

AVODART™

Dutasteride

ส่วนประกอบตัวยาสำคัญ

ในแต่ละแคปซูลประกอบด้วยตัวยา dutasteride 0.5 มก. สำหรับรับประทาน (โปรดดู ส่วนประกอบของตัวยาไม่สำคัญ)

รูปแบบทางเภสัชกรรม

แคปซูลชนิดนิ่ม สีเหลืองขุ่น รูปยาวรี มีอักษร “GX CE2” บนเม็ดคยา

ข้อมูลทางคลินิก

ข้อบ่งใช้

อะโวดาร์ท ใช้รักษาและป้องกันการดำเนินของโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) โดยช่วยบรรเทาอาการ ลดขนาด (ปริมาตร) ของต่อมลูกหมาก เพิ่มอัตราการไหลของปัสสาวะ ลดความเสี่ยงของการเกิดปัสสาวะคั่งอย่างเฉียบพลัน (acute urinary retention, AUR) และความจำเป็นที่จะต้องมีการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง

อะโวดาร์ท ใช้ร่วมกับยา tamsulosin ซึ่งเป็นยากดกลุ่ม alpha-blocker สำหรับรักษาและป้องกันการดำเนินของโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) โดยจะช่วยลดขนาดของต่อมลูกหมาก ช่วยบรรเทาอาการ ช่วยเพิ่มการไหลของปัสสาวะ ลดความเสี่ยงของการเกิดปัสสาวะคั่งอย่างเฉียบพลัน (acute urinary retention, AUR) และความจำเป็นที่จะต้องมีการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

ขนาดยาและวิธีใช้

สำหรับผู้ชาย (รวมถึงผู้สูงอายุ)

ควรกลืนยาทั้งแคปซูล และไม่ควรเคี้ยวหรือแกะแคปซูลยา เนื่องจากการสัมผัสกับตัวยาที่บรรจุในแคปซูลอาจทำให้เกิดการระคายเคืองของเยื่อบุบริเวณช่องปากได้

อาจรับประทาน อะโวดาร์ท พร้อมอาหารหรือในขณะท้องว่างก็ได้

แนะนำให้รับประทานยา อะโวดาร์ท ครั้งละ 1 แคปซูล (0.5 มก.) วันละ 1 ครั้ง

ถึงแม้ว่าจะสามารถเห็นผลการรักษาได้ตั้งแต่เริ่มให้ยาใหม่ๆ แต่ควรรับประทานยาติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือนก่อนที่จะประเมินว่าการตอบสนองต่อการรักษาเป็นที่น่าพอใจหรือไม่

สำหรับการรักษาโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง สามารถให้ อะโวดาร์ท เดี่ยวๆ หรือให้ร่วมกับยา alpha-blocker tamsulosin (0.4 mg) ได้

สำหรับผู้ที่การทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของไตบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dutasteride อย่างไรก็ตาม ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (โปรดดู เภสัชจลนศาสตร์)

สำหรับผู้ที่การทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dutasteride (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง และ เภสัชจลนศาสตร์)

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ อะโวลาร์ท ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา dutasteride, ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง 5-alpha reductase ตัวอื่นๆ หรือแพ้ส่วนประกอบใดๆ ของยานี้ (โปรดดู ส่วนประกอบของตัวยาไม่สำคัญ)

ห้ามใช้ อะโวลาร์ท ในผู้หญิงและเด็ก (โปรดดู สตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร)

คำเตือนและข้อควรระวัง**โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก**

จากการศึกษาระยะเวลา 4 ปี ในผู้ชายอายุ 50 ถึง 75 ปี มากกว่า 8,000 ราย ที่ได้ทำ biopsy ก่อนหน้านี้นี้ไม่พบว่าเป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และมีค่า baseline PSA อยู่ระหว่าง 2.5 และ 10.0 นาโนกรัม/มล. (การศึกษา REDUCE) มีผู้ชาย 1517 ราย ถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก กลุ่มที่ได้รับยา อะโวลาร์ท (จำนวน 29 ราย, 0.9%) มีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากระดับ Gleason 8-10 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 19 ราย, 0.6%) แต่ไม่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากระดับ Gleason 5-6 หรือ 7-10 ยังไม่มีการยืนยันถึงความสัมพันธ์ที่เป็นเหตุเป็นผลระหว่าง อะโวลาร์ท กับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากชนิด high grade และยังไม่ทราบถึงความสำคัญทางคลินิกของจำนวนที่ไม่สมดุลดังกล่าว ดังนั้นผู้ชายที่ใช้ยา อะโวลาร์ท ควรได้รับการประเมินความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก รวมทั้งการตรวจค่า PSA เป็นประจำ

ในการศึกษาติดตามผลเพิ่มเติมระยะเวลา 2 ปี ในผู้ป่วยดั้งเดิมจากการศึกษาการป้องกันมะเร็งของ dutasteride (REDUCE) มีการวินิจฉัยพบมะเร็งต่อมลูกหมากที่เกิดขึ้นใหม่ในอัตราต่ำ (dutasteride [จำนวน 14 ราย, 1.2%] และยาหลอก [จำนวน 7 ราย, 0.7%]) โดยไม่พบรายที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากระดับ Gleason 8-10 รายใหม่ การติดตามผลในระยะยาว (นานถึง 18 ปี) ของยากลับ 5-ARI อีกตัวหนึ่ง (finasteride) ในการศึกษาการป้องกันมะเร็ง แสดงว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง finasteride และยาหลอกในอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (HR 1.02, 95% CI 0.97-1.08) หรือการรอดชีวิตหลังการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก (HR 1.01, 95% CI 0.85-1.20)

Prostate specific antigen (PSA)

ความเข้มข้นของ PSA ในซีรัมเป็นองค์ประกอบสำคัญของขั้นตอนการตรวจมะเร็งต่อมลูกหมาก

อะโวดาร์ท ทำให้ระดับของค่าเฉลี่ย PSA ในซีรัมของผู้ป่วยโรค BPH ลดลงประมาณ 50% หลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยาไปแล้ว 6 เดือน

ผู้ป่วยที่ได้รับยา **อะโวดาร์ท** ควรตรวจเช็คระดับค่า PSA baseline ใหม่หลังจากใช้ยา **อะโวดาร์ท** ไปแล้ว 6 เดือน และแนะนำให้ตรวจวัดค่า PSA อย่างสม่ำเสมอหลังจากนั้น ถ้ามีการยืนยันว่าค่าของระดับ PSA เพิ่มขึ้นจากระดับที่ต่ำที่สุดในขณะที่ให้การรักษาด้วยยา **อะโวดาร์ท** อาจเป็นสัญญาณของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก หรือ ผู้ป่วยอาจไม่ได้ปฏิบัติตามคำแนะนำในการรับประทานยา และควรทำการประเมินผลอย่างระมัดระวัง ถึงแม้ว่าค่าเหล่านั้นจะยังคงอยู่ในช่วงปกติสำหรับผู้ชายที่ไม่ได้ใช้ยากลับ 5-ARI การแปลผลค่า PSA ของผู้ป่วยที่ได้รับยา **อะโวดาร์ท** ควรพิจารณาค่า PSA ก่อนหน้านั้นเพื่อเปรียบเทียบกันด้วย

การรักษาด้วยยา **อะโวดาร์ท** ไม่มีผลรบกวนต่อการใช้ค่า PSA ในการเป็นเครื่องมือเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากหลังจากการตรวจหาค่า baseline ใหม่แล้ว

ระดับของ PSA ทั้งหมดในซีรัมจะกลับสู่ค่า baseline ภายใน 6 เดือนหลังจากหยุดยา

อัตราส่วนของ PSA อิสระต่อ PSA ทั้งหมดจะยังคงที่ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วย **อะโวดาร์ท** อยู่ ไม่จำเป็นต้องปรับค่า PSA ถ้าแพทย์เลือกใช้ค่าเปอร์เซ็นต์ PSA อิสระในการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ที่กำลังได้รับการรักษาด้วย **อะโวดาร์ท**

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจทางทวารหนัก (digital rectal examination) และตรวจมะเร็งต่อมลูกหมากด้วยวิธีอื่นๆ ก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วย dutasteride และควรตรวจซ้ำอยู่เป็นระยะ

เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ทางด้านหัวใจและหลอดเลือด

จาก 2 การศึกษาทางคลินิกระยะเวลา 4 ปี พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจวาย (ซึ่งเป็นคำที่เรียกรวมอาการต่างๆ ที่พบคือ ภาวะหัวใจวายปฐมภูมิและภาวะหัวใจวายจากเลือดคั่ง) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา **อะโวดาร์ท** ร่วมกับยากลับ alpha blocker ซึ่งส่วนใหญ่คือ tamsulosin พบสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาร่วมกัน นอกจากนี้ยังพบว่า อุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจวาย พบน้อย (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 %) และผันแปรระหว่างการศึกษานี้ 2 นี้ ไม่พบความไม่สมดุลของการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ทางด้านหัวใจและหลอดเลือดทั้งหมดในแต่ละการศึกษา ยังไม่ได้มีการยืนยันถึงความสัมพันธ์ระหว่างยา **อะโวดาร์ท** (ทั้งที่ให้ชนิดเดียวหรือให้ร่วมกับยากลับ alpha blocker) กับการเกิดภาวะหัวใจวาย (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

ในการวิเคราะห์ meta-analysis ของการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, placebo- หรือ comparator-controlled 12 การศึกษา (จำนวน 18,802 ราย) ซึ่งประเมินความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ทางด้านหัวใจและหลอดเลือดจากการใช้ **อะโวดาร์ท** (โดยการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม) ไม่พบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (RR 1.05; 95% CI 0.71, 1.57) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างเฉียบพลัน (RR 1.00; 95% CI 0.77, 1.30) หรือภาวะสมองขาดเลือด (RR 1.20; 95% CI 0.88, 1.64)

โรคมะเร็งเต้านม

มีรายงานการเกิด โรคมะเร็งเต้านมน้อยมากในเพศชายที่ได้รับ อะโวนดาร์ท จากการศึกษาทางคลินิก และภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด อย่างไรก็ตาม การศึกษาด้านระบาดวิทยาหลายการศึกษาไม่พบการเพิ่มขึ้นในความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชายจากการใช้ยากลุ่ม 5-ARI (โพรस्टู การศึกษาทางคลินิก) แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาควรแนะนำผู้ป่วยให้รายงานทันทีหากมีการเปลี่ยนแปลงใดๆเกิดกับเต้านม เช่น ก้อนเนื้อ หรือมีสารคัดหลั่งจากหัวนม

แคลเซียมรั่ว

Dutasteride ถูกดูดซึมผ่านทางผิวหนังได้ ดังนั้นผู้หญิงและเด็กควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับแคลเซียมรั่ว (โพรस्टู สตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร) ถ้าหากสัมผัสกับแคลเซียมรั่ว ควรชำระล้างบริเวณที่ถูกสัมผัสด้วยสบู่และน้ำเปล่าทันที

การทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dutasteride เนื่องจาก dutasteride จะถูกเมตาบอลิซึมสูงมากและมีค่าครึ่งชีวิตนาน 3-5 สัปดาห์ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ยา dutasteride ในผู้ป่วยโรคตับ (โพรस्टู ขนาดยาและวิธีใช้ และ เภสัชจลนศาสตร์)

อันตรกิริยา

การศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงยาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า dutasteride ถูกเปลี่ยนแปลงโดย cytochrome P₄₅₀ isoenzyme CYP3A4 ของมนุษย์ ดังนั้นความเข้มข้นของ dutasteride ในเลือดอาจเพิ่มขึ้นได้ด้วยสารที่ยับยั้ง CYP3A4

ข้อมูลจากการศึกษาใน phase II พบว่ามีการลดลงของการกำจัด dutasteride เมื่อให้ยาร่วมกับยาซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 เช่น verapamil (37%) และ diltiazem (44%) ในทางกลับกัน ไม่พบการลดลงของการกำจัดยาเมื่อให้ dutasteride ร่วมกับ amlodipine (ยา calcium channel antagonist อีกตัวหนึ่ง) การลดลงของการกำจัดยาซึ่งทำให้ dutasteride อยู่ในร่างกายยาวนานขึ้น เมื่อใช้ยาร่วมกับสารยับยั้ง CYP3A4 ไม่น่าจะมีผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากยาในช่วงความปลอดภัยที่กว้าง (มีผู้ป่วยเคยได้รับยาในขนาดสูงสุด 10 เท่า ของขนาดยาที่แนะนำ นานสูงสุด 6 เดือน) ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องปรับขนาดยา

จากการศึกษาในหลอดทดลอง ยา dutasteride ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย cytochrome P₄₅₀ isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 และ CYP2D6 ของมนุษย์

Dutasteride ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ cytochrome P₄₅₀ ของมนุษย์ในหลอดทดลองและไม่มีฤทธิ์กระตุ้น cytochrome P₄₅₀ isoenzymes CYP1A, CYP2B และ CYP3A ในหนู rat และสุนัข

จากการศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า dutasteride ไม่ได้ไปแทนที่ warfarin, diazepam, acenocoumorol, phenprocoumon, หรือ phenytoin ที่จับอยู่กับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein) และสารประกอบเหล่านี้ก็ไม่ได้ออกไปแทนที่ dutasteride เช่นเดียวกัน สารประกอบอื่นๆ ที่ได้ทดสอบอันตรกิริยาระหว่างกันของยาในมนุษย์

และไม่พบอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ได้แก่ tamsulosin, terazosin, warfarin, digoxin และ cholestyramine

ถึงแม้ว่าจะไม่มีการศึกษาอย่างเฉพาะเจาะจงถึงปฏิกริยาระหว่างกันของยากับสารประกอบตัวอื่นๆ แต่ประมาณ 90% ของกลุ่มผู้ป่วยจากการศึกษาใน Phase III ขนาดใหญ่ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยา dutasteride ร่วมกับยาตัวอื่นๆ ค้ำจากการวิจัยทางคลินิกไม่พบอันตรกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก เมื่อให้ยา dutasteride ร่วมกับ ยาลดไขมันในเลือด, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, beta-adrenergic blocking agents, calcium channel blockers, คอร์ติโคสเตอรอยด์, ยาขับปัสสาวะ, ยาต้านการอักเสบที่มีใช้ สเตอรอยด์ (NSAIDs), phosphodiesterase Type V inhibitors และยาปฏิชีวนะในกลุ่ม quinolone

สตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร

การเจริญพันธุ์

มีการประเมินผลของยา dutasteride ขนาด 0.5 มก./วัน ต่อลักษณะของน้ำอสุจิ ในอาสาสมัครที่มีอายุระหว่าง 18 ถึง 52 ปี (ได้รับยา dutasteride จำนวน 27 ราย และยาหลอก จำนวน 23 ราย) ตลอดระยะเวลาการรักษา 52 สัปดาห์ และติดตามผลหลังการรักษาอีก 24 สัปดาห์ ที่สัปดาห์ที่ 52 พบว่า ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา dutasteride มีเปอร์เซ็นต์เฉลี่ยของจำนวนอสุจิทั้งหมด ปริมาตรของน้ำอสุจิ และการเคลื่อนตัวของอสุจิตลดลงจาก baseline คิดเป็น 23%, 26% และ 18% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับส่วนต่างจาก baseline กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยไม่พบผลกระทบต่อความเข้มข้นของอสุจิและรูปร่างของตัวอสุจิ ภายหลังจากสัปดาห์ที่ 24 ของระยะติดตาม พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา dutasteride ยังคงมีค่าเปอร์เซ็นต์เฉลี่ยของจำนวนอสุจิทั้งหมด ต่ำกว่า baseline เท่ากับ 23% ขณะที่ค่าเฉลี่ยของการตรวจวัดน้ำอสุจิทั้งหมดตลอดระยะเวลาของการศึกษามีค่าอยู่ในช่วงปกติ และไม่จัดอยู่ในเกณฑ์ที่บ่งบอกว่าการเปลี่ยนแปลงอย่างนัยสำคัญทางคลินิก (30%) อาสาสมัคร 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยา dutasteride มีจำนวนอสุจิทั้งหมดลดลงจาก baseline มากกว่า 90% ที่สัปดาห์ที่ 52 และมีค่ากลับคืนบางส่วนใน สัปดาห์ที่ 24 ของระยะติดตามการรักษา แต่ยังไม่ทราบถึงนัยสำคัญทางคลินิกของผลกระทบของยา dutasteride ต่อลักษณะของน้ำอสุจิในการเจริญพันธุ์ของผู้ป่วยแต่ละราย

สตรีมีครรภ์

ห้ามใช้ยา dutasteride ในสตรี ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้ dutasteride ในสตรีเนื่องจากข้อมูลในขั้น pre clinic แสดงให้เห็นว่าการกดระดับของ dihydrotestosterone ในระบบไหลเวียนเลือดอาจจะไปยับยั้งการพัฒนาของ อวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกของตัวอ่อนเพศชายในครรภ์ของสตรีที่ได้รับยา dutasteride

สตรีระยะให้นมบุตร

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า dutasteride ถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่

ผลต่อความสามารถในการขับปัสสาวะและการใช้เครื่องจักร

จากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของ dutasteride การใช้ยา dutasteride ไม่น่าจะมีผลต่อความสามารถในการขับปัสสาวะหรือการใช้เครื่องจักร

อาการอันไม่พึงประสงค์

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

การรักษาโดยให้ อะโวนดาร์ต เพียงชนิดเดียว สำหรับโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง

จากการศึกษาใน phase III placebo controlled 3 การศึกษา ซึ่งมีการรักษาด้วย อะโวนดาร์ต เปรียบเทียบกับ placebo พบว่าอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ผู้วิจัยพิจารณาว่าสัมพันธ์กับยา (อุบัติการณ์ที่พบ $\geq 1\%$) ต่อไปนี้ พบได้บ่อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ placebo

| อาการอันไม่พึงประสงค์ | อุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นในระหว่างปีแรกของการรักษา | | อุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นในระหว่างปีที่ 2 ของการรักษา | |
|--|---|--------------------------|--|--------------------------|
| | Placebo (n = 2158) | อะโวนดาร์ต (n = 2167) | Placebo (n = 1736) | อะโวนดาร์ต (n = 1744) |
| หย่อนสมรรถภาพทางเพศ* (Impotence) | 3% | 6% | 1% | 2% |
| ความต้องการทางเพศลดลง* (decreased libido) | 2% | 4% | <1% | <1% |
| ความผิดปกติของการหลั่ง* (Ejaculation disorders) | <1% | 2% | <1% | <1% |
| ความผิดปกติของเต้านม + | <1% | 1% | <1% | 1% |

* อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการรักษาด้วยยา dutasteride (รวมถึงการใช้ยาเดี่ยวหรือการใช้ยาร่วมกับ tamsulosin) อาการไม่พึงประสงค์นี้อาจยังคงอยู่หลังจากหยุดใช้ยาแล้ว โดยยังไม่แน่ใจว่า dutasteride มีบทบาทอย่างไรกับอาการไม่พึงประสงค์ที่ยังคงอยู่

± รวมถึงการเจ็บเต้านม (breast tenderness) และเต้านมขยายใหญ่ขึ้น (breast enlargement)

ไม่พบการเปลี่ยนแปลงด้านข้อมูลของอาการอันไม่พึงประสงค์ ในการศึกษาอย่างต่อเนื่องแบบ open-label เป็นเวลาต่อไปอีก 2 ปี

การรักษาโดยให้ อะโวนดาร์ต ร่วมกับ tamsulosin สำหรับโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่ผู้วิจัยพิจารณาว่าสัมพันธ์กับยา (อุบัติการณ์รวมที่พบ $\geq 1\%$) ต่อไปนี้ เป็นอาการที่มีรายงานจากการวิเคราะห์ผลการศึกษา CombAT (การให้ยา อะโวนดาร์ต ร่วมกับ tamsulosin) เพื่อเปรียบเทียบการให้ อะโวนดาร์ต 0.5 มก. และ tamsulosin 0.4 มก. วันละครั้ง จากเวลา 4 ปี ทั้งแบบให้ร่วมกัน หรือแบบให้ยาเดี่ยวๆ

| อาการอันไม่พึงประสงค์ | อุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นในระหว่างการรักษา | | | |
|---|---|----------|----------|----------|
| | ปีที่ 1 | ปีที่ 2 | ปีที่ 3 | ปีที่ 4 |
| การใช้ยาร่วมกัน ^a (n) | (n=1610) | (n=1428) | (n=1283) | (n=1200) |
| Dutasteride | (n=1623) | (n=1464) | (n=1325) | (n=1200) |
| Tamsulosin | (n=1611) | (n=1468) | (n=1281) | (n=1112) |
| หย่อนสมรรถภาพทางเพศ ^b | | | | |
| การใช้ยาร่วมกัน ^a | 6% | 2% | <1% | <1% |
| Dutasteride | 5% | 2% | <1% | <1% |
| Tamsulosin | 3% | 1% | <1% | 1% |
| ความต้องการทางเพศเปลี่ยนไป ^b (ลดลง) | | | | |
| การใช้ยาร่วมกัน ^a | 5% | <1% | <1% | 0% |
| Dutasteride | 4% | 1% | <1% | 0% |
| Tamsulosin | 2% | <1% | <1% | <1% |
| ความผิดปกติของการหลัง ^b | | | | |
| การใช้ยาร่วมกัน ^a | 9% | 1% | <1% | <1% |
| Dutasteride | 1% | <1% | <1% | <1% |
| Tamsulosin | 3% | <1% | <1% | <1% |
| ความผิดปกติของเต้านม ^c | | | | |
| การใช้ยาร่วมกัน ^a | 2% | <1% | <1% | <1% |
| Dutasteride | 2% | 1% | <1% | <1% |
| Tamsulosin | <1% | <1% | <1% | 0% |
| มีนัง | | | | |
| การใช้ยาร่วมกัน ^a | 1% | <1% | <1% | <1% |
| Dutasteride | <1% | <1% | <1% | <1% |
| Tamsulosin | 1% | <1% | <1% | 0% |

^a การใช้ยาร่วมกัน = dutasteride 0.5 มก. วันละครั้งให้ร่วมกับ tamsulosin 0.4 มก. วันละครั้ง

^b อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการรักษาด้วยยา dutasteride (รวมถึงการใช้ยาเดี่ยวหรือการใช้ยาร่วมกับ tamsulosin) อาการไม่พึงประสงค์นี้จะยังคงอยู่หลังจากหยุดใช้ยาแล้ว โดยยังไม่แน่ใจว่า dutasteride มีบทบาทอย่างไรกับอาการไม่พึงประสงค์ที่ยังคงอยู่

^c รวมถึงการเจ็บเต้านม (breast tenderness) และเต้านมขยายใหญ่ขึ้น (breast enlargement)

ข้อมูลภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด

อาการอันไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้จัดกลุ่มตามระบบอวัยวะและความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยจัดระดับความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ดังนี้

| | |
|-----------|---|
| พบน้อยมาก | มีความถี่ของการเกิด $\geq 1/10$ |
| พบน้อย | มีความถี่ของการเกิด $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$ |
| พบไม่บ่อย | มีความถี่ของการเกิด $\geq 1/1000$ ถึง $< 1/100$ |
| พบน้อย | มีความถี่ของการเกิด $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1000$ |
| พบน้อยมาก | มีความถี่ของการเกิด $< 1/10,000$ รวมทั้ง isolated reports |

การจัดความถี่ของอาการอันไม่พึงประสงค์ตัดสินจากข้อมูลที่ได้ภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาดซึ่งอ้างอิงจากอัตราการรายงานมากกว่าความถี่ที่พบจริง

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

พบน้อยมาก ปฏิกริยาภูมิแพ้รวมถึง ผื่น มีอาการคัน ลมพิษ บวมเฉพาะที่ และ angioedema

ความผิดปกติทางจิตใจ

พบน้อยมาก อารมณ์ซึมเศร้า

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง

พบน้อย หัวล้าน/ขนร่วง (ส่วนใหญ่เป็นขนตามร่างกาย) มีขนหรือผมเพิ่มขึ้นตามตัว

ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม

พบน้อยมาก ปวดอวัยวะ และอวัยวะบวม

การได้รับยาเกินขนาด

จากการศึกษาในอาสาสมัครโดยให้ยา dutasteride สูงสุด 40 มก./วัน ครั้งเดียว (80 เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษา) เป็นเวลานาน 7 วัน พบว่าไม่มีความผิดปกติใดๆ ที่มีนัยสำคัญด้านความปลอดภัย จากการศึกษาดังกล่าวเมื่อให้ขนาด 5 มก. ต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์อย่างอื่นนอกเหนือจากที่เคยพบในผู้ที่ได้รับยาในขนาดรักษา คือ 0.5 มก.

ไม่มียาด้านพิษที่เฉพาะเจาะจงต่อ dutasteride ดังนั้นหากสงสัยว่าได้รับยาเกินขนาด ควรให้การรักษาตามอาการ และรักษาแบบประคับประคองตามความเหมาะสม

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา**เภสัชพลศาสตร์**

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

ผลต่อ DHT/Testosterone

ประสิทธิภาพสูงสุดของ อะโวนดาร์ท ในการลด DHT เมื่อรับประทานยาทุกวัน จะขึ้นอยู่กับขนาดยาและจะเห็นผลได้ภายใน 1-2 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของความเข้มข้นของ DHT ในซีรัมจะลดลง 85% และ 90% หลังจากได้รับอะโวนดาร์ท 0.5 มก. ทุกวัน เป็นเวลา 1 และ 2 สัปดาห์ ตามลำดับ

ในผู้ป่วย BPH ซึ่งได้รับการรักษาด้วย dutasteride 0.5 มก. ทุกวัน ค่ามัธยฐานของการลดลงของ DHT เป็น 94% ใน 1 ปี และเป็น 93% ใน 2 ปี ค่ามัธยฐานในการเพิ่มขึ้นของ testosterone ในซีรัมเท่ากับ 19% ทั้งใน 1 ปีและ 2 ปี ซึ่งคาดว่าเป็นผลมาจากการยับยั้ง 5 alpha-reductase และไม่ได้เป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์ที่ทราบ

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

dutasteride ที่ให้โดยการรับประทานอยู่ในรูปของสารละลายที่บรรจุอยู่ใน soft gelatin capsule ความเข้มข้นสูงสุดของ dutasteride ในซีรัมจะสูงสุดภายใน 1-3 ชั่วโมง หลังจากรับประทานขนาด 0.5 มก. ครั้งเดียว ค่าชีวประสิทธิภาพสมบูรณ์ (absolute bioavailability) ในผู้ชายจะประมาณ 60% เมื่อสัมพันธ์กับการให้ยาโดยวิธีหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 2 ชั่วโมง

อาหารไม่มีผลต่อชีวประสิทธิภาพของยา dutasteride

การกระจายยา

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์หลังจากให้ยาโดยการรับประทานครั้งเดียวและโดยการให้ยาซ้ำ แสดงให้เห็นว่า dutasteride มีปริมาตรการกระจายยาสูง (300 – 500 ลิตร) dutasteride มีค่า plasma protein binding สูง (มากกว่า 99.5%)

ความเข้มข้นของยาในซีรัมจะเท่ากับ 65% ของความเข้มข้นที่ steady state หลังจากรับประทานยา dutasteride ทุกวัน เป็นเวลา 1 เดือน และประมาณ 90% หลังรับประทานยาไปแล้ว 3 เดือน ความเข้มข้นของยาในซีรัมจะถึง steady state คือ ประมาณ 40 นาโนกรัม/มล. เมื่อรับประทานขนาด 0.5 มก. วันละครั้ง ติดต่อกันนาน 6 เดือน เช่นเดียวกันกับในซีรัม ความเข้มข้นของ dutasteride ในน้ำอสุจิก็น่าจะถึง steady state เมื่อให้ยาเป็นเวลา 6 เดือน หลังจากให้การรักษาไปแล้ว 52 สัปดาห์ ความเข้มข้นของ dutasteride ในน้ำอสุจิโดยเฉลี่ยจะเท่ากับ 3.4 นาโนกรัม/มล. (ช่วงระหว่าง 0.4 – 14 นาโนกรัม/มล.) dutasteride จะออกจากซีรัมมาอยู่ในน้ำอสุจิประมาณ 11.5% โดยเฉลี่ย

การเปลี่ยนแปลงยา

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า dutasteride ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 ของมนุษย์ไปเป็นเมตาบอไลต์ของ monohydroxylate 2 ตัว แต่ยาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 หรือ CYP2D6

หลังจากให้ยาจนถึง steady state แล้วทำการตรวจซีรัมของมนุษย์ โดยวิธี mass spectrometric response พบ dutasteride ในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง, เมตาบอไลต์หลัก 3 ตัว (4'-hydroxydutasteride, 1,2-dihydrodutasteride และ 6-hydroxydutasteride) และเมตาบอไลต์อื่น 2 ตัว (6,4'-dihydroxydutasteride และ 15-hydroxydutasteride)

เมตาบอไลต์ทั้ง 5 ตัว ที่พบในซีรัมของมนุษย์ก็ตรวจพบในซีรัมของหนู (rat) ด้วย แต่ยังไม่ทราบ stereochemistry ของหมู่ hydroxyl ที่เติมเข้ามาที่ตำแหน่งที่ 6 และ 15 ของเมตาบอไลต์ของมนุษย์และหนู

การขจัดยา

dutasteride ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างมาก หลังจากให้ยา dutasteride 0.5 มก./วัน โดยการรับประทาน จนกระทั่งถึง steady state ในมนุษย์พบว่า 1.0% - 15.4% (เฉลี่ย 5.4%) ของขนาดยาที่ให้จะถูกขับออกทางอุจจาระในรูปของ dutasteride ส่วนที่เหลือจะถูกขับออกทางอุจจาระในรูปของเมตาบอไลต์หลัก 4 ตัว ในปริมาณ 39%, 21%, 7% และ 7% และในรูปของเมตาบอไลต์อื่นอีก 6 ตัว (แต่ละตัวมีปริมาณน้อยกว่า 5%)

ตรวจพบ dutasteride ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะของมนุษย์ เพียงเล็กน้อยเท่านั้น (น้อยกว่า 0.1% ของขนาดยา)

ที่ความเข้มข้นของยาที่ให้ผลในการรักษา dutasteride จะมีค่าครึ่งชีวิตนาน 3 ถึง 5 สัปดาห์

ความเข้มข้นของยาในซีรัม (มากกว่า 0.1 ng/mL) ยังคงถูกตรวจพบได้หลังจากหยุดให้ยาไปแล้ว 4 ถึง 6 เดือน

Linearity/non-linearity

เภสัชจลนศาสตร์ของ dutasteride สามารถอธิบายได้ด้วย first order absorption process และ two parallel elimination pathways ซึ่ง pathway หนึ่งเป็น saturable (ขึ้นอยู่กับความเข้มข้น) และอีก pathway หนึ่งเป็น non-saturable (ไม่ขึ้นกับความเข้มข้น)

ที่ความเข้มข้นต่ำๆ ของยาในซีรัม (น้อยกว่า 3 นาโนกรัม/มล.) dutasteride จะถูกขจัดออกอย่างรวดเร็วโดยการขจัดยาทั้ง pathway ที่ขึ้นและไม่ขึ้นกับความเข้มข้น เมื่อให้ยาขนาด 5 มก. หรือน้อยกว่า เพียงครั้งเดียว พบว่าการขจัดยาอย่างรวดเร็ว และมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นเพียง 3 ถึง 9 วัน

ที่ความเข้มข้นของยาในซีรัมมากกว่า 3 นาโนกรัม/มล. dutasteride จะถูกขจัดออกอย่างช้าๆ (0.35 ถึง 0.58 ลิตร/ชั่วโมง) โดยการขจัดยาแบบ linear non-saturable ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิต 3 ถึง 5 สัปดาห์

ที่ความเข้มข้นของขนาดยาในการรักษาหลังจากได้รับยาวันละ 0.5 มก. ทุกวัน จะมีการขจัดยาอย่างช้าๆ เป็นส่วนใหญ่ และการขจัดยาทั้งหมดจะเป็นแบบ linear และไม่ขึ้นกับความเข้มข้น

ผู้สูงอายุ

มีการประเมินคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของ dutasteride ในผู้ชายที่มีสุขภาพดี อายุระหว่าง 24 ถึง 87 ปี จำนวน 36 คน หลังจากได้รับยาขนาด 5 มก. เพียงครั้งเดียว ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งดูได้จากค่า AUC และ C_{max} ในแต่ละกลุ่มอายุ

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าครึ่งชีวิตของยา เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มอายุ 50-69 ปี กับกลุ่มที่อายุมากกว่า 70 ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุของผู้ชายส่วนใหญ่ที่เป็นโรคต่อมลูกหมากโต

ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิผลของยาในการลด DHT ระหว่างแต่ละกลุ่มอายุ ผลเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามอายุ

การทำงานของไตบคพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของไตบคพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dutasteride อย่างไรก็ตาม พบ dutasteride น้อยกว่า 0.1% ของขนาดยา 0.5 มก. ที่ steady state ในปัสสาวะของมนุษย์ ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบคพร่อง

การทำงานของตับบคพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของตับบคพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dutasteride (โปรตีนถูก กำเริบและ ข้อควรระวัง)

การศึกษาทางคลินิก

การรักษาโดยให้ อะโวนาร์ท เพียงชนิดเดียว สำหรับโรค BPH

จากการศึกษาถึงประสิทธิผลหลักในการรักษา 3 โครงการวิจัยแบบ multicenter, placebo-controlled, double-blind เป็นเวลา 2 ปี มีการประเมินผลของ dutasteride 0.5 มก./วัน หรือ placebo ในผู้ชาย 4325 คน ซึ่งมีต่อมลูกหมากโต (มากกว่า 30 ซีซี)

ในผู้ชายที่เป็นโรค BPH อะโวนาร์ท รักษาและป้องกันการดำเนินของโรคโดยลดความเสี่ยงจากการเกิดปัสสาวะคั่งอย่างเฉียบพลันและความจำเป็นที่จะต้องได้รับการผ่าตัด และโดยการบรรเทาอาการต่างๆ ของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (LUTS) เพิ่มอัตราการไหลของปัสสาวะ (Qmax) และลดขนาดของต่อมลูกหมากลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo ความสามารถในการบรรเทาอาการต่างๆ เหล่านี้เห็นได้ตลอด 24 เดือนของการรักษา จากการศึกษาแบบ open-label อย่างต่อเนื่องต่อไปเป็นเวลาอีก 2 ปี พบว่าอาการต่างๆ ของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (LUTS) และอัตราการไหลของปัสสาวะ (Qmax) ยังคงดีขึ้น นอกจากนี้ ปริมาตรของต่อมลูกหมากยังคงมีขนาดลดลงอย่างต่อเนื่องอีกด้วย

การรักษาโดยให้ อะโวนาร์ท ร่วมกับ tamsulosin สำหรับโรค BPH

จากการศึกษาการให้ อะโวนาร์ท 0.5 มก./วัน หรือ tamsulosin 0.4 มก./วัน หรือ อะโวนาร์ท 0.5 มก. ร่วมกับ tamsulosin 0.4 มก. ในผู้ป่วยชายจำนวน 4844 ราย ซึ่งมีต่อมลูกหมากโต (มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ซีซี) โดยทำการศึกษาแบบ multicenter, double blind, parallel group เป็นเวลากว่า 4 ปี โดยมี primary efficacy endpoint ณ ปีที่ 2 ของการรักษา คือ มีค่า international prostate symptom score (IPSS) ในระดับที่ดีขึ้นจาก baseline

ภายหลัง 2 ปีของการรักษาการให้ยาร่วมกันมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญโดยมีค่าเฉลี่ย (adjusted mean) ของ symptom score ลดลงจาก baseline เท่ากับ -6.2 หน่วย เมื่อเทียบกับ -4.9 หน่วย สำหรับ อะโวนาร์ท และ -4.3 หน่วยสำหรับ tamsulosin อัตราการไหลของปัสสาวะดีขึ้น โดยมีค่าเฉลี่ย (adjusted mean) เพิ่มขึ้นจาก baseline เท่ากับ 2.4 มิลลิลิตร/วินาทีในกลุ่มที่ใช้ยาร่วมกันเทียบกับของ อะโวนาร์ท เท่ากับ 1.9 มิลลิลิตร/วินาที และของ tamsulosin เท่ากับ 0.9 มิลลิลิตร/วินาที และค่า BPH Impact Index (BII) ลดลงจาก baseline โดยค่าเฉลี่ย (adjusted mean) ในกลุ่มที่ใช้ยาร่วมกันเท่ากับ -2.1 หน่วย เทียบกับของ อะโวนาร์ท เท่ากับ -1.7 หน่วย และของ tamsulosin เท่ากับ -1.5 หน่วย

ภายหลัง 2 ปีของการรักษา ปริมาตรของต่อมลูกหมากทั้งหมดและปริมาตรของ transition zone ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อมีการรักษาโดยให้ยาร่วมกันเปรียบเทียบกับการรักษาโดยให้ tamsulosin เพียงชนิดเดียว primary efficacy endpoint ณ ปีที่ 4 ของการรักษาคือ ระยะเวลาครั้งแรกที่พบอาการปัสสาวะค้างอย่างเฉียบพลัน (AUR) หรือการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง ภายหลัง 4 ปีของการรักษา การให้ยาร่วมกันจะช่วยลดความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิด AUR หรือการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง (ความเสี่ยงลดลง 65.8 % $p < 0.001$ [95 % CI 54.7 % to 74.1 %]) เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วย tamsulosin เดี่ยวๆ อุบัติการณ์ของการเกิด AUR หรือการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรงในปีที่ 4 เท่ากับ 4.2 % สำหรับการให้ยาร่วมกัน และ 11.9 % สำหรับ tamsulosin ($p < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วย อะโวนดาร์ท เดี่ยวๆ การให้ยาร่วมกันจะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด AUR หรือการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรงลง 19.6 % แต่ความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาไม่มีนัยสำคัญ ($p = 0.18$ [95% CI -10.9% to 41.7%]) อุบัติการณ์ของการเกิด AUR หรือการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรงในปีที่ 4 เท่ากับ 4.2 % สำหรับการให้ยาร่วมกัน และ 5.2 % สำหรับ อะโวนดาร์ท

การดำเนินของอาการทางคลินิกถูกกำหนดโดยพิจารณาจากหลายๆ อาการที่รวมกันแล้วเลเวล IPSS และเหตุการณ์ที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการปัสสาวะค้างอย่างเฉียบพลันจากโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง การกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ ทางเดินปัสสาวะอักเสบ และการทำงานของไตลดลง หลังการศึกษา 4 ปี การให้ยาร่วมกันทำให้อัตราการดำเนินของโรคทางคลินิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการใช้ tamsulosin ($p < 0.001$, ความเสี่ยงลดลง 44.1% [95 % CI: 33.6% to 53.0%]) อัตราการดำเนินของโรคทางคลินิกจากการให้ยาร่วมกัน การใช้ tamsulosin และการใช้ อะโวนดาร์ท คือ 12.6% 21.5% และ 17.8% ตามลำดับ

อาการที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญโดยมีค่าเฉลี่ย (adjusted mean) ของ symptom score (IPSS) ดีขึ้นเมื่อเทียบกับ baseline จะคงอยู่ตลอดจากปีที่ 2 จนถึงปีที่ 4 โดยมีค่าเท่ากับ -6.3 หน่วยสำหรับการรักษาโดยให้ยาร่วมกัน มีค่า -5.3 หน่วยสำหรับการใช้ อะโวนดาร์ท และมีค่า -3.8 หน่วยสำหรับการใช้ tamsulosin ในปีที่ 4

ภายหลัง 4 ปีของการรักษา ค่าเฉลี่ยที่ดีขึ้นจาก baseline ของอัตราการไหลของปัสสาวะ (Qmax) เท่ากับ 2.4 มล.ต่อวินาทีสำหรับการรักษาโดยให้ยาร่วมกัน เท่ากับ 2.0 มล.ต่อวินาทีสำหรับการใช้ อะโวนดาร์ท และ 0.7 มล.ต่อวินาทีสำหรับการใช้ tamsulosin การรักษาโดยให้ยาร่วมกันจะพบค่าเฉลี่ยที่ดีขึ้นจาก baseline ของอัตราการไหลของปัสสาวะ (Qmax) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วย tamsulosin โดยทำการประเมินทุก 6 เดือนตั้งแต่เดือนที่ 6 จนถึงเดือนที่ 48 ($p < 0.001$) การรักษาโดยให้ยาร่วมกันจะพบค่าเฉลี่ย (adjusted mean) ที่ดีขึ้นจาก baseline ของอัตราการไหลของปัสสาวะ (Qmax) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วย อะโวนดาร์ท ($p = 0.050$ ณ เดือนที่ 48)

การรักษาโดยให้ยาร่วมกัน ค่า health outcome parameters BII และ BPH-related Health Status (BHS) ณ ปีที่ 4 จะดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับการรักษาโดยให้ยาเดี่ยว tamsulosin หรือ อะโวนดาร์ท ค่าเฉลี่ยที่ดีขึ้นจาก baseline ของ BII เท่ากับ -2.2 หน่วยสำหรับการรักษาโดยให้ยาร่วมกัน เท่ากับ -1.8 สำหรับ อะโวนดาร์ท

และ -1.2 สำหรับ tamsulosin ค่าเฉลี่ยที่ดีขึ้นจาก baseline ของ BHS เท่ากับ -1.5 หน่วยสำหรับการรักษาโดยใช้ยา ร่วมกัน เท่ากับ -1.3 สำหรับ อะโวนดาร์ท และ -1.1 สำหรับ tamsulosin

ภายหลัง 4 ปีของการรักษา ปริมาตรของต่อมลูกหมากทั้งหมดและปริมาตรของ transition zone ลดลงอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติเมื่อมีการรักษาโดยใช้ยาาร่วมกันเปรียบเทียบกับกรการรักษาโดยใช้ tamsulosin เพียงชนิดเดียว

ภาวะหัวใจวาย

ในการศึกษาระยะเวลา 4 ปี เปรียบเทียบการให้ อะโวนดาร์ท ร่วมกับ tamsulosin และการให้ dutasteride หรือ tamsulosin เพียงชนิดเดียว ในผู้ชายที่เป็นโรค BPH (การศึกษา CombAT) พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจวาย ในกลุ่มที่ได้รับยาาร่วมกัน (14/1610, 0.9%) สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยวแต่ละกลุ่มดังนี้ อะโวนดาร์ท : 4/1623 (0.2%) และ tamsulosin : 10/1611 (0.6%) ค่าประมาณการความเสี่ยงที่พบอาการหัวใจวายครั้งแรก สำหรับกลุ่มที่ ใ้ยาร่วมกันในการรักษาเท่ากับ 3.57 [95% CI 1.17, 10.8] เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใ้ยา อะโวนดาร์ท เพียง อย่างเดียวและ เท่ากับ 1.36 [95% CI 0.61, 3.07] เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใ้ยา tamsulosin เพียงอย่างเดียว ในการศึกษาการป้องกันมะเร็งระยะเวลา 4 ปี เปรียบเทียบยาหลอกและ อะโวนดาร์ท ในผู้ชาย 8231 ราย อายุ 50 ถึง 75 ปี ซึ่งจากการทำ biopsy ก่อนหน้านี้ไม่พบว่าเป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และมีค่า baseline PSA อยู่ระหว่าง 2.5 และ 10.0 นาโนกรัม/มล. (การศึกษา REDUCE) พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจวายในอาสาสมัครที่ ได้รับยา อะโวนดาร์ท (30/4105, 0.7%) สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก (16/4126, 0.4%) สำหรับ ค่าประมาณการความเสี่ยงที่พบอาการหัวใจวายครั้งแรก เท่ากับ 1.91 [95% CI 1.04, 3.50] จากการศึกษาแบบ post-hoc analysis ของการใ้ยาร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจวายใน อาสาสมัครที่ได้รับยา อะโวนดาร์ท ร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker (12/1152, 1.0%) สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม ที่ไม่ได้รับยา อะโวนดาร์ท ร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker ดังนี้คือ กลุ่มที่ได้รับยา อะโวนดาร์ท และไม่ใ้ยากลุ่ม alpha blocker (18/2953, 0.6%), กลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker (1/1399, <0.1%), กลุ่มที่ได้รับ ยาหลอกและไม่ใ้ยากลุ่ม alpha blocker (15/2727, 0.6%) โดยยังไม่มีการยืนยันถึงความสัมพันธ์ระหว่างยา อะโวนดาร์ท (ทั้งที่ใ้ชนิดเดียวหรือใ้ร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker) กับการเกิดภาวะหัวใจวาย (โปรคดู ค่าเตือน และข้อควรระวัง)

โรคมะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งชนิด high grade

ในการศึกษาระยะเวลา 4 ปี เปรียบเทียบยาหลอกและ อะโวนดาร์ท ในผู้ชาย 8231 ราย อายุ 50 ถึง 75 ปี ซึ่งจากการ ทำ biopsy ก่อนหน้านี้ไม่พบว่าเป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และมีค่า baseline PSA อยู่ระหว่าง 2.5 และ 10.0 นา โนกรัม/มล. (การศึกษา REDUCE) มีข้อมูลจากผู้ป่วยชายจำนวน 6,706 คนจากการทำ prostate needle biopsy สำหรับการวิเคราะห์เพื่อหาค่า Gleason scores มีอาสาสมัคร 1517 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง ต่อมลูกหมากในการศึกษานี้ มะเร็งต่อมลูกหมากที่ตรวจพบโดยการทำให้ biopsy ทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนใหญ่จะถูก วินิจฉัยเป็นเกรดต่ำ (Gleason 5-6) ไม่พบความแตกต่างในการเกิดมะเร็ง ระดับ Gleason 7-10 (p=0.81)

กลุ่มที่ได้รับยา อะโวนดาร์ท (จำนวน 29 ราย, 0.9%) มีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากระดับ Gleason 8- 10 มากกว่ากลุ่มที่ใ้ยาหลอก (จำนวน 19 ราย, 0.6%) (p=0.15) จากการศึกษาในปีที่ 1-2 จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ

Gleason 8-10 ในกลุ่มที่ได้รับยา อะโวนดาร์ท (จำนวน 17 ราย, 0.5%) จะคล้ายกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 18 ราย, 0.5%) จากการศึกษาในปีที่ 3-4 พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งระดับ Gleason 8-10 ในกลุ่มที่ได้รับยา อะโวนดาร์ท (จำนวน 12 ราย, 0.5%) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 1 ราย, <0.1%) ($p=0.0035$) ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของยา อะโวนดาร์ท หลังจาก 4 ปีในผู้ชายที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งต่อมลูกหมาก จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งระดับ Gleason 8-10 จะคงที่ตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา (ปีที่ 1-2 และ ปีที่ 3-4) ในกลุ่มที่ได้รับยา อะโวนดาร์ท (0.5% ในแต่ละช่วงเวลา) ในขณะที่ จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งระดับ Gleason 8-10 ในช่วงปีที่ 3-4 จะต่ำกว่าในช่วงปีที่ 1-2 (<0.1% และ 0.5% ตามลำดับ) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จากการศึกษา BPH ระยะเวลา 4 ปี (CombAT) ซึ่งไม่ได้กำหนดให้ต้องมีการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจและการวินิจฉัยเกี่ยวกับมะเร็งต่อมลูกหมากจะขึ้นกับผลการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจเมื่อมีการสงสัยเท่านั้น พบว่าอัตราการเกิดมะเร็งระดับ Gleason 8-10 เป็น 0.5% สำหรับ อะโวนดาร์ท (จำนวน 8 ราย) เป็น 0.7% สำหรับ tamsulosin (จำนวน 11 ราย) และเป็น 0.3% สำหรับการใช้ยาร่วมกัน (จำนวน 5 ราย) (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง)

ผลของการศึกษาทางระบาดวิทยาแบบอิงประชากร (จำนวน 174,895) ใน community practice setting แสดงว่าการใช้ยาในกลุ่ม 5-ARI เพื่อรักษา BPH/LUTS ไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมาก (hazard ratio ที่ปรับค่าสำหรับ competing risks: 0.85, 95% CI 0.72, 1.01) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาในกลุ่ม alpha-blocker มีรายงานผลที่คล้ายคลึงกันนี้ในการศึกษาทางระบาดวิทยา (จำนวน 13,892 ราย) ของผู้ชายที่เป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในสหราชอาณาจักร (hazard ratio ที่ปรับค่าสำหรับการเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมากสำหรับผู้ที่ใช้ยาในกลุ่ม 5-ARI เทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้: 0.86; 95% CI 0.69, 1.06) การศึกษาติดตามผลของบุคลากรด้านการแพทย์ (จำนวน 38,058) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective cohort พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม 5-ARI ไม่สัมพันธ์กับโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่ทำให้เสียชีวิต (adjusted HR: 0.99; 95% CI 0.58, 1.69)

ผลต่อค่า prostate specific antigen (PSA) และการตรวจมะเร็งต่อมลูกหมาก

จากการศึกษา REDUCE ผู้ป่วยซึ่งจากการทำ biopsy ก่อนหน้านั้นไม่พบว่าเป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และมีค่า baseline PSA อยู่ระหว่าง 2.5 และ 10.0 นาโนกรัม/มล. การรักษาด้วยยา อะโวนดาร์ท ทำให้ค่าเฉลี่ย PSA ในซีรัมลดลงประมาณ 50% หลังการรักษา 6 เดือนโดยมีการเปลี่ยนแปลงที่กว้าง (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 30%) ในผู้ป่วยแต่ละคน การลดลงของค่า PSA ที่ 6 เดือนนี้ จะเหมือนกันทั้งในกลุ่มผู้ชายที่ตรวจพบและไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมากจากการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจในระหว่างการรักษา (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง)

อุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านม

จากการศึกษาทางคลินิกโดยการใช้ยาเดียวในการรักษาโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรงที่รวมถึง 3374 patient years ที่ได้รับยา อะโวนดาร์ท มีรายงานว่าเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชาย 2 ราย โดยรายหนึ่งพบหลังใช้ยา 10 สัปดาห์และอีกรายพบหลังใช้ยาไปแล้ว 11 เดือน และยังพบในผู้ป่วยอีก 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จากการศึกษาทางคลินิกต่อมาทั้งในโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรงและในผู้ชาย 8231 ราย อายุ 50 ถึง 75 ปี ซึ่งจากการทำ biopsy ก่อนหน้านั้นไม่พบว่าเป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และมีค่า baseline PSA อยู่ระหว่าง 2.5 และ 10.0 นาโน

กรัม/มล. ที่รวมถึง 17489 patient years ที่ได้รับยา อะโวดาร์ต และรวมถึง 5027 patient years ที่ได้รับยา อะโวดาร์ต ร่วมกับ tamsulosin ไม่พบรายงานอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมในทุกกลุ่มการรักษา

การศึกษาทางระบาดวิทยาแบบ case control 2 การศึกษา การศึกษาหนึ่งมาจากข้อมูลด้านสุขภาพของอเมริกา (ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 339 ราย และกลุ่มควบคุม 6,780 ราย) และอีกการศึกษาหนึ่งมาจากข้อมูลด้านสุขภาพของสหราชอาณาจักร (ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 398 ราย และกลุ่มควบคุม 3,930 ราย) ไม่พบการเพิ่มขึ้นในความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชายที่ใช้ยาในกลุ่ม 5-ARI (โพรดรู ค้าเตอนและข้อควรระวัง) ผลจากการศึกษาแรกไม่ได้บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ทางบวกสำหรับมะเร็งเต้านมในเพศชาย (ความเสี่ยงสัมพัทธ์สำหรับการใช้ยามากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี ก่อนที่จะตรวจพบมะเร็งเต้านมเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาเป็นเวลานานน้อยกว่า 1 ปี: 0.70: 95% CI 0.34, 1.45) ในการศึกษาที่สอง ค่าประมาณของ odds ratio สำหรับมะเร็งเต้านมที่สัมพันธ์กับการใช้ยาในกลุ่ม 5-ARI เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาเป็น 1.08: 95% CI 0.62, 1.87

ยังไม่มีที่ยืนยันว่าการใช้ยา dutasteride เป็นเวลานานจะมีผลเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ชายหรือไม่

ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการใช้ทางคลินิก

เมื่อให้ยาเกินกว่าขนาดยาที่ใช้ในทางคลินิกมากๆ พบอาการทางระบบประสาทส่วนกลางที่ไม่เฉพาะเจาะจงและจะหายเป็นปกติได้เองในหนู (425 เท่า) และในสุนัข (315 เท่า)

ความเป็นพิษอื่นๆ ที่พบ สอดคล้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของการยับยั้ง 5 alpha-reductase ความเป็นพิษนี้รวมถึงผลต่ออวัยวะสืบพันธุ์ของหนูและสุนัขเพศผู้ ในหนูเพศผู้ ความสามารถในการสืบพันธุ์ลดลง แต่จะกลับเป็นปกติได้ ผลเหล่านี้ถูกพิจารณาว่าไม่มีความเกี่ยวข้องทางคลินิกเนื่องจากยาไม่ได้มีผลต่อการสร้าง ความเข้มข้น หรือการเคลื่อนไหวของอสุจิ พบลักษณะของเพศเมียที่อวัยวะเพศภายนอกของตัวอ่อนเพศผู้ในครรภ์ของหนูและกระต่ายตัวเมียที่ได้รับ dutasteride ทางปาก อย่างไรก็ตาม ไม่พบความเป็นพิษต่อแม่หรือตัวอ่อนในครรภ์เมื่อให้ยาจนถึงขนาดสูงสุด 2010 นาโนกรัม/animal/วัน ทางหลอดเลือดดำแก่ลิง Rhesus ที่ตั้งครรภ์ในช่วงที่มีการพัฒนาของตัวอ่อน ขนาดยาที่ใช้ในการทดลองนี้เป็นขนาดยาที่สูงกว่า 186 เท่าเป็นอย่างน้อย (ตามเกณฑ์ นาโนกรัม/กก.) ของขนาดยาสูงสุดต่อวันที่จะเป็นไปได้ที่ผู้หญิงหนัก 50 กิโลกรัมจะได้รับยาจากการสัมผัสกับน้ำอสุจิ 5 มล. ของผู้ชายที่ได้รับยา dutasteride (สมมุติว่าดูดซึมได้ 100%)

ไม่พบความเป็นพิษทางพันธุกรรมของ dutasteride จากการทดสอบการกลายพันธุ์หลายวิธี

จากการศึกษาถึงการก่อมะเร็งในหนู พบการเพิ่มขึ้นของเนื้องอกของ interstitial cell ชนิดไม่ร้ายแรงในอัณฑะ (ขนาดยา 158 เท่าของขนาดยาที่ใช้ในทางคลินิก) อย่างไรก็ตาม เชื่อว่ากลไกทางต่อมไร้ท่อที่เกี่ยวข้องในการทำให้เกิด interstitial cell hyperplasia และ adenoma ในหนูไม่เหมือนกับในคน ไม่มีความเกี่ยวข้องของผลทางคลินิกของ tumour profile จากการศึกษาดังกล่าวถึงการก่อมะเร็งในหนู

รายละเอียดทางเภสัชกรรม

ส่วนประกอบของตัวยามีสำคัญ

ส่วนประกอบในแคปซูล: monodiglycerides of caprylic/capric acid; butylated hydroxytoluene

ส่วนประกอบของเปลือกแคปซูล: gelatin; glycerol; titanium dioxide (E171, CI 77891); iron oxide yellow (E172, CI 77492)

Medium chain triglycerides และ lecithin เป็นสารหล่อลื่นเม็ดแคปซูล

การเข้ากันไม่ได้กับยาอื่น

ยังไม่พบว่ามีส่วนใดเข้ากันไม่ได้กับยา

อายุของยา

วันสิ้นอายุของยา ระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา

ไม่ควรเก็บยาไว้ในที่อุณหภูมิสูงกว่า 30 องศาเซลเซียส

ลักษณะและการบรรจุ

แผงบลิสเตอร์ PVC เคลือบด้วยฟิล์ม PVDC

คำแนะนำในการใช้ยา

dutasteride ถูกดูดซึมผ่านทางผิวหนังได้ ดังนั้นผู้หญิงและเด็กควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับแคปซูลที่รั่ว (โปรดดูการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร) ถ้าสัมผัสกับแคปซูลที่รั่ว ควรล้างบริเวณที่ถูกสัมผัสด้วยสบู่และน้ำเปล่าทันที

ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แก๊สโซเซมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

เลขทะเบียนตำรับยา

1C 149/47(N)

1C 74/56 (N)

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

28 พฤษภาคม 2547

16 พฤษภาคม 2556

Version number: GDS20/IP117

Date of issue: 11st April 2016

AVODARTTM is a trademark of the GSK group of companies.

AVODART CAP 17TH