

LIEČBA BENÍGNEJ PROSTATICKEJ HYPERPLÁZIE

Klinická charakteristika novej
formy doxazosínu:
doxazosín – GITS

PFIZER H.C.P.



Klinická charakteristika novej formy doxazosínu v liečbe BPH:

doxazosín – GITS

CARDURA XL



Chemická štruktúra doxazosínu



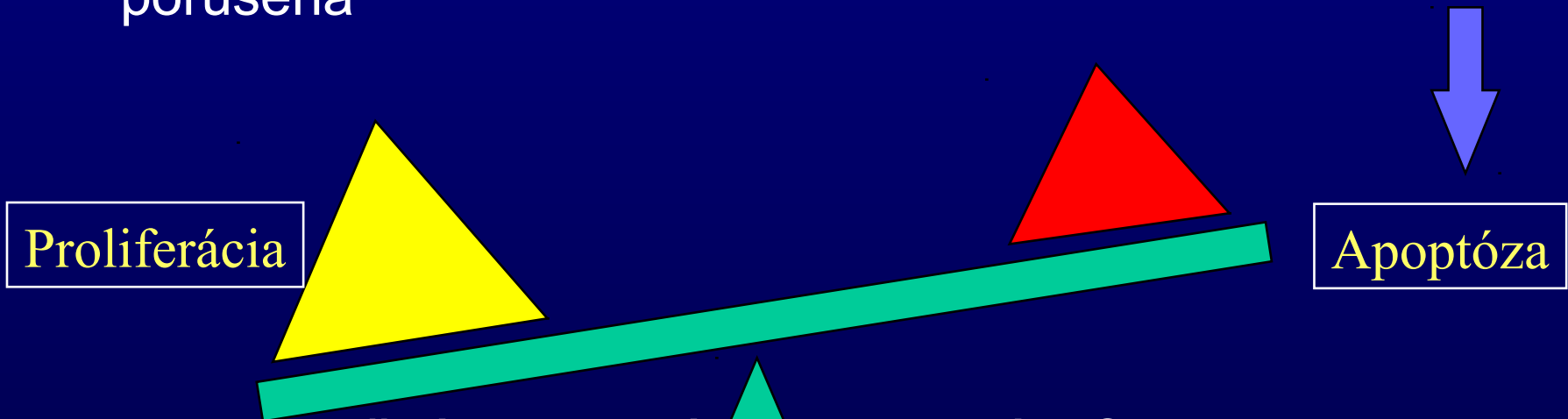
Mechanizmus účinku doxazosínu v liečbe BPH

BPH


- Blokáda α_1 -adrenoreceptorov v prostate a dolných močových cestách
 - ⇒ pokles tonusu hladkého svalstva
 - ⇒ zlepšenie porúch vyprázdňovania močového mechúra (BOO - bladder outlet obstruction)
- Indukcia apoptózy (programovanej smrti bunky)

Proliferácia vs. apoptóza

- za normálnych okolností sú tieto procesy v rovnováhe a nedochádza ani k involúcii ani k zväčšeniu orgánu
- pri BPH (ale aj karcinóme prostaty) je táto rovnováha porušená



- ako je možné upraviť túto nerovnováhu?

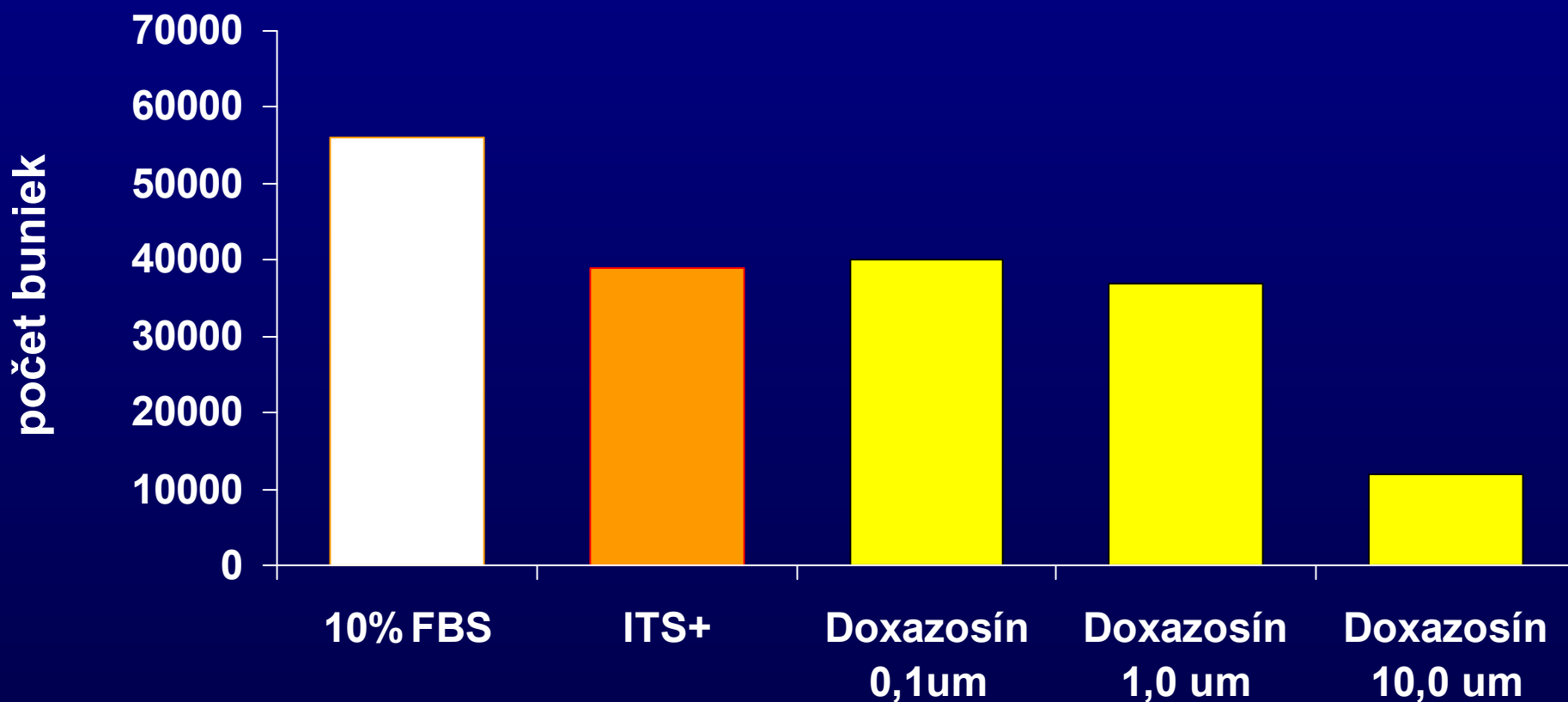


Liečba doxazosínom vedie k **redukci rastu** a **zvýšeniu apoptózy** v tkanivových kultúrach strómy ľudskej prostaty.

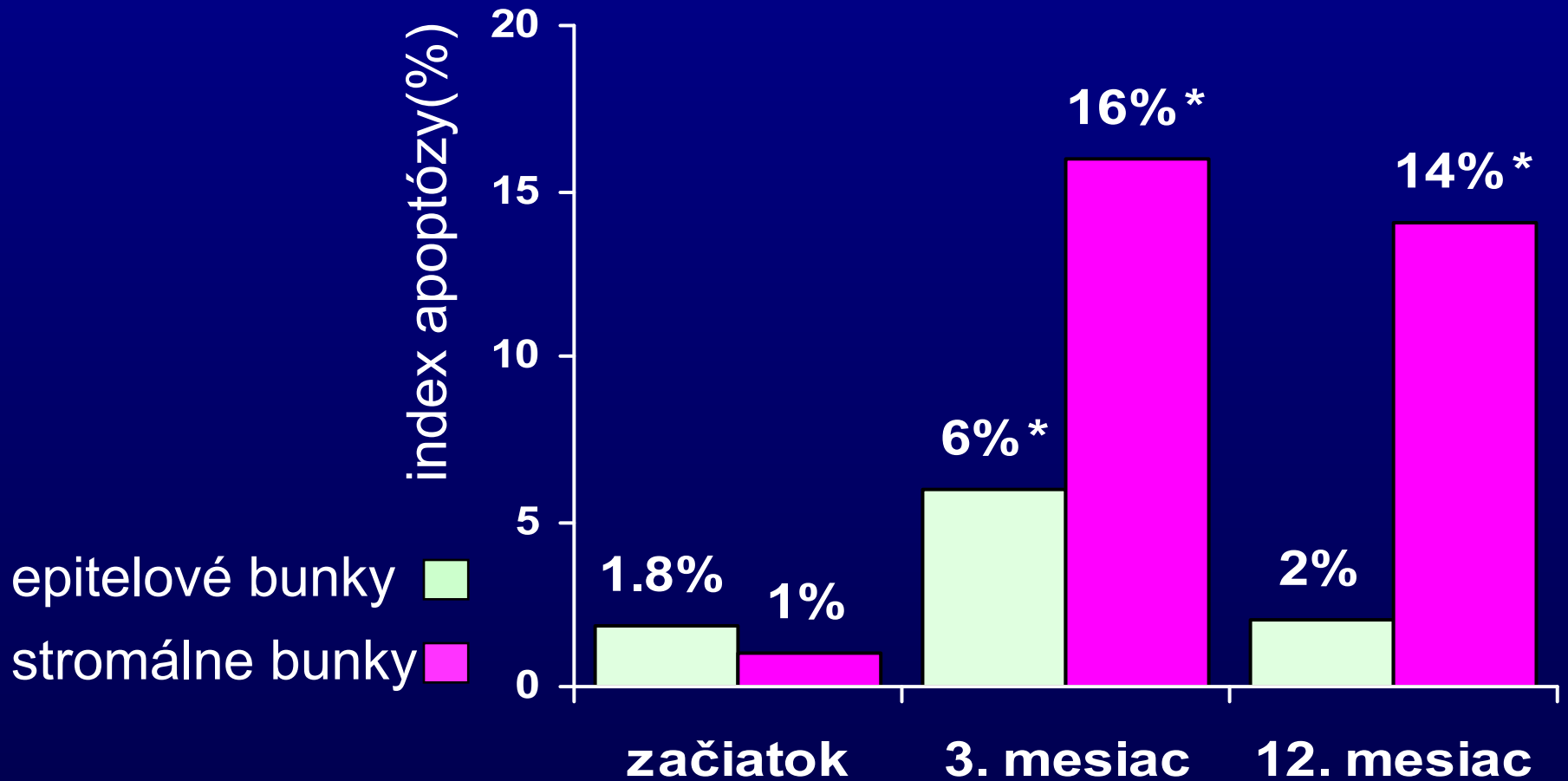
K.Y.Ilio, I.I. Park, Ch. Lee: 95. kongres AUA, Atlanta 2000
**Apoptotic activity of Doxazosin in prostate stroma in vitro
is mediated through an autocrine expression of TGF- β 1.**

Doxazosín redukuje rast stromálnych buniek ľudskej prostaty

vplyv doxazosínu na rast stromálnych buniek ľudskej prostaty:



Signifikantné zvýšenie apoptózy buniek po liečbe doxazosínom



* $p < 0.005$ vs. placebo



4th International Consultation on BPH

Paris 1998 (K.E. Anderson)

alfuzosín, doxazosín, prazosín
tamsulosín, terazosín

**nemajú zvláštnu selektivitu
pre α_1 adrenoreceptorové subtypy
alebo pre prostatu**



Kritérium → **bezpečnosti**
→ **účinnosti**
→ **tolerability**

**Preukázanie účinnosti a tolerability lieku
v porovnávacích štúdiách s placebom alebo
inými α - blokátormi**

Vplyv na TK

Všetky α -blokátory znižujú TK

Záleží na dávke a forme lieku

Retardované formy

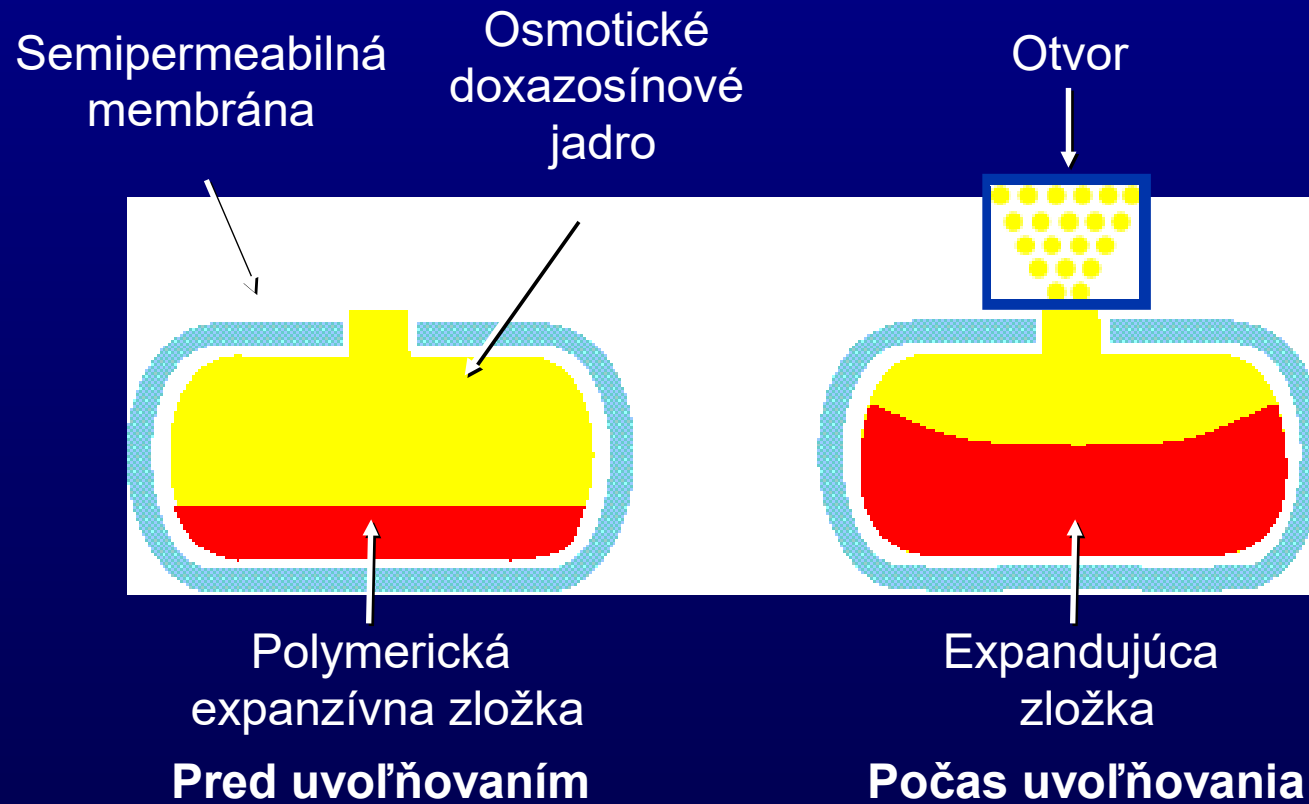
- nevyžadujú titráciu
- liečba začína plnými terapeutickými dávkami
- majú zlepšenú tolerabilitu liečby, hlavne kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov



GITS - Gastro-Intestinal Therapeutic System

- jeden z najdokonalejších systémov retardácie
- v praxi od roku 1989
- používaný na zlepšenie farmakokinetiky rôznych liekov
- > 10 miliónov pacientov v súčasnosti užíva lieky v systéme GITS

Doxazosín v GITS forme (Gastrointestinal Therapeutic System): “push - pull” osmoticky aktivovaná forma s riadeným uvoľňovaním



Farmakokinetické charakteristiky doxazosínu GITS a klinické benefity („steady state“)

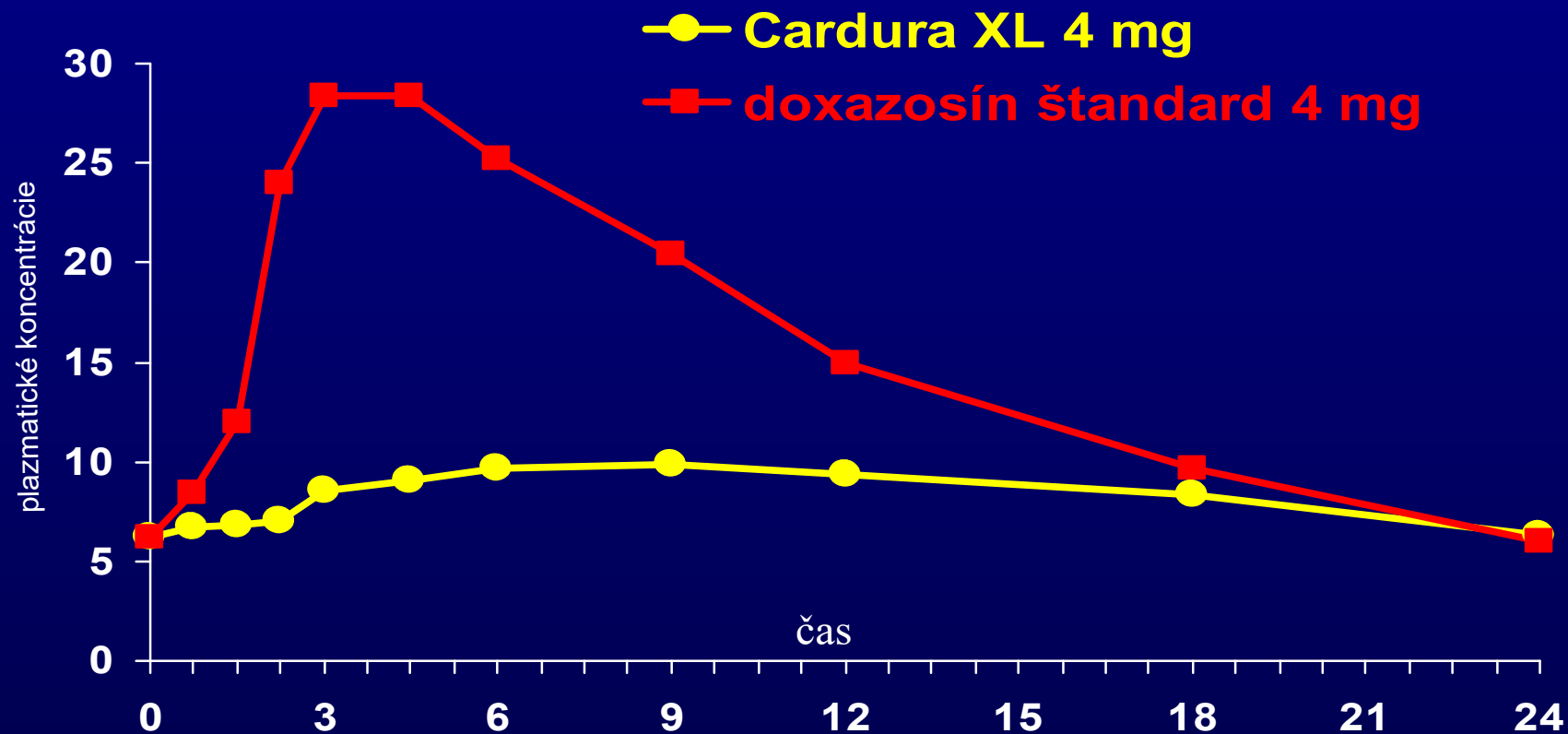
	Doxazosín GITS	Doxazosín štandard	Výhody doxazosínu GITS
T_{max}	4 mg: 8.2 h 8 mg: 9.1 h	4 mg: 3.7 h 8 mg: 3.9 h	Pomalšia absorpcia zvyšuje tolerabilitu
C_{max}	4 mg: 11.3 ng/mL 8 mg: 28.0 ng/mL	1 mg: 8.6 ng/mL* 2 mg: 18.9 ng/mL* 4 mg: 29.3 ng/mL 8 mg: 66.8 ng/mL	Nižšia C_{max} odstraňuje potrebu titrácie a zvyšuje tolerabilitu
C_{min}	4 mg: 6.4 ng/mL 8 mg: 17.8 ng/mL	4 mg: 7.4 ng/mL 8 mg: 19.0 ng/mL	Umožňuje dlhodobú účinnosť úvodnej dávky porovnateľnú s titrovanými dávkami štandardného doxazosínu

C_{max} = maximálna koncentrácia; C_{min} = minimálna koncentrácia; GITS = gastrointestinálny terapeutický systém; T_{max} = čas dosiahnutia maximálnej koncentrácie.

*Data on file. Pfizer Inc, New York, NY, for 1-mg and 2-mg data, derived from other studies. Chung M et al. Br J Clin Pharmacol. 1999;48:678-687.

Prečo Cardura XL nespôsobuje ortostatickú hypotenziu?

Cardura XL (doxazosín GITS) - vyrovnaná plazmatická hladina bez „peakov“



Farmakokinetika Cardury XL 4 mg a neretardovaného doxazosínu 4 mg po 7 dňoch liečby

POŽIADAVKA NA UVEDENIE PREPARÁTU

Efektivita a bezpečnosť musia byť overené v multicentrických štúdiách kontrolovaných placebom a výsledky týchto štúdií musia byť publikované v renomovaných časopisoch.



1. R. Kirby: *Eur. Urol.* 33, 1998

2. Gratzke P.: *J.Urol.* 163, 2000, 968

3. Andersen M: *Br.J. Urol.* 84, 1999

4. V. Vashi: *Eur. Urol.* 33, 1999, 513

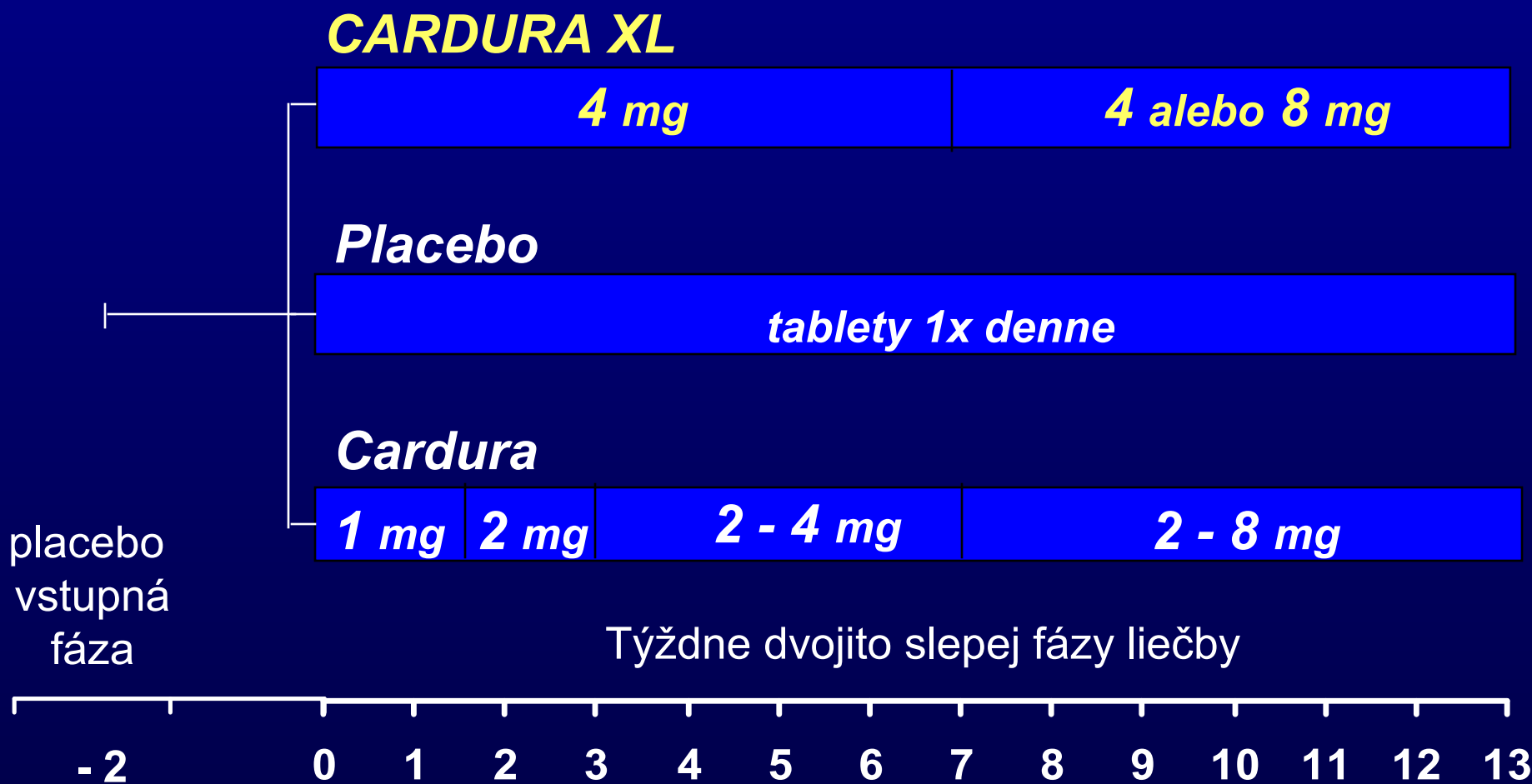
5. M. Chung: *Br.J.Clin.Pharmacol.* 48, 1999, 678-687

Randomizované, dvojito slepé porovnávacie štúdie s doxazosínom GITS, doxazosínom a placebom-metaanalýza

1473 pacientov

- *666 pacientov liečených doxazosínom GITS**
- *651 pacientov liečených doxazosínom**
- *156 pacientov liečených placebom**

Schéma dvoch randomizovaných dvojito slepých štúdií s Cardurou XL

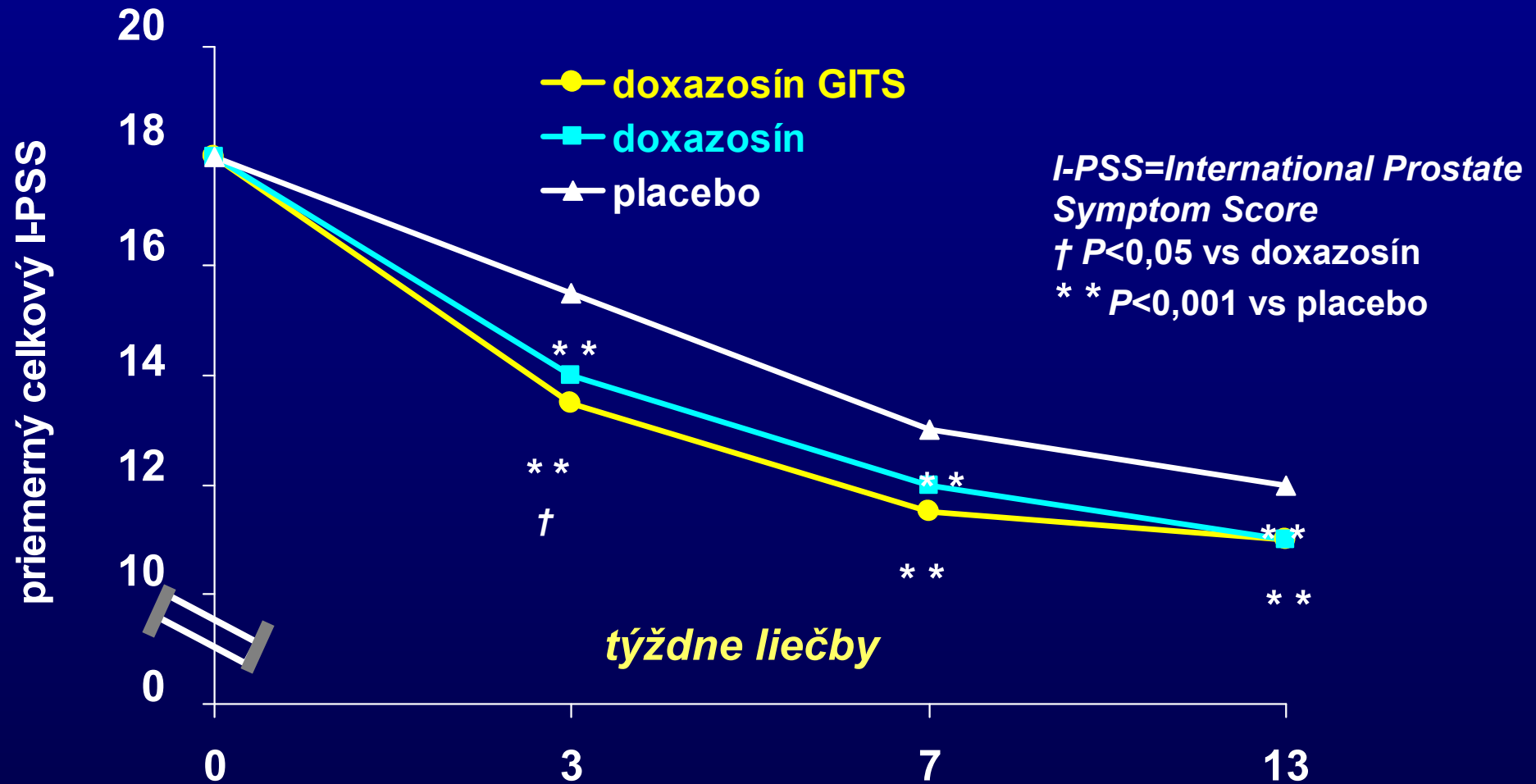


CARDURA XL v porovnaní s CARDUROU v porovnávacích štúdiách preukázala

- rovnakú účinnosť
- rýchlejší nástup účinku ($p < 0,05$)
- signifikantné zlepšenie tolerability ($p < 0,001$)
- nevyvoláva ortostatickú hypotenziu
- výskyt NÚ Cardury XL na úrovni placebo

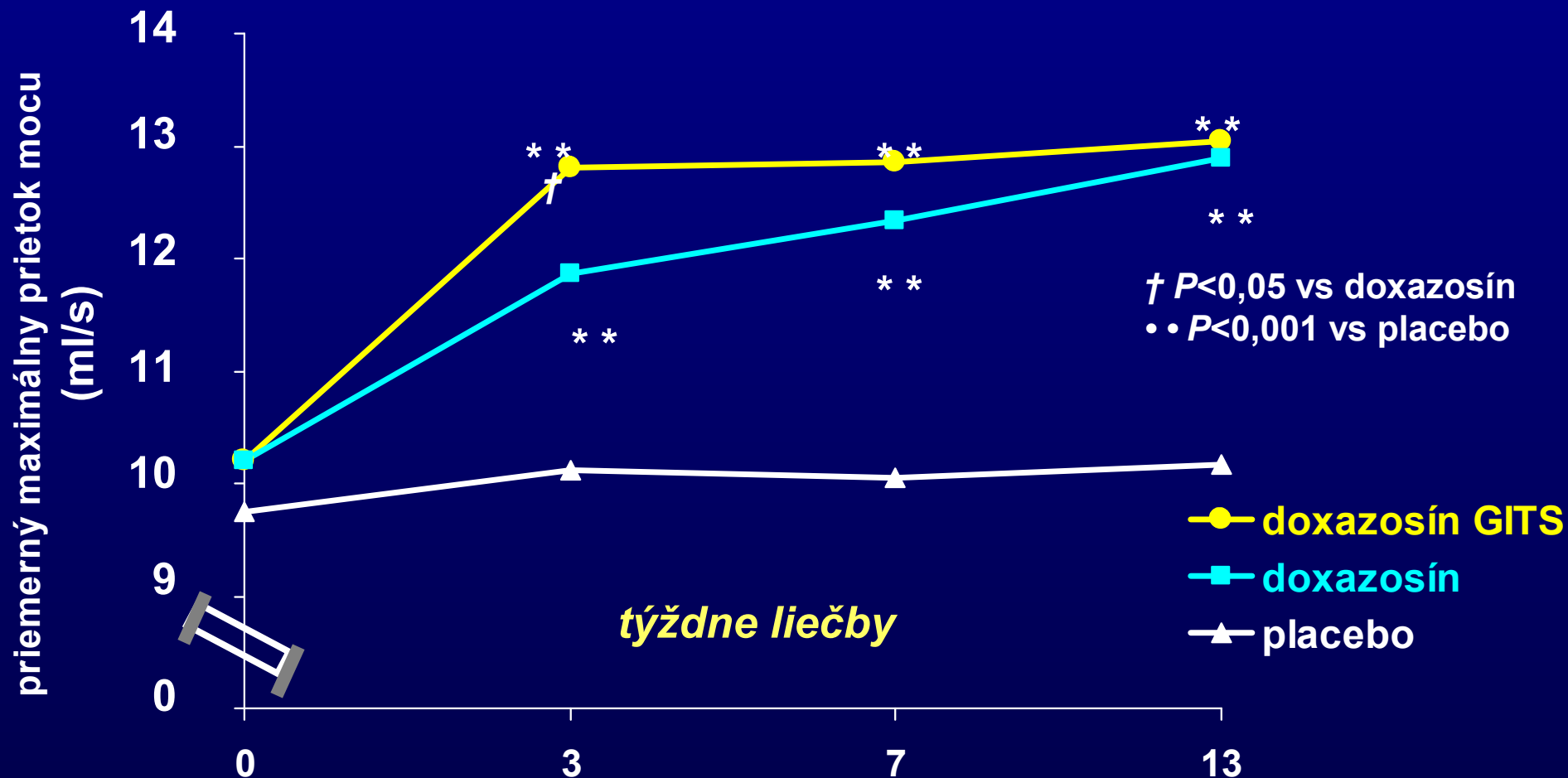
Zníženie celkového I-PSS

*zníženie I-PSS $\geq 30\%$ - 71% pacientov s Cardurom XL aj Cardurom



Cardura XL v porovnaní s Cardurou má signifikantne rýchlejší nástup účinku

*zvýšenie max. prietoku moču ≥ 3 ml/s - 40% s Cardurou XL a 37% s Cardurou

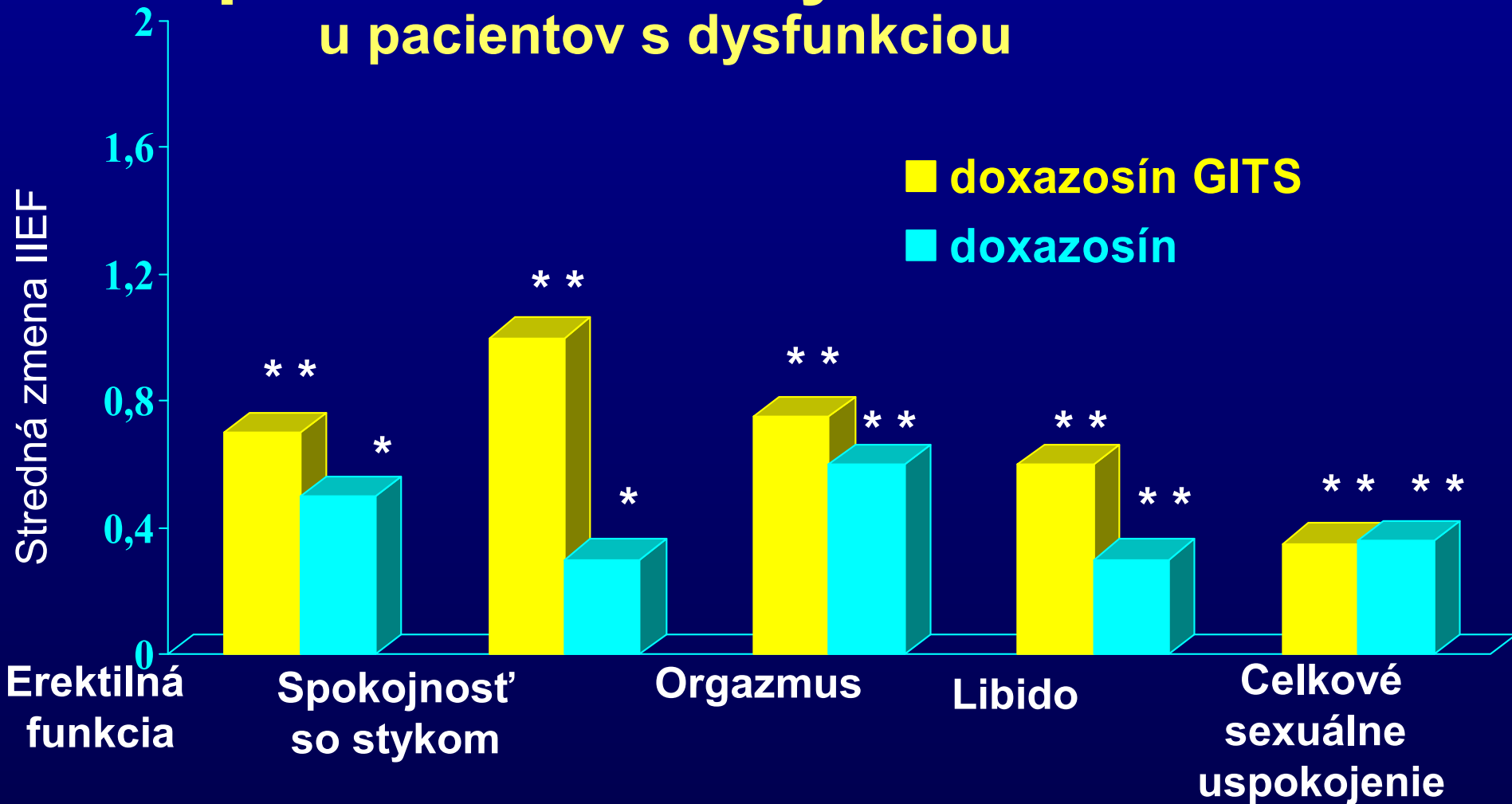


Cardura XL - vysoko účinná liečba

(1436 pacientov po 13 týždňoch liečby)

	Cardura XL	Cardura	placebo
Zníženie I-PPS \geq 30%	71%	70%	53%
Zvýšenie max. prietoku moču \geq 3 ml/s	40%	37%	21%

Cardura XL vedie k významnému zlepšeniu sexuálnych funkcií u pacientov s dysfunkciou



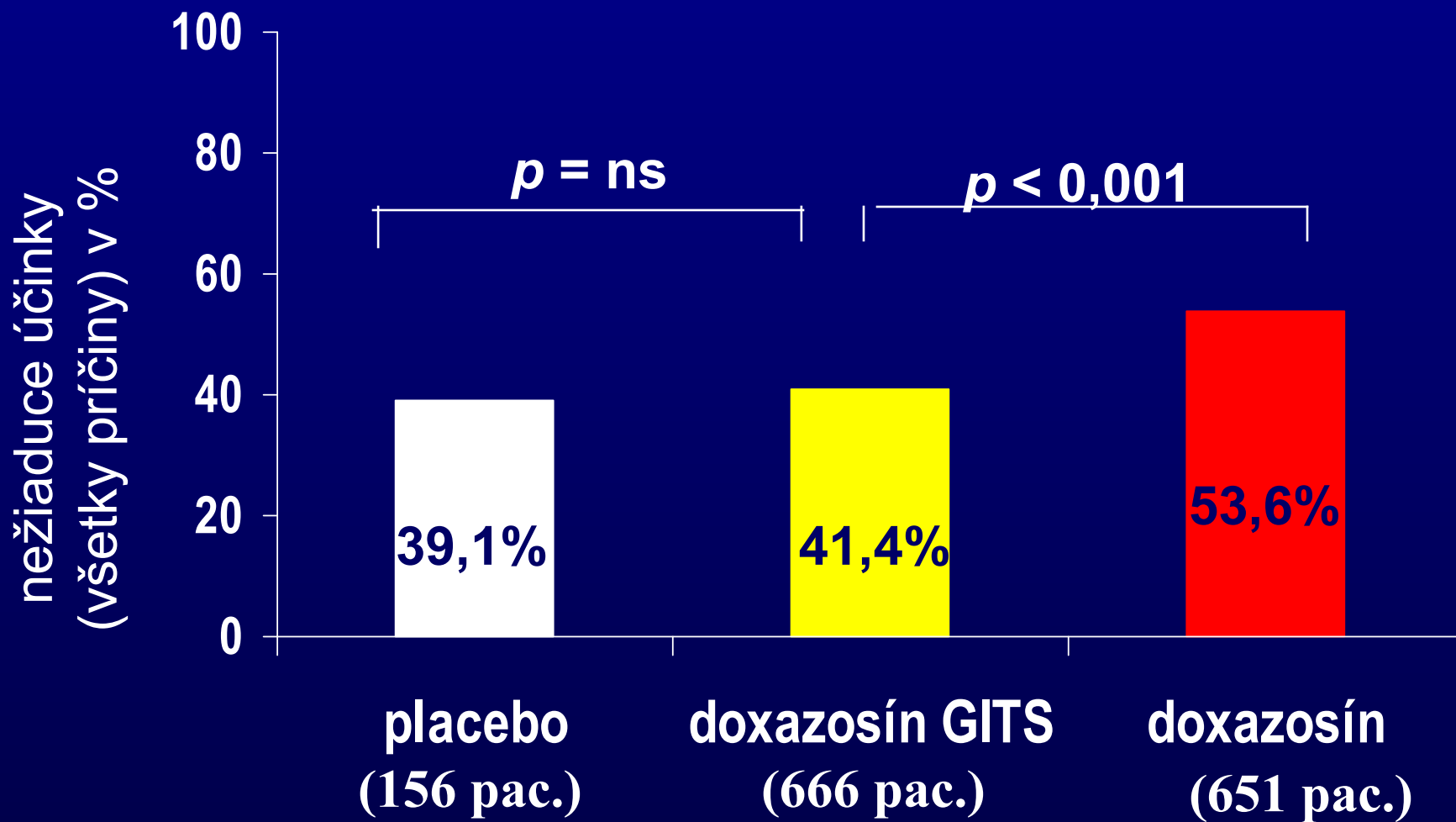
* $p < 0,05$

** $p < 0,001$ v porovnaní so stavom pred liečbou

Gratzke P, MMW. 2000

Cardura XL (doxazosín GITS)

- výskyt nežiaducich účinkov na úrovni placeba



Doxazosín GITS : Dávka na konci štúdií s BPH*

Konečná dávka (mg/d)	doxazosín GITS (N=666)		doxazosín štandard (N=651)	
	No.	%	No.	%
neznáme	3	0.5	1	0.2
1	NA	NA	4	0.6
2	NA	NA	81	12.4
4	284	42.6	192	29.5
8	379	56.9	373	57.3

*všetci randomizovaní pacienti
NA = neaplikovateľné

Kirby RS et al. In preparation, 2000.

Výskyt nežiaducich účinkov (v %)

	Placebo (156)	Doxazosín GITS (666)	Doxazosín (651)
Asténia	1,3	3,9	6,9
Respiračné infekcie	1,9	4,8	4,5
Závrate	1,9	5,3	9,1
Bolesti chrbta	2,6	2,9	1,7
Prechladnutie	4,5	2,4	3,4
Bolesti hlavy	4,5	6,0	5,1
Nauzea	0,6	1,2	2,3
Vertigo	0,6	1,5	4,1
Posturálna hypotenzia	0,6	1,2	2,2
Bolesti brucha	0,6	1,8	2,3

Cardura XL - výskyt „vazodilatačných“ nežiaducich účinkov (v %)

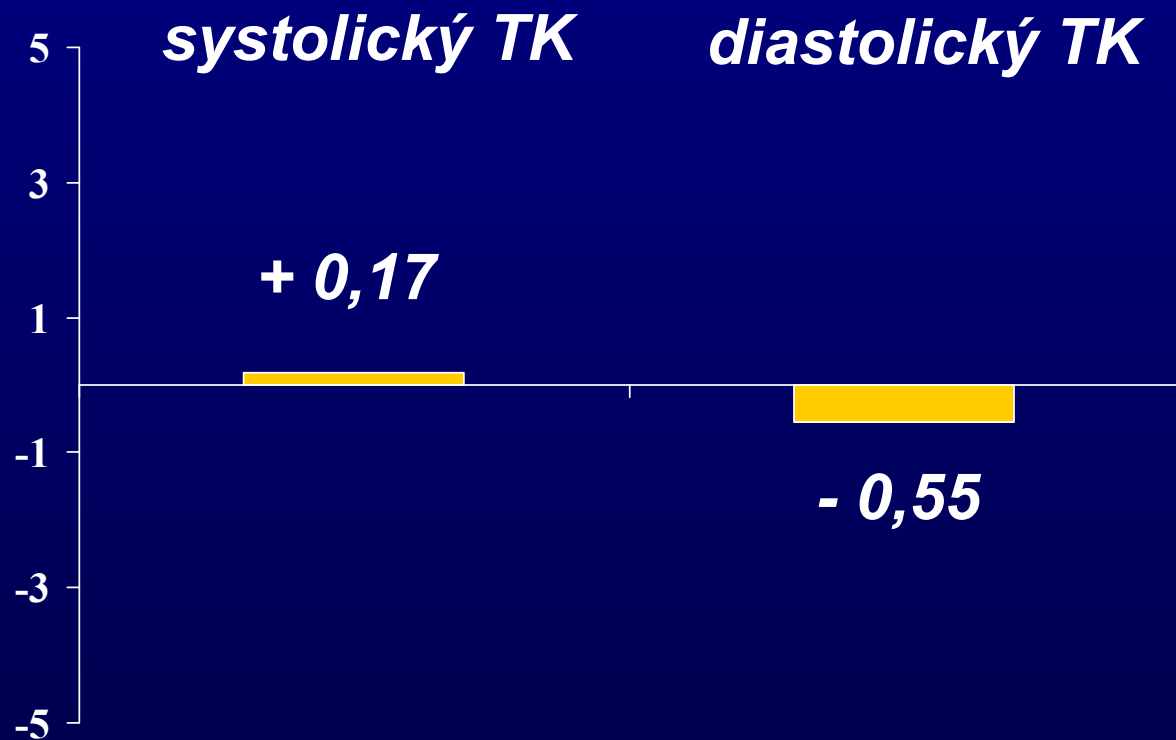
	Placebo (156)	Doxazosín GITS (666)	Rozdiel
Závrate	1,9	5,3	3,4
Vertigo	0,6	1,5	0,9
Posturálna hypotenzia	0,6	1,2	0,6

*Posturálna hypotenzia sa vyskytla v 0,6% oproti placebo.
U tamzulosínu výrobca udáva 0,5% oproti placebo
(PDR, 1999)*

Cardura XL nemá žiadný vplyv na TK u normotenzných pacientov

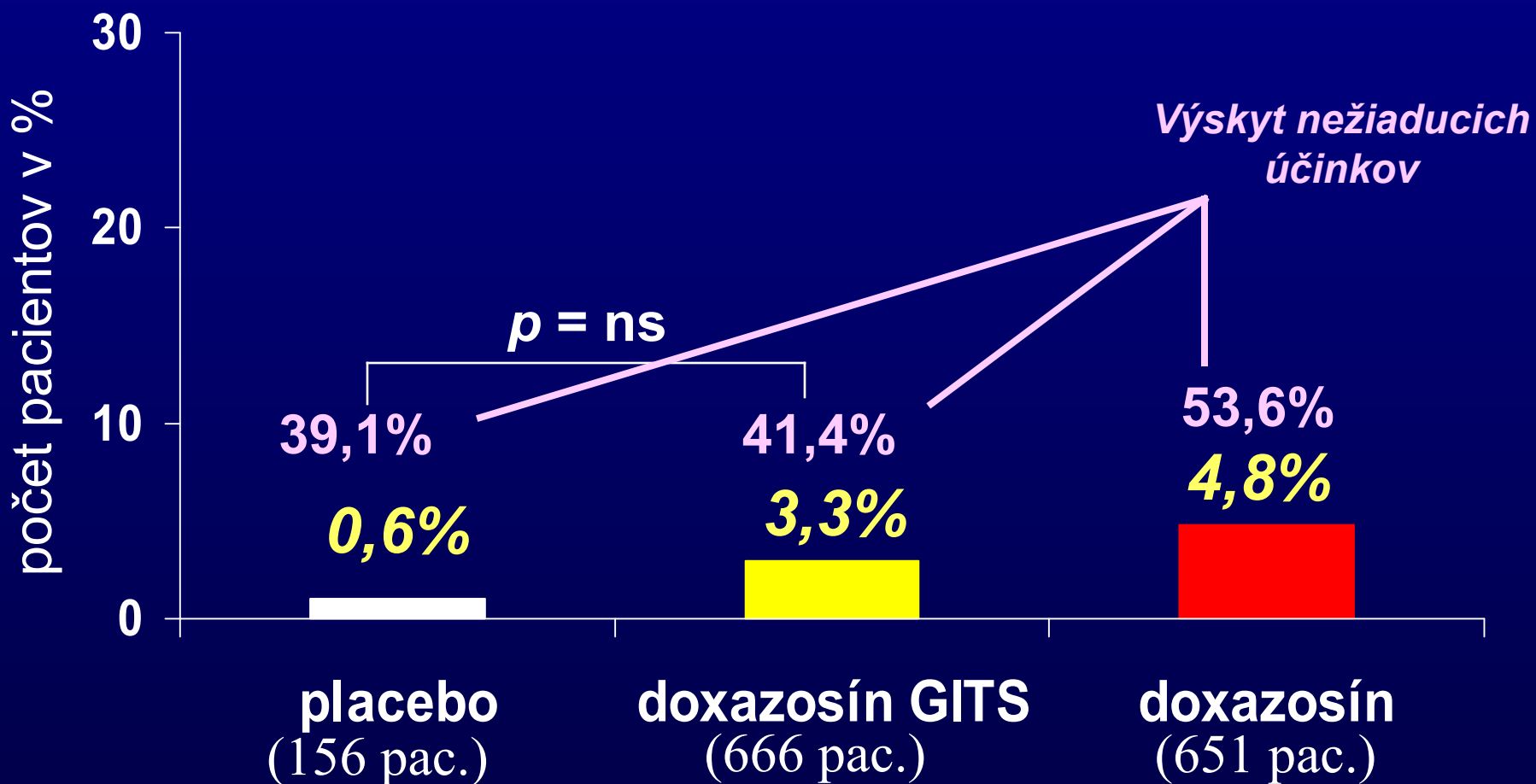
Cardura XL 4 mg a 8 mg po 13 týždňoch liečby:

zmena TK v mmHg



Tolerabilita liečby Cardurou XL (doxazosín GITS)

Prerušenie liečby pre nežiaduce účinky súvisiace s liečbou



Doxazosín - klinické výhody

- **Účinnosť je dlhodobo zachovaná**

zlepšenie skóre iritačných a obštrukčných symptómov a zlepšenie prietoku moču trvá aj po 4 rokoch liečby

- **Liečba je dlhodobo dobre tolerovaná**

rovnako u mladých aj starých pacientov

- **Nemá žiadne významné liekové interakcie**

- Môže byť podávaný pacientom **s obličkovou nedostatočnosťou, cukrovkou, hyperlipidémiou, hypertenziou**

Výsledky rozsiahlych štúdií potvrdzujú, že Cardura XL (doxazosín GITS) vedie k:

- zníženiu príznakov BPH
- zlepšeniu prietoku moču
- zlepšeniu sexuálnych funkcií u pacientov so sexuálnou dysfunkciou
- výskytu nežiaducich účinkov na úrovni placebo

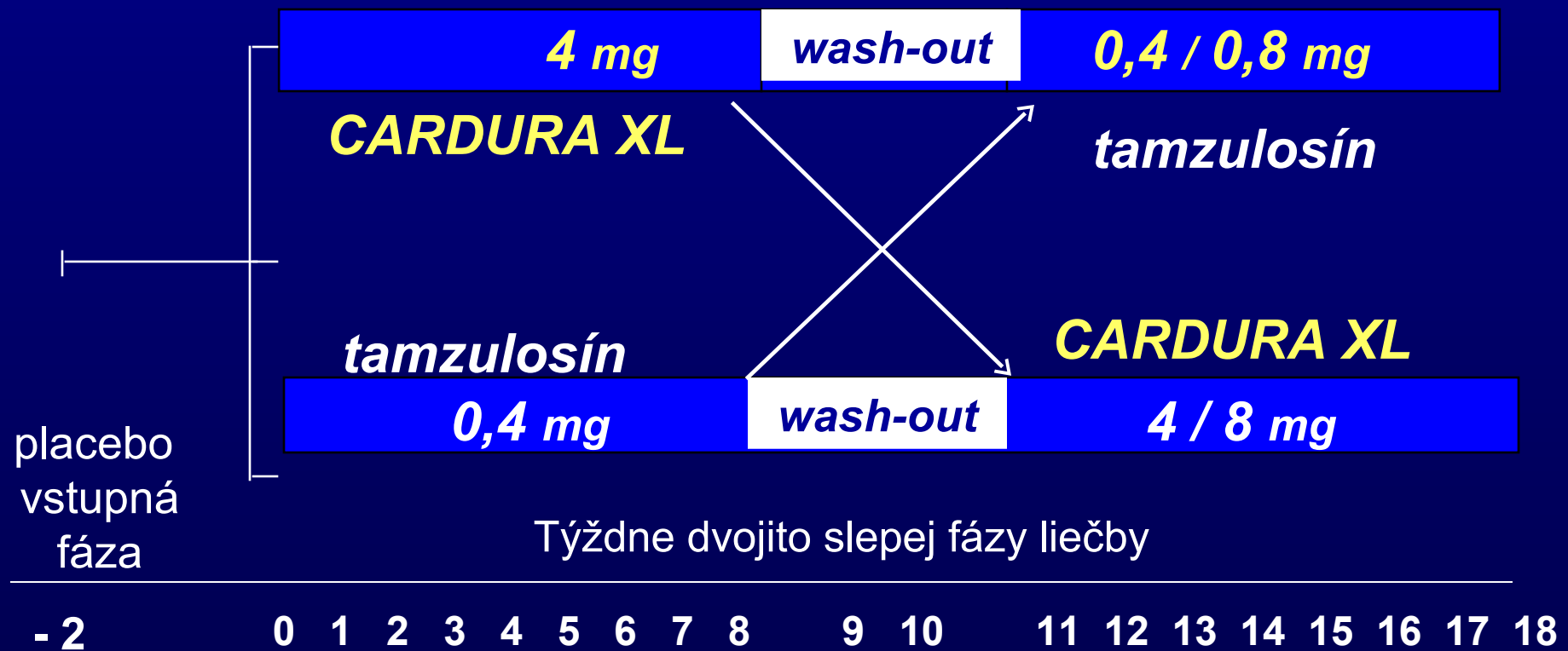
CARDURA XL

doxazosín tbl s riadeným uvoľňovaním

- nie je potrebná úvodná titrácia dávok
- liečba začína plnou terapeutickou dávkou 4 mg 1x denne
- dávku je možné zvýšiť na 8 mg 1x denne
- výskyt nežiaducich účinkov na úrovni placeba

Doxazosín GITS vs tamzulosín v liečbe BPH- porovnávacia štúdia

Prospektívna, randomizovaná, dvojito slepá, skrížená - muži od 50 do 80 rokov)



Doxazosín GITS bol titrovaný na dávku 8 mg/d a tamzulosín na 0,8 mg/d ak zvýšenie Q_{max} bolo < 3ml/s a zníženie celkového I-PSS menej než 30% po 4 týždňoch liečby

Kirby RS, *J Urol* 2001;165(5):209

Doxazosín GITS vs tamzulosín v liečbe BPH- porovnávacia štúdia

Qmax na konci štúdie (ITT analýza)

Qmax ml/s	doxazosín GITS (n=46)	tamzulosín (n=46)	p hodnota
Východisková			
stredná hodnota	10,4 ± 3,14	10,3 ± 4,35	
Stredná zmena			
oproti východ.	2,6 ± 0,38	1,7 ± 0,38	0,089
p hodnota	0,001	0,001	

Doxazosín GITS vs tamzulosín v liečbe BPH- porovnávacia štúdia

I-PSS skóre na konci štúdie (ITT analýza)

Celkové skóre	doxazosín GITS n=47	tamzulosín n=47	p hodnota
Východisková stredná hodnota	16,4 ± 6,41	16,1 ± 6,76	
Stredná zmena oproti východ.	-8,0 ± 0,46	-6,4 ± 0,46	0,019
p hodnota	0,001	0,001	

Doxazosín GITS vs tamzulosín v liečbe BPH- porovnávacia štúdia

VÝSLEDKY

- doxazosín GITS aj tamzulosín boli signifikantne účinnejšie oproti placebo (I-PSS, Q_{\max})
- doxazosín GITS bol signifikantne účinnejší oproti tamzulosínu v celkovom I-PSS skóre ($p=0,019$)
- doxazosín GITS bol účinnejší ako tamzulosín v Q_{\max} ($p = 0,089$)

ZÁVER:

Doxazosín GITS bol signifikantne účinnejší ako tamzulosín v liečbe močových symptómov BPH.

An astronaut in a white spacesuit is floating in space, with a blurred view of Earth's surface in the background. The astronaut is wearing a white helmet and has various equipment attached to their suit. A red ribbon-like graphic element is visible behind the astronaut. The overall scene is set against a dark blue background.

JEDENKRÁT DENNE
CARDURA XL
doxazosín s riadeným uvoľňovaním