An Open Dose-Escalation Pilot Study. *Eur Urol* 2016;69(6): 988-991.
19. Levy JA, Marchand M, Iorio L, Cassini W, Zahalsky MP. Determining the Feasibility of Managing Erectile Dysfunction in Humans With Placental-Derived Stem Cells. *J Am Osteopath Assoc* 2016;116(1): e1-e5.

ORIGINAL ARTICLE

The effect of neoadjuvant chemotherapy on the perioperative morbidity of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer

Charalampos Fragkoulis, Ioannis Glykas, Kimon Tsirkas, Konstantinos Stasinopoulos, Georgios Stathouros, Georgios Papadopoulos, Konstantinos Ntoumas
Department of Urology, General Hospital of Athens G.N.A. "G. Gennimatas", Athens, Greece

Abstract

Introduction: Radical cystectomy (RC) with concurrent lymph node dissection is the treatment choice in muscle invasive bladder cancer (MIBC). The use of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with MIBC who will undergo RC appears to improve 5-year survival by 5% without affecting the perioperative morbidity of patients. The aim of this study is to present the effect of NAC on perioperative morbidity in patients undergoing RC in our department.

Material and Methods: A retrospective study of the data of patients undergoing radical cystectomy for MIBC was performed in our department regarding the years 2016 and 2017. Patients were divided into two groups depending on whether they received NAC or not. Afterwards, a comparison of the perioperative morbidity between the 2 groups was performed as expressed by the duration of surgery, the time of hospitalization, the occurrence of complications and the need for immediate re-intervention.

Results: Patients who underwent NAC were younger in a statistical significant way. On the other hand, there was no statistically significant difference between the two groups regarding the duration of surgery, the time of hospitalization, the need for reoperation, the appearance of wound infection, the occurrence of urinary tract infection, the need for transfusion, the appearance of deep vein thrombosis or the occurrence of complications from the cardiovascular and respiratory system.

Key words
neoadjuvant chemotherapy; bladder cancer; radical cystectomy

Citation
Fragkoulis C, Glykas I, Tsirkas K, Stasinopoulos K, Stathouros G, Papadopoulos G, Ntoumas K. The effect of neoadjuvant chemotherapy on the perioperative morbidity of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Hellenic Urology* 2017, 29 (3): 42-46

Corresponding author:
Fragkoulis Charalampos
E- mail: harisfrag@yahoo.gr

Introduction

Bladder cancer (BC) is the second most common malignancy of the urinary system after prostate cancer. It is estimated that 78% of bladder cancer cases are diagnosed in patients of age 55 years and older and 30% of patients present with muscle invasive disease (muscle invasive bladder cancer - MIBC) [1]. Radical cystectomy (RC) with concurrent lymph node dissection (LND) is the standard of care for patients presenting with MIBC offering a 5 year survival rate of 50% [2]. RC can and also be performed in selected cases of high risk non muscle invasive bladder BC [2,3]. Even though the overall 5-year survival after RC with LND is 50% when the disease is organ confined it decreases to 30% when the disease extends extravesically or it involves the lymph nodes. Disease recurrence after RC is common and occurs with greater frequency at distant sites suggesting that systemic treatment modalities may improve outcomes of advanced bladder cancer [1].

Nowadays, platinum based neoadjuvant chemotherapy (NAC) before the RC provides a well established 5% overall 5-year survival benefit when compared to surgery alone in patients presenting with stage T2-T4a BC [4]. Moreover, taking into account that RC is an operation with high morbidity and mortality, data show that NAC does not increase morbidity or mortality rates of the operation [5]. As a result, it is highly recommended to use NAC in patients with BC fit to undergo RC prior to the operation as treatment for MIBC based on the strong evidence for survival benefit and the tolerable mortality and morbidity rates [3]. Despite these recommendations, NAC remains underused, even in high volume centers with multidisciplinary BC approach programs [6]. Exact reasons for this underuse remain unclear. However, a possible explanation of this fact is the concern for increased perioperative complications and high perioperative morbidity in the patients who receive NAC.

The aim of this study is to report our experience whether NAC is associated with higher perioperative complications and morbidity in patients undergoing RC for MIBC stage T2-T4a in our department.

Material and Methods

In a retrospective way, we reviewed the data from a total of 59 patients who underwent RC as treatment for MIBC in our department during the years 2016 and 2017. Patients were divided into two groups depending on whether they received NAC or not. As a result, Group A is consisted of 21 patients (2 females, 19 males) who received NAC and group B of 38 patients (3 females, 35 males) who did not receive NAC. As far as it concerns clinical stage of the disease, in Group A 14 patients presented with cT2 stage and 7 with cT3. In Group B 10 patients presented with cT2 stage, 15 with cT3 and 12 with cT4. Patients in Group A and B were compared in terms of perioperative morbidity as expressed by the time of hospitalization, the occurrence of complications such as wound infection, urinary tract infection, cardiovascular and respiratory complications and also the need for immediate re-intervention. Duration of perioperative morbidity was up to 30 days postoperatively. A statistical analysis was performed between the two groups and $p<0.05$ determined clinical significance of the results.

Results

Patients who underwent RC after receiving NAC (Group A) were younger compared to those who did not receive NAC (Group B) in a statistical significant way. Median age in Group A was 65.2 years compared to 70.4 years in Group B. As far as it concerns the parameters defining the perioperative morbidity after RC there was no statistical difference between the two groups in terms of hospitalization (10.2 days vs 10.5), need for re-operation, incidence of wound infection, urinary tract infections, cardiovascular complications and respiratory complications (**Table 1**).

Discussion

As NAC has proved its benefits in terms of overall survival in patients undergoing RC as treatment for BC, there was a wide interest of whether the chemotherapy sessions before surgery has an effect on perioperative morbidity by increasing the complication rate. This possible effect on perioperative morbidity or the complications of NAC that may delay surgery can be a possible explanation for its underuse by urologists despite the benefits in survival [6]. The idea of NAC is based on the fact that it is delivered as early as possible when the micometastatic burden is low and the patients are most likely to tolerate the therapy rather than postoperatively [7].

Despite these concerns, the use of NAC does not seem to increase complications in patients undergo-

TABLE 1	*Perioperative Morbidity*	
	GROUP A	GROUP B
Median age	65.2	70.4 ($p<0.05$)
Time of hospitalization(days)	10.2	10.5
Need for reoperation	1	1
Wound Infection	1	2
Urinary Tract Infection	1	2
Cardiovascular complications	1	2
Respiratory complications	2	3

ing RC for bladder cancer. In a study by Johnson et al., 878 patients underwent RC with 8.9% receiving NAC. No difference was noted in terms of complications rate, reoperation, wound infection or wound dehiscence. Moreover NAC did not increase operative time and patients underwent NAC presented with a trend of shorter hospital stay [8]. In addition, patients receiving pre-operative chemotherapy seem to be better able to tolerate higher doses and a greater number of cycles than post-operatively [9]. We must also take into account that the morbidity and the mortality of the traditional MVAC combination (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) is acceptable yet not unsubstantial and warrants proper patient selection [10]. Gemcitabine and cisplatin combination therapy has emerged as an alternative to MVAC with a better toxicity profile resulting in improved patient tolerability and compliance and decreased time to cystectomy [11]. Moreover, NAC is not indicated in patients with renal insufficiency , but exclusion of patients with renal insufficiency only partially accounts for the low utilization of NAC [12]. While overall survival does not appear to be affected by the timing of cystectomy after NAC when the surgery is performed between 4 and 12 weeks after termination of the therapy, there are evidence that supports the notion that complications are increased if the surgery is performed less than 4 weeks from the chemotherapy cessation [13].

On the other hand, one multi-institutional study demonstrated increased complication rates with NAC. In a recently published report on complications of 939 robotic cystectomies from the International Robotic Cystectomy Consortium (IRCC) database, authors reported that receipt of NAC prior to robotic RC is an independent predictor of both any complication and high grade complications as well [14].

In a study by Gandaglia et al., the Effect of NAC on perioperative outcomes in patients who have bladder cancer treated with RC was assessed. No significant differences were observed in the rates of complications, prolonged length of stay, readmission, and mortality between the two groups. These results were confirmed in multivariate analyses, where the use of neoadjuvant chemotherapy was not associated with higher risk of 30 and 90 days complications, prolonged length of stay, readmission, and mortality [15]. To conclude, our study presents with similar results as reported above as NAC does not increase the morbidity of RC as expressed by length of hospitalization and complication rates

Conclusion

In conclusion, NAC does not burden the perioperative morbidity of patients with MIBC who undergo RC and should be suggested by the treating physician given the improvement it offers to the overall survival of the patients.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ριζική κυστεκτομή (Radical Cystectomy - RC) με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό αποτελεί την θεραπεία εκλογής στον μυοδιηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστης εκ μεταβατικού επιθηλίου (muscle invasive bladder cancer - MIBC). Η χρήση της εισαγωγικής χημειοθεραπείας (neoadjuvant chemotherapy - NAC) στους ασθενείς με MIBC που πρόκειται να υποβληθούν σε RC φαίνεται να βελτιώνει την πενταετή επιβίωση κατά 5% χωρίς να επιβαρύνει την περιεγχειρητική νοσηρότητα των ασθενών. Σκοπός της μελέτης, η παρουσίαση της επίδρασης της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας στην περιεγχειρητική νοσηρότητα στους ασθενείς της κλινικής μας.

Υλικό και Μέθοδος: Έγινε αναδρομική μελέτη των δεδομένων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική κυστεκτομή για MIBC στην κλινική μας κατά τα έτη 2016 και 2017. Συνολικά σε RC για MIBC υποβλήθηκαν 59 ασθενείς. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το εάν έλαβαν NAC. Η ομάδα Α αποτελείται από 21 ασθενείς που έλαβαν NAC και η ομάδα Β από 38 ασθενείς που δεν έλαβαν. Ακολούθησε σύγκριση της περιεγχειρητικής νοσηρότητας όπως αυτή εκφράζεται από την διάρκεια της επέμβασης, τον χρόνο νοσηλείας, την εμφάνιση επιπλοκών και την ανάγκη για άμεση επανεπέμβαση.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς της ομάδας Α είναι νεότερης ηλικίας σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (65,2 *vs.* 70,4 έτη). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων οσον αφορά στην διάρκεια της επέμβασης, τον χρόνο νοσηλείας, την ανάγκη για επανεπέμβαση, την εμφάνιση λοίμωξης του τραύματος ή διασπασης αυτού, την εμφάνιση λοίμωξης ουροποιητικού, την ανάγκη για μετάγγιση, την εμφάνιση εν των βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή την εμφάνιση επιπλοκών από το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό.

Συμπερασματικά, η NAC δεν επιβαρύνει την περιεγχειρητική νοσηρότητα των ασθενών με MIBC που υποβάλλονται σε RC και πρέπει να προτείνεται από τον θεράποντα ιατρό δεδομένης της βελτίωσης που προσφέρει στην συνολική επιβίωση των ασθενών.

Λέξεις ευρετηριασμού

εισαγωγική χημειοθεραπεία, ριζική κυστεκτομή, καρκίνος ουροδόχου κύστης

References

1. Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R, et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: A trend analysis. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(3): 219-25.
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3): 666-75.
3. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. Treatment of muscle invasive and metastatic bladder cancer: Update of the EAU Guidelines. *Eur Urol* 2011; 59(6): 1009-1018.
4. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: A systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171:561-569.
5. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(9): 859-866.
6. David KA, Milowsky MI, Richney J, et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage 3 bladder cancer 1998 to 2003: A report from the national cancer data base. *J Urol* 2007; 178(2): 451-454.
7. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: A retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161(5): 1494-7.
8. Johnson D, Nielsen M, Matthews J, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer Does Not Increase Risk of Perioperative Morbidity. *J Urol* 2014; 114(2): 221-228.
9. Millican R, Dinney C, Swanson D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: Final report of a randomised trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001; 19(20): 4005-4013.
10. Sternberg CN, Bellnut J, Sonpavde G, et al. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012. *Eur Urol* 2013; 63(1): 58-66.
11. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long term survival results of a randomized trial comparing gemcitavine plus cispla-

tin with MVAC in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4602-4608.
12. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006; 107(3): 506-513.
13. Alva AS, Tallman CT, HE C, et al. Efficient delivery of radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy for muscle invansive bladder cancer: A multidisciplinary approach. *Cancer* 2012; 118(1): 44-53.
14. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al. Complications after robot-assisted radical cystectomy: Results from the international robotic cystectomy consortium. *Eur Urol* 2013; 64(1): 52-57.
15. Gandaglia G, Popa I, Abdollah F, et al. The Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Perioperative Outcomes in Patients Who Have Bladder Cancer Treated with Radical Cystectomy: A Population-based Study. *Eur Urol* 2014;66(3): 561-568.

ORIGINAL ARTICLE

A retrospective examination of subjective symptoms and objective urodynamic findings in patients with multiple sclerosis and non-neurogenic LUTS: Focus on concomitant psychotropic drug treatment

Apostolos Apostolidis, Petros Georgopoulos, Eyaggelos Ioannidis, Elena Ioannidou, Marina Kalaitzi, Konstantinos Vaios Mytilekas
2nd Department of Urology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Abstract

Introduction-Aims: The aim of the study was to assess the potential contribution of lower urinary tract symptoms to psychotropic drug use, in neurological and non-neurological patients.

Material-Method: The study consisted of Multiple Sclerosis (MS) patients (*n*=150), and a control group of patients with lower urinary tract symptoms (LUTS), refractory to initial medical treatment (*n*=187).

Results: Between men and women with MS, statistically significant differences were observed only in the symptom of stress urinary incontinence (women), and reported voiding symptoms (men). With regard to the objective urodynamic parameters, a statistically significant difference was only observed at the maximum detrusor pressure and the detrusor pressure at maximum flow rate. Detrusor overactivity was the only statistically significantly different urodynamic parameter between women with MS, under, or without undergoing psychotropic drug treatment. In the comparative analysis between MS and non-neurological patients, both as a whole, or divided into sex-based subgroups, no aggravating urodynamic parameter was identified, so as to justify psychotropic drug treatment.

Conclusions: In both MS and refractory (r-LUTS) patients, female gender appears to constitute an independent predisposing factor for antidepressant drug treatment. No aggravating urodynamic observation was identified, so as to justify psychotropic drug treatment in neurological and other patients.

Key words
Neurogenic LUTS; non-neurogenic LUTS; Urodynamic observations; Psychotropic drugs

Citation
Apostolidis A, Georgopoulos P, Ioannidis E, Ioannidou E, Kalaitzi M, Mytilekas KV. A retrospective examination of subjective symptoms and objective urodynamic findings in patients with multiple sclerosis and non-neurogenic LUTS: Focus on concomitant psychotropic drug treatment. *Hellenic Urology* 2017, 29 (3): 47-57

Corresponding author:
Konstantinos Vaios Mytilekas
E- mail: vaiosmytilekas@gmail.com

Introduction

The association between clinically diagnosed depression and multiple sclerosis (MS) has been extensively addressed by the international scientific community. Nowadays it is accepted that the administration of antidepressants improves not only the quality of life, but also the subjective perception of symptoms in MS patients [1]. Approximately 50% of patients with MS will receive antidepressant treatment during their lifetime [2]. Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract in patients with MS has also been considerably studied [3]. The mismatch between MS patients' symptoms and urodynamic diagnosis has already been highlighted [3,4]. However, international literature lacks data analysing the contribution of urinary disorders to depression. The primary objective of this retrospective study was to assess the gender-based correlation between the symptoms, and principally the objective urodynamic findings, and concurrent psychotropic treatment administration, or lack thereof, in both MS patients and patients with persistent LUTS, who sought urological treatment.

Material-Method

MS patients, who underwent complete urodynamic testing due to lower urinary tract symptoms, were retrospectively selected from the Functional Urology Clinic records of the 2nd University Urological Department of the Aristotle University of Thessaloniki, to be included in the study. For the control group, we used a pre-existing database of non-neurological patients with initial treatment-resistant lower urinary tract symptoms, and a correlation between urodynamic testing and IPSS (refractory LUTS, 2010-2013 material). The study included 150 patients with MS, 42 men (mean age= 41.96 years) and 108 women (mean age= 42.59 years). The control group consisted of a database of 187 non-neurological patients, 99 men (mean age= 53.5 years) and 88 women (mean age= 55.9 years).

Psychotropic medication, as recorded in the individual drug history of all patients prior to urodynamic testing, was reviewed for all patients participating in the study (*n*= 337). Analysis of subjective symptoms, both during the urine storage and voiding phase, as well as free uroflowmetry parameters, with normal urinary urge, and urodynamic investigations (filling cystometry, pressure-flow study) were all included in the study. Initially we examined the presence, or lack thereof, of a statistically significant difference in the aforementioned subjective and objective parameters between men and women with MS, as well as the separate rates of men and women who have been diagnosed with, and are undergoing treatment for, a psychiatric disorder. Subsequently, we assessed the presence of a statistically significant difference in subjective and objective parameters in women with MS, who have or have not been administered psychotropic drugs, as well as in women with r-LUTS, who have or have not been administered psychotropic drugs, in order to assess potential adverse urologic factors, that may contribute to psychotropic drug use, particularly in women. Finally, the percentage and mean age of subjects using psychotropic drugs was examined in both neurological patients with MS, and non-neurological patients with r-LUTS. Urodynamic testing was performed in all patients, in accordance with the recommended guidelines of the International Continence Society, using a 6 Ch intravesical and an 8 Ch rectal pressure recording catheter. The fill rate, using saline solution at room temperature, was moderate (30ml/min). Clear intermittent catheterisation (CIC) was performed in all patients at the end of the pressure-flow (P-F) study, so as to maximize objective measurement of post void residual (PVR) and maximum cystometric capacity (MCC). The presence of increased resistance, as recorded during the voiding pressure flow study, was assessed by the Blaivas-Groutz nomogram for women[5], the Schafer nomogram for men [6], and the URA parameter [7] (≥20 for women[8] and ≥29 for men[9]) for both men and women. The assessed objective urodynamic parameters are cited, along with their abbreviations in **Table 1**.

Results

The records revealed that approximately one third of the study patients (34.42%, *n*=116/337) were taking psychotropic medication, with the majority (71.55%) receiving tricyclic antidepressants (SSRIs) (*n*=83/116), followed by 18.95% receiving central-nervous system sedative-hypnotics (benzodiazepines) (*n*=22/116), and 9.5% receiving antipsychotics (*n*=11/116). Psychotropic drug use was statistically significantly elevated in both women with MS compared to men with MS [44.44% (48/108) women *versus* 19.05 (8/42) men, Fisher's exact test two tailed, *p*=0.0046], and in women with r-LUTS compared to men with r-LUTS [40.9% (36/88) women *ver-*

TABLE 1	*Abbreviations of terms*	
f-Qmax	Maximum flow	Uroflow
f-VV	Voided Volume	Uroflow
f-PVR	Post Void Residual	Uroflow
Qmax	Maximum flow	Pressure -Flow study
VV	Voided Volume	Pressure -Flow study
PVR	Post Void Residual	Pressure -Flow study
Pdetmax	Maximum detrusor's pressure	Pressure -Flow study
PdetQmax	Detrusor's pressure during Qmax	Pressure -Flow study
DO	Detrusor Overactivity	Cystomanometry
DO-UUI	Detrusor Overactivity-Urge Urinary Incontinence	Cystomanometry
SUI	Stress Urinary Incontinence	Symptom/Cystomanometry
MCC	Maximum Cystomanometric Capacity	Cystomanometry
URA	Urethral Resistance Relation factor	Pressure -Flow study
B-G	Blaivas -Groutz nomogram	Pdetmax + f-Qmax
AUR	Acute Urinary Retention	Medical History
OABdry	Overactive Bladder without incontinence	Complex symptoms
OABwet	Overactive Bladder with incontinence	Complex symptoms
BOO	Bladder Outlet Obstruction	Pressure -Flow study
LPURR	Linear Passive Urethral Resistance Relation	Pressure -Flow study

TABLE 2 *Subjective symptoms and rates of psychotropic drug use between men and women with MS, and urodynamic observations of LUTS*

MS patients	Total Patients (*n*=150)	Females (*n*=108)	Males (*n*=42)	Fisher's exact test
Storage Symptoms	92% (*n*=138)	93.5% (*n*=101)	88.1% (*n*=37)	0.3177
n-OABwet	74.66% (*n*=112)	78.7% (*n*=85)	64.3% (*n*=27)	0.0935
n-OABdry	17.33% (*n*=26)	14.81% (*n*=16)	23.81% (*n*=10)	0.2305
SUI	10.66% (*n*=16)	13.89% (*n*=15)	2,3% (*n*=1)	0.0421
Enuresis	19.33% (*n*=29)	20.37% (*n*=22)	16.67% (*n*=7)	0.8181
Voiding Symptoms	57.33% (*n*=86)	51.85% (*n*=56)	71.4% (*n*=30)	0.0425
AUR	18.66% (*n*=28)	15.74% (*n*=17)	26.2% (*n*=11)	0.1636
Psychotropic drug	37.33% (*n*=56)	44.44% (*n*=48)	19.04% (*n*=8)	0.0046

sus 24.24% (24/99) men, Fisher's exact test two tailed, *p*=0.019]. The mean time since the diagnosis of the disease was statistically significantly increased for women with MS under psychotropic drug treatment, compared to women with MS without psychotropic drug treatment (14.27 years *versus* 10.67 years, unpaired t test two tailed, *p*=0.05), while there was no statistically significant difference in the mean age between the aforementioned groups (43.94 years *versus* 41.82 years, unpaired t test two tailed, *p*=0.30), or between women with r-LUTS, under, or without psychotropic drug treatment (59.22 years *versus* 53.67 years respectively, unpaired t test two tailed, *p*=0.08).

With regard to the gender-based analysis of reported subjective symptoms in MS, women presented with statistically significantly increased levels of reported stress urinary incontinence, as compared to men, and, on the contrary, men presented with statistically significantly increased rates of voiding symptoms, as compared to women (**Table 2**). However, neither difference was sta-

TABLE 3 *Objective urodynamic parameters and urodynamic observations between men and women with MS, and urodynamic examination of LUTS (*URA≥20,**URA≥29)*

Uroflow	Females (*n*=108)	Males (*n*=42)	Unpaired t test
Qmax (ml/sec)	16.18 (sd:7.73)	12.68 (sd:8.57)	0.0631
VV (ml)	188.74 (sd:143.59)	226.28 (sd:167.96)	0.2841
PVR (ml)	181,129 (sd:265,948)	183,044 (sd:201,144)	0.9729
Invasive -UDS	**Females (*n*=108)**	**Males (*n*=42)**	**Unpaired t test**
MCC (ml)	410.23	378.34	0.5399
VV (ml)	190.24	178.1	0.7214
PVR (ml)	228.25	200.88	0.5889
Pdetmax (cm H_2O)	48.55 (sd:23.2)	69.71(sd:28.79)	<0.0001
PdetQmax (cm H_2O)	34.27 (sd:16.19)	46.88(sd: 17.7)	0.0002
Qmax (cm H_2O)	8.55 (sd: 7.45)	6.41(sd: 4.87)	0.094
	Females (*n*=108)	**Males (*n*=42)**	**Fisher's exact test**
DO	76.85% (*n*=83)	80.95% (*n*=34)	0.6652
DO-UUI	39.81% (*n*=43)	47.62% (*n*=20)	0.4618
SUI	5.55% (*n*=6)	0% (*n*=0)	0.1859
BOO	68.51% (*n*=74)*	61.9% (*n*=26)**	0.4471

TABLE 4 *Objective urodynamic parameters and urodynamic observations between women with MS, under, or without concomitant psychotropic drug treatment, and urodynamic examination of LUTS (* free uroflowmetry parameters)*

MS Females	f-Qmax*	f-VV*	f-PVR*
Psychotropic (+)(N=48)	17.62	195.29	153,363
Psychotropic (-)(N=60)	14,195	182.47	205,425
Unpaired t test	0.0746	0.7086	0.4014
Cystomanometry	**DO**	**DO-UUI**	**SUI**
Psychotropic (+) (N=48)	60.42%	37.50%	0.06%
Psychotropic (-)(N=60)	90%	41.67%	0.05%
Fisher's exact test	0.0004	0.6963	1
P-Fstudy	**Qmax**	**Pdetmax**	**PdetQmax**
Psychotropic (+)	8.93 (sd:7.91)	49.93 (sd:27.66)	35.35 (sd:21.53)
Psychotropic (-)	8.24 (sd:7.11)	47.35 (sd:18.73)	33.43 (sd:10.59)
Unpaired t test	0.6547	0.5917	0.6066
	MCC	**VV**	**PVR**
Psychotropic (+)	450.64 (sd:344.42)	230.36 (sd:224.02)	226.09 (sd:316.64)
Psychotropic (-)	377.43 (sd:241.62)	167.78(sd:147.06)	230.21 (sd:244.41)
Unpaired t test	0.2081	0.1163	0.9420
	URA≥ 20	**Severe+Moderate (B-G)**	**Mild (B-G)**
Psychotropic (+)	68.75%	31.03%	44.83%
Psychotropic (-)	68.33%	21.21%	63.64%
Fisher's exact test	1	0.4009	0.2012

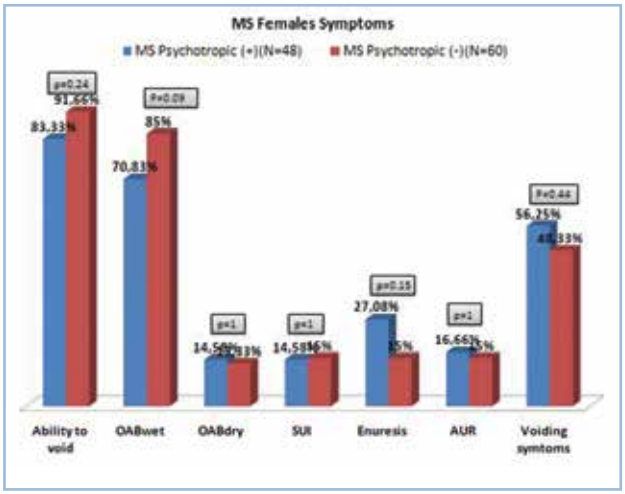


Figure 1A. *Analysis of subjective symptoms between women with MS under, or without psychotropic drug treatment. No statistically significant difference. (Fishers exact test two tailed)*

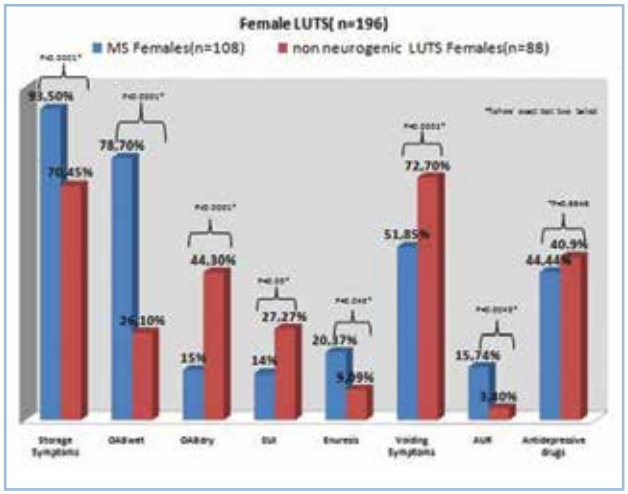


Figure 1B. *Analysis of subjective symptoms between women with MS and women with r-LUTS*

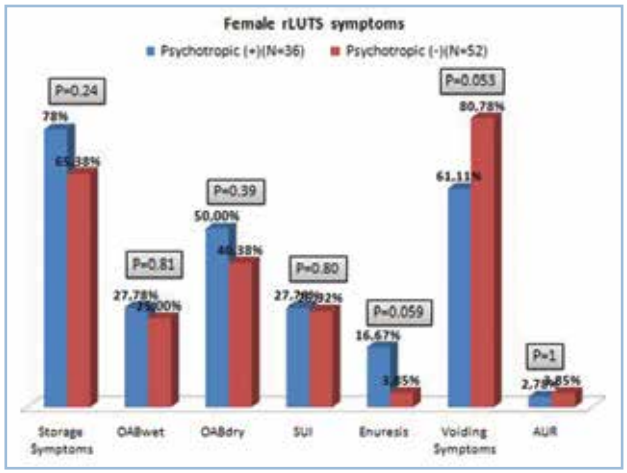


Figure 1C. *Analysis of subjective symptoms between women with r-LUTS under, or without psychotropic drug treatment. No statistically significant difference between reported symptoms. (Fishers exact test two tailed)*

tistically significant, when measured by objective urodynamic testing (**Table 3**). With regard to objective urodynamic parameters, only the maximum detrusor pressure (Pdetmax) in the voiding phase and the detrusor pressure at maximum flow rate (PdetQmax) were statistically significantly elevated in men with MS. No other urodynamic parameter was statistically significantly different between the two sexes in the MS group, so as to justify the increased incidence of psychotropic drug use in women, or to indirectly imply any potential contribution of an objective neurogenic dysfunction of the lower urinary tract to psychotropic drug use (**Table 3**). In addition, when comparing objective urodynamic parameters and subjective symptoms between women with MS, under, or without psychotropic drug treatment, only urodynamic detrusor overactivity was found statistically significantly increased in women with MS who did not use psychotropic drugs (**Table 4 - Figure 1A**).

Despite the fact that women with MS presented with statistically significantly elevated rates of storage symptoms, urge incontinence, enuresis, and a history of urinary retention, while women with non-neurogenic LUTS displayed statistically significantly elevated rates of Overactive Bladder without incontinence (OABdry), stress urinary incontinence (SUI), and voiding symptoms (**Figure 1B**), the two groups of women, as it was mentioned above, had no statistically significant difference in the incidence of psychotropic drug use. Similarly to women with MS (Figure 1A), there was no statistically significant difference in reported urinary symptoms between women with non-neurological disorder (r-LUTS), under, or without psychotropic drug treatment (**Figure 1C**).

The rates of patients with a history of psychotropic drug use were not statistically significantly different, neither between men with MS and men with r-LUTS, nor between women with MS and women with r-LUTS. However, the mean age of patients with MS under psychotropic drug treatment was statistically significantly lower than that of patients with r-LUTS under psychotropic drug treatment, for each sex separately, as well as for all patients (**Table 5**).

TABLE 5 *Mean age, and rates of psychotropic drug use in neurological (MS) and non-neurological (r-LUTS) patients, with urodynamic examination of LUTS*

Psychotropic drug	MS patients (*n*=150)	refractory-LUTS (*n*=187)	Fisher exact test
Males (psychotropic)	19.04% (*n*=8/42)	24.24% (*n*=24/99)	0.6607
Females (psychotropic)	44.44% (*n*=48/108)	40.9% (*n*=36/88)	0.6646
Total	**37.33% (*n*=56/150)**	**32.09% (*n*=60/187)**	**0.3563**
Mean Age	**MS patients**	**Refractory- LUTS**	**Unpaired t test**
Males (Psychotropic)	40.38 (+-8.70)	53.04 (+-16,27)	0.0453
Females (Psychotropic)	43.94 (+-9.54)	57.88 (+-13,79)	<0.0001
Total	**43.43(+-9,43)**	**56.15 (=+-14.79)**	**<0.0001**

TABLE 6 *Uroflowmetry parameters, with normal urinary urge, between men and women with neurogenic (MS) and non-neurogenic (r-LUTS) lower urinary tract symptoms, under, or without psychotropic drug treatment*

FEMALES	f-Qmax (MEAN)	f-VV (MEAN)	f-PVR (MEAN)
MS-Psychotropic(+) (N=48)	17.62	195.29	153.363
MS-Psychotropic (-)(N=60)	14.195	182.47	205.425
Unpaired t test	0.0746	0.7086	0.4014
rLUTS-Psychotropic(+) (N=36)	23.62	272.349	73.445
rLUTS-Psychotropic (-)(N=52)	22.898	236.829	66.086
Unpaired t test	0.8342	0.3561	0.7731
Total Psychotropic(+)(N=84)	21.065	238.325	109.771
Total Psychotropic(-)(N=112)	18.857	211.943	132.438
Unpaired t test	0.313	0.3199	0.4908
MALES	**f-Qmax (MEAN)**	**f-VV (MEAN)**	**f-PVR (MEAN)**
MS-Psychotropic(+)(N=8)	9.68	202.6	105.72
MS-Psychotropic (-)(N=24)	13.44	232.2	200.62
Unpaired t test	0.3922	0.7325	0.351
rLUTS-Psychotropic(+)(N=24)	11.13	215.317	87.13
rLUTS-Psychotropic (-)(N=75)	11.01	205.291	193.37
Unpaired t test	0.943	0.7898	0.1235
Total Psychotropic(+) (N=32)	10.88	213.124	90.34
Total Psychotropic (-)(N=109)	11.52	211.874	195.05
Unpaired t test	0.6759	0.9711	0.07

In the comparative analysis of the parameters of free uroflowmetry, no statistically significant difference emerged in either sex, in both MS and r-LUTS subgroups, between patients under, or without psychotropic drug treatment (**Table 6**). Although detrusor overactivity and urge urinary incontinence were found statistically significantly elevated in both sexes in MS patients (**Table 7**), in the comparative analysis of urodynamic observations of filling cystometry, statistically significantly increased urodynamic overactivity rates were observed, as previously mentioned, only in women with MS without psychotropic drug treatment, as compared to women with MS under psychotropic drug treatment, and in all women in the study without a history of psychotropic drug treatment, as compared to women with a history of taking psychotropic medication (**Table 8**). With regard to

TABLE 7 *Filling cystometry and Pressure Flow study. Gender-based urodynamic observations between MS and r-LUTS patients*

Females	MS Females(n=108)	r-LUTS Females(n=88)	Fisher's exact test
DO	76.85% (*n*=83)	56.82% (*n*=50)	0.0035
DO-UUI	39.81% (*n*=43)	25% (*n*=22)	0.0331
SUI	5.55% (*n*=6)	12.5% (*n*=11)	0.1245
BOO (URA≥20)	68.52% (*n*=74)	23.86% (*n*=21)	<0.0001
Males	MS Males (*n*=42)	r-LUTS Males (*n*=99)	
DO	80.95% (*n*=34)	64.29% (*n*=63)	0.0483
DO-UUI	47.62% (*n*=20)	6.06% (*n*=6)	<0.0001
SUI	0%(n=0)	0%(n=0)	1
BOO(URA≥29)	61.9%(n=26)	57.57%(n=57)	0.7098

TABLE 8 *Filling cystometry. Urodynamic observations based on sex, presence of MS or r-LUTS, under, or without psychotropic drug treatment*

Females MS	DO	DO-UUI	SUI
Psychotropic (+) (N=48)	60.42% (N=29)	37.50% (N=18)	0.06% (N=3)
Psychotropic (-) (N=60)	90% (N=54)	41.67% (N=25)	0.05% (N=3)
Fisher's exact test	0.0004	0.6963	1
Females r-LUTS			
Psychotropic(+) (N=36)	55.5% (N=20)	33.33% (N=12)	13.89% (N=5)
Psychotropic (-) (N=52)	57.69% (N=30)	19.23% (N=10)	11.54% (N=6)
Fisher's exact test	1	0.1435	0.7538
Females Total			
Psychotropic (+) (N=84)	58.33% (N=49)	35.71% (N=30)	9.52% (N=8)
Psychotropic (-) (N=112)	75% (N=84)	31.25% (N=35)	8.04% (N=9)
Fisher's exact test	0.0201	0.5421	0.7997
Psychotropic(+) (N=8)	87.5% (N=7)	62.5% (N=5)	0% (N=0)
Psychotropic (-) (N=34)	79.41% (N=27)	44.12% (N=15)	0% (N=0)
Fisher's exact test	1	0.4454	1
Males r-LUTS			
Psychotropic(+) (N=24)	75% (N=18)	8.33% (N=2)	0% (N=0)
Psychotropic (-) (N=75)	60.00% (N=45)	5.33% (N=4)	0% (N=0)
Fisher's exact test	0.2275	0.6303	1
Males Total			
Psychotropic (+) (N=32)	78.13% (N=25)	25% (N=8)	0% (N=0)
Psychotropic (-) (N=109)	66.06% (N=72)	16.51% (N=18)	0%(N=0)
Fisher's exact test	0.2778	0.3035	1

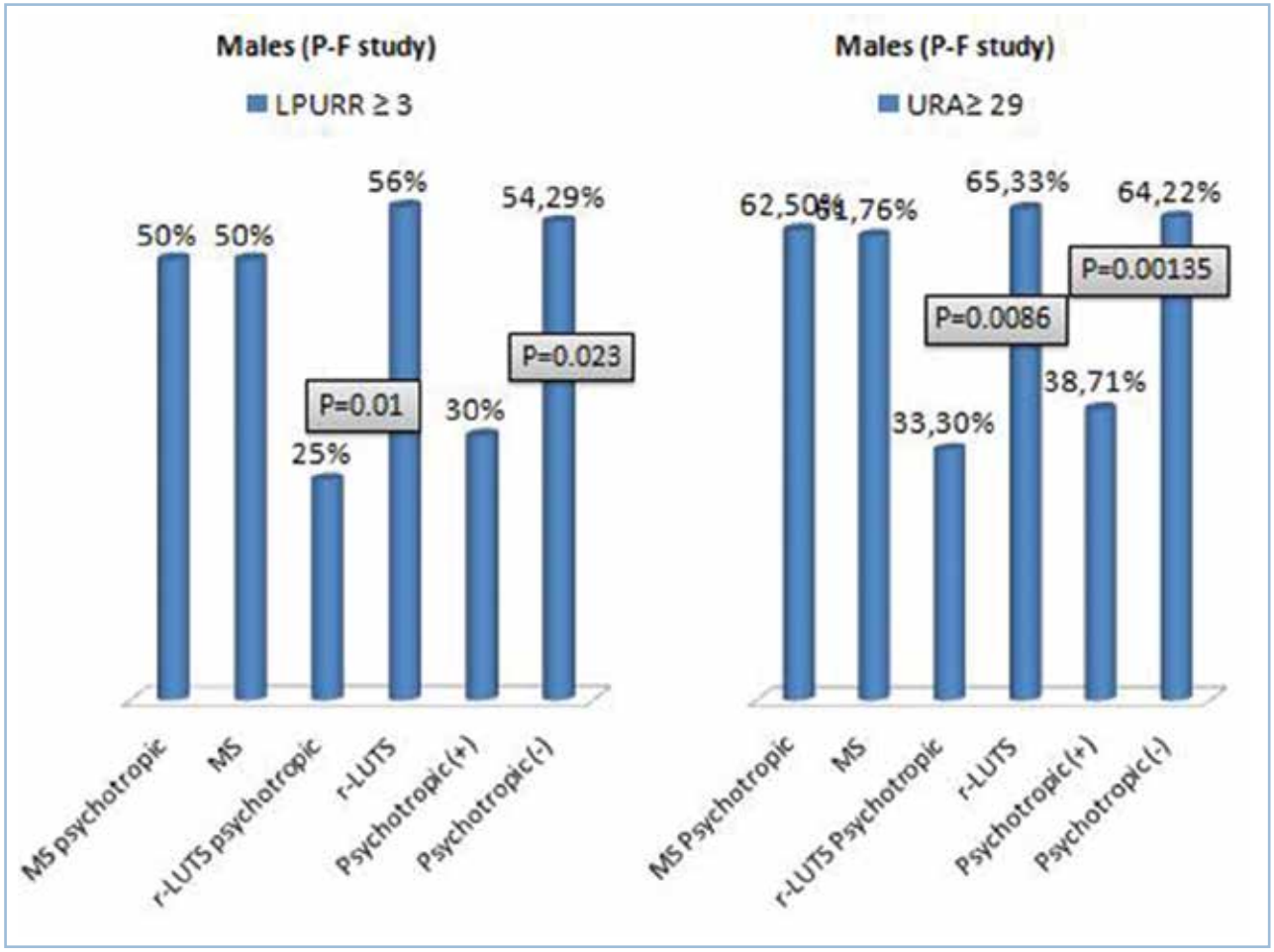


Figure 2. *Pressure Flow study. Increased resistance between men under, or without psychotropic drug treatment, within the MS group, the r-LUTS group, and within both male groups combined*

the presence of elevated obstruction during uroflow, as it was assessed in the pressure flow study, women with MS showed statistically significantly increased rates of bladder outlet obstruction, compared to women with rLUTS, as opposed to men with MS and men with r-LUTS, who had similar rates (**Table 7**). However, in the comparison between patients under, or without psychotropic drug treatment, statistically significantly increased rates of subvesical obstruction were observed in men with r-LUTS, without psychotropic drug treatment, compared to men with r-LUTS, under psychotropic drug treatment (65.33% *versus* 33.30%, fisher's exact test two tailed p=0.0086), as well as in all men participating in the study who did not use psychotropic drugs, compared to those under psychotropic drug treatment (64.22% *versus* 38.71%, fisher's exact test two tailed p=0.0135) (**Figure 2**). No statistically significant difference was detected between women under, or without psychotropic drug treatment, neither within the MS and r-LUTS subgroups, nor within the total female sample, with regard to the urethral resistance factor (**Table 9**).

Discussion

The increased incidence of depression in women, within the general population, has been widely documented [10,11]. MS patients are 3 to 10 times more likely to receive antidepressant treatment [2]. However, as demonstrated by this study, **even within MS patients, the female gender constitutes an independent factor in antidepressant treatment administration**. The increased incidence of depression in women with multiple sclerosis, always in comparison to healthy women, can theoretically be attributed to the increased incidence of health problems, to motor disability, as well

TABLE 9 *Pressure Flow study and degree of obstruction, according to the URA parameter and the Blaivas-Groutz nomogram. Comparison between women under, or without psychotropic drug treatment, within the MS group, the r-LUTS group, and within both female groups combined*

Females	URA≥20	Severe+Moderate (B-G)	Mild (B-G)
MS Psychotropic (+) (*n*=48)	68.75% (33)	31.25% (15)	45.83% (22)
MS Psychotropic (-) (*n*=60)	68.33% (41)	23.33% (14)	63.33% (38)
Fisher's exact test	1	0.3885	0.08
rLUTS Psychotropic(+) (*n*=36)	22.22%(8)	11.11% (4)	30.55% (11)
rLUTS Psychotropic (-) (*n*=52)	25%(13)	19.23% (10)	40.38% (21)
Fisher's exact test	0.8048	0.3828	0.3763
Total Psychotropic (+) (*n*=84)	48.81%(41)	22.62% (19)	39.29% (33)
Total Psychotropic (-) (*n*=112)	48.21%(54)	21.43% (24)	52.68% (59)
Fisher's exact test	1	0.8630	0.08

as to the social exclusion and discrimination suffered by women with MS[12]. In the present retrospective study, nevertheless, **the above-mentioned increased prevalence of psychotropic drug use in women with MS was not confirmed.** However, the MS group was not **compared** to a randomized sample of the female population, but **to a sample of women seeking treatment within the National Health System (NHS patients), for initial empirical treatment- resistant LUTS.** Therefore, it seems that, if we accept the recently shaped view by specialised neurologists, that depression, and mood disorders in general, particularly in women, constitute part of the clinical semiology of multiple sclerosis, then we should further examine whether mood and psychiatric disorders in general constitute part of the pathophysiology of several women with idiopathic, resistant LUTS. The conclusions of epiLUTS, a large epidemiological study, which found that 29.8% of men and 37.6% of women with LUTS met the self-reported diagnostic criteria for clinical depression (HADS Depression > or =8) [13], seem to support this view. Moreover, based on the results of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), a survey of 2890 men ≥ 40 years of age, which demonstrated a correlation between LUTS and moderate, as well as severe depression, the authors recommended that urologists perform a preventive screening for Depression on patients with reportedly severe LUTS [14]. Furthermore, according to the Boston Area Community Health (BACH) study of 5,506 adults, all urological and sexual symptoms were significantly correlated with depression [15].

There was no significant difference between men and women with MS in voided volume or post void residual, with a possible exception of maximum flow in free uroflowmetry, which showed a trend towards a higher mean value in women. Also, there was no statistically significant difference in the urodynamic parameters of filling cystometry, or in the percentage of men and women with increased urethral resistance (bladder outlet obstruction). Additionally, stress urinary incontinence, most frequently reported by women with MS, rather than men, did not appear to statistically significantly differ between women with MS, under, or without psychotropic drug treatment. In fact, this reported stress urinary incontinence was not confirmed by urodynamic testing in the majority of these women. Cough-triggered detrusor overactivity and urodynamic urge urinary incontinence were the most common urodynamic observations among these women.

The incidence of urodynamically confirmed neurogenic detrusor overactivity (NDO) was statistically significantly higher in women without psychotropic drug treatment. The rate of overactive bladder (OAB) syndrome, both with or without incontinence, without urodynamically confirmed NDO, was higher in women under psychotropic drug treatment. Besides, it has been documented that increased bladder sensitivity is observed both in sensory MS, and psychogenic voiding dysfunction [16]. **Therefore, neurogenic voiding dysfunction, in terms of subjective symptoms, but primarily in terms of objective urodynamic findings, does not appear to be a causal factor in receiving an-**

tidepressant or other psychotropic drug treatment.

In the relevant literature, there are indications that the chronic nature of MS disease mildly correlates with the probability of patients' mental health deterioration, and the probability of antidepressant treatment administration [17]. In this study as well, the mean time since MS diagnosis was higher in the group of women under antidepressant drug treatment, compared to the group of untreated women.

The limitations of the study consist of its retrospective nature, the lack of classification of psychotropic drugs by sub-category of active substance (SSRIs, benzodiazepines, antipsychotics), as well as the lack of an absolute, formal, psychiatric diagnosis by a specialist psychiatrist, or a formal, standardized questionnaire to assess patients' mental health. All the latter are important, in view of the fact that, in everyday medical practice, tricyclic antidepressants are extensively administered by neurologists in the case of MS patients, but also by other physicians, general practitioners, or even urologists in the general population.

Conclusion

It appears that female gender may be an independent prognostic factor for receiving antidepressant drug treatment, not only in the general population but also in patients with multiple sclerosis. Subjective symptoms, but, principally, objective findings of neurogenic voiding dysfunction did not appear to be correlated to psychotropic drug use. Compared to patients with resistant, non-neurogenic LUTS, the incidence of psychotropic drug use in patients with MS, in general, albeit with a lower mean age, was not statistically significantly higher.

The contribution of emotion and mental health to LUTS may need to be re-examined via larger-scale, prospective, multicentre studies, particularly at a time, when the role of upper cerebral function in lower urinary tract function and its symptoms constitutes a new, vast field of research.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Περίληψη

Εισαγωγή-Στόχοι: Στόχος της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η πιθανή συμβολή των συμπτωμάτων της κατώτερης ουροφόρου οδού στην χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων, σε νευρολογικούς και μη νευρολογικούς ασθενείς.

Υλικό-Μέθοδος: Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) (*n*=150) και ομάδα ελέγχου ασθενών με συμπτώματα κατώτερης ουροφόρου οδού (LUTS), ανθεκτικά στην αρχική θεραπεία (*n*=187).

Αποτελέσματα: Μεταξύ ανδρών και γυναικών με ΣΚΠ, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο στο σύμπτωμα της ακράτειας ούρων κατά την προσπάθεια (γυναίκες), και στα αναφερόμενα συμπτώματα ούρησης (άνδρες). Όσον αφορά τις αντικειμενικές ουροδυναμικές παραμέτρους, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στη μέγιστη πίεση του εξωστήρα και στην πίεση του εξωστήρα στο μέγιστο ρυθμό ροής. Η υπερλειτουργία του εξωστήρα ήταν η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορετική ουροδυναμική παράμετρος μεταξύ των γυναικών με ΣΚΠ, υπό και δίχως ψυχοτρόπο αγωγή. Στη συγκριτική ανάλυση μεταξύ μη νευρολογικών ασθενών και ασθενών με ΣΚΠ, και οι δύο ομάδες στο σύνολό τους ή χωρισμένες σε υποομάδες με βάση το φύλο, δεν προσδιορίστηκε καμία επιβαρυντική ουροδυναμική παράμετρος, ώστε να δικαιολογείται η θεραπεία με ψυχοτρόπα φάρμακα.

Συμπεράσματα: Στους ασθενείς με ΣΚΠ αλλά και στους ασθενείς με ανθεκτικά συμπτώματα κατώτερης ουροφόρου οδού (r-LUTS), το γυναικείο φύλο φαίνεται να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα προδιάθεσης για θεραπεία με αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Δεν διαπιστώθηκε κάποια παρατήρηση επιβαρυντικής ουροδυναμικής, έτσι ώστε να δικαιολογείται η θεραπεία με ψυχοτρόπα φάρμακα σε νευρολογικούς και άλλους ασθενείς.

Λέξεις ευρετηριασμού

νευρογενή LUTS, μη νευρογενή LUTS, ουροδυναμικές παρατηρήσεις, ψυχοτρόπα φάρμακα

References

1. Kinsinger SW, Lattie E, Mohr DC. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2010; 24(5): 573-580.
2. Pucak ML, Carroll KA, Kerr DA, Kaplin AI. Neuropsychiatric manifestations of depression in multiple sclerosis: Neuroinflammatory, neuroendocrine, and neurotrophic mechanisms in the pathogenesis of immune-mediated depression. *Dialogues clin neurosci* 2007;9(2): 125-139.
3. Betts CD, D'mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J neurol neurosurg psychiatry* 1993; 56(3): 245-250.
4. Hinson JL, Boone TB. Urodynamics and multiple sclerosis. *Urol clin north am* 1996; 23 (3) :475-481.
5. Groutz A, Blaivas JG. Non-neurogenic female voiding dysfunction. *Curr opin urol* 2002;12(4): 311-316.
6. Schafer W. The contribution of the bladder outlet to the relation between pressure and flow rate during micturition. In: Hinman F JR, Boyarsky S, editors. Benign prostatic hypertrophy. New york, NY: Springer Verlag; 1983. pp. 470-496.
7. Vírseda Chamorro M, Teba del Pino F, Salinas Casado J, Fernández Lucas C, Arredondo Martínez F. Pressure-flow studies in the diagnosis of micturition disorders in the female. *Arch esp urol*1998; 51(10): 1021-1028.
8. Mytilekas KV, Economou A, Sokolakis I, Ioannidou E, Kalaitzi M, Apostolidis A. Defining voiding problems in women: bladder outlet obstruction versus detrusor underactivity. Abstract. (Extended presentation poster). *European association of urology* (eau) Annual congress 2014,11-15/4/2014, Stockholm, Sweden.
9. Griffiths DJ, Van Mastrigt R, Bosch R. Quantification of urethral resistance and bladder function during voiding, with special reference to the effects of prostate size reduction in urethral obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Neurourol urodyn* 1989;8: 17-27.
10. Conley CS, Rudolph KD. The emerging sex difference in adolescent depression: interacting contributions of puberty and peer stress. *Dev psychopathol* 2009; 21(2): 593-620.
11. Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of dsm-iv mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J clin psychiatry* 2006;67(2):247-257.
12. Suh Y, Weikert M, Dlugonski D, Sandroff B, Motl RW. Physical activity, social support, and depression: Possible independent and indirect associations in persons with multiple sclerosis. *Psychol health med* 2012;17(2):196-206.
13. Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS, Aiyer LP. The burden of lower urinary tract symptoms: Evaluating the effect of luts on health-related quality of life, anxiety and depression: Epiluts. *Bju int* 2009;103 suppl 3: 4-11.
14. Breyer BN, Kenfield SA, Blaschko SD, Erickson BA. The association of lower urinary tract symptoms, depression and suicidal ideation: Data from the 2005-2006 and 2007-2008 national health and nutrition examination survey. *J urol* 2014;191(5):1333-1339.
15. Fitzgerald MP, Link CL, Litman HJ, Travison TG, Mckinlay JB. Beyond the lower urinarytract: The association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. *Eur urol* 2007;52(2):407-415.

CASE REPORT

Plasmacytoma of the testis in a patient with previous multiple myeloma. A rare case report and review of the literature

Evangelos Boulinakis, Konstantinos Safioleas, Evangelos Koutsokostas, Ioannis Gerzelis
Konstantopoulio General Hospital Neas Ionias-Patision, Department of Urology

Abstract

Multiple myeloma is a plasma cell tumor that homes to and expands in the bone marrow and that, despite the new available drugs, remains incurable. We report the case of a 69-year-old male with multiple relapsed multiple myeloma (MM), who was found to have a testicular plasmacytoma. He presented with a gradually enlarging scrotal mass. Following orchidectomy, pathologic examination of the specimen demonstrated a plasmacytoma.

Key words
testis; plasmacytoma; multiple myeloma

Introduction

A plasmacytoma is a discrete, solitary mass of neoplastic monoclonal plasma cells in either bone or soft tissue. Extramedullary plasmacytoma (EMP) is a non-frequent manifestation during the natural history of multiple myeloma and is frequently associated with plasma cell bone marrow infiltration. The most common locations for an EMP include the gastrointestinal tract, pleura, skin, peritoneum, liver, endocrine glands, and lymph nodes. Testicular plasmacytoma is very rare, only a few cases have been reported and is associated with poor prognosis [1]. Regardless of the association with underlying MM, plasmacytoma of the testis is very uncommon [2,3]. Seventy-one cases of testicular plasmacytoma have been published up to 2008 [4]. The majority of these present as extramedullary manifestations of MM (eMM). When dealing with testicular plasmacytoma, the distinction between primary testicular EP and eMM is important given the differences in prognosis and treatment pathways [5].

Case report

A 69-year-old male presented with a gradually increasing mass in his left hemiscrotum. He had a history of multiple relapsed MM manifestating as multiple plasmacytomas with minimal marrow infiltration, initially treated with bone marrow transplantation.

Citation

Boulinakis E, Safioleas K, Koutsokostas E, Gerzelis I. Plasmacytoma of the testis in a patient with previous multiple myeloma. A rare case report and review of the literature. *Hellenic Urology* 2017, 29 (3): 58-60

Corresponding author:
Evangelos Boulinakis
E-mail: ev-81@hotmail.com

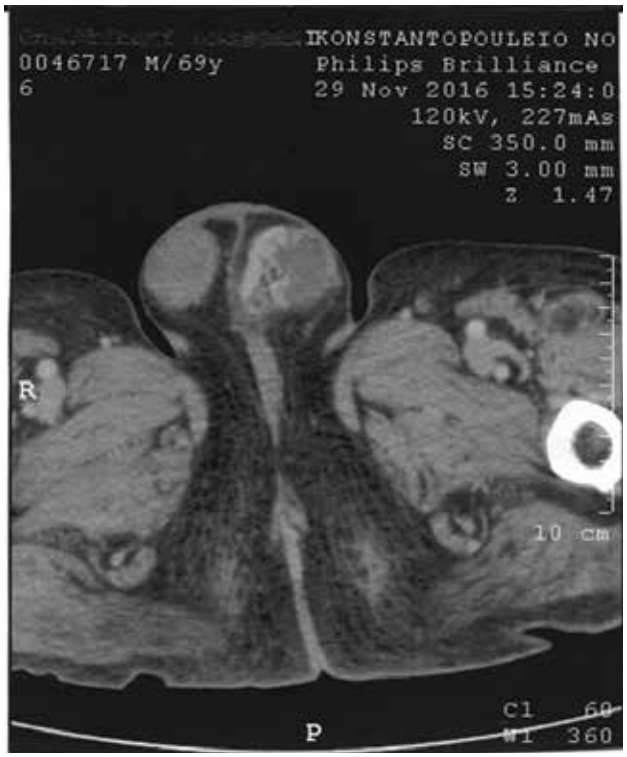


Figure 1: *Computed tomography image demonstrates an avid region in the left testicle*

Figure 2: *Macroscopic specimen showing a grossly enlarged testicle*

Otherwise, his medical history was unremarkable and did not have any environmental or developmental risk factors. On admission, the vital signs were within normal range. Physical examination confirmed a mass in the left testis. Peripheral lymph nodes were not palpable. On abdominal palpation , liver, spleen or kidney were not palpable. Laboratory findings were as follows: Complete blood counts were haemoglobin 16,3 mg/dl, haematocrit 48,6%, leucocyte 13,89/mm^3 and platelet 226.000/mm^3. Blood chemistry tests showed LDH 194 IU/l, AFP 5,90ng/ml, β-HCG 3 mlU/ml, total protein 7,8g/dl, albumin 3,9 g/dl and creatinine 1,6 mg /dl. The patient was initially treated with radical inguinal orchidectomy.

Discussion

Testicular plasmacytomas have been identified in multiple settings, mostly involving patients with concurrent multiple myeloma. Testicular EMPs have also been reported as a site of recurrence during multiple myeloma remission [6]. This is thought to be secondary to the blood-testes barrier creating a haven for tumour formation in the testicle. In rare cases, plasmacytoma of the testes can occur in the absence of documented hematologic malignancy [7,8,9]. Unfortunately, most of these patients will develop multiple myeloma, with only a few long-term progression-free survivors post-orchiectomy [10].

As with primary testicular masses, radical inguinal orchiectomy is the preferred surgical treatment. These tumours are markedly radiosensitive and therefore may respond well to adjuvant and/or salvage radiation therapy [11]. Despite advancements in treatment options, the prognosis for affected patients continues to be poor.

Conclusion

We present a case of testicular EMP presenting with multiple myeloma. EMPs are most frequently associated with the head and neck region, but in rare cases testicular involvement has been seen. These mimic other causes of testicular swelling and therefore require a full diagnostic workup and management similar to that of any scrotal pathology. Radical inguinal orchidectomy is the treatment of choice, but radiation therapy can be used as an adjunct or salvage. The prognosis with these lesions is poor and in cases of primary testicular plasmacytoma, progression to multiple myeloma is likely.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Περίληψη

Το πολλαπλό μυέλωμα είναι ένας όγκος κυττάρων του πλάσματος που αναπτυσσεται και επεκτείνεται στο μυελό των οστών και, παρά τα νέα διαθέσιμα φάρμακα, παραμένει πολυπλοκη. Αναφέρουμε την περίπτωση ενός άντρα ηλικίας 69 ετών με πολλαπλό υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα (ΜΜ), ο οποίος βρέθηκε να έχει πλασματοκύτωμα όρχεων. Παρουσιάστηκε με μια σταδιακά διευρυνόμενη σαρκώδη μάζα. Μετά την ορχεκτομή, η παθολογική εξέταση του δείγματος έδειξε πλασματοκύτωμα.

Λέξεις ευρετηριασμού

όρχις, πλασματοκύτωμα, πολλαπλό μυέλωμα

References

1. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-64.
2. Chica G, Johnson DE, Ayala AG. Plasmacytoma of testis presenting as primary testicular tumor. *Urology* 1978; 11: 90-2.
3. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: Incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol* 2009; 144: 86-94.
4. Wang YM, Li FY, Luo JD, Li J, Xie LP, Yang GS. Testicular plasmacytoma: A case report and review of the literature. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 956-8.
5. Kremer M, Ott G, Nathrath M, Specht K, Stecker K, Alexiou C, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: Phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J Pathol* 2005; 205: 92-101.
6. Rosenberg S, Shapur N, Gofrit O, et al. Plasmacytoma of the testis in a patient with previous multiple myeloma: Is the testis a sanctuary site? *J Clin Oncol* 2010; 28: e456-8.
7. Hathaway AR. Incidental discovery of a testicular plasmacytoma at initial presentation of multiple myeloma. *Case Rep Hematol* 2013; 2013: 752921.
8. Ferry JA, Young RH, Scully RE. Testicular and epididymal plasmacytoma: A report of 7 cases, including three that were the initial manifestation of plasma cell myeloma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:590-8.
9. Melicow MM, Cahill GF. Plasmacytoma (multiple myeloma) of testis: A report of four cases and review of the literature. *J Urol* 1954; 71: 103-13.
10. Filho MG. Primary testicular plasmocytoma: A five year follow-up. *Urol Annal* 2013; 5: 39-41.
11. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, et al. Extramedullary plasmacytoma: Tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 1999; 85: 2305-14.

CASE REPORT

Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum after treatment with D-penicillamine in a patient with cystinuria

Spyridon Kampantais, Theodora Stasinou, Joseph Ingoe, Graham Young
Department of Urology, University Hospital of South Manchester, Wythenshawe, Manchester, UK

Abstract

D-Penicillamine has been used for the prevention of stone formation in patients suffering from cystinuria and its use has been associated with numerous side-effects. We present an unusual case of elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum after treatment with D - penicillamine. These cutaneous lesions persisted for years despite discontinuation of the treatment.

Introduction

Cystinuria is caused by an autosomally recessive inherited inborn error of metabolism that causes decreased proximal tubular reabsorption of the dibasic amino acids cystine, ornithine, lysine and arginine. Cystine is insoluble in acidic urine and homozygous state results in supersaturation and cystine crystal formation. D-Penicillamine (DPA) is a first-generation chelating agent that forms a disulfide complex with cystine which is up to 50 times more soluble thus preventing stone formation and possibly dissolving existing cystine stones [1]. Degenerative dermatoses such as elastosis perforans serpiginosa (EPS) and cutaneous changes resembling pseudoxanthoma elasticum (PXE) are described as late-onset side effects of treatment with DPA due the effect on elastin and collagen [2].

Key words
D-penicillamine; Elastosis perforans serpinigosa; Pseudoxanthoma elasticum; cystinuria

Case presentation

A 60-year-old lady with cystinuria was referred to our stone clinic. Her initial diagnosis with cystinuria was done about 15 years ago. Clinical examination revealed skin lesions in the nape, in the upper extremities and in her back just lateral to the right scapula. The dermatological diagnosis of the first two was consistent with pseudo - pseudox-

Citation
Kampantais S, Stasinou T, Ingoe J, Young G. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum after treatment with D-penicillamine in a patient with cystinuria. *Hellenic Urology* 2017, 29 (3): 61-63

Corresponding author:
Kampantais Spyridon MD, FEBU, 130 Glendale Gardens, Southend-on-Sea, Essex, United Kingdom
E-mail: kabspir@hotmail.com

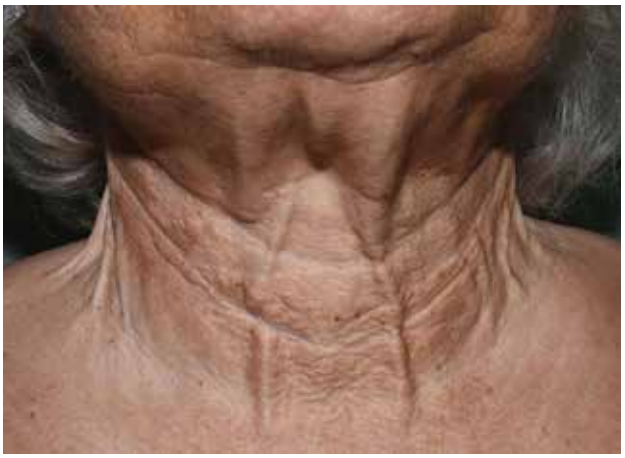


Figure 1. *Yellowish papules with a plucked - chicken appearance on patient's neck*

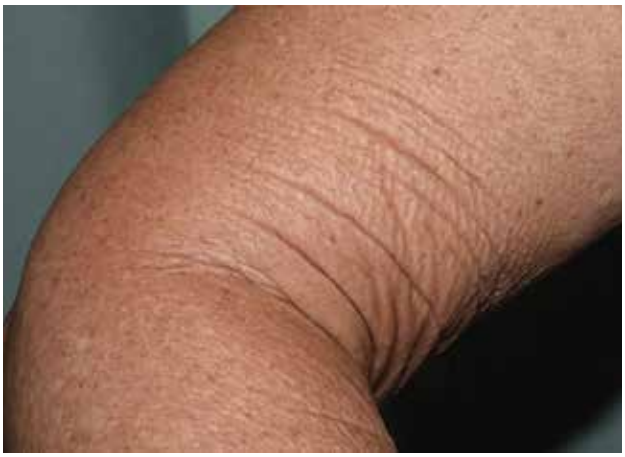


Figure 2. *Skin folds in elbows*

anthoma elasticum (pseudo - PXE) (**Figures 1, 2**) while the latter represented elastosis perforans serpiginosa (EPS) (**Figure 3**). Both of these skin disorders are associated with the use of D-penicillamine (DPA); DPA had indeed been prescribed in average daily doses of 1gr for the management of her cystinuria in the past. The above lesions became apparent at least 5 years after drug administration and despite discontinuation of treatment they remained virtually stable in the years that followed.

Discussion

EPS is a rare skin disorder affecting connective tissue. Clinically, serpiginous or annular patterned lesions up to several centimetres are the common lesions. These consist of keratinized papules, 2-5 mm in diameter and are typically located on the neck, face or arm, as was the case in our patient. Sometimes, these lesions resolve spontaneously, however usually persist for several years [3]. EPS can present in three clinical entities; idiopathic, reactive and drug-induced form. Idiopathic EPS accounts for 65% of the total cases. Reactive EPS, accounting for approximately 25-30% of the total, is often associated with systemic diseases or other fibrous degeneration diseases, such as Ehlers-Danlos syndrome, Marfan's syndrome, osteogenesis imperfecta and Down's syndrome [3]. The only drug that appears to be associated with this condition is DPA. It is likely that DPA impairs collagen deposition and interferes with the production of new elastic fibres. This could explain why the lesions usually occur after long term therapy [1]. EPS has been widely in patients suffering

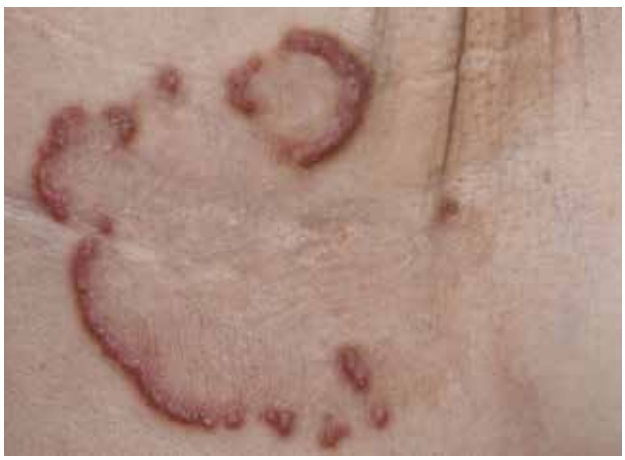


Figure 3. *EPS. Brownish-red papules arranged in arcuate to annular formations on the patient's back*

from Wilson's disease and rheumatoid arthritis who received treatment with high dose of DPA (equal or higher of 1gr) [4]. However similar reports in cystinuric patients are rare [5].

PXE is a rare genetic disease characterised by calcification and fragmentation of elastic fibers that primarily affects the skin and the retina. However, many other skin disorders mimic pseudoxanthoma elasticum and are referred to as PXE - like disease or pseudo - PXE [2]. One of these elastopathies has been related to morphologic changes in elastic fibers secondary to prolonged therapy with DPA [6]. None of the various treatments that have been employed in the past managed to completely eliminate these skin lesions

[7]. These include cryotherapy, oral isotretinoin, cellophane tape stripping, topical tazarotene gel and imiquimod cream [8].

Our patient presented typical features of DPA - induced elastosis, manifesting as EPS and pseudo-PXE. Currently, she remains stone free on a regimen of high clear fluid intake, supplementary citrate and Tiopronin for the last 9-10 years, without any deterioration of the existing skin lesions.

D-penicillamin, apart from the above rare complications, has also been associated in about 20-30% of patients with bone marrow suppression, dysgeusia, anorexia, vomiting and diarrhoea [9]. Recently Parr et al. assessed the quality of life (QoL) in patients with cystinuria. Scoring on the SF-36 questionnaire, cystinurics appeared to have lower QoL than the general public due to high interventional rates and side effects or lack of perceived efficacy after medical management [10]. The above, in combination with the multiple systemic and cutaneous manifestations of D-penicillamin treatment, present additional substantial arguments to discourage medical professionals from prescribing DPA for management of cystinuria and using newer agents such as tiopronin.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Consent

Written consent has been obtained by the patient.

Περίληψη

Η D-πενικιλλαμίνη έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της ουρολιθίασης σε ασθενείς που πάσχουν από κυστινουρία και η χρήση της έχει συσχετισθεί με πολλές παρενέργειες. Παρουσιάζουμε μια ασυνήθιστη περίπτωση έρπουσας και διατιτραίνουσας ελάστωσης σε συνδυασμό με ψευδο - ελαστικό ψευδοξάνθωμα μετά από θεραπεία με D-πενικιλλαμίνη. Οι παραπάνω δερματικές βλάβες παρέμειναν σταθερές για χρόνια, παρά τη διακοπή της θεραπείας.

Λέξεις ευρετηριασμού

D-πενικιλλαμίνη, έρπουσα και διατιτραίνουσα ελάστωση, ψευδο - ελαστικό ψευδοξάνθωμα, κυστινουρία

References

1. Neri I, Gurioli C, Raggi MA, Saracino MA, Morganti E, Bugamelli F, et al. Detection of D-penicillamine in skin lesions in a case of dermal elastosis after a previous long-term treatment for Wilson's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2015; 29(2): 383-6.
2. Hosen MJ, Lamoen A, De Paepe A, Vanakker OM. Histopathology of pseudoxanthoma elasticum and related disorders: Histological hallmarks and diagnostic clues. *Scientifica* 2012; 2012: 598262.
3. Yao XY, Wen GD, Zhou C, Liu BY, Du J, Chen Z, et al. D-penicillamine-induced Elastosis Perforans Serpiginosa. *Chin Med J (Engl)* 2017;130(16): 2013-4.
4. Noutsis K, Pantelidaki A, Prevezas Ch, Rogdaki E. Elastosis perforans serpinigosa secondary to D-Penicilamine treatment in a Wilson's disease patient. *Hell Epith Derm Afrod* 2006;17(3): 288-90.
5. Roest MA, Ratnavel R. Elastosis perforans serpiginosa of the penis. *BJU international* 2003;91(4): 427.
6. Becuwe C, Dalle S, Ronger-Savle S, Skowron F, Balme B, Kanitakis J, et al. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology* 2005; 210(1): 60-3.
7. Lee SH, Choi Y, Kim SC. Elastosis perforans serpiginosa. *Annals of dermatology* 2014; 26(1): 103-6.
8. Khatu SS, Dhurat RS, Nayak CS, Pereira RR, Kagne RB. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa with abnormal "lumpy-bumpy" elastic fibers in lesional and non-lesional skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77(1): 55-8.
9. Grasedyck K. D-penicillamine-side effects, pathogenesis and decreasing the risks. *Z Rheumatol* 1988; 47 Suppl 1:17-9.
10. Parr JM, Desai D, Winkle D. Natural history and quality of life in patients with cystine urolithiasis: A single centre study. *BJU international* 2015;116 Suppl 3: 31-5.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vesomni™
solifenacin/tamsulosin

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Vesomni (6+0,4) mg/tab διακία ελεγχόμενης αποδέσμευσης. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε διακίο περιέχει ένα στρώμα με 6 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης, που αντιστοιχεί σε 4,5 mg ελεύθερης βάσης σολιφενασίνης και ένα στρώμα με 0,4 mg υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης, που αντιστοιχεί σε 0,37 mg ελεύθερης βάσης ταμσουλοζίνης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Διακίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Κάθε διακίο είναι στρογγυλό, με περίπου 9 mm διάμετρο, επικαλυμμένο με κόκκινο λεπτό υμένιο και χαραγμένο το "6/0.4". **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Θεραπεία μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων αποθήκευσης (επιπακτικότητα, συχνουρία) και ούρησης σχετιζόμενα με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) σε άρρενες ασθενείς, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται επαρκώς σε μονοθεραπεία. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** *Ενήλικες άρρενες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων:* Ένα διακίο Vesomni (6+0,4) mg μια φορά την ημέρα από το στόμα με ή χωρίς τροφή. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι ένα διακίο Vesomni (6+0,4) mg. Το διακίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο, άθικτο, χωρίς να συνθλίβεται ή να κατατέμνεται. Μην σπάτε (θρυμματίζετε) τα διακία. *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:* Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του Vesomni. Ωστόσο, η επίδραση στη φαρμακοκινητική των μεμονωμένων δραστικών ουσιών είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.2). Το Vesomni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης> 30 mL/min). Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και η μέγιστη ημερήσια δόση σε αυτούς τους ασθενείς είναι ένα διακίο Vesomni (6+0,4) mg (βλ. παράγραφο 4.4). *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:* Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του Vesomni. Ωστόσο, η επίδραση στη φαρμακοκινητική των μεμονωμένων δραστικών ουσιών είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.2). Το Vesomni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≤ 7). Οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7-9) πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και η μέγιστη ημερήσια δόση σε αυτούς τους ασθενείς είναι ένα διακίο Vesomni (6+0,4) mg. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh> 9), η χρήση του Vesomni αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). *Μέτρια και ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4:* Η μέγιστη ημερήσια δόση Vesomni πρέπει να περιορίζεται σε ένα διακίο (6+0,4) mg. Το Vesomni πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, π.χ. βεραπαμίλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, νελφιναβίρη, πρακοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5). *Πληθυσμός:* Δεν υπάρχει σχετική ένδειξη για χρήση του Vesomni σε παιδιά και εφήβους. **4.3 Αντενδείξεις:** - Ασθενείς με υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ες) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, - Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση (βλ. παράγραφο 5.2), - Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2), - Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε οποίοι, επίσης, λαμβάνουν ένα ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4, π.χ., κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5), - Οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία οι οποίοι επίσης λαμβάνουν ένα ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος 3A4, π.χ., κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5), - Ασθενείς με σοβαρές γαστρεντερικές παθήσεις (συμπεριλαμβανομένου του τοξικού μεγακόλου), μυασθένεια gravis ή γλαυκώμα κλειστής γωνίας και ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν αυτές τις παθήσεις, - Ασθενείς με ιστορικό ορθοστατικής υπότασης. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το Vesomni πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με: - σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, - κίνδυνο επίσχεσης ούρων, - αποφρακτικές γαστρεντερικές διαταραχές, - κίνδυνο ελαττωμένης γαστρεντερικής κινητικότητας, - κήλη οισοφαγικού τρήματος / γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή/και ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα (όπως διφωσφονικά) που μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν οισοφαγίτιδα, - αυτόνομη νευροπάθεια. Ο ασθενής πρέπει να εξετάζεται ώστε να αποκλειστεί η παρουσία άλλων παθήσεων, που μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια συμπτώματα με εκείνα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Άλλες αιτίες συχνής ούρησης (καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφροπάθεια) πρέπει να αξιολογούνται πριν να ξεκινήσει η θεραπεία με Vesomni. Αν μια λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος είναι παρούσα, κατάλληλη αντιβακτηριακή θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει. Παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με παραγοντες κινδύνου, όπως προϋπάρχον σύνδρομο παρατεταμένου διαστήματος QT και υποκαλιαιμία, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με ηλεκτρική σολιφενασίνη. Αγγειοοίδημα με απόφραξη των αεραγωγών έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς που λάμβαναν ηλεκτρική σολιφενασίνη και ταμσουλοζίνη. Εάν εμφανιστεί αγγειοοίδημα, το Vesomni πρέπει να διακόπτεται και να μην επαναχορηγείται. Κατάλληλη θεραπεία ή/και μέτρα πρέπει να ληφθούν. Αναφυλακτική αντίδραση έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ηλεκτρική σολιφενασίνη. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αναφυλακτικές αντιδράσεις, το Vesomni πρέπει να διακόπτεται και η κατάλληλη θεραπεία ή/και μέτρα πρέπει να ληφθούν. Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των α1- αδρενεργικών υποδοχέων, μπορεί να συμβεί μείωση στην αρτηριακή πίεση σε μεμονωμένες περιπτώσεις κατά τη θεραπεία με ταμσουλοζίνη, ως αποτέλεσμα της οποίας μπορεί, σπάνια, να συμβεί συγκοπή. Οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με Vesomni πρέπει να προειδοποιούνται να καθίστανται να ξαπλώνουν με τα πρώτα σημεία της ορθοστατικής υπότασης ((ζάλη, αδυναμία), έως ότου τα συμπτώματα εξαφανιστούν. Το «Διεγχειρητικό Σύνδρομο Χαλαρής Ίριδας» (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS, μια παραλλαγή του συνδρόμου μικρής κόρης) έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη και γλαυκώματος σε μερικούς ασθενείς που είτε λάμβαναν είτε είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με υδροχλωρική ταμσουλοζίνη. Το IFIS μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών στο μάτιο κατά τη διάρκεια και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται έναρξη θεραπείας με Vesomni σε ασθενείς για τους οποίους η χειρουργική επέμβαση καταρράκτη ή γλαυκώματος είναι προγραμματισμένη. Ανεπίσημα θεωρείται χρήσιμη η διακοπή της θεραπείας με Vesomni 1-2 εβδομάδες πριν από τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη ή γλαυκώματος, αλλά το όφελος από τη διακοπή της θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί. Κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής αξιολόγησης, ο χειρούργος οφθαλμίατρος και η ομάδα οφθαλμιάτρων πρέπει να εξετάσουν εάν οι ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για χειρουργική επέμβαση καταρράκτη ή γλαυκώματος λαμβάνουν ή έχουν λάβει θεραπεία με Vesomni προκειμένου να διασφαλιστεί ότι θα έχουν ληφθεί τα κατάλληλα μέτρα για τη διεχείρηση του IFIS κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Το Vesomni πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με μέτριους και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, π.χ., κετοκοναζόλη, σε ασθενείς με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 ή που χρησιμοποιούν ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6, π.χ., παροξετίνη. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλο φαρμακευτικά προϊοντα με αντιχολινεργικές ιδιότητες μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πιο έντονες θεραπευτικές επιδράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να μεσολαβήσει ένα μεσοδιάστημα μιας περίπου εβδομάδος μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Vesomni, πριν την έναρξη οποιασδήποτε άλλης αντιχολινεργικής θεραπείας. Η θεραπευτική επίδραση της σολιφενασίνης είναι δυνατόν να μειωθεί με ταυτόχρονη χορήγηση αγωνιστών των χολινεργικών υποδοχέων. *Αλληλεπιδράσεις με αναστολείς των CYP3A4 και CYP2D6:* Η ταυτόχρονη χορήγηση της σολιφενασίνης με κετοκοναζόλη (ένεν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4) (200 mg/ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4- και 2,0-φορές της Cmax και της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της σολιφενασίνης, ενώ η κετοκοναζόλη σε δόση των 400 mg/ημέρα είχε οδηγήσει σε αύξηση κατά 1,5- και 2,8-φορές της Cmax και της AUC της σολιφενασίνης. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ταμσουλοζίνης με κετοκοναζόλη σε δόση των 400 mg/ημέρα οδήγησε σε αύξηση κατά 2,2 και 2,8-φορές της Cmax και της AUC της ταμσουλοζίνης, αντίστοιχα. Δεδομένου ότι η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοκοναζόλη, η ριτοναβίρη, η νελφιναβίρη και η πρακοναζόλη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση τόσο σε σολιφενασίνη όσο και σε ταμσουλοζίνη, το Vesomni πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4. Το Vesomni δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 σε ασθενείς με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 ή που χρησιμοποιούν ήδη ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Vesomni με βεραπαμίλη (ένεν μέτριο αναστολέα του CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση κατά περίπου 2,2 -φορές της Cmax και της AUC της ταμσουλοζίνης και σε αύξηση κατά περίπου 1,6-φορές της Cmax και της AUC της σολιφενασίνης. Το Vesomni πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με μέτριους αναστολείς του CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ταμσουλοζίνης με τον ασθενή αναστολέα του CYP3A4, τη σιμετιδίνη (400 mg κάθε 6 ώρες) οδήγησε σε αύξηση κατά 1,44-φορές στην AUC της ταμσουλοζίνης, ενώ η Cmax δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Το Vesomni μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασθενείς αναστολείς του CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ταμσουλοζίνης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, την παροξετίνη, (20 mg/ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση στην Cmax και AUC της ταμσουλοζίνης κατά 1,3- και 1,6- φορές, αντίστοιχα. Το Vesomni μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αναστολείς του CYP2D6. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της ενδιαιτικής επαγωγής στη φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης και της ταμσουλοζίνης. Με δεδομένο ότι η σολιφενασίνη και η ταμσουλοζίνη μεταβολίζονται από το CYP3A4, οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις είναι δυνατές με επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη), γεγονός που μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα της σολιφενασίνης και της ταμσουλοζίνης. *Άλλες αλληλεπιδράσεις:* Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιμέρους δραστικές ουσίες. • Σολιφενασίνη: - Η σολιφενασίνη μπορεί να μειώσει την επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων που διεγείρουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως η μετοκλοπραμίδη και η σισαπρίδη. - In vitro μελέτες με σολιφενασίνη έχουν δείξει ότι, σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σολιφενασίνη δεν αναστέλλει τα κυτοχρώματα 1A1 / 2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 η 3A4. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ σολιφενασίνης και φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα του κυτοχρώματος. - Η πρόσληψη σολιφενασίνης δεν μετέβαλε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της R βαρφαρίνης ή της S βαρφαρίνης ή την επίδραση τους στο χρόνο προθρομβίνης. - Η πρόσληψη σολιφενασίνης δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. • Ταμσουλοζίνη: - Η συγχορήγηση με άλλους ανταγωνιστές των α1- αδρενεργικών υποδοχέων θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποτασικές επιδράσεις. - In vitro, το ελεύθερο κλάσμα της ταμσουλοζίνης στο ανθρώπινο πλάσμα δεν άλλαξε με διαζεπάμη, προπρανολόλη, τριχλορομεθειαζίδιο, χλωρμαδινόνη, αμπρατυλίνη, δικλοφενάκη, γλιβενκλαμίδη, σιμβαστατίνη ή βαρφαρίνη. Η ταμσουλοζίνη δεν άλλαξε το ελεύθερο κλάσμα των διαζεπάμης, προπρανολόλης, τριχλορομεθειαζιδίου ή χλωρμαδινόνης. Η δικλοφενάκη και η βαρφαρίνη, ωστόσο, μπορεί να αυξήσουν το ρυθμό απομάκρυνσης της ταμσουλοζίνης. - Η συγχορήγηση με φουροσεμίδη προκαλεί πτώση των επιπέδων της ταμσουλοζίνης στο πλάσμα, αλλά καθώς τα επίπεδα παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, η ταυτόχρονη χρήση είναι αποδεκτή. - In vitro μελέτες με ταμσουλοζίνη έχουν δείξει ότι, σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η ταμσουλοζίνη δεν αναστέλλει τα κυτοχρώματα 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A4. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ ταμσουλοζίνης και φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα του κυτοχρώματος. - Δεν έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις όταν η ταμσουλοζίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ατενολόλη, εναλαπρίλη ή θεοφυλλίνη. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** *Γονιμότητα:* Δεν έχει τεκμηριωθεί η επίδραση του Vesomni στη γονιμότητα. Μελέτες σε πειραματόζωα με σολιφενασίνη ή ταμσουλοζίνη δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιδράσεις στη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Έχουν παρατηρηθεί διαταραχές εκσπερμάτισης σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες με ταμσουλοζίνη. Έχουν αναφερθεί συμβάσια διαταραχής εκσπερμάτισης, παλινδρομης εκσπερμάτισης και αποτυχίας εκσπερμάτισης στη μετεγκριτική φάση. *Εγκυμοσύνη και γαλουχία:* Το Vesomni δεν ενδείκνυται για χρήση σε γυναίκες. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Vesomni στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανή εμφάνιση ζάλης, θολής όρασης, κούρασης και την όχι συχνή υπνηλία, η οποία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλ. παράγραφο 4.8). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** *Περίληψη του προφίλ ασφάλειας:* Γενικά, το Vesomni μπορεί να προκαλέσει αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την διάρκεια των κλινικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του Vesomni ήταν η ξηροστομία (9,5%), ακολουθούμενη από τη δυσκοιλιότητα (3,2%) και τη δυσπεψία (συμπεριλαμβανομένου του κοιλιακού άλγους, 2,4%). Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ζάλη (συμπεριλαμβανομένου του ιλίγγου, 1,4%), θολή όραση (1,2%), κόπωση (1,2%), και διαταραχές εκσπερμάτισης (συμπεριλαμβανομένης της παλίνδρομης εκσπερμάτισης, 1,5%). Η αξεία επίσχεση ούρων (0,3%, όχι συχνές) είναι η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vesomni σε κλινικές μελέτες. Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών: Στον παρακάτω πίνακα η στήλη «Συχνότητα Vesomni» αντικατοπτρίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια των δυπλά τυφλών κλινικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του Vesomni (με βάση τις εκθέσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία που έχουν αναφερθεί από τουλάχιστον δύο ασθενείς και εμφανίστηκαν με συχνότητα μεγαλύτερη από ό, τι για το εικονικό φάρμακο σε δυπλά τυφλές μελέτες). Οι στήλες «Συχνότητα σολιφενασίνης» και «Συχνότητα ταμσουλοζίνης» αντικατοπτρίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που έχουν αναφερθεί στο περιλάβν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά (όπως περιοσιάζονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC) της σολιφενασίνης 5 mg και 10 mg και στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC) της ταμσουλοζίνης 0,4 mg αντίστοιχα), που μπορεί επίσης να προκύψουν κατά τη χορήγηση Vesomni (μερικές από αυτές δεν έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης του Vesomni). 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), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργάνου συστήματος (System Organ Class, SOC) /Προτιμώμενος όρος (Preferred Term, PT)	Συχνότητα ΑΕ που παρατηρήθηκαν κατά την ανάπτυξη του Vesomni	Συχνότητα ΑΕ που παρατηρήθηκαν με τα μεμονωμένα συστατικά	
		Σολιφενασίνη 5 mg and 10 mg#	Ταμσουλοζίνη 0,4 mg#
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Ουρολοίμωξη		Όχι συχνές	
Κυστίτιδα		Όχι συχνές	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Αναφυλακτική αντίδραση		Μη γνωστές*	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Μειωμένη όρεξη		Μη γνωστές*	
Υπερκαλιαιμία		Μη γνωστές*	
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Ψευδαισθήση		Πολύ σπάνιες*	
Συγχυτική κατάσταση		Πολύ σπάνιες*	
Παραλήρημα		Μη γνωστές*	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη	Συχνές	Σπάνιες*	Συχνές
Υπνηλία		Όχι συχνές	
Δυσγευσία		Όχι συχνές	
Κεφαλαλγία		Σπάνιες*	Όχι συχνές
Συγκοπή			Σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές			
Θολή όραση	Συχνές	Συχνές	Μη γνωστές*
Διεγχειρητικό Σύνδρομο Χαλαρής Ίριδας (IFIS)			Μη γνωστές**
Διπλωπία		Όχι συχνές	
Γλαύκωμα		Μη γνωστές*	
Οπτική δυσλειτουργία			Μη γνωστές*
Καρδιακές διαταραχές			
Αισθημα παλμών		Μη γνωστές*	Όχι συχνές
Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes)		Μη γνωστές*	
Ηλεκτροκαρδιογράφημα, παράταση του διαστήματος QT		Μη γνωστές*	
Κολπική μαρμαρυγή		Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
Αρρυθμία			Μη γνωστές*
Ταχυκαρδία		Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
Αγγειακές διαταραχές			
Ορθοστατική υπόταση			Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Ρινίτιδα			Όχι συχνές
Πνευμονικό οίδημα		Όχι συχνές	
Δύσπνοια			Μη γνωστές*
Λαρυγγικό οίδημα		Μη γνωστές*	
Επιστάξη			Μη γνωστές*
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Ξηροστομία	Συχνές	Πολύ συχνές	
Δυσπεψία	Συχνές	Συχνές	
Δυσκοιλιότητα	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ναυτία		Συχνές	Όχι συχνές
Κοιλιακός άλγος		Συχνές	
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση		Όχι συχνές	
Διάρροια			Όχι συχνές
Ξηρότητα του φάρυγγα		Όχι συχνές	
Εμετός		Σπάνιες*	Όχι συχνές
Απόφραξη του πεπτικού εντέρου		Σπάνιες	
Ενοφθαλμωση κοπροσκων		Σπάνιες	
Εμετος		Μη γνωστές*	
Κοιλιακή δυσφορία		Μη γνωστές*	

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Διαταραχή ήπατος		Μη γνωστές*	
Μη φυσιολογικές τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας		Μη γνωστές*	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Κνησμός	Όχι συχνές	Σπάνιες*	Όχι συχνές
Υπεριδρωσία		Όχι συχνές	
Εξάνθημα		Σπάνιες*	Όχι συχνές
Κνίδωση		Πολύ σπάνιες*	Όχι συχνές
Αγγειοοίδημα		Πολύ σπάνιες*	Σπάνιες
Σύνδρομο Stevens-Johnson			Πολύ σπάνιες
Πολύμορφο ερύθημα		Πολύ σπάνιες*	Μη γνωστές*
Αποφολιδωτική δερματίτιδα		Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυική αδυναμία		Μη γνωστές*	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Επίσχεση ούρων***	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Δυσκολία στην ούρηση		Όχι συχνές	
Νεφρική δυσλειτουργία		Μη γνωστές*	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
Διαταραχές εκσπερμάτισης συμπεριλαμβανομένων πολυόρμησης εκσπερμάτισης και αποτυχία εκσπερμάτισης	Συχνές		Συχνές
Priapismos			Πολύ σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Κόπωση	Συχνές	Όχι συχνές	
Περιφερικό οίδημα		Όχι συχνές	
Εξασθένιση			Όχι συχνές

#: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση σολιφενασίνης και ταμσουλοζίνης που περιλαμβάνονται σε αυτό τον πίνακα είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στην «Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος» και των δύο προϊόντων. *: Από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Επειδή αυτά τα αυθόρμητα καταγεγραμμένα συμβάντα είναι από την παγκόσμια εμπειρία μετά την κυκλοφορία, η συχνότητα των συμβαμάτων και ο ρόλος της σολιφενασίνης ή ταμσουλοζίνης και η αιτιώδη συνάφειά τους δεν μπορεί να εκτιμηθούν με αξιοπιστία. **: Από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη και γλαυκώματος. ***: Βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. *Μακροπρόθεσμη ασφάλεια του Vesomni:* Το προφίλ των ανεπιθύμητων επιδρομεων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία έως 1 χρόνο ήταν παρόμοια με αυτό που παρατηρήθηκε στις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων. Το προϊόν είναι καλά ανεκτό και δεν έχουν συσχετιστεί ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μακροχρόνια χρήση. *Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:* Για επίσχεση ούρων βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. *Ηλικιωμένοι:* Η θεραπευτική ανδεξή του Vesomni, μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα αποθήκευσης (επιτακτικότητα, συχνουρία) και ούρησης σχετιζόμενα με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (BPH), είναι μια νόσος που επηρεάζει τους ηλικιωμένους άνδρες. Η κλινική ανάπτυξη του Vesomni έχει πραγματοποιηθεί σε ασθενείς 45-91 ετών, με μέσο όρο ηλικίας 65 ετών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον ηλικιωμένο πληθυσμό ήταν παρόμοιες με τον νεότερο σε ηλικία πληθυσμό. *Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:* Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση αδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: **Ελλάδα**, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585 , Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **4.9 Υπερδοσολογία:** *Συμπτώματα:* Η υπερδοσολογία με συνδυασμό σολιφενασίνης και ταμσουλοζίνης μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε σοβαρές αντιχολινεργικές επιδράσεις καθώς και οξεία υπόταση. Η μέγιστη δόση που ελήφθει τυχαία κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης αντιστοιχούσε σε 126 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης και 5,6 mg υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης. Αυτή η δόση ήταν καλά ανεκτή, με ήπια ξηροστομία για 16 ημέρες ως η μόνη αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. *Θεραπεία:* Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με σολιφενασίνη και ταμσουλοζίνη, πρέπει να χορηγείται ενεργός ανθρακας. Γαστρική πλύση είναι χρήσιμη εάν εκτελείται μέσα σε 1 ώρα, αλλά δεν πρέπει να προκαλείται έμετος. Όπως με ταλλα αντιχολινεργικά, τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας λόγω του συστατικού σολιφενασίνη μπορούν να αντιμετωπίζονται ως ακολουθως: - Σ αβαρές κεντρικές αντιχολινεργικές επιδράσεις όπως παραισθήσεις ή έντονη διέγερση: αντιμετώπιση με φυσοστιγμίνη ή καρβακρόλη. - Σπασμοί ή έντονη διέγερση: αντιμετώπιση με βενζοδιαζεπίνες. - Αναπνευστική ανεπάρκεια: αντιμετώπιση με μηχανική αναπνοη. - Ταχυκαρδία: αντιμετώπιση ανάλογα με το συμπτώμα, αν χρειαστεί. Οι βήτα-αναστολείς πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, δεδομένου ότι η ταυτόχρονη υπερδοσολογία με ταμσουλοζίνη θα μπορουσε να προκαλέσει δυνητικά σοβαρή υποταση. - Επίσχεση ουρων: αντιμετώπιση με καθετηριασμό. Όπως καιμε άλλο αντιμουσκαρινικό φάρμακο, σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε ασθενείς με γνωστό κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT (πχ. υποκαλιαιμία, βραδυκαρδία και ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT) και σχετικές προϋπάρχουσες καρδιακές νόσους (π.χ., ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Οξεία υπόταση, η οποία μπορεί να συμβεί μετά από υπερδοσολογία λόγω του συστατικού ταμσουλοζίνη, πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά. Αιμοδιάλυση είναι απίθανο να προσφέρει βοήθεια, εφόσον η ταμσουλοζίνη είναι σε πολυ μεγαλο βαθμό συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαγωνιστές των α -αδρενεργικών υποδοχέων. Κωδικός ATC: G04CA53. *Μηχανισμός δράσης:* Το Vesomni είναι ένα δοκίδι συνδυασμού σταθερών δόσεων που περιέχει δύο δραστικές ουσίες, σολιφενασίνη και ταμσουλοζίνη. Τα φάρμακα αυτά έχουν ανεξάρτητους και συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης στη θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) που σχετίζονται με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (BPH) και με συμπτώματα αποθήκευσης. Η σολιφενασίνη είναι ένας ανταγωνιστικός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων και δεν έχει σχετική συγγένεια με διάφορους άλλους υποδοχείς, ένζυμα και με τους διαύλους ιόντων που εξετάστηκαν . Η σολιφενασίνη έχει την υψηλότερη συγγένεια με τους μουσκαρινικούς Μ3-υποδοχείς, ακολουθούμενη από εκείνη με τους μουσκαρινικούς Μ1- και Μ2-υποδοχείς. Η ταμσουλοζίνη είναι ένας ανταγωνιστής των α1-αδρενεργικών υποδοχέων (AR). Συνδέεται εκλεκτικά και ανταγωνιστικά με τους μετασυναπτικούς α1-αδρενεργικούς υποδοχείς, ειδικότερα στους υποτύπους α1A και α1D και είναι ένας ισχυρός ανταγωνιστής των ιστών του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος. *Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:* Τα δοκίδια Vesomni αποτελούνται από δύο δραστικές ουσίες με ανεξάρτητες και συμπληρωματικές επιδράσεις στα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) που σχετίζονται με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (BPH) και με συμπτώματα αποθήκευσης: Η σολιφενασίνη βελτιώνει προληπτικά στη λειτουργία της αποθήκευσης που σχετίζονται με μη νευρωνικούς ενεργοποιημένους Μ3 υποδοχείς της ελεύθερης ακετυλοχολίνης στην κύστη. Η μη νευρωνική ελεύθερη ακετυλοχολίνη ευαισθητοποιεί την ουροθηλική αισθητήρια λειτουργία και εκδηλώνεται ως έπειξη για ούρηση και συχνουρία. Η ταμσουλοζίνη βελτιώνει τα συμπτώματα ούρησης (ανέβανει τον μέγιστο ρυθμό ροής ούρων), ανακουφίζοντας την απόφραξη μέσω χαλάρωσης του λείου μυός στον προστάτη, του αυχένα της κύστης και της ουρήθρας. Επίσης, βελτιώνει τα συμπτώματα αποθήκευσης. *Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:* Η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε σε μια πιλοτική μελέτη φάσης 3 σε ασθενείς με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) που σχετίζονται με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (BPH) και με συμπτώματα ούρησης (αποφρακτικά) και που βρίσκονται τουλάχιστον στο επόμενο επίπεδο συμπτωμάτων αποθήκευσης (ερεθιστικά): ≥ 8 ουρήσεις ανά 24 ώρες και ≥ 2 επεισόδια επιτακτικότητας ανά 24 ώρες. Το Vesomni ήδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την αρχή έως το τέλος της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε δύο κύρια τελικά σημεία, το συνολικό International Prostate Symptom Score (IPSS) και το Total Urgency and Frequency Score, και στα δευτερεύοντα τελικά σημεία της επιτακτικότητας, της συχνότητας ούρησης, του μέσου αποβαλλόμενου όγκου ούρων ανά ούρηση, της νυκτουρίας, στην επιμέρους βαθμολογία του IPSS ούρησης, στην επιμέρους βαθμολογία του IPSS αποθήκευσης, στο IPSS ποιότητας ζωής (QoL), στη βαθμολογία Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) και στη βαθμολογία OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL), συμπεριλαμβανομένων όλων των επιμέρους βαθμολογιών (την αντιμετώπιση, την ανησυχία, τον ύπνο και την κοινωνικότητα). Το Vesomni έδειξε μεγαλύτερη βελτίωση συγκριτικά με το δοκίδι ταμσουλοζίνης (Omnic Tocas) στη συνολική βαθμολογία επιτακτικότητας και συχνότητας ούρησης (Total Urgency και Frequency Score), καθώς και στη συχνότητα ούρησης, στο μέσο αποβαλλόμενο όγκο ούρων ανά ούρηση και στην επιμέρους βαθμολογία του IPSS αποθήκευσης. Αυτά συνοδεύτηκε από σημαντικές βελτιώσεις στα IPSS QoL και στη συνολική βαθμολογία περιλαμβανομένων όλων των υποβαθμολογιών των OAB-Q HRQoL. Επιπλέον, το Vesomni ήταν μη κατώτερο των δοκιων ταμσουλοζίνης (Omnic Tocas) επί του συνόλου IPSS ($p < 0,001$), όπως αναμενόταν. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Vesomni: Οι παρακάτω πληροφορίες παρουσιάζουν τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά από πολλαπλές δόσεις Vesomni. Μια πολλαπλή δοση σε σχετική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας έδειξε ότι η χορήγηση του Vesomni έχει ως αποτέλεσμα ανάλογη έκθεση με εκείνη της συγχορήγησης των ξεχωριστών δοσιών σολιφενασίνης και ταμσουλοζίνης (Omnic Tocas) της ίδιας δόσης. *Απορρόφηση:* Μετά από πολλαπλές δόσεις Vesomni, ο tmax της σολιφενασίνης κυμάνθηκε μεταξύ 4,27 ώρες και 4,76 ώρες σε διαφορετικές μελέτες, ο tmax της ταμσουλοζίνης κυμάνθηκε μεταξύ 3,47 ώρες και 5,65 ώρες. Οι αντίστοιχες τιμές Cmax της σολιφενασίνης κυμάνθηκαν μεταξύ 26,5 ng/mL και 32,0 ng/mL, ενώ η Cmax της ταμσουλοζίνης κυμάνθηκε μεταξύ 6,56 ng/mL και 13,3 ng/mL. Οι τιμές AUC της σολιφενασίνης κυμάνθηκαν μεταξύ 528 ng.h/mL και 603 ng.h/mL, και της ταμσουλοζίνης μεταξύ 97,1 ng.h/mL και 222 ng.h/mL. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σολιφενασίνης είναι περίπου 90%, ενώ για την ταμσουλοζίνη υπολογίζεται ανε απορροφηθεί το 70% έως 79%.

Σε μία μελέτη για την επίδραση της τροφής που χορηγήθηκε εφάπαξ δόση Vesomni υπό συνθήκες νηστείας, μετά από ένα γεμάτο περιεκτικότητας σε λιπαρά και γεμάτη θερμιδικής αξίας πρωινό και μετά από ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας πρωινό. Μετά από ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας πρωινό, παρατηρήθηκε μία αύξηση 54% στη Cmax για το συστατικό ταμσουλοζίνη του Vesomni σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, ενώ η AUC αυξήθηκε κατά 33%. Μια χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χαμηλής θερμιδικής αξίας πρωινό δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ταμσουλοζίνης. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του συστατικού σολιφενασίνη δεν επηρεάστηκαν ούτε από ένα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χαμηλής θερμιδικής αξίας πρωινό, ούτε από ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας πρωινό. Η ταυτόχρονη χορήγηση σολιφενασίνης και δισκίων ταμσουλοζίνης (Omnic Tocas) οδήγησε σε αύξηση 1,19 -φορές της Cmax και σε αύξηση 1,24 -φορές της AUC της ταμσουλοζίνης σε σύγκριση με την AUC των δισκίων ταμσουλοζίνης (Omnic Tocas) όταν χορηγήθηκαν ξεχωριστά. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη για την επίδραση της ταμσουλοζίνης στη φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης. *Αποβολή:* Μετά από μια εφάπαξ χορήγηση Vesomni, ο t1/2 της σολιφενασίνης κυμάνθηκε από 49,5 ώρες σε 53,0 ώρες και ο t1/2 της ταμσουλοζίνης από 12,8 ώρες σε 14,0 ώρες. Πολλαπλές δόσεις βεραπαμίλης 240 mg q.d. συγχορηγήθηκαν με Vesomni με αποτέλεσμα μια αύξηση 60% στη Cmax και 63% στην AUC για τη σολιφενασίνη, ενώ για την ταμσουλοζίνη η Cmax αυξήθηκε κατά 115% και η AUC κατά 122%. Οι αλλαγές στη Cmax και την AUC δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων της φάσης 3 έδειξε ότι η διακύμανση με παζύ των ατόμων στη φαρμακοκινητική της ταμσουλοζίνης σχετίστηκε με τις διαφορές στην ηλικία, το ύψος και τις συγκεντρώσεις της α1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης στο πλάσμα. Μια αύξηση στην ηλικία και την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη συσχετίστηκε με μια αύξηση στην AUC, ενώ μια αύξηση στο ύψος συσχετίστηκε με μια μείωση στην AUC. Οι ίδιοι παράγοντες οδήγησαν σε παρόμοιες αλλαγές στη φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης. Επιπλέον, οι αυξήσεις στην γ-γλουτεμυλοτρανσπεπτιδάση σχετίστηκαν με υψηλότερες τιμές AUC. Αυτές οι αλλαγές στην AUC δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Οι πληροφορίες από τις επιμέρους δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως ενιαία οντότητα προϊόντων, ολοκληρώνουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Vesomni: Σολιφενασίνη: *Απορρόφηση:* Για τα δισκία σολιφενασίνης, ο tmax είναι ανεξάρτητος από τη δόση και εμφανίζεται 3 έως 8 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις. Η αύξηση των Cmax και AUC σε αναλογία με τη δόση κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 40 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 90%. *Κατανομή:* Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της σολιφενασίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 600 L. Περίπου το 98% της σολιφενασίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. *Βιομετασχηματισμός:* Η σολιφενασίνη έχει χαμηλό φαινόμενο πρώτης διόδου, εφόσον μεταβολίζεται αργά. Η σολιφενασίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ, κυρίως από το CYP3A4. Ωστόσο, υπάρχουν εναλλακτικές μεταβολικές οδοί που μπορούν να συμβάλλουν στον μεταβολισμό της σολιφενασίνης. Η συστηματική καθαρση της σολιφενασίνης είναι περίπου 9,5 L/h. Κατόπιν της από του στόματος χορήγησης της δόσης, ένας φαρμακολογικά δραστικός μεταβολίτης (4R-υδροξυ σολιφενασίνη) και τρεις ανενεργοί μεταβολίτες (N -γλυκουρονίδιο, N- οξείδιο και 4R-υδροξυλιο-N-οξειδιο της σολιφενασίνης) έχουν ταυτοποιηθεί στο πλάσμα εκτός από τη σολιφενασίνη. *Αποβολή:* Μετά από εφάπαξ χορήγηση 10 mg [14C-επισημασμένης]-σολιφενασίνης, περίπου το 70% της ραδιενέργειας ανηκετιθέτης στο ούρα και το 23% στα κόπρανα, σε διάστημα 26 ημερών. Στα ούρα, περίπου το 11% της ραδιενέργειας ανακτάται ως αμετάβλητη δραστική ουσία, περίπου το 18% ως N-οξειδίο μεταβολίτης, το 9% ως 4R-υδροξυ-N-οξείδιο μεταβολίτης και το 8% ως 4R-υδροξυ μεταβολίτης (ενεργος μεταβολίτης). Ταμσουλοζίνη: *Απορρόφηση:* Για δισκία ταμσουλοζίνης (Omnic Tocas), ο tmax επιτυγχάνεται 4 έως 6 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις των 0,4 mg/ημέρα. Οι Cmax και AUC αυξάνουν ανάλογα με τη δόση μεταξύ 0,4 και 1,2 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται ότι είναι περίπου 57%. *Κατανομή:* Ο όγκος κατανομής της ταμσουλοζίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 16 L. Περίπου το 99% της ταμσουλοζίνης δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την α1 -όξινη γλυκοπρωτεΐνη. *Βιομετασχηματισμός:* Η ταμσουλοζίνη έχει χαμηλό φαινόμενο πρωτης διόδου, εφόσον μεταβολίζεται αργά. Η ταμσουλοζίνη μεταβολίζεται εκτενως από το ήπαρ, κυρίως από τα CYP3A4 και CYP2D6. Η συστηματική κάθαρση της ταμσουλοζίνης είναι περίπου 2,9 L/h. Η περισσότερη ταμσουλοζίνη είναι παρούσα στο πλάσμα, με τη μορφή αμετάβλητης δραστικής ουσίας. Κανένας από τους μεταβολίτες δεν ήταν περισσότερο ενεργός από το αρχικό συστατικό. *Αποβολή:* Μετά από μία εφάπαξ δόση 0,2 mg [14C-επισημασμένης]-ταμσουλοζίνης, μετά από 1 εβδομάδα περίπου το 76% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα και το 21% στα κόπρανα. Στα ούρα, περίπου το 9% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε ως αμετάβλητη ταμσουλοζίνη, περίπου το 16% ως θειικό άλας της ο-αιθυλιωμένης ταμσουλοζίνης, και το 8% ως ο-αιθυλιωμένο οξικό οξύ. **Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών:** *Ηλικιωμένοι:* Σε κλινικές φαρμακολογικές και βιοφαρμακευτικές μελέτες, η ηλικία των ατόμων κυμανόταν μεταξύ 19 και 79 ετών. Μετά τη χορήγηση του Vesomni, οι υψηλότερες μέσες τιμές έκθεσης βρέθηκαν σε ηλικιωμένα άτομα, αν και υπήρξε μια σχεδόν πλήρης επικάλυψη με μεμονωμένες τιμές που βρέθηκαν σε νεότερα άτομα. Αυτό επιβεβαιώθηκε από το πληθυσμιακό δεδομένα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης στη φάση 2 και 3. Το Vesomni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς. *Νεφρική δυσλειτουργία:* Vesomni: Το Vesomni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, αλλά πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική του Vesomni δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες των μεμονωμένων συστατικών σχετικά με τη νεφρική δυσλειτουργία. Σολιφενασίνη: Οι AUC και Cmax της σολιφενασίνης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές από αυτές των υγιών εθελοντών. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η έκθεση σε σολιφενασίνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από ό, τι αυτός ελέγχους, με αυξήσεις στη Cmax της τάξης του 30%, στην AUC πάνω από 100% και στον t1/2 πάνω από 60%. Μια στατιστικά σημαντική σχέση παρατηρήθηκε ανάμεσα στην κάθαρση της κρεατινίνης και στην κάθαρση της σολιφενασίνης. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση δεν έχει μελετηθεί. Ταμσουλοζίνη: Η φαρμακοκινητική της ταμσουλοζίνης έχει συγκριθεί σε 6 ασθενείς με ήπια έως μέτρια (30 ≤ CrCl < 70 ml/min/1,73 m2) ή σοβαρή (< 30 ml/min/1,73 m2) νεφρική δυσλειτουργία και σε 6 υγιή άτομα (CrCl > 90 ml/min/1,73 m2). Ενώ μια αλλαγή στη συνολική συγκέντρωση της ταμσουλοζίνης στο πλάσμα παρατηρήθηκε ως αποτέλεσμα της μεταβολλόμενης δέσμευσης με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, η συγκέντρωση της μη δεσμευμένης υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης (δραστική), καθώς και η εγγενής κάθαρση, παρέμειναν σχετικά σταθερές. Ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (CrCl < 10 mL/min/1,73 m2) δεν έχουν μελετηθεί. *Ηπατική δυσλειτουργία:* Vesomni: Το Vesomni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αλλά αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική του Vesomni δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες των μεμονωμένων συστατικών σχετικά με την ηπατική δυσλειτουργία. Σολιφενασίνη: Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9), η Cmax δεν επηρεάστηκε, η AUC αυξήθηκε κατά 60% και ο t½ διπλασιάστηκε. Η φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Ταμσουλοζίνη: Η φαρμακοκινητική της ταμσουλοζίνης έχει συγκριθεί σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) και σε 8 υγιείς εθελοντές. Ενώ παρατηρήθηκε μια αλλαγή στη συνολική συγκέντρωση της ταμσουλοζίνης στο πλάσμα ως αποτέλεσμα της μεταβλλόμενης δέσμευσης με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, η συγκέντρωση της μη δεσμευμένης ταμσουλοζίνης (δραστική) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με μόνο μια μέτρια (32%) αλλαγή στην εγγενή κάθαρση της μη δεσμευμένης ταμσουλοζίνης. Η ταμσουλοζίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Μη-κλινικές μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί με Vesomni. Οι δραστικές ουσίες, σολιφενασίνη και ταμσουλοζίνη έχουν αξιολογηθεί εκτενώς ξεχωριστά σε δοκιμές τοξικότητας σε ζώα και το αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με τις γνωστές φαρμακολογικές δράσεις. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κινδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονιμότητας, εμβρυϊκής ανάπτυξης, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και δεν εγείρουν ανησυχίες για την ενίσχυση ή τη συνέργεια των ανεπιθύμητων ενεργειων όταν η σολιφενασίνη και η ταμσουλοζίνη χορηγούνται σε συνδυασμό. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Μαννιτόλη (E421), Μαλτόζη, Πολυαιθυλενογλυκόλη 7.000.000, Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, Μαγνήσιο, στεατικό (E470b), Βουτυλυδροξυτολουένιο (E321), Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου (E551), Υπρομελλόζη (E464), Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Συσκευασίες με κυψέλες αλουμινίου που περιέχουν 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ή 200 δισκία. Μπορεί να μη κυκλοφορουν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης :** Κάθε αχρησιμοποιητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Astellas Pharmaceuticals ΑΕΒΕ,** Αγηαλάου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα - Ελλάδα, Τηλ.: 210 8189900. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 50321/11-6-2014. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Ιουνίου 2014. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

Λ.Τ.: 44,37€

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

17-18
ΜΑΡΤΙΟΥ 2018
ΖΑΠΠΕΙΟΝ ΜΕΓΑΡΟ

ΔΙΑΤΡΟΦΗ | ΥΓΕΙΑ | ΟΜΟΡΦΙΑ

ΔΩ FORUM 2018

Ανοίγουμε την Υγεία στην Κοινωνία!

Το μεγαλύτερο **Διαδραστικό**, **Επιστημονικό** και **Εκθεσιακό** **Forum** της χρονιάς για την **διατροφή**, **υγεία** και **ομορφιά**

Γιορτάζουμε 35 χρόνια πρωτοπορίας zita since 1982

ZITA MEDICAL MANAGEMENT

ZITA CONGRESS & TRAVEL ISO 9001 - ISO 14001

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΔΩ ΔΙΑΤΡΟΦΗ | ΥΓΕΙΑ | ΟΜΟΡΦΙΑ

Γεράσιμος Κουλουμπής, Εμπορικός Διευθυντής ZITA GROUP

Τηλ.: +30 211 1001 780, Φαξ: +30 210 6642116, e-mail: g.kouloumpis@zita-management.com

ΝΕΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

InnoVis
Health Innovations

Η Innovis Health στην Ουρολογία

με Φάρμακα

Ofuxal®
alfuzosin 10mg prolonged release tablets

Finasteride Finar®
5 mg/TAB x 30 F.C. TAB

Tamsol®
MOD.R.CA.H 0.4 MG / CAP BT x 20, 30
tamsulosin

Ιατροτεχνολογικά Προϊόντα & Ειδικά Συμπληρώματα διατροφής της καταξιωμένης σειράς:

LACTO TUNE™

URINARY

Υποστηρίζει την αγωγή, προλαμβάνει & περιορίζει τον κίνδυνο επανάληψης λοιμώξεων του ουροποιητικού

- Συνδυασμός υψηλής συγκέντρωσης εκχυλίσματος Cranberry Cran-Max και Προβιοτικών καλλιεργιών Lactobacillus
- Τεχνολογία Cryoprotectant και Active Vial

FIBER

Ανακουφίζει από τη δυσκοιλιότητα, διατηρεί την καλή πεπτική κατάσταση, την περίσταλση και υποστηρίζει τη φυσιολογική διάβαση του εντέρου

- Συνδυασμός Προβιοτικών και FOS (Actilight®)
- Τεχνολογία Cryoprotectant

VAGINAL

Αγωγή, πρόληψη και ανακούφιση συμπτωμάτων κόλπωσης και αιδοιοκολπίτιδας

- Συνδυασμός Polycarbophil, Προβιοτικών και FOS
- Ανάκτηση της φυσικής καλής κατάστασης της ευαίσθητης περιοχής
- Τεχνολογία Cryoprotectant και Active Vial

PLUS

Πρόληψη διάρροιας & εντερικών λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη λήψη αντιβιοτικών

- 5 δισ. βακτήρια γαλακτικού οξέος Lactobacillus Rhamnosus GG
- 1 δισ. προβιοτικά κύτταρα ζυμομύκητα Saccharomyces boulardii

Όλα τα προϊόντα υποστηρίζονται από Κλινικές Μελέτες

Παράγεται από την Biocare Copenhagen. Ole Maaloes Vej 3, 2200 Copenhagen, Denmark
Υπεύθυνος Διανομής: Innovis Health S.A. - Λεωφ. Κηφισίας 78, Μαρούσι, Αττική, 15125
τηλ.: +30 210 8013 700, info@innovishealth.gr, www.innovishealth.gr

Για παραγγελίες χονδρικής τηλ: 210 9898 873-5 / 210 9898 700 fax: 210 9856 222

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 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης: Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg mirabegron. Betmiga 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης: Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg mirabegron. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Συμπτωματική θεραπεία της επιτακτικότητας, συχνουρίας και/ή επιτακτικού τύπου ακράτειας, όπως αυτή μπορεί να παρουσιαστεί σε ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο υπερλειτουργικής ουροδόχου κύστης (Overactive Bladder Syndrome, OAB). **4.3 Αντενδείξεις:**- 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 m^2 ή ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιύλιση) και συνεπώς δε συνιστάται για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR 15 έως 29 ml/min/1,73 m^2). Με βάση μια φαρμακοκινητική μελέτη (βλέπε παράγραφο 5.2), συνιστάται μείωση της δόσης στα 25 mg σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR 15 έως 29 ml/min/1,73 m^2) 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. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5). Υπέρταση: Το mirabegron μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης συστήνεται να γίνεται στην αρχή και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με mirabegron, 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 συγγενή 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 επιδράσεις του mirabegron σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι γνωστές. Προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται κατά τη χορήγηση του mirabegron σε αυτούς τους ασθενείς. Ασθενείς με υποκυστική απόφραξη και ασθενείς που λαμβάνουν αντιμουσκαρινικά φαρμακευτικά προϊόντα για OAB: Επίσχεση ούρων σε ασθενείς με υποκυστική απόφραξη (Bladder Outlet Obstruction-BOO)και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιμουσκαρινικά φαρμακευτικά προϊόντα για την θεραπεία της OAB έχει αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ασθενείς που λαμβάνουν mirabegron. Μία ελεγχόμενη μελέτη κλινικής ασφάλειας σε ασθενείς με BOO δεν κατέδειξε αυξημένη επίσχεση ούρων σε ασθενείς υπό θεραπεία με Betmiga. Ωστόσο, το Betmiga θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντική BOO. Το Betmiga θα πρέπει επίσης να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιμουσκαρινικά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της OAB. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Η ασφάλεια του Betmiga αξιολογήθηκε σε 8.433 ασθενείς με OAB, 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, και το 4% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με Betmiga 50 mg κατά τη διάρκεια των τριών, διάρκειας 12 εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών είναι ταχυκαρδία και ουρολοιμώξεις. Η συχνότητα της ταχυκαρδίας ήταν 1,2% σε ασθενείς που λάμβαναν Betmiga 50 mg. Η ταχυκαρδία οδήγησε σε διακοπή στο 0,1% των ασθενών που λάμβαναν Betmiga 50 mg. Η συχνότητα των ουρολοιμώξεων ήταν 2,9% σε ασθενείς που λάμβαναν Betmiga 50 mg. Οι ουρολοιμώξεις δεν οδήγησαν σε διακοπή κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν Betmiga 50 mg. Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνεται κολπική μαρμαρυγή (0,2%).Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της 1 έτους (μακροχρόνιας) ελεγχόμενης με δραστικό φάρμακο (μουσκαρινικός ανταγωνιστής) μελέτης ήταν παρόμοια σε τύπο και σοβαρότητα με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις τρεις, διάρκειας 12-εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών: Ο παρακάτω πίνακας απεικονίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το mirabegron στις τρεις, διάρκειας12 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) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). 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*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*, Ζάλη*				
Οφθαλμικές διαταραχές			Οίδημα βλεφάρου		
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Αίσθημα παλμών, Κολπική μαρμαρυγή			
Αγγειακές διαταραχές				Υπερταση-κή 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 των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Επίσχεση ούρων*		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Αιδοιοκολπικός κνησμός			
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη αρτηριακή πίεση αυξημένη GGT , αυξημένη AST , αυξημένη ALT			

*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 υγείας 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 **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/12/809/001 – 018. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Δεκεμβρίου 2012. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:18 Σεπτεμβρίου 2017. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 18 Σεπτεμβρίου 2017. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Λιανική τιμή Betmiga 25mg, Ελλάδας: €42,36 / Λιανική τιμή Betmiga 50mg, Ελλάδας: €41,81

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

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