

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hytrin 2 mg δισκίο  
Hytrin 5 mg δισκίο

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Hytrin 2 mg δισκίο  
Κάθε δισκίο περιέχει 2,374 mg τεραζοσίνης υδροχλωρικής (που ισοδυναμεί με 2 mg τεραζοσίνης).

Hytrin 5 mg δισκίο  
Κάθε δισκίο περιέχει 5,935 mg τεραζοσίνης υδροχλωρικής (που ισοδυναμεί με 5 mg τεραζοσίνης).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο των 2 mg περιέχει 127,28 mg μονοϋδρικής λακτόζης.  
Κάθε δισκίο των 5 mg περιέχει 123,07 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η υδροχλωρική τεραζοσίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.

Η υδροχλωρική τεραζοσίνη επίσης χρησιμοποιείται ως βοηθητική θεραπεία, για βραχυχρόνια περίοδο, μερικών λειτουργικών συμπτωμάτων διαταραχών της σύρτησης που οφείλονται σε καλοήγη υπερτροφία του προστάτου, όταν η εγχείρηση πρέπει για διάφορους λόγους να καθυστερήσει.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση της υδροχλωρικής τεραζοσίνης πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως της απόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία. Ως γενικοί κανόνες ισχύουν τα εξής:

##### Δόση έναρξης θεραπείας

Για την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται για όλους τους ασθενείς εφ' άπαξ χορήγηση 1 mg κατά την κατάκλιση. Η δόση αυτή δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Το δοσολογικό σχήμα έναρξης της θεραπείας πρέπει να τηρείται αυστηρώς για την αποφυγή σοβαρών υποτασικών επεισοδίων.

## Δοσολογία για τη συνέχιση της θεραπείας

### Υπέρταση

Η δόση αυξάνεται προοδευτικώς μέχρι να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Οι συνιστώμενες δόσεις κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 1 και 5 mg εφάπαξ ημερησίως. Μερικοί όμως ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από δόσεις μέχρι και 20 mg. Δόσεις πάνω από 20 mg δε φαίνεται να προσθέτουν στην αντιυπερτασική δράση, ενώ δόσεις πάνω από 40 mg δεν έχουν μελετηθεί. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να προσδιορίζεται στο τέλος του 24ώρου πριν από την επόμενη λήψη, για να εκτιμηθεί ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης σ' όλο αυτό το διάστημα. Μπορεί να είναι επίσης χρήσιμη η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης 2 έως 3 ώρες μετά τη λήψη για να διαπιστωθεί εάν η μέγιστη απάντηση είναι παρόμοια με την ελάχιστη και για να αιτιολογηθούν συμπτώματα όπως ζάλη ή αίσθημα παλμών που μπορεί να έχουν προκληθεί από υπερβολική υποτασική ανταπόκριση. Αν η ανταπόκριση είναι σημαντικώς μειωμένη 24 ώρες μετά τη λήψη, τότε μπορεί είτε η δόση να αυξηθεί είτε να χορηγηθούν δύο δόσεις την ημέρα. Αν η υδροχλωρική τεραζοσίνη διακοπεί για διάστημα μερικών ημερών ή και περισσότερο, η επαναχορήγησή της πρέπει να γίνεται σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα έναρξης θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες όλες οι δόσεις δίνονταν το πρωί, εκτός από την αρχική.

### Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη

Η δόση αυξάνεται αργά μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα στους ασθενείς με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη. Οι συνιστώμενες δόσεις κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 5 και 10 mg εφάπαξ ημερησίως. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να δείχνουν επιπρόσθετη βελτίωση των συμπτωμάτων με δόσεις μεγαλύτερες των 10 mg ημερησίως. Η καταμέτρηση της ροής των ούρων περίπου 24 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη δείχνει ότι στους ασθενείς με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη το αποτέλεσμα κατά την εφάπαξ χορήγηση διατηρείται σε όλο το 24ωρο. Η βελτίωση των συμπτωμάτων έχει διαπιστωθεί μετά παρέλευση δύο εβδομάδων από την έναρξη θεραπείας με υδροχλωρική τεραζοσίνη.

Βελτίωση στη ροή των ούρων μπορεί να παρατηρηθεί λίγο αργότερα. Αν η χορήγηση υδροχλωρικής τεραζοσίνης διακοπεί για διάστημα μερικών ημερών ή περισσότερο, η επαναχορήγησή της πρέπει να γίνεται σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα έναρξης της θεραπείας.

### Χρήση σε νεφρική ανεπάρκεια

Φαρμακολογικές μελέτες υποδεικνύουν πως δε χρειάζεται μεταβολή στη συνιστώμενη δοσολογία για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

### Χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η δόση της τεραζοσίνης θα πρέπει να τιλοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, καθώς η τεραζοσίνη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ και απεκκρίνεται κυρίως μέσω των χοληφόρων. Καθώς δεν είναι διαθέσιμη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η χρήση της τεραζοσίνης δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

### Ορθοστατική υπόταση

Υπάρχουν αναφορές ορθοστατικής υπότασης σε ασθενείς που λάμβαναν τεραζοσίνη για τη συμπτωματική θεραπεία απόφραξης των ουροφόρων οδών που προκαλείται από καλοήθη υπερτροφία του προστάτη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η επίπτωση των περιστατικών ορθοστατικής υπότασης ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (5,6%) από ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (2,6%).

### Χρήση με θειαζιδικά διουρητικά και άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες

Με την προσθήκη ενός θειαζιδικού διουρητικού ή άλλου αντιυπερτασικού παράγοντα στο δοσολογικό σχήμα ενός ασθενούς, η δόση του Hytrin θα πρέπει να μειώνεται και να επανατιλοδοτείται εφόσον χρειάζεται. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Hytrin χορηγείται με θειαζίδες ή άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, καθώς ενδέχεται να εκδηλωθεί υπόταση.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Το Hytrin προορίζεται για από του στόματος χρήση.

#### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γνωστή υπερευαισθησία σε άλλους άλφα-αδρενεργικούς ανταγωνιστές.

Ασθενείς με ιστορικό συγκοπής κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την ούρηση.

Ασθενείς με στεφανιαία νόσο, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Προειδοποιήσεις

Λιποθυμικά επεισόδια και "φαινόμενο πρώτης δόσης"

Η υδροχλωρική τεραζοσίνη, όπως και άλλοι άλφα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να προκαλέσει σημαντική υπόταση, ιδίως ορθοστατική υπόταση και λιποθυμικά επεισόδια μετά την πρώτη ή τις πρώτες δόσεις. Τα ίδια φαινόμενα πρέπει να αναμένονται και κατά την επαναχορήγησή της μετά από διακοπή μερικών ημερών. Λιποθυμικά επεισόδια έχουν σημειωθεί και με άλλους άλφα-αδρενεργικούς αποκλειστές κατά τη γρήγορη αύξηση της δοσολογίας ή την εισαγωγή άλλου αντιυπερτασικού φαρμάκου στη θεραπεία. Πιστεύεται ότι τα λιποθυμικά επεισόδια οφείλονται σε υπερβολική υποτασική δράση κατά την ορθοστασία παρ' όλο που μερικές φορές είχε προηγηθεί επεισόδιο υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας με 120-160 παλμούς ανά λεπτό πριν από το λιποθυμικό επεισόδιο. Για να μειώνεται το ενδεχόμενο λιποθυμίας ή υπερβολικής υπότασης, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται πάντοτε με δόση υδροχλωρικής τεραζοσίνης 1 mg πριν από την κατάκλιση. Τα δισκία των 2, 5 mg δε συνιστώνται για την έναρξη της θεραπείας. Η δοσολογία πρέπει να αυξάνεται προοδευτικά, σύμφωνα με τις συστάσεις που περιέχονται στην παράγραφο ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ. Τυχόν προσθήκη άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων θα πρέπει να διενεργείται με προσοχή. Σε κλινικές δοκιμές πολλαπλών δόσεων σε άνω των 2.000 υπερτασικών ατόμων, αναφέρθηκαν λιποθυμικά επεισόδια σε περίπου 1% των ασθενών. Αυτά τα επεισόδια δεν ήταν σε καμιά περίπτωση βαρεία ή παρατεταμένα, ούτε και συσχετιζόνταν πάντα με τις αρχικές δόσεις. Στις κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, η επίπτωση των λιποθυμικών επεισοδίων ήταν 0,7%. Σε περιπτώσεις λιποθυμικών επεισοδίων, ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση και εφόσον χρειάζεται, του παρέχεται υποστηρικτική αντιμετώπιση. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ορθοστατική υποτασική επίδραση των δισκίων υδροχλωρικής τεραζοσίνης είναι μεγαλύτερη, ακόμη και σε χρόνια χρήση, λίγο μετά τη χορήγηση της δόσης. Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει λιποθυμικά φαινόμενα κατά την ούρηση, δεν πρέπει να λαμβάνουν άλφα-ανταγωνιστές.

Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, καθώς μεταβολίζεται στο συκώτι.

Επιπλέον συνιστάται προσοχή όταν η τεραζοσίνη χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάζουν τον ηπατικό μεταβολισμό.

Σε περίπτωση διακοπής της χορήγησης για περισσότερο από μερικές ημέρες, θα πρέπει να γίνει επανεκκίνηση της θεραπείας χρησιμοποιώντας το αρχικό δοσολογικό σχήμα.

##### Προφυλάξεις

Ορθοστατική υπόταση

Ενώ το λιποθυμικό επεισόδιο είναι η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της υδροχλωρικής τεραζοσίνης, που σχετίζεται με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την ορθία θέση (ΒΛ. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ) πιο συχνά παρατηρούνται συμπτώματα όπως ζάλη, ελαφρύς πονοκέφαλος και αίσθημα παλμών. Ασθενείς με δραστηριότητες, κατά την άσκηση των οποίων μπορεί να προκύψουν προβλήματα από τέτοιο ενδεχόμενο, πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή.

#### Ενημέρωση των ασθενών

Κατά την έναρξη της θεραπείας, υπάρχει το ενδεχόμενο εμφάνισης συγκοπτικών κρίσεων και λιποθυμικών συμπτωμάτων κατά την ορθοστασία. Παρόμοια επεισόδια έχουν επίσης αναφερθεί κατά την αύξηση της δόσης ή την επαναχορήγηση μετά από διακοπή. Κατά συνέπεια οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή καταστάσεις και δραστηριότητες που εγκυμονούν κινδύνους σε περίπτωση λιποθυμικού επεισοδίου και ιδιαίτερος κατά τη διάρκεια των 12 ωρών μετά την πρώτη δόση. Γι' αυτό και συνιστάται η λήψη του φαρμάκου να γίνεται το βράδυ πριν από την κατάκλιση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να αποφεύγουν τις απότομες αλλαγές από ύπτια/καθιστή θέση σε όρθια θέση και, εάν προκύψουν υποτασικά επεισόδια, ότι υποχωρούν με την απλή κατάκλιση. Εάν τα συμπτώματα όπως ζάλη, ελαφρύς πονοκέφαλος, αίσθημα παλμών επιμένουν τότε θα πρέπει να αναφερθούν στον θεράποντα ιατρό, ώστε να γίνει ρύθμιση της δόσης.

Επίσης οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για νωθρότητα ή υπνηλία που είναι πιθανό να εμφανιστούν με την υδροχλωρική τεραζοσίνη, οπότε απαιτείται προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

Έχει αναφερθεί υπόταση όταν η υδροχλωρική τεραζοσίνη συγχρηγήθηκε με αναστολείς της 5-φωσφοδιεστεράσης. Συγκεκριμένα δε συνιστάται η συγχρηγήση υδροχλωρικής τεραζοσίνης με τανταλαφίλη, ενώ απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται ταυτόχρονα με σιλντεναφίλη ή βαρντεναφίλη (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις).

Κατά τη διάρκεια επέμβασης καταρράκτη, έχει παρατηρηθεί το "διεγχειρητικό σύνδρομο της υποτονικής ίριδας" (σύνδρομο IFIS, μια παραλλαγή του συνδρόμου της μικρής κόρης) σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ή έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία που περιλαμβάνει ταμσουλοζίνη. Καθώς μεμονωμένες αναφορές έχουν ληφθεί και για άλλους α-1 αποκλειστές, η πιθανότητα να σχετίζεται με όλη την κατηγορία των α-1 αποκλειστών (class effect) δεν μπορεί να αποκλειστεί. Καθώς το σύνδρομο IFIS μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες επιπλοκές στη διαδικασία κατά τη διάρκεια επέμβασης καταρράκτη, η τρέχουσα ή κατά το παρελθόν χρήση α-1 αποκλειστών θα πρέπει να γνωστοποιηθεί στον οφθαλμίατρο-χειρουργό πριν από την επέμβαση.

#### Βιολογικές παράμετροι

Παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες μελέτες μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στον αιματοκρίτη, στην αιμοσφαιρίνη, στα λευκοκύτταρα, στις ολικές πρωτεΐνες και στη λευκοματίνη. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ μιας ενδεχόμενης αιμοαραιώσης. Η θεραπεία διάρκειας μέχρι και 24 μηνών με υδροχλωρική τεραζοσίνη δεν επηρέασε σημαντικά τα επίπεδα του PSA (Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου).

Τα δισκία Hytrin περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη λακτόζη, με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή με σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει ακόμα ανεπαρκής εμπειρία από τη χρήση της τεραζοσίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

#### Υπέρταση

Η υδροχλωρική τεραζοσίνη έχει χορηγηθεί σε ασθενείς με διάφορα άλλα φάρμακα. Ενώ δεν έχουν γίνει τυπικές μελέτες αλληλεπίδρασης, δεν έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις κατά τη χορήγησή της. Η υδροχλωρική τεραζοσίνη έχει χορηγηθεί σε τουλάχιστον 50 ασθενείς που έπαιρναν παράλληλα τα εξής φάρμακα ή ομάδες φαρμάκων:

- 1) Αναλγητικά/αντιφλεγμονώδη (π.χ. ακεταμινοφαίνη, ασπιρίνη, κωδεΐνη, ιβουπροφαίνη, ινδομεθακίνη)
- 2) Αντιβιοτικά (π.χ. ερυθρομυκίνη, τριμεθοπρίμη και σουλφαμεθοξαζόλη)
- 3) Αντιχολινεργικά/συμπαθητικομιμητικά (π.χ. υδροχλωρική φαινυλεφρίνη, υδροχλωρική φαινυλοπροπανολαμίνη, υδροχλωρική ψευδοεφεδρίνη)
- 4) Φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας (π.χ. αλλοπουρινόλη)
- 5) Αντιϊσταμινικά (π.χ. χλωροφαινιραμίνη)
- 6) Καρδιαγγειακά (π.χ. ατενολόλη, υδροχλωροθειαζίδη, μεθυλκλοθειαζίδη, προπρανολόλη)
- 7) Κορτικοστεροειδή
- 8) Γαστρεντερολογικά (π.χ. αντιόξινα)
- 9) Υπογλυκαιμικά
- 10) Καταπραυντικά και ηρεμιστικά (π.χ. διαζεπάμη).

Προσοχή χρειάζεται όταν η υδροχλωρική τεραζοσίνη χορηγείται παράλληλα με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα (όπως ανταγωνιστές ασβεστίου) ώστε να αποφεύγεται ενδεχόμενη υπερβολική υπόταση. Όταν προστίθεται ένα διουρητικό ή άλλο αντιυπερτασικό, μπορεί να είναι αναγκαία η ελάττωση και η αναπροσαρμογή του δοσολογικού σχήματος.

#### Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη

Σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση παράλληλης θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAID), θεοφυλλίνη, αντιστηθαγικά, υπογλυκαιμικά από το στόμα, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (MEA) ή διουρητικά, συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα στοιχεία του γενικού πληθυσμού των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας εκτός των αναστολέων MEA και των διουρητικών. Στη μικρή αυτή υποομάδα ασθενών σε διπλά-τυφλές μελέτες ελεγχόμενες με placebo το ποσοστό που ανέφερε ζάλη ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με ζάλη, φαίνεται ότι ήταν μεγαλύτερο παρά στον συνολικό πληθυσμό των ασθενών υπό υδροχλωρική τεραζοσίνη.

#### PDE-5 αναστολείς

Έχει αναφερθεί υπόταση όταν η υδροχλωρική τεραζοσίνη συγχωρηγήθηκε με αναστολείς της 5-φωσφοδιεστεράσης (PDE-5).

Η συγχωρήγηση σιλντεναφίλης ή βαρντεναφίλης πρέπει να αρχίζει μετά τη σταθεροποίηση των ασθενών στη θεραπεία με υδροχλωρική τεραζοσίνη. Επιπλέον πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση της σιλντεναφίλης πριν την πάροδο 4 ωρών και της βαρντεναφίλης πριν την πάροδο 6 ωρών από τη χορήγηση της υδροχλωρικής τεραζοσίνης. Η συγχωρήγηση υδροχλωρικής τεραζοσίνης με τανταλαφίλη δε συνιστάται.

## 4.6 Κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Η χορήγηση της υδροχλωρικής τεραζοσίνης δεν προκάλεσε τερατογόνο δράση σε επίμυς και κονίκλους, με χορήγηση από το στόμα δόσεων μεγαλύτερων εκείνων των μέγιστων θεραπευτικών δόσεων για τον άνθρωπο κατά 1.330 και 165 φορές αντιστοίχως. Εμβρυϊκές απορροφήσεις παρατηρήθηκαν στους επίμυς που έλαβαν 480 mg/kg/ημέρα δηλαδή δόση κατά 1.330 φορές μεγαλύτερη από τη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο. Στους απογόνους κονίκλων που έλαβαν δόσεις μέχρι και 165 φορές πάνω από τη μέγιστη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο, παρατηρήθηκε αύξηση των απορροφήσεων των εμβρύων, μείωση του σωματικού βάρους και αυξημένες περιπτώσεις υπεραρίθμων πλευρών. Τα ευρήματα αυτά θεωρούνται ότι είναι αποτέλεσμα τοξικότητας στη μητέρα. Δεν υπάρχουν βάσιμες και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους και έτσι η ασφάλεια της υδροχλωρικής τεραζοσίνης κατά την κύηση δεν έχει διευκρινισθεί. Η χορήγηση της υδροχλωρικής τεραζοσίνης δε συνιστάται κατά την κύηση εκτός αν τα αναμενόμενα οφέλη δικαιολογούν τον δυνητικό κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο.

### Μη τερατογόνος δράση

Σε μία μελέτη περιγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης που έγινε σε αρουραίους, στους απογόνους των αρουραίων που έλαβαν 120 mg/kg/ημέρα (δόση κατά 300 φορές μεγαλύτερη από τη

μέγιστη θεραπευτική στον άνθρωπο) παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση θανάτων στις τρεις εβδομάδες μετά τη γέννησή τους, συγκριτικά με την ομάδα αναφοράς.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η υδροχλωρική τεραζοσίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή όμως πολλά φάρμακα απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα, επιβάλλεται προσοχή όταν η υδροχλωρική τεραζοσίνη χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

#### 4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Τα δισκία τεραζοσίνης έχουν σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ζάλη, εξασθένηση ή υπνηλία ενδέχεται να συμβούν μετά την αρχική δόση ή την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς πρέπει να ειδοποιούνται να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων τις πρώτες 12 ώρες μετά την πρώτη δόση ή όταν η δόση αυξάνεται.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες άγνωστης προέλευσης, οι οποίες ήταν αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αγγειοοίδημα. Η συχνότητα αυτών των δύο ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μη γνωστή.

Επίσης έχουν αναφερθεί επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά γενικά όχι διαφορετικές από συμπτώματα τα οποία έχουν παρατηρηθεί κατά την απουσία έκθεσης σε υδροχλωρική τεραζοσίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται σύμφωνα με τις κατηγορίες/οργανικά συστήματα κατά MedDRA και κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης, με πρώτη τη συχνότερη, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (>1/10), συχνές ( $\geq 1/100$  έως <1/10), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως <1/100), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την τεραζοσίνη από πολλαπλές πηγές, συμπεριλαμβανομένων κλινικών δοκιμών και αυθόρμητων αναφορών:

Κατηγορίες/Οργανικά συστήματα κατά MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μη γνωστές	Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Αναφυλακτοειδής αντίδραση, αντιδράσεις υπερευαισθησίας του δέρματος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές	Ουρική αρθρίτιδα
	Μη γνωστές	Κατακράτηση Νατρίου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Μη γνωστές	Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Άγχος, αϋπνία
	Μη γνωστές	Ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, ίλιγγος
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα,
	Μη γνωστές	Θαμπή όραση, αμβλυωπία
Διαταραχές ωτός και λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Αρρυθμία, αγγειοδιαστολή
	Μη γνωστές	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, κολλική μαρμαρυγή
Αγγειακές διαταραχές	Μη γνωστές	Ορθοστατική υπόταση, συγκοπή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	Βρογχίτιδα, συμπτώματα κρυολογήματος, επίσταξη, συμπτώματα γρίπης, επίμονος βήχας, φαρυγγίτιδα

	Μη γνωστές	Ρινική συμφόρηση, ρινίτιδα, δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Ξηροστομία, δυσπεψία, μετεωρισμός, έμετος
	Μη γνωστές	Ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εφίδρωση
	Μη γνωστές	Κνησμός, εξάνθημα, αγγειοοίδημα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Συχνουρία
	Μη γνωστές	Ουρολοίμωξη και ακράτεια ούρων (με αναφορές κυρίως σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μη γνωστές	Γενετήσια ορμή μειωμένη, στυτική δυσλειτουργία, πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος και δυσφορία, οίδημα προσώπου, πυρετός, κοιλιακό άλγος, άλγος ώμου
	Μη γνωστές	Εξασθένιση, οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Μη γνωστές	Σωματικό βάρος αυξημένο Μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένη αιμογλομίνη, μειωμένος αριθμός λευκών κυττάρων, μειωμένη συνολική πρωτεΐνη και μειωμένη αλβουμίνη αίματος (υποδηλωτικό αιμοδιάλυσης) Θεραπεία με τεραζοσίνη για πάνω από 24 μήνες δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα του ειδικού προστάτικού αντιγόνου (PSA)

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία, αλλά που δε σχετίζονται σαφώς με τη χρήση της τεραζοσίνης, περιλαμβάνουν τις ακόλουθες: οίδημα προσώπου, αγγειοδιαστολή, αρρυθμία, ξηροστομία, μετεωρισμό, αρθραλγία, αρθρίτιδα, αυξημένο βήχα, συχνουρία (αυξημένη ούρηση).

#### 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: +30 213 2040380/337, Φαξ: +30 210 6549585, Website: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### **Συμπτώματα**

Αν η υπέρβαση δόσης της υδροχλωρικής τεραζοσίνης οδηγήσει σε υπόταση, η πρώτη φροντίδα είναι η υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος. Η αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης και η ομαλοποίηση της καρδιακής συχνότητας μπορούν να επιτευχθούν με την παραμονή του ασθενούς σε ύπτια θέση. Αν το μέτρο αυτό αποδειχθεί ανεπαρκές, η κατάσταση αντιμετωπίζεται κατά πρώτο λόγο με υποκατάστατα πλάσματος. Στην ανάγκη μπορούν να χρησιμοποιηθούν αγγειοσυσπαστικά φάρμακα με σύγχρονη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και υποστήριξη της αν χρειασθεί.

### **Διαχείριση**

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία δείχνουν ότι η υδροχλωρική τεραζοσίνη δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες. Συνεπώς η αιμοκάθαρση μπορεί να μην είναι χρήσιμη.

## **5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές των α-αδρενεργικών υποδοχέων, κωδικός ATC: G04CA03

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στα πειραματόζωα, η υδροχλωρική τεραζοσίνη προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης, ελαττώνοντας τις ολικές περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Η αγγειοδιασταλτική υποτασική αυτή δράση ασκείται κυρίως μέσω αποκλεισμού των α1-αδρενεργικών υποδοχέων.

Η υδροχλωρική τεραζοσίνη μειώνει την αρτηριακή πίεση προοδευτικώς, 15 λεπτά μετά την από στόματος λήψη της.

Στον άνθρωπο, η συστολική και διαστολική πίεση μειώνονται τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση. Η επίδραση του φαρμάκου είναι εντονότερη στη διαστολική πίεση. Οι μεταβολές αυτές δε συνοδεύονται συνήθως από αντανακλαστική ταχυκαρδία. Η επίδραση της υδροχλωρικής τεραζοσίνης στην αρτηριακή πίεση όταν επιτυγχάνονται οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (κατά τις πρώτες ώρες μετά τη λήψη) συσχετίζεται περισσότερο με τη θέση (είναι μεγαλύτερη σε όρθια θέση) παρά από το αποτέλεσμα της υδροχλωρικής τεραζοσίνης στις 24 ώρες. Επίσης στην όρθια θέση εμφανίζεται αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 6-10 παλμούς/λεπτό, κατά τις πρώτες ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου.

Επίσης μελέτες δείχνουν ότι ο αποκλεισμός των άλφα-1-αδρενεργικών υποδοχέων βελτιώνει την ουροδυναμική σε ασθενείς με χρόνια απόφραξη της ουροδόχου κύστης, όπως στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.

Τα συμπτώματα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη οφείλονται κυρίως στη διόγκωση του προστάτη καθώς και στην αύξηση του τόνου των λείων μυών του στομίου της κύστης και του προστάτη που ρυθμίζεται από τους άλφα-1-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Στις in vitro δοκιμές, η υδροχλωρική τεραζοσίνη έδειξε ότι ανταγωνίζεται τη συσταλτικότητα του ανθρώπινου προστατικού ιστού που προκαλείται από τη φαινυλεφρίνη. Οι προκαταρκτικές κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η υδροχλωρική τεραζοσίνη βελτιώνει τις ουροδυναμικές παραμέτρους και τη συμπτωματολογία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

Διαπιστώθηκε τάση αύξησης του σωματικού βάρους με την υδροχλωρική τεραζοσίνη. Στις συγκριτικές μελέτες μονοθεραπείας με placebo, οι άνδρες και γυναίκες που ελάμβαναν την υδροχλωρική τεραζοσίνη παρουσίασαν αύξηση του βάρους τους κατά 0,8 και 1,1 kg αντίστοιχα σε σύγκριση με μια απώλεια των 0,1 και 0,6 κιλών στην ομάδα placebo. Οι διαφορές αυτές υπήρξαν στατιστικά σημαντικές.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που ελάμβαναν υδροχλωρική τεραζοσίνη παρουσίασαν βελτιωμένα λιπιδαιμικά χαρακτηριστικά. Οι ασθενείς που έπαιρναν υδροχλωρική τεραζοσίνη ως μονοθεραπεία, παρουσίασαν μικρή μεν αλλά στατιστικώς σημαντική μείωση σε σύγκριση με placebo της ολικής χοληστερίνης και των λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων LDL και VLDL. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν αύξηση των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας και του δείκτη HDL/LDL χοληστερίνης καθώς και μείωση των τριγλυκεριδίων. Οι μεταβολές αυτές όμως δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές σε σύγκριση με το placebo.

Μακροχρόνια (έξι μήνες ή περισσότερο) χορήγηση της υδροχλωρικής τεραζοσίνης δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές αλλαγές που να αποδίδονται στο φάρμακο για τις ακόλουθες εργαστηριακές μετρήσεις: Γλυκόζη, ουρικό οξύ, κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος (BUN), δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και ηλεκτρολύτες.



Η ανάλυση εργαστηριακών δεδομένων κατά τη χορήγηση της υδροχλωρικής τεραζοσίνης, συνηγορεί υπέρ μιας πιθανής αιμοαραίωσης βάσει της μειωτικής τάσης που παρουσιάζουν ο αιματοκρίτης, η αιμοσφαιρίνη, τα λευκά αιμοσφαίρια, οι ολικές πρωτεΐνες και το λεύκωμα. Μειώσεις στον αιματοκρίτη και στις ολικές πρωτεΐνες έχουν παρατηρηθεί με τους  $\alpha$ -ανταγωνιστές και έχουν αποδοθεί σε αιμοαραίωση.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση:

Η τεραζοσίνη απορροφάται καλά (80-100%). Η τεραζοσίνη παρουσιάζει μικρό φαινόμενο πρώτης διόδου και σχεδόν όλη η δόση της τεραζοσίνης είναι συστηματικά διαθέσιμη.

Η τροφή έχει ελάχιστη ή καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωρικής τεραζοσίνης όταν χορηγείται ως κάψουλα. Η υδροχλωρική τεραζοσίνη δεν παρουσιάζει σημαντικό μεταβολισμό πρώτης διόδου και ανευρίσκεται στην κυκλοφορία κυρίως υπό μορφή μητρικής ουσίας.

### Κατανομή

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μία ώρα μετά τη λήψη και στη συνέχεια ελαττώνονται με χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες. Το φάρμακο συνδέεται σε ποσοστό 90-94% με τις πρωτεΐνες πλάσματος και η δέσμευση αυτή παραμένει σταθερή σ' όλες τις θεραπευτικές πυκνότητες. Η υδροχλωρική τεραζοσίνη αποβάλλεται από τα ούρα υπό αναλλοίωτη μορφή σε ποσοστό 10% και από τα κόπρανα σε ποσοστό 20%. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και ένας μεταβολίτης αναφέρεται ότι έχει αντιυπερτασικές ιδιότητες.

### Βιομετασχηματισμός:

Οι κύριοι μεταβολίτες της τεραζοσίνης παράγονται από απομεθυλίωση και σύζευξη.

### Αποβολή:

Περίπου 10% και 20% της από στόματος χορηγηθείσας τεραζοσίνης εκκρίνεται ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα.

### Γραμμικότητα / μη-γραμμικότητα:

Μετά τη δοσολογία της από στόματος τεραζοσίνης, οι AUC και C<sub>max</sub> αυξάνονται γραμμικά με τη δόση πάνω από το συνιστώμενο εύρος δόσης (2-10 mg).

Η φαρμακοκινητική της υδροχλωρικής τεραζοσίνης δε φαίνεται να επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία, συνεπώς δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση, διαταραχή της γονιμότητας

Η υδροχλωρική τεραζοσίνη δεν έδειξε μεταλλαξιγόνο δυναμικό κατά τις δοκιμασίες *in vivo* και *in vitro*.

Η υδροχλωρική τεραζοσίνη χορηγήθηκε σε επίμυς με την τροφή στις δόσεις των 8, 40 και 250 mg/kg/ημέρα για δύο έτη. Στη δόση των 250 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε στους αρσενικούς επίμυς στατιστικώς σημαντική αύξηση καλοήθων όγκων στη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων. Η δόση αυτή είναι κατά 695 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο (20 mg/55 kg/ημέρα). Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε στις θηλυκές επίμυς. Η υδροχλωρική τεραζοσίνη δεν είχε ογκογόνο δράση στους επίμυς στη μέγιστη δόση των 32 mg/kg/ημέρα χορηγούμενο για 2 χρόνια με την τροφή.

Επειδή δε διαπιστώθηκε μεταλλαξιγόνος δράση σε σειρά δοκιμασιών ούτε ογκογόνος δράση σε οποιοδήποτε κύτταρο κατά την καρκινογόνο αξιολόγηση στους μύες ούτε και αύξηση της ολικής

συχνότητας όγκων σε άλλα είδη ζώων ούτε και υπερπλαστικές διεργασίες στα επινεφρίδια θηλυκών επίμυων, θεωρείται ότι πρόκειται για φαινόμενο που προσβάλλει ειδικά τους αρσενικούς επίμυς. Εξάλλου ένας μεγάλος αριθμός φαρμακευτικών χημικών ουσιών που ενοχοποιούνται για αυξημένη επίπτωση καλοήθων όγκων στον μυελό των επινεφριδίων αρσενικών επίμυων δεν παρουσιάζουν καρκινογόνος δράση στον άνθρωπο.

Μελέτη γονιμότητας και αναπαραγωγής πραγματοποιήθηκε σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυς οι οποίοι έλαβαν δόσεις των 8, 30 και 120 mg/kg/ημέρα από το στόμα. Από τους 20 αρσενικούς επίμυς που ελάμβαναν 30 mg/kg/ημέρα και τους 19 που ελάμβαναν 120 mg/kg/ημέρα οι 4 και 5 αντίστοιχα δεν μπόρεσαν να γονιμοποιήσουν. Το βάρος και η μορφολογία των όρχεων δεν επηρεάστηκαν από τη θεραπεία. Τα κοιλικά επιχρίσματα εμπεριείχαν λιγότερα σπερματοζωάρια στις ομάδες που ελάμβαναν τις δόσεις των 30 και 120 mg/kg/ημέρα συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου ενώ ο αριθμός των κηύσεων συσχετίστηκε σημαντικά με τον αριθμό των σπερματοζωαρίων.

Η ατροφία των όρχεων που παρατηρήθηκε κατά τρόπο στατιστικώς σημαντικό στους επίμυς που έλαβαν δόσεις των 40 και 250 mg/kg/ημέρα για ένα ή δύο χρόνια δε διαπιστώθηκε στις ομάδες που έλαβαν 8 mg/kg/ημέρα (δόση κατά 20 φορές πιο μεγάλη από τη θεραπευτική). Σε σκύλους που εκτέθηκαν για τρεις μήνες σε δόσεις των 300 mg/kg/ημέρα (δόση κατά 800 φορές μεγαλύτερη από τη θεραπευτική) παρατηρήθηκε ατροφία των όρχεων ενώ το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε στις ομάδες που έλαβαν 20 mg/kg/ημέρα για 12 μήνες. Η επίδραση αυτή έχει διαπιστωθεί επίσης με την πραζοσίνη.

## **6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Hytrin 2 mg δισκίο

Λακτόζη μονοϋδρική, Άμυλο αραβοσίτου, Άμυλο προζελατινοποιημένο, Τάλκης, Μαγνήσιο στεατικό, Κίτρινο κινολίνης, Ύδωρ κεκαθαυμένο

Hytrin 5 mg δισκίο

Λακτόζη μονοϋδρική, Άμυλο αραβοσίτου, Άμυλο προζελατινοποιημένο, Τάλκης, Μαγνήσιο στεατικό, Σιδήρου οξείδιο καστανό, Ύδωρ κεκαθαυμένο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν αναφέρονται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Hytrin 2 mg δισκίο  
36 μήνες

Hytrin 5 mg δισκίο  
36 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Blister PVC/PVDC/Aluminium foil.

Hytrin 2 mg δισκίο  
14 δισκία κίτρινου χρώματος

Hytrin 5 mg δισκίο  
14 δισκία ροζ χρώματος

**6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:**

Βλέπε κεφάλαιο δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Amdipharm Limited  
Temple Chambers  
3 Burlington Road  
Dublin 4  
Ιρλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

17-3-1989/22-4-2010

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**