

ชื่อผลิตภัณฑ์

ดูโอโฟลว์

ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ใน 1 แคปซูลประกอบด้วยดูทาสเตอไรด์ 0.5 มิลลิกรัม และแทมซูลอซิน ไฮโดรคลอไรด์ 0.4 มิลลิกรัม (เทียบเท่ากับแทมซูลอซิน 0.367 มิลลิกรัม)

ลักษณะของผลิตภัณฑ์**แคปซูล**

แคปซูลเบอร์ 0EL สีขาวออกน้ำตาล-น้ำตาล พิมพ์อักษรและตัวเลข "C001" สีดำบนปลอกแคปซูล ภายในบรรจุ pellet สีขาวถึงขาวออกเหลืองอ่อน และแคปซูลนี้มีรูปยาวปลายมน สีเหลืองอ่อน ที่บรรจุของเหลวใส ไม่มีสี

รายการส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ (List of excipients)

Dutasteride soft gelatin capsule

Propylene glycol monocaprylate, type II

Butylhydroxytoluene (E321)

Gelatine (gelling grade, type B, 150 Bloom)

Glycerol

Titanium Dioxide (E171)

Tamsulosin hydrochloride pellet

Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30 percent

Cellulose microcrystalline

Dibutyl sebacate

Polysorbate 80

Silica, colloidal hydrated

Calcium stearate

Hard gelatin capsule (No. 0EL)

Black iron oxide (E172)

Red iron oxide (E172)

Titanium dioxide (E171)

Yellow iron oxide (E172)

Gelatine (gelling grade, type B, 150 Bloom)

Black ink

เภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์

เภสัชพลศาสตร์

ดูโอโฟลว์ เป็นยาสูตรผสมของยา 2 ชนิด ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์เสริมกันเพื่อรักษาอาการของผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรงโดยประกอบด้วยดูทาสเตอไรด์ ซึ่งเป็น dual 5 alpha-reductase inhibitor (5ARI) และแทมซูลอซิน ไฮโดรคลอไรด์ ซึ่งเป็นยาด้าน alpha 1a-adrenoreceptors

ผลการศึกษาถึงเภสัชพลศาสตร์ของดูโอโฟลว์ ในรูปแบบยาสูตรผสมไม่คาดว่าจะแตกต่างจากการให้ ดูทาสเตอไรด์ และแทมซูลอซิน รวมกันแบบแยกเม็ดกัน

ดูทาสเตอไรด์

ดูทาสเตอไรด์เป็น dual inhibitor ของ 5 alpha-reductase โดยจะยับยั้ง 5 alpha-reductase isoenzymes ทั้ง type 1 และ type 2 ซึ่งทำหน้าที่ในการเปลี่ยน testosterone เป็น 5-alpha dihydrotestosterone (DHT) DHT เป็นแอนโดรเจนซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เนื้อเยื่อของต่อมลูกหมากเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติ

ดูทาสเตอไรด์ช่วยลดระดับ DHT ลดปริมาตรของต่อมลูกหมาก ทำให้อาการต่าง ๆ ของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างและปัสสาวะไหลดีขึ้น และช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด AUR และการผ่าตัดที่สัมพันธ์กับ BPH

ประสิทธิผลสูงสุดของดูทาสเตอไรด์ในการลด DHT เมื่อรับประทานยาทุกวัน จะขึ้นอยู่กับขนาดยาและจะเห็นผลได้ภายใน 1-2 สัปดาห์หลังจากได้รับดูทาสเตอไรด์ 0.5 มก. ทุกวันเป็นเวลา 1 และ 2 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของความเข้มข้นของ DHT ในซีรัมจะลดลง 85% และ 90% ตามลำดับ

ในผู้ป่วย BPH ซึ่งได้รับการรักษาด้วยดูทาสเตอไรด์ 0.5 มก. ทุกวัน ค่ามัธยฐานของการลดลงของ DHT เป็น 94% ใน 1 ปีและเป็น 93% ใน 2 ปี ค่ามัธยฐานในการเพิ่มขึ้นของ testosterone ในซีรัมเท่ากับ 19% ทั้งใน 1 ปี และ 2 ปี ซึ่งคาดว่าเป็นผลมาจากการยับยั้ง 5 alpha-reductase และไม่ได้เป็นสาเหตุให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์

แทมซูลอซิน

แทมซูลอซินยับยั้ง alpha 1a-adrenergic receptors ที่กล้ามเนื้อเรียบของต่อมลูกหมากและที่กระเพาะปัสสาวะส่วนที่ติดกับต่อมลูกหมาก ประมาณ 75% ของ alpha 1-receptors ที่ต่อมลูกหมากเป็นชนิด alpha 1a subtype

แทมซูลอซินเพิ่มอัตราการไหลของปัสสาวะสูงสุดโดยลดการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ต่อมลูกหมากและท่อปัสสาวะ ดังนั้นจึงช่วยลดการอุดตัน นอกจากนี้ยังช่วยบรรเทาอาการแทรกซ้อนของการระคายเคืองและการอุดตันซึ่งมีสาเหตุสำคัญจากกระเพาะปัสสาวะไวผิดปกติ และการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง ยายับยั้ง alpha-1 adrenergic receptor สามารถลดความดันโลหิตโดยลดแรงต้านที่หลอดเลือดส่วนปลาย

เภสัชจลนศาสตร์

มีการศึกษาชีวสมมูลแสดงชีวสมมูลระหว่างยาดูโอโฟลว์ และยาต้นแบบของสูตรผสมของดูทาสเตอไรด์และแทมซูลอซิน

ดูทาสเตอโรอิด

การดูดซึม

ภายหลังการรับประทานยาดูทาสเตอโรอิด 0.5 มก. ความเข้มข้นของดูทาสเตอโรอิดสูงสุดในซีรัมเกิดขึ้นภายใน 2 ถึง 3 ชั่วโมง ค่าชีวประสิทธิผลมีค่าประมาณ 60%

การกระจายยา

ปริมาณการกระจายตัวมีค่า 300 ถึง 500 ลิตร ดูทาสเตอโรอิดจับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง (อัลบูมิน 99%; alpha-1 glycoprotein 96.6%) การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับดูทาสเตอโรอิดขนาด 0.5 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 12 เดือน ความเข้มข้นของดูทาสเตอโรอิดในน้ำอสุจิมียังมีค่าประมาณ 3.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (อยู่ในช่วง 0.4 ถึง 14 นก./มล.) ที่ 12 เดือน และมีค่าใกล้เคียงกับในซีรัมซึ่งจะถึงระดับความเข้มข้นที่คงที่ที่เวลา 6 เดือน โดยเฉลี่ย 11.5% ของความเข้มข้นของดูทาสเตอโรอิดในซีรัม จะแบ่งไปที่น้ำอสุจิที่เวลา 12 เดือน

การเมตาบอลิซึม

ดูทาสเตอโรอิดถูกเมตาบอลิซึมโดย cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4/5 ในหลอดทดลองพบเมตาบอลิซึมของดูทาสเตอโรอิด 2 ตัวที่มีฤทธิ์ยับยั้ง 5-alpha reductase ทั้ง 2 isoforms ของมนุษย์น้อยกว่าดูทาสเตอโรอิดมาก ฤทธิ์ของเมตาบอลิซึมอื่น (6-beta-hydroxydutasteride) มีฤทธิ์เปรียบเทียบได้กับดูทาสเตอโรอิด

การกำจัดยา

ดูทาสเตอโรอิดถูกกำจัดออกส่วนใหญ่ทางอุจจาระ (5% ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง) ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยามีค่า 5 สัปดาห์

ผู้สูงอายุ

ค่าครึ่งชีวิตของดูทาสเตอโรอิดเพิ่มขึ้นตามอายุ (ประมาณ 170 ชั่วโมงในผู้ชายอายุ 20 ถึง 49 ปี และประมาณ 260 ชั่วโมงในผู้ชายอายุระหว่าง 50 ถึง 69 ปี และประมาณ 300 ชั่วโมงในผู้ชายอายุ 70 ปี)

แทมซูลอซิน

การดูดซึม

ภายหลังการรับประทานยาแทมซูลอซินในสภาวะอดอาหาร แทมซูลอซินมีการดูดซึมอย่างสมบูรณ์ ความเข้มข้นของแทมซูลอซินสูงสุดในซีรัมเกิดขึ้นภายใน 4-5 ชั่วโมง อาหารจะทำให้ระยะเวลาดังกล่าวยาวขึ้นประมาณ 2 ชั่วโมง เมื่อได้รับยาในสภาวะอดอาหาร ค่าชีวประสิทธิผลและความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา เพิ่มขึ้น 30 และ 40-70% ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับสภาวะที่ได้รับอาหาร

การกระจายยา

ยาจะกระจายไปสู่ของเหลวภายนอกเซลล์ ในสัตว์พบว่ามีการกระจายไปที่ไต ต่อมลูกหมาก ตับ ถุงน้ำดี หัวใจ หลอดเลือดแดงใหญ่ และไขมันสีน้ำตาล มีการกระจายเล็กน้อยไปที่สมอง ไชสันหลัง และอวัยวะ การจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 94-99% (ส่วนใหญ่จับกับ α 1- acid glycoprotein)

ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับในระดับปานกลาง การจับกับโปรตีนจะเปลี่ยนแปลงไป เป็นผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาโดยรวมเปลี่ยนแปลงไป อย่างไรก็ตามไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของการจัดออกและความเข้มข้นของยาที่ไม่ได้ถูกจับ

ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของไต การจับกับโปรตีนจะเปลี่ยนแปลงไป เป็นผลให้ความเข้มข้นในพลาสมาโดยรวมเปลี่ยนแปลงไป อย่างไรก็ตามไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของการจัดออกและความเข้มข้นของยาที่ไม่ได้ถูกจับ

การเมตาบอลิซึม

แทมซูลอซินถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP enzymes ในตับ (ไม่สามารถระบุชนิดของ isoenzymes ได้) เมตาบอลิซึมจะถูกจับก่อนถูกขับออก

การกำจัดยา

แทมซูลอซินถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ (76%) และทางอุจจาระ (21%) เนื่องจากอัตราการดูดซึมควบคุมเภสัชจลนศาสตร์ของยาแทมซูลอซินแคปซูล ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยามีค่าประมาณ 9-13 ชั่วโมงในบุคคลสุขภาพดี และ 14-15 ชั่วโมงในผู้ป่วย BPH

ผู้สูงอายุ

ในผู้สูงอายุอายุ 55-75 ปี การขจัดยาภายในจะลดลงและค่าครึ่งชีวิตการขจัดยาจะยาวขึ้น เป็นผลให้ปริมาณยาในร่างกายเพิ่มขึ้น 40% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ชายอายุ 20-32 ปี

ข้อบ่งใช้

ดูโอโฟลวี ใช้รักษาและป้องกันการกำเริบของโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง (benign prostatic hyperplasia, BPH) โดยช่วยบรรเทาอาการ ลดขนาด (ปริมาตร) ของต่อมลูกหมาก เพิ่มอัตราการไหลของปัสสาวะ ลดความเสี่ยงของการเกิดปัสสาวะคั่งอย่างเฉียบพลัน (acute urinary retention, AUR) และความจำเป็นที่จะต้องมีการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง

ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา

สำหรับผู้ชาย (รวมถึงผู้สูงอายุ)

แนะนำให้รับประทานยา ดูโอโฟลวี ครั้งละ 1 แคปซูล (0.5 มก./ 0.4 มก.) ประมาณ 30 นาที หลังอาหารมื้อเดิมทุกวัน ควรดื่มน้ำทั้งแคปซูล และไม่ควรเคี้ยวหรือแกะแคปซูลยา การสัมผัสกับตัวยาที่อยู่ในแคปซูลดูทาสเตอไรด์ ซึ่งบรรจุอยู่ในแคปซูลชนิดแข็งอาจทำให้เกิดการระคายเคืองของเยื่อเมือกช่องปากได้

สำหรับผู้ที่ทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของไตบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของดูทาสเตอไรด์-แทมซูลอซิน อย่างไรก็ตาม ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

สำหรับผู้ทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของดูทาสเตอโรอิด-แทมซูลอซิน

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ดูโอโพลวีนในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาดูทาสเตอโรอิด, ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง 5 alpha-reductase ตัวอื่น ๆ, แทมซูลอซิน ไฮโดรคลอไรด์ หรือแพ้ส่วนประกอบใด ๆ ของยานี้

ห้ามใช้ดูโอโพลวีนในผู้หญิงและเด็ก

คำเตือนและข้อควรระวัง

ดูทาสเตอโรอิด

ผลของ Prostate-specific antigen (PSA)

ในการศึกษาทางคลินิกพบว่าดูทาสเตอโรอิดลดความเข้มข้นของ PSA ในซีรัมลงประมาณ 50% ภายใน 3-6 เดือน ดูทาสเตอโรอิดอาจเป็นผลให้ PSA ในซีรัมลดลงเมื่อมีมะเร็งต่อมลูกหมาก การตีความค่า PSA แบบต่อเนื่องในผู้ชายที่ได้รับยากกลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor ให้ทำการวัดค่า PSA เพื่อกำหนดค่า PSA พื้นฐานใหม่อย่างน้อย 3 เดือนหลังการเริ่มการรักษาด้วยยาดูทาสเตอโรอิด และติดตามตรวจสอบค่า PSA เป็นระยะ ๆ หลังจากนั้น การเพิ่มขึ้นของค่า PSA จากระดับ PSA ต่ำสุดอาจเป็นสัญญาณของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก ซึ่งควรได้รับการตรวจสอบ แม้ว่าระดับ PSA จะยังคงอยู่ในช่วงปกติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ชายที่ไม่ได้รับยากกลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor การไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำในการรับประทานยาอาจส่งผลต่อค่า PSA เช่นกัน

ในการประเมินค่า PSA เดียว ๆ ในผู้ชายที่ได้รับการรักษาด้วยดูทาสเตอโรอิดเป็นเวลา 3 เดือนหรือมากกว่า ให้ทำการวัดค่า PSA เป็น 2 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับค่าปกติในผู้ชายที่ไม่ได้รับการรักษา

The free-to-total PSA ratio (percent-free PSA) จะยังคงคงที่ แม้จะได้รับยากกลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor หากผู้ให้บริการด้านสุขภาพใช้ค่านี้เป็นตัวช่วยในการตรวจหามะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ชายที่ได้รับยากกลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor ไม่จำเป็นต้องปรับค่าใด ๆ

การเพิ่มขึ้นของค่า PSA ระหว่างการได้รับยากกลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor ควรได้รับการพิจารณา โดยการวัดค่า PSA แบบต่อเนื่อง และทำการประเมิน

มะเร็งต่อมลูกหมาก

เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ยากกลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor มีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมลูกหมากชนิด high-grade ในการศึกษาทางคลินิก พบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากระดับ Gleason score 8-10 ในผู้ชายที่ได้รับดูทาสเตอโรอิดเทียบกับที่ได้รับยาหลอก (ดูทาสเตอโรอิด 1% เทียบกับยาหลอก 0.5%)

โรคมะเร็งเต้านม

มีรายงานการเกิดโรคมะเร็งเต้านมน้อยมากในเพศชายที่ได้รับดูทาสเตอโรอิด จากการศึกษาทางคลินิก และภายหลังการจำหน่ายยา

ออกสู่ตลาด อย่างไรก็ตาม การศึกษาด้านระบาดวิทยาหลายการศึกษาไม่พบการเพิ่มขึ้นในความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชายจากการใช้ยากกลุ่ม 5-ARI แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาควรแนะนำผู้ป่วยให้รายงานทันทีหากมีการเปลี่ยนแปลงใด ๆ เกิดกับเต้านม เช่น ก้อนเนื้อ หรือมีสารคัดหลั่งจากหัวนม

การบริจาคเลือด

ผู้ชายที่ได้รับยากกลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor ไม่ควรบริจาคเลือดจนกว่าจะผ่านไปอย่างน้อย 6 เดือนหลังจากการได้รับยาครั้งสุดท้าย จุดประสงค์ของการกำหนดระยะเวลาขึ้นเพื่อป้องกันการได้รับยากกลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor ในสตรีมีครรภ์ที่ได้รับการถ่ายเลือด

ผลต่อการเจริญพันธุ์

มีการประเมินผลของยา dutasteride 0.5 มก./วัน ต่อลักษณะของน้ำอสุจิในอาสาสมัครสุขภาพดี ที่ 52 สัปดาห์เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน พบการลดลงของค่าเฉลี่ยของปริมาณอสุจิ, ปริมาตรน้ำอสุจิ และการเคลื่อนที่ของอสุจิ 23%, 26% และ 18% ตามลำดับ ในกลุ่มที่ได้รับ dutasteride โดยมีการปรับค่าสำหรับการเปลี่ยนแปลงจากพื้นฐานในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ภายหลังจากติดตามผลที่ 24 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับยา dutasteride มีการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของปริมาณอสุจียังคงน้อยกว่าค่าพื้นฐาน 23% ระหว่างที่พาราเมเตอร์ทั้งหมดของน้ำอสุจียังคงอยู่ในช่วงปกติ และไม่จัดอยู่ในเกณฑ์การเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (30%) มีอาสาสมัครจำนวน 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยา dutasteride ที่มีปริมาณอสุจิลดลงจากค่าพื้นฐานมากกว่า 90% ที่ สัปดาห์ที่ 52 และมีการฟื้นตัวขึ้นบางส่วนหลังจากติดตามผลที่ 24 สัปดาห์ไม่ทราบถึงนัยสำคัญทางคลินิกของผลกระทบของยา dutasteride ต่อลักษณะของน้ำอสุจิสำหรับการเจริญพันธุ์ของผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้หญิง/สตรีมีครรภ์

สารออกฤทธิ์ของแคปซูลที่บดหรือแตกสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ ผู้หญิงควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสแคปซูลที่บดหรือแตก และน้ำอสุจิจากผู้ชายที่ได้รับยา 5-alpha reductase inhibitors เนื่องจากอาจส่งผลเสียต่อพัฒนาการของทารกในครรภ์

การทำงานของตับบกพร่อง

ใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับ ยา dutasteride ถูกเมตาบอลิซึมส่วนใหญ่ที่ตับ

เด็ก

ยา dutasteride มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยเด็ก

การติดตามการรักษา

ควรประเมินผู้ป่วยเพื่อขจัดโรคระบบทางเดินปัสสาวะอื่น ๆ รวมทั้งมะเร็งต่อมลูกหมากก่อนการรักษาและประเมินเป็นระยะ ๆ การสร้างค่า PSA พื้นฐานใหม่อย่างน้อย 3 เดือนหลังการเริ่มการรักษาด้วยยา dutasteride และติดตามตรวจสอบค่า PSA เป็นระยะ ๆ หลังจากนั้น

ให้ติดตามสัญญาณที่เป็นรูปธรรม และอาการของการบวมต่อมลูกหมากโต ได้แก่ การปรับปรุงการไหลเวียนของปัสสาวะ การลด

อาการของปัสสาวะเล็ด และการบรรเทาอาการความยากลำบากในการปัสสาวะ

แทมซูลอซิน

ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า

มีโอกาสเกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า เวียนศีรษะ หรือบ้านหมุน อาการหมดสติอาจเกิดขึ้นได้

ภาวะองคชาติแข็งค้าง

พบน้อยมาก ยากลุ่ม alpha-1 antagonists มีความสัมพันธ์กับภาวะองคชาติแข็งค้าง (การแข็งตัวของอวัยวะเพศที่เจ็บปวด เกิดขึ้นนานหลายชั่วโมง และไม่ได้รับการบรรเทาจากการมีเพศสัมพันธ์หรือ masturbation) เนื่องจากสภาวะนี้สามารถนำไปสู่การเสื่อมสมรรถภาพทางเพศอย่างถาวรหากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันที่ ผู้ป่วยจึงต้องได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับความร้ายแรงของอาการนี้

อาการแพ้

พบรายงานการเกิดผื่น อาการคัน ลมพิษ และ angioedema ของลิ้น ริมฝีปาก และใบหน้า ให้ทำ positive rechallenge ในผู้ป่วยบางราย

ภาวะไวต่อซัลฟา

พบปฏิกิริยาการแพ้ต่อแทมซูลอซินน้อยมากในผู้ป่วยที่มีภาวะไวต่อซัลฟา ใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะไวต่อซัลฟาที่ร้ายแรงหรือเป็นอันตรายถึงชีวิต

มะเร็งต่อมลูกหมาก

ให้ตัดความเป็นไปได้ของมะเร็งต่อมลูกหมากก่อนเริ่มการรักษา

Intraoperative floppy iris syndrome

พบว่าเกิด Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) ระหว่างการผ่าตัดต้อกระจกในผู้ป่วยที่ได้รับยา α_1 -adrenergic blocking agents รวมทั้งยาแทมซูลอซิน ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่ยังคงใช้ยาในระหว่างการผ่าตัดต้อกระจก

อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

ดูลทาสเตอไรด์

α -Adrenergic Blocking Agents

การได้รับยาดูลทาสเตอไรด์ร่วมกับยากลุ่ม α -adrenergic blocking agents (เช่น tamsulosin, terazosin) ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ในสภาวะคงที่ของ α -adrenergic blocking agents อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาประสิทธิผลของ tamsulosin หรือ terazosin ต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของดูลทาสเตอไรด์

Calcium-channel Blocking Agents

การได้รับยาดูลทาสเตอไรด์ร่วมกับยากลุ่ม calcium-channel blocking agents ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง cytochrome P-450 (CYP) 3A4

isoenzymes (เช่น diltiazem, verapamil) จะลดปริมาณการขจัดยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นผลให้ได้รับยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ปรับขนาดยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะ เนื่องจากไม่ถือว่ามีผลทางคลินิก

ยาที่มีผลต่อ Hepatic Microsomal Enzymes

ปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความสำคัญ (การลดปริมาณการขจัดยา และเพิ่มความเข้มข้นของยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะในซีรัม) กับการยับยั้ง CYP3A4 และ CYP3A5 isoenzymes ที่แรงและต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามยังไม่พบผลทางคลินิกของสารที่ยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรงต่อยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะ เนื่องจากมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา จึงควรระมัดระวังการใช้ยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมกับยาดังกล่าว (เช่น ritonavir, ketoconazole, verapamil, diltiazem, cimetidine, ciprofloxacin)

Cholestyramine

การได้รับยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะขนาด 5 มิลลิกรัมครั้งเดียว ตามด้วย cholestyramine 12 กรัมใน 1 ชั่วโมงต่อมา ไม่ส่งผลกระทบต่อค่าชีวประสิทธิผลของยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะ

Digoxin

การได้รับยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะขนาด 0.5 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้งร่วมกับยา digoxin เป็นเวลา 3 สัปดาห์ไม่ทำให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ในสถานะคงที่ของยา digoxin เปลี่ยนแปลง

Warfarin

การได้รับยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะขนาด 0.5 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้งร่วมกับยา warfarin เป็นเวลา 3 สัปดาห์ไม่ทำให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ในสถานะคงที่ของ R- หรือ S-warfarin เปลี่ยนแปลง หรือเปลี่ยนแปลงผลของยา warfarin ต่อค่า prothrombin time

แทมซูลอซิน

α -Adrenergic Blocking Agents

เพิ่มฤทธิ์ ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน

Atenolol

ความดันโลหิตหรือชีพจรไม่เปลี่ยนแปลง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

Cimetidine

เพิ่มความเข้มข้นของแทมซูลอซินในพลาสมา ให้ระมัดระวังการได้รับยาร่วมกัน โดยเฉพาะขนาดยาแทมซูลอซินที่มากกว่า 0.4 มิลลิกรัม

Enalapril

ความดันโลหิตหรือชีพจรไม่เปลี่ยนแปลง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

Furosemide

ลดความเข้มข้นของแอมโซโลซินในพลาสมา ไม่มีความสำคัญทางคลินิก

Nifedipine

ความดันโลหิตหรือชีพจรไม่เปลี่ยนแปลง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

Warfarin

พบอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เป็นไปได้ ข้อมูลที่มีอยู่ไม่สามารถสรุปได้ หากใช้ร่วมกัน ให้ใช้ด้วยความระมัดระวัง

ผลของอาหารที่มีต่อยาคูทาสเตอไรด์

ความเข้มข้นของระดับยาสูงสุดในซีรัมลดลง 10% ถึง 15% เมื่อรับประทานพร้อมอาหาร แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก การจัดการ: รับประทานโดยไม่คำนึงถึงอาหาร

แอมโซโลซิน

ค่าชีวประสิทธิผลของยาเพิ่มขึ้น 30% และความเข้มข้นของระดับยาในเลือดสูงสุดเพิ่มขึ้น 40% ถึง 70% ในสภาวะอดอาหาร รับประทานยาหลังมื้ออาหารเป็นเวลา 30 นาที โดยรับประทานในมื้อเดียวกันของแต่ละวัน

สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตรสตรีมีครรภ์

ห้ามใช้ คูโอโฟลว ในผู้หญิง

คูทาสเตอไรด์

ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้คูทาสเตอไรด์ในสตรีเนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาพรีคลินิกแสดงให้เห็นว่าการกีดระดับของ dihydrotestosterone ในระบบไหลเวียนเลือดอาจจะไปยับยั้งการพัฒนาของอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกของตัวอ่อนเพศชายในครรภ์ของสตรีที่ได้รับยาคูทาสเตอไรด์

แอมโซโลซิน

ไม่พบหลักฐานการก่อให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์เมื่อให้แอมโซโลซิน ไฮโดรคลอไรด์ ในขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยาสำหรับการรักษาแก่หนูและกระต่ายเพศเมียที่ตั้งท้อง

สตรีให้นมบุตร

ห้ามใช้ คูโอโฟลว ในผู้หญิง

ยังไม่ทราบว่าคูทาสเตอไรด์ หรือ แอมโซโลซินถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่

อาการไม่พึงประสงค์

ดูทาสเตอไรด์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบรายงานอย่างน้อย 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาดูทาสเตอไรด์ และพบบ่อยกว่าได้รับยาหลอก ได้แก่ เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ความต้องการทางเพศที่ลดลง ความผิดปกติในการหลั่งอสุจิ และความผิดปกติของเต้านม (รวมถึงการกดเจ็บและการขยายตัวของเต้านม) มีความรายงานความผิดปกติของการหลั่งอสุจิในผู้ที่ใช้ยาสูตรผสมดูทาสเตอไรด์และแทมซูโลซินมากกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว

แทมซูโลซิน

ปวดศีรษะ, การติดเชื้อ, อาการอ่อนเพลีย, ปวดหลัง, ปวดหน้าอก, เวียนศีรษะ, ง่วงซึม, นอนไม่หลับ, ความต้องการทางเพศที่ลดลง, จมูกอักเสบ, หลอดลมอักเสบ, ไอ, ไซนัสอักเสบ, คลื่นไส้, ความผิดปกติของฟัน, ความผิดปกติของการหลั่งอสุจิ, ตาพร่ามัว

ผลต่อความสามารถในการขับขี้นานพาทนะ และการควบคุมเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อตรวจสอบผลของยาสูตรผสมของดูทาสเตอไรด์และแทมซูโลซิน ต่อความสามารถในการทำงานที่ต้องใช้การตัดสินใจ การเคลื่อนไหว หรือทักษะการเรียนรู้ อย่างไรก็ตาม ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงความเป็นไปได้ที่อาจเกิดอาการที่สัมพันธ์กับภาวะความดันโลหิตต่ำจากการเปลี่ยนท่า เช่น มึนงง ในขณะที่ใช้ยาสูตรผสมของดูทาสเตอไรด์และแทมซูโลซิน

การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาเกินขนาดของยาสูตรผสมของดูทาสเตอไรด์และแทมซูโลซิน ข้อมูลต่อไปนี้เป็นข้อมูลของตัวยาแต่ละตัว

ดูทาสเตอไรด์

จากการศึกษาในอาสาสมัครโดยให้ยาดูทาสเตอไรด์สูงที่สุดถึง 40 มก./วัน ครั้งเดียว (80 เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษา) เป็นเวลานาน 7 วัน พบว่าไม่มีผลต่อความปลอดภัยอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาทางคลินิกเมื่อให้ยาขนาด 5 มก. ต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์อย่างอื่นนอกเหนือจากที่เคยพบเมื่อได้รับยาในขนาดรักษา คือ 0.5 มก.

ยังไม่มี antidote ที่เฉพาะเจาะจงต่อดูทาสเตอไรด์ ดังนั้นหากสงสัยว่าได้รับยาเกินขนาด ควรให้การรักษาตามอาการและรักษาแบบประคับประคองตามความเหมาะสม

แทมซูโลซิน

ในกรณีที่เกิดอาการความดันโลหิตต่ำอย่างเฉียบพลันหลังจากได้รับยาแทมซูโลซิน ไฮโดรคอลลอยด์เกินขนาด ควรให้การรักษาประคับประคองระบบหัวใจและหลอดเลือด การให้ผู้ป่วยนอนราบอาจช่วยเพิ่มความดันโลหิตและทำให้อัตราการเต้นของหัวใจกลับเป็นปกติได้ แต่หากยังไม่เพียงพอ ควรให้สารเพิ่มปริมาตร (volume expanders) และหากจำเป็นควรให้ยาหดหลอดเลือดและควรตรวจและดูแลการทำงานของไตตามความจำเป็น ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการบ่งชี้ว่าแทมซูโลซิน ไฮโดรคอลลอยด์จับกับโปรตีน 94%-99% ดังนั้นการล้างไตจึงไม่น่าจะช่วยกำจัดแทมซูโลซินออกจากร่างกาย

สภาวะการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส ยามีอายุยา 90 วันหลังเปิดขวด

รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

ขวดพลาสติกสีขาวชนิด High Density Polyethylene (HDPE) ปิดด้วยฝาสีขาวพร้อมทั้งสารดูดความชื้น ขนาดละ 30 แคปซูล บรรจุ
กล่องกระดาษละ 1 ขวด

ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต

LABORATORIOS LEON FARMA, SA

Poligono Industrial Navatejera, C/La Vallina s/n, VILLAQUILAMBRE-Leon, Spain

ชื่อและที่อยู่ของผู้นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท อินเทกา (ประเทศไทย) จำกัด

กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

มิถุนายน 2566

Product Name

DUOFLOW

Name and Strength of Active Ingredient

Each hard capsule contains 0.5 mg dutasteride and 0.4 mg tamsulosin hydrochloride (equivalent to 0.367 mg tamsulosin)

Product Description

Oblong hard gelatin capsule of brown color and cap of beige color with C001 printed in black ink in the cap. Content of the capsule: oblong soft gelatin capsule of light yellow color, filled with transparent liquid and pellets of tamsulosin of white to off white color

List of excipients**Dutasteride soft gelatin capsule**

Propylene glycol monocaprylate, type II

Butylhydroxytoluene (E321)

Gelatine (gelling grade, type B, 150 Bloom)

Glycerol

Titanium Dioxide (E171)

Tamsulosin hydrochloride pellet

Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30 percent

Cellulose microcrystalline

Dibutyl sebacate

Polysorbate 80

Silica, colloidal hydrated

Calcium stearate

Hard gelatin capsule (No. 0EL)

Black iron oxide (E172)

Red iron oxide (E172)

Titanium dioxide (E171)

Yellow iron oxide (E172)

Gelatine (gelling grade, type B, 150 Bloom)

Black ink

Pharmacodynamic/ Pharmacokinetics**Pharmacodynamic properties**

DUOFLOW is a combination of two drugs with complementary mechanisms of action to improve symptoms in patients with BPH: dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor (5 ARI) and tamsulosin hydrochloride, an antagonist of α 1a-adrenoreceptors.

The pharmacodynamics of DUOFLOW as a fixed dose combination would not be expected to be different from those of dutasteride and tamsulosin co-administered as separate components.

Dutasteride

Dutasteride is a dual inhibitor of 5 alpha-reductase. It inhibits both type 1 and type 2, 5 alpha-reductase isoenzymes, which are responsible for the conversion of testosterone to 5 alpha-dihydrotestosterone (DHT). DHT is the androgen primarily responsible for hyperplasia of glandular prostatic tissue.

Dutasteride lowers DHT levels, reduces prostate volume, improved lower urinary tract symptoms and urine flow and reduces the risk of AUR and BPH-related surgery.

The maximum effect of daily doses of dutasteride on the reduction on DHT is dose-dependent and is observed within 1-2 weeks. After 1 week and 2 weeks of daily dosing of dutasteride 0.5 mg, median serum DHT concentrations were reduced by 85% and 90%, respectively.

In BPH patients treated with 0.5 mg of dutasteride daily, the median decrease in DHT was 94% at 1 year and 93% at 2 years and the median increase in serum testosterone was 19% at both 1 and 2 years. This is an expected consequence of 5 alpha-reductase inhibition and did not result in any known adverse events.

Tamsulosin

Tamsulosin inhibits α 1a-adrenergic receptors in the stromal prostatic smooth muscle and bladder neck. Approximately 75% of the α 1-receptors in the prostate are of the α 1a subtype.

Tamsulosin increases maximum urinary flow rate by reducing smooth muscle tension in the prostate and urethra, thereby relieving obstruction. It also improved the complex of irritative and obstructive symptoms in which bladder instability and tension of the smooth muscles of the lower urinary tract play an important role. Alpha-1 adrenergic blockers can reduce blood pressure by lowering peripheral resistance.

Pharmacokinetic properties

Bioequivalence was demonstrated between DUOFLOW and original combination of dutasteride and tamsulosin.

Dutasteride

Absorption

Following administration of dutasteride 0.5 mg dose, peak serum concentrations of dutasteride occur within 2 to 3 hours. Absolute bioavailability is approximately 60%.

Distribution

Volume of distribution is 300 to 500 L. Dutasteride is highly bound to plasma protein (Albumin (99%); alpha-1 acid glycoprotein (96.6%)). In a study of healthy subjects receiving dutasteride 0.5 mg/day for 12 months, semen dutasteride concentrations averaged 3.4 ng/mL (range, 0.4 to 14 ng/mL) at 12 months and, similar to serum, achieved steady-state concentrations at 6 months. On average, 11.5% of serum dutasteride concentrations partitioned into semen at 12 months.

Metabolism

Dutasteride is metabolized by the human cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4/5.

In vitro, 2 dutasteride metabolites are much less potent than dutasteride against both isoforms of human 5-alpha reductase. The activity of another metabolite (6-beta-hydroxydutasteride) is comparable with that of dutasteride.

Elimination

Dutasteride is excreted primarily via feces (5% unchanged). Terminal half-life is 5 weeks.

Elderly

Dutasteride half-life increased with age (approximately 170 hours in men 20 to 49 years of age, approximately 260 hours in men 50 to 69 years of age, and approximately 300 hours in men older than

70 years).

Tamsulosin

Absorption

Essentially completely absorbed following oral administration under fasting conditions; peak plasma concentrations attained within 4-5 hours. Food delays time to peak plasma concentration by about 2 hours. When administered under fasting conditions, bioavailability and peak plasma concentration are increased by 30 and 40-70%, respectively, compared with fed state.

Distribution

Appears to distribute into extracellular fluids in humans. In animals, distributed into kidney, prostate, liver, gallbladder, heart, aorta, and brown fat, with minimal distribution into brain, spinal cord, and testes. Plasma protein binding is 94-99% (mainly to α_1 - acid glycoprotein).

In patients with moderate hepatic impairment, protein binding is altered, resulting in changes in overall plasma concentrations; however, no substantial alterations in intrinsic clearance and concentrations of unbound drug.

In patients with renal impairment, protein binding is altered, resulting in changes in overall plasma concentrations, however, no substantial alterations in intrinsic clearance and concentrations of unbound drug.

Metabolism

Extensively metabolized by CYP enzymes (specific isoenzyme(s) not identifies) in the liver. Metabolites undergo further conjugation prior to excretion.

Elimination

Excreted in urine (76%) and feces (21%). Because of absorption rate-controlled pharmacokinetics of tamsulosin capsules, apparent half-life is about 9-13 hours in healthy individuals and 14-15 hours in patients with BPH.

Elderly

In males 55-75 years of age, intrinsic clearance is decreased and elimination half-life is prolonged, resulting in a 40% increase in AUC compared with males 20-32 years of age.

Indications

DUOFLOW treats and prevents progression of benign prostatic hyperplasia (BPH) through alleviating symptoms, reducing prostate size (volume), improving urinary flow rate and reducing the risk of acute urinary retention (AUR) and the need for BPH-related surgery.

Recommended Dose and Mode of Administration

Adult males (including elderly)

The recommended dose of DUOFLOW is one capsule (0.5 mg/0.4 mg) taken orally approximately 30 minutes after the same meal each day. Capsules should be swallowed whole and not chewed or opened. Contact with the contents of the dutasteride capsule contained within the hard-shell capsule may result in irritation of the oropharyngeal mucosa.

Renal impairment

The effect of renal impairment on dutasteride-tamsulosin pharmacokinetics has not been studied. However, no adjustment in dosage is anticipated for patients with renal impairment.

Hepatic impairment

The effect of hepatic impairment on dutasteride-tamsulosin pharmacokinetics has not been studied.

Contraindication

DUOFLOW is contraindicated in patients with known hypersensitivity to dutasteride, other 5-alpha-reductase inhibitors, tamsulosin hydrochloride or any component of the preparation.

DUOFLOW is contraindicated for use in women and children.

Warnings and Precautions

Dutasteride

Prostate-specific antigen (PSA) effects

In clinical trials, dutasteride reduced serum PSA concentration by approximately 50% within 3 to 6 months of treatment. Dutasteride may also cause decreased in serum PSA in the presence of prostate cancer. To interpret serial PSAs in men taking a 5-alpha reductase inhibitor, establish a new PSA baseline at least 3 months after starting dutasteride treatment and periodically monitor PSA thereafter. Any confirmed increase from the lowest PSA value may signal the presence of prostate cancer and should be evaluated, even if PSA levels are still within the normal range for men not taking a 5-alpha reductase inhibitor. Noncompliance may also affect PSA test results.

To interpret an isolated PSA value in a man treated with dutasteride for 3 months or more, double the PSA value for comparison with normal values in untreated men.

The free-to-total PSA ratio (percent-free PSA) remains constant, even under the influence of a 5-alpha reductase inhibitor. If health care providers elect to use percent-free PSA as an aid in the detection of prostate cancer in men receiving a 5-alpha reductase inhibitor, no adjustment to its value appears necessary.

PSA increased while on a 5-alpha reductase inhibitor should be considered suspicious; obtain serial PSA measurements and evaluate.

Prostate cancer

When compared with placebo, 5-alpha-reductase inhibitors have been associated with an increase in the incidence of high-grade prostate cancers. In clinical trials, there was an increased incidence of Gleason score 8 to 10 prostate cancer for men taking dutasteride compared with men taking placebo (dutasteride 1% vs placebo 0.5%)

Breast cancer

There have been rare reports of male breast cancer reported in men taking dutasteride in clinical trials and during the post-marketing period. However, epidemiological studies showed no increase in the risk of developing male breast cancer with the use of 5-ARIs. Prescribers should instruct their patients to promptly report any changes in their breast tissue such as lumps or nipple discharge.

Blood donation

Men being treated with a 5-alpha reductase inhibitor should not donate blood until at least 6 months have passed following their last dose. The purpose of this deferred period is to prevent administration of a 5-alpha reductase inhibitor to a pregnant female transfusion recipient.

Reproductive effects

The effects of dutasteride 0.5 mg/day on semen characteristics were evaluated in healthy volunteers.

At 52 weeks, the mean percent reduction from baseline in total sperm count, semen volume, and sperm motility were 23%, 26%, and 18%, respectively, in the dutasteride group when adjusted for changes from baseline in the placebo group. After 24 weeks of follow-up, the mean percent change in total sperm count in the dutasteride group remained 23% lower than baseline. While mean values for all semen parameters at all time points remained within the normal ranges and did not meet predefined criteria for a clinically significant change (30%), 2 subjects in the dutasteride group had decreases in sperm count of more than 90% from baseline at 52 weeks, with partial recovery at the 24-week follow-up. The clinical significance of dutasteride's effect on semen characteristics for an individual patient's fertility is not known.

Women/pregnancy

Active ingredient of crushed or broken capsules can be absorbed through the skin. Women should avoid contact with crushed or broken capsules and the semen from a male partner exposed to 5-alpha reductase inhibitors, as they may negatively impact fetal development.

Hepatic function impairment

Use caution in patients with liver function abnormalities; dutasteride is metabolized extensively in the liver.

Pediatric

Dutasteride is contraindicated for use in pediatric patients.

Monitoring

Assess patients to rule out other urological diseases, including prostate cancer, prior to treatment and periodically thereafter. Establish a new PSA baseline at least 3 months after starting dutasteride treatment and periodically monitor PSA thereafter.

Objective and subjective signs of relief of benign prostatic hyperplasia, including improvement in urinary flow, reduction in symptoms of urgency, and relief of difficulty in micturition.

Tamsulosin

Postural hypotension

Potential for postural hypotension, dizziness, or vertigo; syncope may occur.

Priapism

Rarely, alpha-1 antagonists have been associated with priapism (painful penile erection, sustained for hours and unrelieved by sexual intercourse or masturbation). Because this condition can lead to permanent impotence if not promptly treated, patients must be advised about the seriousness of the condition.

Allergic reactions

Rash, pruritus, urticaria, and angioedema of the tongue, lips, and face reported; positive rechallenge in some patients.

Sulfa sensitivity

Allergic reaction to tamsulosin reported rarely in patients with sulfa sensitivity. Use with cautions in patients with serious or life-threatening sulfa sensitivity.

Prostate cancer

Exclude possibility of prostate cancer prior to initiation of therapy.

Intraoperative floppy iris syndrome

Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) observed during phacoemulsification cataract surgery in some patients receiving α_1 -adrenergic blocking agents, including tamsulosin. Most reported cases were in patients who continued such therapy at the time of cataract surgery.

Interactions with Other Medicaments

Dutasteride

α -Adrenergic Blocking Agents

Concomitant administration of dutasteride with α -adrenergic blocking agents (i.e., tamsulosin, terazosin) has no effect on the steady-state pharmacokinetics of either α -adrenergic blocker. However, the effect of tamsulosin or terazosin on dutasteride pharmacokinetic parameters has not been evaluated.

Calcium-channel Blocking Agents

Concomitant administration of dutasteride with calcium-channel blocking agents that inhibit the cytochrome P-450 (CYP) 3A4 isoenzymes (i.e., diltiazem, verapamil) decreases dutasteride clearance resulting in increased exposure to dutasteride. However, dosage adjustment of dutasteride is not recommended since the change in dutasteride exposure is not considered to be clinically important.

Drugs Affecting Hepatic Microsomal Enzymes

Potential pharmacokinetic interaction (decreased clearance and increased serum concentrations of dutasteride) with potent, chronic inhibitors of the CYP3A4 and CYP3A5 isoenzymes. However, the clinical effect of potent CYP3A4 inhibitors on dutasteride has not been studied. Because of the potential for drug interactions, care should be taken if dutasteride is administered with such drugs (e.g., ritonavir, ketoconazole, verapamil, diltiazem, cimetidine, ciprofloxacin).

Cholestyramine

Administration of a single 5-mg dose of dutasteride followed by a 12-g dose of cholestyramine one hour later did not affect the relative bioavailability of dutasteride.

Digoxin

Concomitant administration of dutasteride at a dosage of 0.5 mg daily for 3 weeks with digoxin did not alter the steady-state pharmacokinetics of digoxin.

Warfarin

Concomitant administration of dutasteride at a dosage of 0.5 mg daily for 3 weeks with warfarin did not alter the steady-state pharmacokinetics of R- or S-warfarin or alter the effect of warfarin on prothrombin time.

Tamsulosin

α -Adrenergic Blocking Agents

Additive effects; concomitant use not recommended.

Atenolol

No change in blood pressure or pulse rate; dosage adjustment not necessary.

Cimetidine

Increased plasma tamsulosin concentrations. Use with caution, particularly with dose >0.4 mg.

Enalapril

No change in blood pressure or pulse rate; dosage adjustment not necessary.

Furosemide

Decreased plasma tamsulosin concentrations; not clinically important.

Nifedipine

No change in blood pressure or pulse rate; dosage adjustment not necessary.

Warfarin

Possible pharmacokinetic interaction. Available data inconclusive; use with caution.

Food Interactions*Dutasteride*

Maximum serum concentrations reduced by 10% to 15% when taken with food; not clinically significant. Management: Administer without regards to meals.

Tamsulosin

Fasting increases bioavailability by 30% and peak concentration 40% to 70%. Administer 30 minutes after the same meal each day.

Pregnancy and LactationPregnancy

DUOFLOW is contraindicated for use by women.

Dutasteride

Dutasteride has not been studied in women because pre-clinical data suggests that the suppression of circulating levels of dihydrotestosterone may inhibit the development of the external genital organs in a male foetus carried by a woman exposed to dutasteride.

Tamsulosin

Administration of tamsulosin hydrochloride to pregnant female rats and rabbits at higher than the therapeutic dose showed no evidence of foetal harm.

Lactation

DUOFLOW is contraindicated for use in women.

It is not known whether dutasteride or tamsulosin are excreted in breast milk.

Undesirable Effects*Dutasteride*

Adverse effects reported in at least 1% of patients receiving dutasteride and more frequently than with placebo include impotence, decreased libido, ejaculation disorder, and breast disorders (including breast tenderness and enlargement). Ejaculation disorders have been reported more frequently with combined therapy with dutasteride and tamsulosin than with either drug alone.

Tamsulosin

Headache, infection, asthenia, back pain, chest pain, dizziness, somnolence, insomnia, decreased libido, rhinitis, pharyngitis, increased cough, sinusitis, diarrhea, nausea, tooth disorder, abnormal ejaculation, blurred vision

Effects on Ability to Drive and Use Machine

There have been no studies to investigate the effect of combination of dutasteride and tamsulosin on the ability to perform tasks that required judgement motor or cognitive skills. However, patients should be informed about the possible occurrence of symptoms related to orthostatic hypotension such as dizziness when taking combination of dutasteride and tamsulosin.

Overdose and Treatment

No data are available with regard to overdosage of combination of dutasteride and tamsulosin. The following statements reflect the information available on the individual components.

Dutasteride

In volunteer studies single doses of dutasteride up to 40 mg/day (80 times the therapeutic dose) for 7 days have been administered without significant safety concerns. In clinical studies doses of 5 mg daily have been administered to patients for 6 months with no additional adverse effects to those seen at therapeutic doses of 0.5 mg.

There is no specific antidote for dutasteride therefore, in cases of suspected overdosage, symptomatic and supportive treatment should be given as appropriate.

Tamsulosin

In case of acute hypotension occurring after overdosage with tamsulosin hydrochloride cardiovascular support should be given. Restoration of blood pressure and normalization of heart rate may be accomplished by lying the patient down. If this is inadequate, administration of volume expanders and if necessary, vasopressors indicate that tamsulosin hydrochloride is 94% to 99% protein bound; therefore, dialysis is unlikely to be of benefit in removing tamsulosin from the body.

Storage Condition

Store below 30°C. In addition, it should be used within 90 days of opening.

Dosage Forms and Packaging Available

30 hard capsules packed in white High Density Polyethylene (HDPE) bottle with silica gel desiccant contained in a white cap and 1 bottle packed in one box.

Name and Address of Manufacturer

LABORATORIOS LEON FARMA, SA

Poligono Industrial Navatejera, C/La Vallina s/n, VILLAQUILAMBRE-Leon, Spain

Name and Address of Importer

Intega (Thailand) Co., Ltd.

Bangkok, Thailand

Date of Revision of Package Insert

June 2023