

DUODART

Dutasteride-Tamsulosin hydrochloride

ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

ดูโอคาร์ท

ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

ในแต่ละแคปซูลประกอบด้วยตัวยา dutasteride 0.5 มก. และ tamsulosin hydrochloride 0.4 มก. สำหรับรับประทาน (โปรดดู หัวข้อรายการตัวยาไม่สำคัญ)

ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

แคปซูล สีน้ำตาล-ส้ม มีอักษร “GS 7CZ” สีดำบนเปลือกแคปซูล

คุณสมบัติทางคลินิก

ข้อบ่งใช้

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

ขนาดยาและวิธีใช้

สำหรับผู้ชาย (รวมถึงผู้สูงอายุ)

แนะนำให้รับประทานยา ดูโอคาร์ท ครั้งละ 1 แคปซูล (0.5 มก./0.4 มก.) ประมาณ 30 นาที หลังอาหารมื้อเดิมทุกวัน ควรกลืนยาทั้งแคปซูล และไม่ควรเคี้ยวหรือแกะแคปซูลยา การสัมผัสกับตัวยาที่อยู่ในแคปซูล dutasteride ซึ่งบรรจุอยู่ในแคปซูลชนิดแข็งอาจทำให้เกิดการระคายเคืองของเยื่อบุบริเวณช่องปากได้

สำหรับผู้ที่การทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของไตบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dutasteride-tamsulosin อย่างไรก็ตาม ไม่น่าจะต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (โปรดดู หัวข้อเภสัชจลนศาสตร์)

สำหรับผู้ที่การทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dutasteride-tamsulosin (โปรดดู หัวข้อคำเตือนและข้อควรระวัง และ เภสัชจลนศาสตร์)

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ ดูโอคาร์ท ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา dutasteride, ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง 5-alpha reductase ตัวอื่นๆ, tamsulosin hydrochloride หรือแพ้ส่วนประกอบใดๆ ของยานี้ (โปรดดู หัวข้อรายการตัวยาไม่สำคัญ)

ห้ามใช้ ดูโอคาร์ท ในผู้หญิงและเด็ก (โปรดดู หัวข้อสตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร)

คำเตือนและข้อควรระวัง

โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

จากการศึกษาระยะเวลา 4 ปี ในผู้ชายอายุ 50 ถึง 75 ปี มากกว่า 8,000 ราย ที่ได้ทำ biopsy ก่อนหน้านี้ไม่พบว่าเป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และมีค่า baseline PSA อยู่ระหว่าง 2.5 และ 10.0 นาโนกรัม/มล. (การศึกษา REDUCE) มีผู้ชาย 1,517 ราย ถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก กลุ่มที่ได้รับยา **อะโวดาร์ท** (จำนวน 29 ราย, 0.9%) มีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากระดับ Gleason 8-10 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 19 ราย, 0.6%) แต่ไม่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากระดับ Gleason 5-6 หรือ 7-10 ยังไม่มีการยืนยันถึงความสัมพันธ์ที่เป็นเหตุเป็นผลระหว่าง dutasteride กับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากชนิด high grade และยังไม่ทราบถึงความสำคัญทางคลินิกของตัวเลขจำนวนที่ไม่เท่ากันดังกล่าว ผู้ชายที่ใช้ยา **ดูโอดาร์ท** 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) ของยาในกลุ่ม 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 เป็นองค์ประกอบสำคัญของขั้นตอนการตรวจมะเร็งต่อมลูกหมาก **ดูโอดาร์ท** ทำให้ระดับของค่าเฉลี่ย PSA ในซีรัมลดลงประมาณ 50% หลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยาไปแล้ว 6 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับยา **ดูโอดาร์ท** ควรตรวจเช็คหาค่า PSA baseline ใหม่หลังจากใช้ยา **ดูโอดาร์ท** ไปแล้ว 6 เดือน และแนะนำให้ตรวจวัดค่า PSA อย่างสม่ำเสมอหลังจากนั้น ถ้ามีการยืนยันว่าระดับ PSA มีการเพิ่มขึ้นจากระดับต่ำสุดในขณะที่ให้การรักษาด้วยยา **ดูโอดาร์ท** อาจเป็นสัญญาณของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก หรือผู้ป่วยอาจไม่ได้ปฏิบัติตามคำแนะนำในการรับประทานยา **ดูโอดาร์ท** และควรทำการประเมินผลอย่างระมัดระวัง ถึงแม้ว่าค่าเหล่านั้นจะยังคงอยู่ในช่วงปกติสำหรับผู้ชายที่ไม่ได้ใช้ยาในกลุ่ม 5ARI การแปลผลค่า PSA ของผู้ป่วยที่ได้รับยา **ดูโอดาร์ท** ควรพิจารณาค่า PSA ก่อนหน้านี้เพื่อเปรียบเทียบกันด้วย

การรักษาด้วยยา **ดูโอดาร์ท** ไม่มีผลรบกวนต่อการใช้ค่า PSA เป็นเครื่องมือเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากหลังจากการตรวจหาค่า baseline ใหม่แล้ว

ระดับของ PSA ทั้งหมดในซีรัมจะกลับสู่ค่า baseline ภายใน 6 เดือน หลังจากหยุดยา

อัตราส่วนของ PSA อิสระต่อ PSA ทั้งหมดจะยังคงที่ถึงแม้ว่าจะอยู่ภายใต้อิทธิพลของ **ดูโอดาร์ท** จึงไม่

จำเป็นต้องมีการปรับค่าหากแพทย์จะเลือกใช้ค่าเปอร์เซ็นต์ PSA อิสระในการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยา **ดูโอดาร์ท**

ผู้ป่วยโรค BPH ควรได้รับการตรวจทางทวารหนัก (digital rectal examination) และตรวจมะเร็งต่อมลูกหมากด้วยวิธีอื่นๆ ก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วย ดูโอดาร์ท และควรตรวจซ้ำอยู่เป็นระยะ

เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ทางด้านหัวใจและหลอดเลือด

จากการศึกษาทางคลินิกระยะเวลา 4 ปี 2 การศึกษา พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจวาย (ซึ่งเป็นคำที่เรียกรวมอาการต่างๆ ที่พบ คือ ภาวะหัวใจวายและภาวะหัวใจวายจากเลือดคั่งเป็นส่วนใหญ่) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dutasteride ร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker ซึ่งส่วนใหญ่ คือ tamsulosin มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา ร่วมกันในการศึกษาทั้งสองดังกล่าวพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจวายได้น้อย ($\leq 1\%$) และค้นพบระหว่างการศึกษานี้ ไม่พบสัดส่วนที่ผิดปกติของการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ทางด้านหัวใจและหลอดเลือด โดยรวมในแต่ละการศึกษา ยังไม่ได้มีการยืนยันถึงความสัมพันธ์ระหว่าง dutasteride (ทั้งที่ให้ชนิดเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker) กับการเกิดภาวะหัวใจวาย (โปรดดู หัวข้อการศึกษาทางคลินิก)

ในการวิเคราะห์ meta-analysis ของการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, placebo- หรือ comparator-controlled 12 การศึกษา (จำนวน 18,802 ราย) ซึ่งประเมินความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ทางด้านหัวใจและหลอดเลือดจากการใช้ อะโอดาร์ท (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

มีรายงานการเกิดโรคมะเร็งเต้านมน้อยมากในเพศชายที่ได้รับ อะโอดาร์ท จากการศึกษาทางคลินิก และภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด อย่างไรก็ตาม การศึกษาด้านระบาดวิทยาหลายการศึกษาไม่พบการเพิ่มขึ้นในความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชายจากการใช้ยากลุ่ม 5-ARI (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก) แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาควรแนะนำผู้ป่วยให้รายงานทันทีหากมีการเปลี่ยนแปลงใดๆ เกิดกับเต้านม เช่น ก้อนเนื้อ หรือมีสารคัดหลั่งจากหัวนม

ความดันโลหิตต่ำ (Hypotension)

เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ในกลุ่ม alpha-1 adrenergic blockers อาจเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำจากการย่นขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tamsulosin ซึ่งสามารถทำให้หมดสติได้แต่พบได้น้อย

ควรเตือนผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มใช้ยา ดูโอดาร์ท ให้นั่งหรือนอนลงเมื่อเริ่มเกิดอาการความดันโลหิตต่ำจากการย่นขึ้น (มึนงงและเวียนศีรษะ) จนกว่าอาการจะบรรเทาลง

ควรระวังเมื่อต้องใช้อยากลุ่ม alpha adrenergic blocking agents รวมถึง tamsulosin ร่วมกับยากลุ่ม PDE5 inhibitor เนื่องจากยาทั้ง 2 กลุ่มนี้เป็นยาขยายหลอดเลือดซึ่งมีผลทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ ดังนั้นการใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันมีโอกาสทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำที่แสดงอาการ (symptomatic hypotension) ได้ (โปรดดู หัวข้ออันตรกิริยา)

Intraoperative Floppy Iris Syndrome

พบการเกิด Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS, กลุ่มอาการต่างๆ ของรูม่านตา) ในระหว่างการผ่าตัดต้อกระจกในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม alpha-1 adrenergic blockers รวมทั้ง tamsulosin IFIS อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการแทรกซ้อนต่อดวงตาในระหว่างและภายหลังการผ่าตัด ในระหว่างการประเมินก่อนการผ่าตัด ศัลยแพทย์และทีมจักษุแพทย์ควรตรวจสอบว่าผู้ป่วยที่จะเข้ารับการผ่าตัดต้อกระจกกำลังใช้หรือเคยใช้ยา **ดูโอคาร์ท** มาก่อนหรือไม่เพื่อให้แน่ใจว่าได้เตรียมการอย่างเหมาะสมสำหรับ IFIS หากเกิดอาการดังกล่าวในระหว่างการผ่าตัด

จากประสบการณ์พบว่าการหยุดยา tamsulosin 1-2 สัปดาห์ ก่อนการผ่าตัดต้อกระจกมีส่วนช่วยได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงประโยชน์และระยะเวลาที่ควรหยุดใช้ยาก่อนการผ่าตัดต้อกระจก

แคปซูลรั้ว

Dutasteride ถูกดูดซึมผ่านทางผิวหนังได้ ดังนั้นผู้หญิงและเด็กควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับแคปซูลรั้ว (โปรดดูสตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร) ถ้าหากสัมผัสกับแคปซูลรั้ว ควรชำระล้างบริเวณที่ถูกสัมผัสด้วยสบู่และน้ำเปล่าทันที

การให้ยาร่วมกับสารที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6

การใช้ยา tamsulosin hydrochloride ร่วมกับยาซึ่งมีฤทธิ์รุนแรงในการยับยั้ง CYP3A4 เช่น ketoconazole หรือในบางกรณีเมื่อใช้ร่วมกับยาซึ่งมีฤทธิ์รุนแรงในการยับยั้ง CYP2D6 เช่น paroxetine สามารถเพิ่มปริมาณยา tamsulosin ในร่างกายได้ (โปรดดูหัวข้อ อันตรกิริยา) ไม่แนะนำให้ใช้ยา tamsulosin hydrochloride ในผู้ป่วยที่ได้รับยาซึ่งมีฤทธิ์รุนแรงในการยับยั้ง CYP3A4 และควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาซึ่งมีฤทธิ์รุนแรงในการยับยั้ง CYP2D6 เช่น paroxetine

ควรใช้ยา tamsulosin hydrochloride ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาซึ่งมีฤทธิ์ปานกลางในการยับยั้ง CYP3A4 เช่น erythromycin ร่วมกับยาซึ่งมีฤทธิ์รุนแรงในการยับยั้ง CYP2D6 เช่น paroxetine หรือยาซึ่งมีฤทธิ์ปานกลางในการยับยั้ง CYP2D6 เช่น terbinafine หรือในผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็น poor metabolisers ต่อ CYP2D6

การทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dutasteride แต่เนื่องจาก dutasteride จะถูกเมตาบอลิซึมอย่างมากและมีค่าครึ่งชีวิตนาน 3-5 สัปดาห์ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ยา **ดูโอคาร์ท** ในผู้ป่วยโรคตับ (โปรดดู หัวข้อขนาดยาและวิธีใช้ และ เภสัชจลนศาสตร์)

อันตรกิริยา

ยังไม่มีการศึกษาถึงอันตรกิริยาของยาสำหรับ **ดูโอคาร์ท** ข้อมูลต่อไปนี้เป็นข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันของตัวยาแต่ละตัว

Dutasteride

การศึกษา *in vitro* ถึงเมตาบอลิซึมของยาแสดงให้เห็นว่า dutasteride ถูกเมตาบอไลส์โดย cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 ของมนุษย์ ดังนั้นความเข้มข้นของ dutasteride ในเลือดอาจเพิ่มขึ้นได้เมื่อให้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4

ข้อมูลจากการศึกษาใน phase II พบว่ามีการลดลงของการขจัดยา dutasteride เมื่อให้ยาร่วมกับยาซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 เช่น verapamil (37%) และ diltiazem (44%) ในทางกลับกัน ไม่พบการลดลงของการขจัดยาเมื่อให้ dutasteride ร่วมกับ amlodipine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม calcium channel antagonist อีกตัวหนึ่ง การลดลงของการขจัดยาซึ่งทำให้ dutasteride อยู่ในร่างกายยาวนานขึ้นเมื่อให้ยาร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ไม่น่าจะมีผลอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกเนื่องจากยามีช่วงความปลอดภัยที่กว้าง (มีผู้ป่วยเคยได้รับยาในขนาดสูงถึง 10 เท่าของขนาดยาที่แนะนำ นานถึง 6 เดือน) ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องปรับขนาดยา

จากการศึกษา *in vitro* ยา dutasteride ไม่ถูกเมตาบอไลส์โดย cytochrome P450 isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 และ CYP2D6 ของมนุษย์ dutasteride ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ cytochrome P450 ของมนุษย์ในการศึกษา *in vitro* และไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ cytochrome P450 isoenzymes CYP1A, CYP2B และ CYP3A ในการศึกษา *in vivo* ในหนู (rat) และสุนัข จากการศึกษา *in vitro* แสดงให้เห็นว่า dutasteride ไม่ได้ไปแทนที่ warfarin, acenocoumorol, phenprocoumon, diazepam หรือ phenytoin ที่จับอยู่กับโปรตีนในพลาสมา และสารประกอบเหล่านี้ก็ไม่ได้ไปแทนที่ dutasteride เช่นเดียวกัน สารประกอบอื่นๆ ที่ได้ทดสอบอันตรกิริยาระหว่างกันของยาในมนุษย์ และไม่พบอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ได้แก่ tamsulosin, terazosin, warfarin, digoxin และ cholestyramine

ถึงแม้ว่าจะไม่มีการศึกษาอย่างเฉพาะเจาะจงถึงอันตรกิริยาของยากับสารประกอบตัวอื่นๆ แต่ประมาณ 90% ของกลุ่มผู้ป่วยจากการศึกษาใน Phase III ขนาดใหญ่ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยา dutasteride ร่วมกับยาตัวอื่นๆ ด้วย ก็ไม่พบอันตรกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก เมื่อให้ยา dutasteride ร่วมกับยาลดไขมันในเลือด ยาที่ยับยั้ง angiotensin-converting enzyme (ACE) ยากลุ่ม beta-adrenergic blocking ยากลุ่ม calcium channel blockers ยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ ยาขับปัสสาวะ ยาต้านการอักเสบที่มีใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยาที่ยับยั้ง phosphodiesterase Type V และยาปฏิชีวนะกลุ่ม quinolone

Tamsulosin

ในทางทฤษฎีมีความเสี่ยงที่อาจจะเพิ่มผลลดความดันเมื่อให้ tamsulosin hydrochloride ร่วมกับยาที่สามารถลดความดันโลหิต รวมทั้งยาชา/ยาสลบ ยาที่ยับยั้ง PDE5 และยาอื่นๆ ในกลุ่ม alpha-1 adrenergic blockers จึงไม่ควรใช้ **ดูโอดาร์ท** ร่วมกับยาอื่นๆ ในกลุ่ม alpha-1 adrenergic blockers

การใช้ยา tamsulosin hydrochloride ร่วมกับยา ketoconazole ซึ่งมีฤทธิ์รุนแรงในการยับยั้ง CYP3A4 ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ C_{max} and AUC ของ tamsulosin hydrochloride เป็น 2.2 เท่าและ 2.8 เท่า ตามลำดับ

การใช้ยา tamsulosin hydrochloride ร่วมกับยา paroxetine ซึ่งมีฤทธิ์รุนแรงในการยับยั้ง CYP2D6 ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ C_{max} and AUC ของ tamsulosin hydrochloride เป็น 1.3 เท่าและ 1.6 เท่า ตามลำดับ

เมื่อใช้ร่วมกับยาซึ่งมีฤทธิ์รุนแรงในการยับยั้ง CYP3A4 ในผู้ป่วยที่เป็น extensive metabolisers พบการเพิ่มขึ้นของปริมาณยาในร่างกายในลักษณะที่คล้ายคลึงกันกับในผู้ป่วยที่เป็น poor metabolisers ต่อ CYP2D6 ยังไม่มีการประเมินผลทางคลินิกเมื่อมีการใช้ยา tamsulosin hydrochloride ร่วมกับทั้งยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2D6 อย่างไรก็ตามมีความเป็นไปได้ในการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของปริมาณยา tamsulosin ในร่างกาย (โปรตีน หัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

การให้ยา tamsulosin hydrochloride (0.4 มก.) ร่วมกับ cimetidine (400 มก. ทุก 6 ชม. นาน 6 วัน) ทำให้มีการขจัดยา tamsulosin hydrochloride ลดลง (26%) และค่า AUC เพิ่มขึ้น (44%) จึงควรระมัดระวังเมื่อใช้ **ดูโอคาร์ท** ร่วมกับ cimetidine

ยังไม่มีการศึกษาอย่างสมบูรณ์ถึงอันตรกิริยาระหว่างยา tamsulosin hydrochloride และ warfarin ผลจากการศึกษา *in vitro* และ *in vivo* ที่มีอยู่จำกัดยังสรุปไม่ได้ จึงควรระมัดระวังเมื่อใช้ warfarin ร่วมกับ tamsulosin hydrochloride

จาก 3 การศึกษา ไม่พบอันตรกิริยาเมื่อให้ tamsulosin (0.4 มก. นาน 7 วัน ต่อด้วย 0.8 มก. อีก 7 วัน) ร่วมกับ atenolol, enalapril หรือ nifedipine นาน 3 เดือน ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้ยาเหล่านี้ร่วมกับ **ดูโอคาร์ท**

การให้ยาร่วมกันระหว่าง tamsulosin hydrochloride (0.4 มก./วัน นาน 2 วัน ต่อด้วย 0.8 มก./วัน อีก 5-8 วัน) และ theophylline (5 มก./กก.) ทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียวไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ theophylline ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

การให้ยาร่วมกันระหว่าง tamsulosin hydrochloride (0.8 มก./วัน) และ furosemide (20 มก.) ทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียว ทำให้มีการลดลง ของค่า C_{max} และ AUC ของ tamsulosin hydrochloride 11%-12% อย่างไรก็ตาม ไม่คาดว่า การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะมีนัยสำคัญทางคลินิก จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

สตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อดูผลของ **ดูโอคาร์ท** ต่อสตรีมีครรภ์ สตรีระยะให้นมบุตร และการเจริญพันธุ์ ข้อมูลต่อไปนี้เป็นข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันของตัวยาแต่ละตัว

การเจริญพันธุ์

Dutasteride

มีการประเมินผลของยา dutasteride 0.5 มก./วัน ต่อลักษณะของน้ำอสุจิในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีอายุระหว่าง 18 ถึง 52 ปี (ได้รับยา dutasteride 27 ราย และยาหลอก 23 ราย) ตลอดระยะเวลาการรักษา 52 สัปดาห์ และการติดตามผลหลังการรักษาอีก 24 สัปดาห์ ณ สัปดาห์ที่ 52 พบว่า ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา dutasteride มีเปอร์เซ็นต์เฉลี่ยของจำนวนอสุจิทั้งหมด ปริมาตรของน้ำอสุจิ และการเคลื่อนตัวของอสุจิลดลงจาก baseline เป็น 23%, 26% และ 18% ตามลำดับ โดยมีการปรับค่าสำหรับการเปลี่ยนแปลงจาก baseline ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ไม่พบผลกระทบต่อความเข้มข้นของอสุจิและรูปร่างของตัวอสุจิ ภายหลังจากสัปดาห์ที่ 24 ของระยะติดตาม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา dutasteride ยังคงมีค่าเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของจำนวนอสุจิทั้งหมดต่ำกว่า baseline เท่ากับ 23% ขณะที่ค่าเฉลี่ยของการตรวจวัดอสุจิอื่นทั้งหมดที่ทุกช่วงเวลายังคงมีค่าอยู่ในช่วง

ปกติ และไม่จัดอยู่ในเกณฑ์ว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างนัยสำคัญทางคลินิก (30%) ตามที่ระบุไว้ตั้งแต่แรก มีอาสาสมัคร 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยา dutasteride มีจำนวนอสุจิทั้งหมดลดลงจาก baseline มากกว่า 90% ที่สัปดาห์ที่ 52 และมีค่ากลับคืนเพียงบางส่วนในสัปดาห์ที่ 24 ของระยะติดตามการรักษา แต่ยังไม่ทราบถึงนัยสำคัญทางคลินิกของผลกระทบของยา dutasteride ต่อลักษณะของน้ำอสุจิสำหรับการเจริญพันธุ์ของผู้ป่วยแต่ละราย

Tamsulosin

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของ tamsulosin hydrochloride ต่อจำนวนอสุจิหรือการทำหน้าที่ของอสุจิ

สตรีมีครรภ์

ห้ามใช้ ดูโอดาร์ท ในผู้หญิง

Dutasteride

ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ dutasteride ในสตรีเนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาพรีคลินิกแสดงให้เห็นว่าการกดระดับของ dihydrotestosterone ในระบบไหลเวียนเลือดอาจจะไปยับยั้งการพัฒนาของอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกของตัวอ่อนเพศชายในครรภ์ของสตรีที่ได้รับยา dutasteride

Tamsulosin

ไม่พบหลักฐานการก่อให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์เมื่อให้ tamsulosin hydrochloride ในขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยาสำหรับการรักษาแก่หนูและกระต่ายเพศเมียที่ตั้งครรภ์

สตรีระยะให้นมบุตร

ห้ามใช้ ดูโอดาร์ท ในผู้หญิง

ยังไม่ทราบว่า dutasteride หรือ tamsulosin ถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่

ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อตรวจสอบผลของ ดูโอดาร์ท ต่อความสามารถในการทำงานที่ต้องใช้การตัดสินใจ การเคลื่อนไหว หรือทักษะการเรียนรู้ อย่างไรก็ตาม ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงความเป็นไปได้ที่อาจจะเกิดอาการที่สัมพันธ์กับภาวะความดันโลหิตต่ำจากการเปลี่ยนท่า เช่น มึนงง ในขณะที่ใช้ยา ดูโอดาร์ท

อาการไม่พึงประสงค์

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกของ ดูโอดาร์ท อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลการใช้ยาร่วมกันจากการศึกษา CombAT (การให้ยาร่วมกันระหว่าง avodart และ tamsulosin) ซึ่งเป็นการศึกษาระยะเวลา 4 ปี เปรียบเทียบการให้ยาร่วมกันระหว่าง dutasteride 0.5 มก. กับ tamsulosin 0.4 มก. วันละครั้ง หรือการให้ยาแต่ละชนิดเพียงตัวเดียว นอกจากนี้ยังมีข้อมูลลักษณะอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาแต่ละตัวด้วย (dutasteride และ tamsulosin)

การใช้ยาร่วมกันระหว่าง dutasteride และ tamsulosin

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่ผู้วิจัยพิจารณาว่าสัมพันธ์กับยา (อุบัติการณ์รวมที่พบ $\geq 1\%$) ต่อไปนี้เป็นอาการที่มีรายงานในระหว่างการศึกษาคombAT

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	6%	2%	<1%	<1%
Dutasteride	5%	2%	<1%	<1%
Tamsulosin	3%	1%	<1%	1%
ความต้องการทางเพศเปลี่ยนไป (ลดลง) ^b				
การใช้ยาร่วมกัน	5%	<1%	<1%	0%
Dutasteride	4%	1%	<1%	0%
Tamsulosin	2%	<1%	<1%	<1%
ความผิดปกติของการหลั่ง ^b				
การใช้ยาร่วมกัน	9%	1%	<1%	<1%
Dutasteride	1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	3%	<1%	<1%	<1%
ความผิดปกติของเต้านม ^c				
การใช้ยาร่วมกัน	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	2%	1%	<1%	<1%
Tamsulosin	<1%	<1%	<1%	0%
มีนงง				
การใช้ยาร่วมกัน	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasteride	<1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosin	1%	<1%	<1%	0%

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

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

^c รวมถึงการเจ็บเต้านม (breast tenderness) และเต้านมขยายใหญ่ขึ้น

การใช้ dutasteride เพียงชนิดเดียว**ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก**

จากการศึกษาใน phase III placebo controlled 3 การศึกษา เพื่อเปรียบเทียบการรักษาด้วย dutasteride (จำนวน 2167 ราย) กับยาหลอก (จำนวน 2158 ราย) พบว่าอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ผู้วิจัยพิจารณาว่าสัมพันธ์กับยา หลังจากได้รับการรักษานาน 1 และ 2 ปี มีความใกล้เคียงกันทั้งชนิดและความถี่กับที่พบในกลุ่มที่ได้รับ dutasteride เพียงอย่างเดียวในการศึกษา CombAT (โปรดดูตารางด้านล่าง)

ในการศึกษาแบบ open-label ซึ่งเป็นการศึกษาต่อเนื่องมาจากการศึกษาเหล่านี้ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในลักษณะของอาการอันไม่พึงประสงค์ตลอดช่วง 2 ปีต่อมา

ข้อมูลภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด

นอกจากอาการอันไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานจากข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ยังมีอาการอันไม่พึงประสงค์ ภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาดจัดเรียงไว้ด้านล่างตามระบบอวัยวะและความถี่ในการเกิด โดยจัดระดับความถี่ของการเกิดดังนี้: พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$), พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$), พบไม่บ่อย ($\geq 1/1000$ ถึง $< 1/100$), พบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1000$) และพบน้อยมาก ($< 1/10,000$) รวมทั้งรายงานเดี่ยวๆ การจัดความถี่ของอาการอันไม่พึงประสงค์ตัดสินจากข้อมูลที่ได้ภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาดซึ่งอ้างอิงจากอัตราการรายงานมากกว่าความถี่ที่พบจริง

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

พบน้อยมาก ปฏิกริยาภูมิแพ้รวมถึง ผื่น คัน ลมพิษ บวมเฉพาะที่ และ angioedema

ความผิดปกติทางจิตเวช

พบน้อยมาก อารมณ์ซึมเศร้า

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

พบน้อย ผอม/ขนร่วง (ส่วนใหญ่เป็นขนตามร่างกาย) ผมหงอกหรือขนงอกเร็วผิดปกติ

ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม

พบน้อยมาก ปวดอัณฑะ และอัณฑะบวม

การใช้ tamsulosin เพียงชนิดเดียว**ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกและข้อมูลภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด**

บริษัท แกสลีก โซสมิท ไคลน์ ไม่ได้เป็นเจ้าของฐานข้อมูลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา tamsulosin เดี่ยวๆ ดังนั้นอาการอันไม่พึงประสงค์และการจัดระดับความถี่ด้านล่างนี้มาจากข้อมูลสาธารณะ ในตารางด้านล่าง อาการที่พบบ่อยและไม่บ่อยจะสอดคล้องกับที่พบจากการศึกษาทางคลินิก และโดยทั่วไปการจัดระดับความถี่สะท้อนถึงอุบัติการณ์ที่พบมากกว่าในยาหลอก ส่วนอาการที่พบน้อยและน้อยมากจะสอดคล้องกับที่พบจากรายงานภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด และการจัดระดับความถี่สะท้อนถึงอัตราการรายงาน

ระบบอวัยวะ	ระดับความถี่			
	พบบ่อย ($\geq 1/100$ <1/10)	พบบ่อย ($\geq 1/1000$ <1/100)	พบน้อย ($\geq 1/10,000$ <1/1000)	พบน้อยมาก ($< 1/10,000$) รวมทั้งรายงาน เดี่ยวๆ
ความผิดปกติของหัวใจ		ใจสั่น		
ความผิดปกติของกระเพาะอาหาร และลำไส้		ท้องผูก ท้องเสีย อาเจียน		
ความผิดปกติโดยทั่วไปและความ ผิดปกติของบริเวณที่ให้ยา		อ่อนเพลีย		
ความผิดปกติของระบบประสาท	มีนงง		หมดสติ	
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ และเต้านม	ความผิดปกติ ของการหลั่ง			องคชาติแข็งตัว นานผิดปกติ
ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และเยื่อที่กั้นกลางอก		เยื่อจมูกอักเสบ		
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน		ผื่น คัน ลมพิษ	Angioedema	Stevens- Johnson syndrome
ความผิดปกติของหลอดเลือด		ความดันโลหิต ต่ำจากการ เปลี่ยนแปลง		

ในระหว่างการติดตามภายหลังจากการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด มีรายงานการเกิด Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) ซึ่งเป็นกลุ่มอาการต่างๆ ของรูม่านตา ในระหว่างการผ่าตัดต่อกระจกซึ่งสัมพันธ์กับการรักษาด้วย alpha 1 adrenergic blocker รวมทั้ง tamsulosin (โปรดดู หัวข้อคำเตือนและข้อควรระวัง)

ประสบการณ์ภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด: มีรายงานการเกิด atrial fibrillation หัวใจเต้นผิดปกติ หัวใจเต้นเร็ว การหายใจลำบาก เลือดกำเดาไหล สายตาพร่า การมองเห็นผิดปกติ erythema multiforme ผิวน้ำ อักเสบ ลอก และปากแห้ง ซึ่งสัมพันธ์กับการรักษาด้วย tamsulosin

การได้รับยาเกินขนาด

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาเกินขนาดของ ดูโอคาร์ท ข้อมูลต่อไปนี้ เป็นข้อมูลของตัวยาแต่ละตัว

Dutasteride

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

ยังไม่มี antidote ที่เฉพาะเจาะจงต่อ dutasteride ดังนั้นหากสงสัยว่าได้รับยาเกินขนาด ควรให้การรักษาตามอาการและรักษาแบบประคับประคองตามความเหมาะสม

Tamsulosin

ในกรณีที่เกิดอาการความดันต่ำอย่างเฉียบพลันหลังจากได้รับยา tamsulosin hydrochloride เกินขนาด ควรให้การรักษาประคับประคองระบบหัวใจและหลอดเลือด การให้ผู้ป่วยนอนราบอาจช่วยเพิ่มความดันโลหิตและทำให้อัตราการเต้นของหัวใจกลับเป็นปกติได้ แต่หากยังไม่เพียงพอ ควรให้สารเพิ่มปริมาตร (volume expanders) และหากจำเป็นควรใช้ยาหดหลอดเลือดและควรตรวจและดูแลการทำงานของไตตามความจำเป็น ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการบ่งชี้ว่า tamsulosin hydrochloride จับกับ โปรตีน 94% - 99% ดังนั้นการล้างไตจึงไม่น่าจะช่วยกำจัด tamsulosin ออกจากร่างกาย

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

เภสัชพลศาสตร์

ดูโอคาร์ท เป็นยาสูตรผสมของยา 2 ชนิด ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์เสริมกันเพื่อรักษาอาการของผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง โดยประกอบด้วย dutasteride ซึ่งเป็น dual 5 alpha-reductase inhibitor (5 ARI) และ tamsulosin hydrochloride ซึ่งเป็นยาต้าน alpha1a-adrenoreceptors ผลการศึกษาถึงเภสัชพลศาสตร์ของ ดูโอคาร์ท ในรูปยาสูตรผสมไม่คาดว่าจะแตกต่างจากการให้ dutasteride และ tamsulosin ร่วมกันแบบแยกเม็ดกัน

Dutasteride

dutasteride เป็น 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

dutasteride ช่วยลดระดับ DHT ลดปริมาณของต่อมลูกหมาก ทำให้อาการต่างๆ ของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างและปัสสาวะไหลดีขึ้น และช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด AUR และการผ่าตัดที่สัมพันธ์กับ BPH ประสิทธิภาพสูงสุดของ dutasteride ในการลด DHT เมื่อรับประทานยาทุกวัน จะขึ้นอยู่กับขนาดยาและจะเห็นผลได้ภายใน 1-2 สัปดาห์ หลังจากได้รับ dutasteride 0.5 มก. ทุกวัน เป็นเวลา 1 และ 2 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของความเข้มข้นของ DHT ในซีรัมจะลดลง 85% และ 90% 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 และไม่ได้เป็นสาเหตุให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์

Tamsulosin

tamsulosin ยับยั้ง alpha 1a adrenergic receptors ที่กล้ามเนื้อเรียบของต่อมลูกหมากและที่กระเพาะปัสสาวะ ส่วนที่ติดกับต่อมลูกหมาก ประมาณ 75% ของ alpha 1-receptors ที่ต่อมลูกหมากเป็นชนิด alpha 1a subtype tamsulosin เพิ่มอัตราการไหลของปัสสาวะสูงสุดโดยลดการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ต่อมลูกหมากและท่อปัสสาวะ ดังนั้นจึงช่วยลดการอุดตัน นอกจากนี้ยายังช่วยบรรเทาอาการแทรกซ้อนของการระคายเคืองและการอุดตันซึ่งมีสาเหตุสำคัญจากกระเพาะปัสสาวะไวผิดปกติและการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง ยายับยั้ง alpha 1 adrenergic สามารถลดความดันโลหิตโดยลดแรงดันที่หลอดเลือดส่วนปลาย

เภสัชจลนศาสตร์

มีการแสดงให้เห็นถึงชีวสมมูลย์ระหว่างการให้ยา dutasteride-tamsulosin กับการให้ dutasteride ร่วมกับ tamsulosin capsule แต่แยกเม็ดกัน

tamsulosin hydrochloride ที่เป็นส่วนประกอบใน **ดูโอดาร์ท** ประกอบด้วย pellet ชนิดหลายหน่วยที่มีคุณสมบัติการปลดปล่อยแบบดัดแปร (modified release) โดยในแต่ละ pellet จะประกอบด้วยแกนกลางยาและชั้นเคลือบรอบนอกซึ่งลดอัตราการปลดปล่อยของยา

มีการศึกษาถึงชีวสมมูลย์ของการให้ยาเพียงครั้งเดียวทั้งในขณะที่ยอดอาหารและได้รับประทานอาหาร พบว่าค่า C_{max} ของ tamsulosin ในยา dutasteride-tamsulosin ลดลง 30% ในขณะที่ได้รับประทานอาหารเปรียบเทียบกับขณะอดอาหาร แต่อาหารไม่มีผลต่อค่า AUC ของ tamsulosin

การดูดซึม

Dutasteride

dutasteride ให้โดยการรับประทานโดยอยู่ในรูปของสารละลายที่บรรจุอยู่ในแคปซูลชนิดนิ่ม หลังจากรับประทานขนาด 0.5 มก. ครั้งเดียว ความเข้มข้นของ dutasteride ในซีรัมจะถึงจุดสูงสุดภายใน 1-3 ชั่วโมง ค่าชีวประสิทธิผลสมบูรณ์ในคนมีค่าประมาณ 60% ของการให้ยาโดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 2 ชั่วโมง อาหารไม่มีผลต่อชีวประสิทธิผลของยา dutasteride

Tamsulosin

tamsulosin hydrochloride ถูกดูดซึมจากลำไส้ได้เกือบสมบูรณ์ tamsulosin hydrochloride มีเภสัชจลนศาสตร์แบบเป็นเส้นตรงเมื่อให้ยาเพียงครั้งเดียวและเมื่อให้ยาซ้ำหลายครั้ง โดยความเข้มข้นของยาดังกล่าวถึงระดับคงที่ในวันที่ 5 ของการให้ยารวันละครั้ง อัตราการดูดซึมของ tamsulosin hydrochloride จะลดลงเมื่อรับประทานยาใกล้กับมื้ออาหาร สามารถทำให้การดูดซึมสม่ำเสมอได้ด้วยการให้ผู้ป่วยรับประทานยา tamsulosin hydrochloride ประมาณ 30 นาที หลังมื้ออาหารเดิมในแต่ละวัน

การกระจายยา

Dutasteride

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์หลังจากให้ยาโดยการรับประทานครั้งเดียวและโดยการให้ยาซ้ำ แสดงให้เห็นว่า dutasteride มีปริมาตรการกระจายยาสูง (300 – 500 ลิตร) dutasteride จับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง (>99.5%)

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

Tamsulosin

ค่าเฉลี่ยของการกระจายยา tamsulosin hydrochloride ที่ steady state หลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำในผู้ชาย สุขภาพดี 10 ราย คือ 16 ลิตร ซึ่งแสดงว่ามีการกระจายยาไปที่ของเหลวภายนอกเซลล์ในร่างกาย

tamsulosin hydrochloride จับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์อย่างมาก (94% - 99%) ซึ่งส่วนใหญ่จะจับกับ alpha 1 acid glycoprotein (AAG) โดยมีค่าการจับเป็นเส้นตรงตลอดช่วงความเข้มข้นที่กว้าง (20 – 600 นาโนกรัม/มล.)

การเปลี่ยนแปลงยา

Dutasteride

จากการศึกษา *in vitro* พบว่า dutasteride ถูกเมตาบอไลซ์โดย cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 ของมนุษย์ไปเป็นเมตาบอไลต์รองในรูปแบบ monohydroxylate 2 ตัว แต่ยาไม่ถูกเมตาบอไลซ์โดย 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) และเมตาบอไลต์รอง 2 ตัว (6,4'-dihydroxydutasteride และ 15-hydroxydutasteride) เมตาบอไลต์ทั้ง 5 ตัว ที่พบในซีรัมของมนุษย์ก็ตรวจพบในซีรัมของหนู (rat) ด้วย แต่ยังไม่ทราบ stereochemistry ของหมู่ hydroxyl ที่เติมเข้ามาที่ตำแหน่งที่ 6 และ 15 ของเมตาบอไลต์ของมนุษย์และหนู

Tamsulosin

ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ enantiomeric จาก tamsulosin hydrochloride [R(-) isomer] ไปเป็น S(+) isomer ในมนุษย์ tamsulosin hydrochloride ถูกเมตาบอไลซ์อย่างมากโดย cytochrome P450 enzymes ในตับ และน้อยกว่า 10% ของขนาดยาถูกขับออกมาทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารเมตาบอไลต์ในมนุษย์ ผลการศึกษา *in vitro* บ่งชี้ว่า CYP3A4 และ CYP2D6 มีส่วนเกี่ยวข้องกับเมตาบอไลซึมของ tamsulosin พร้อมด้วย CYP isoenzymes ตัวอื่นๆ ก็มีส่วนร่วม

ด้วยเล็กน้อย การยับยั้งเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอลิซึมที่ตับอาจเพิ่ม tamsulosin ในร่างกาย (โปรตีน หัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง) เมตาบอลิซึมของ tamsulosin hydrochloride ถูก conjugation อย่างมากไปเป็น glucuronide หรือ sulfate ก่อนที่จะถูกขับออกทางไต

การขจัดยา

Dutasteride

dutasteride ถูกเมตาบอลิซึมอย่างมาก หลังจากให้ยา dutasteride 0.5 มก./วัน โดยการรับประทาน จนกระทั่งระดับยาถึง steady state ในมนุษย์ พบว่า 1.0% - 15.4% (เฉลี่ย 5.4%) ของขนาดยาที่ให้จะถูกขับออกทางอุจจาระในรูปของ dutasteride ส่วนที่เหลือจะถูกขับออกทางอุจจาระในรูปของเมตาบอลิท์หลัก 4 ตัว ซึ่งประกอบด้วยสารประกอบในรูปที่สัมพันธ์กับยาในปริมาณ 39%, 21%, 7% และ 7% และในรูปของเมตาบอลิท์รองอีก 6 ตัว (แต่ละตัวมีปริมาณน้อยกว่า 5%)

ตรวจพบ dutasteride ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะของมนุษย์ เพียงเล็กน้อยเท่านั้น (น้อยกว่า 0.1% ของขนาดยา)

ที่ความเข้มข้นของยาที่ให้ผลในการรักษา ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาของ dutasteride นาน 3-5 สัปดาห์ ยังคงสามารถตรวจพบความเข้มข้นของยาในซีรัมได้ (มากกว่า 0.1 นาโนกรัม/มล.) หลังจากหยุดใช้ยาไปแล้ว 4-6 เดือน

ที่ความเข้มข้นต่ำๆ ของยาในซีรัม (น้อยกว่า 3 นาโนกรัม/มล.) dutasteride จะถูกขจัดออกอย่างรวดเร็วโดยกลไกการกำจัดยาทั้งที่ขึ้นและไม่ขึ้นกับความเข้มข้น เมื่อให้ยาขนาด 5 มก. หรือน้อยกว่า เพียงครั้งเดียว พบว่ามีการขจัดยาอย่างรวดเร็ว และมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นเพียง 3 ถึง 9 วัน

ที่ความเข้มข้นของยาในซีรัมมากกว่า 3 นาโนกรัม/มล. dutasteride จะถูกขจัดออกอย่างช้าๆ (0.35 ถึง 0.58 ลิตร/ชั่วโมง) โดยการกำจัดยาแบบ linear, non-saturable โดยมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยานาน 3-5 สัปดาห์ ที่ความเข้มข้นของยาที่ให้ผลในการรักษา หลังจากได้รับยาวันละ 0.5 มก. ทุกวัน จะมีการขจัดยาอย่างช้าๆ เป็นส่วนใหญ่ และการขจัดยาทั้งหมดจะเป็นแบบเส้นตรงและไม่ขึ้นกับความเข้มข้น

Tamsulosin

ค่าครึ่งชีวิตของ tamsulosin มีค่า 5-7 ชม. ประมาณ 10% ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง

ผู้สูงอายุ

Dutasteride

มีการประเมินคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของ dutasteride ในผู้ชายที่มีสุขภาพดี อายุระหว่าง 24-87 ปี จำนวน 36 ราย หลังจากได้รับยาขนาด 5 มก. เพียงครั้งเดียว ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปริมาณยาในร่างกายซึ่งวัดได้จากค่า AUC และ C_{max} เมื่อเปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มอายุ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าครึ่งชีวิตของยาเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มอายุ 50-69 ปี กับกลุ่มที่อายุมากกว่า 70 ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุของผู้ชายส่วนใหญ่ที่เป็นโรคต่อมลูกหมากโต ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิผลของยาซึ่งวัดจากการลด DHT ระหว่างแต่ละกลุ่มอายุ ผลเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามอายุ

Tamsulosin

การเปรียบเทียบค่า AUC และค่าครึ่งชีวิตระหว่างการศึกษาคงของ tamsulosin hydrochloride บ่งชี้ว่าการกำจัดยา tamsulosin hydrochloride อาจใช้เวลานานขึ้นในผู้ชายสูงอายุเมื่อเทียบกับอาสาสมัครผู้ชายที่สุขภาพแข็งแรง และหนุ่มกว่า การกำจัดยาโดยธรรมชาติไม่ขึ้นอยู่กับการจับกันของ tamsulosin hydrochloride กับ AAG แต่จะลดลงตามอายุ ซึ่งทำให้มีค่า AUC เพิ่มขึ้น 40% โดยรวมในอาสาสมัครอายุ 55-75 เปรียบเทียบกับอาสาสมัครอายุ 20-32 ปี

การทำงานของไตบกพร่อง*Dutasteride*

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของไตบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dutasteride อย่างไรก็ตาม พบ dutasteride น้อยกว่า 0.1% ของขนาดยา 0.5 มก. ที่ steady state ในปัสสาวะของมนุษย์ ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

Tamsulosin

มีการเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tamsulosin hydrochloride ในอาสาสมัคร 6 ราย ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ($30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 70$ มล./นาที/1.73 ตรม.) หรือมีการทำงานของไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง ($10 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ มล./นาที/1.73 ตรม.) และอาสาสมัคร 6 ราย ที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ ($\text{CL}_{\text{Cr}} > 90$ มล./นาที/1.73 ตรม.) ในขณะที่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นโดยรวมของ tamsulosin hydrochloride ในพลาสมาซึ่งเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงการจับกับ AAG แต่ความเข้มข้นของ tamsulosin hydrochloride ที่ไม่ได้จับกับโปรตีน (ออกฤทธิ์ได้) รวมทั้งการกำจัดตามธรรมชาติยังคงที่แบบสัมพัทธ์ ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาของ tamsulosin hydrochloride capsule ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 10$ มล./นาที/1.73 ตรม.)

การทำงานของตับบกพร่อง*Dutasteride*

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการทำงานของตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dutasteride (โปรตีน ตัวข้อคำเดือนและข้อควรระวัง) เนื่องจาก dutasteride ถูกเมตาบอลิซึมอย่างมาก ปริมาณยาในร่างกายอาจสูงขึ้นในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

Tamsulosin

มีการเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tamsulosin hydrochloride ในอาสาสมัคร 8 ราย ที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (การจัดระดับของ Child-Pugh: ระดับ A และ B) และในอาสาสมัครปกติ 8 ราย ในขณะที่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นโดยรวมของ tamsulosin hydrochloride ในพลาสมาซึ่งเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงการจับกับ AAG แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของความเข้มข้นของ tamsulosin hydrochloride ที่ไม่ได้จับกับโปรตีน (ออกฤทธิ์ได้) และมีการเปลี่ยนแปลงระดับปานกลาง (32%) ของการกำจัดยาโดยธรรมชาติของ tamsulosin hydrochloride ที่ไม่ได้จับกับโปรตีน ดังนั้นจึงไม่มีความ

จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ tamsulosin hydrochloride ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลาง ยังไม่มีการศึกษาของ tamsulosin hydrochloride ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง

การศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลต่อไปนี้เป็นข้อมูลที่ได้จากการให้ยา dutasteride และ tamsulosin เดี่ยวๆ หรือให้ยาร่วมกัน ในการศึกษาทางคลินิกแบบ multi-centre, double blind, parallel group นานกว่า 4 ปี มีการประเมินการให้ อะโวนาร์ท 0.5 มก./วัน, tamsulosin 0.4 มก./วัน หรือ อะโวนาร์ท 0.5 มก. ร่วมกับ tamsulosin 0.4 มก. แก่ผู้ชายที่มีต่อมลูกหมากโต (มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ซีซี) 4844 ราย

จุดยุติปฐมภูมิประสิทธิผลที่ 2 ปี ของการรักษา คือ การปรับปรุงค่า international prostate symptom score (IPSS) จาก baseline การให้ dutasteride และ tamsulosin ร่วมกันทำให้อาการต่างๆ ดีขึ้นมากกว่าการรักษาด้วยยาแต่ละตัวเดี่ยวๆ หลังจากการรักษานาน 2 ปี การใช้ยาร่วมกันแสดงให้เห็นว่ามีการปรับปรุงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ยของ symptom score คือ -6.2 หน่วย จาก baseline ส่วนค่าเฉลี่ยของการปรับปรุง symptom score ที่พบจากการรักษาด้วยยาแต่ละตัวเป็น -4.9 หน่วย สำหรับ อะโวนาร์ท และ -4.3 หน่วย สำหรับ tamsulosin

ค่าเฉลี่ยของการปรับปรุงอัตราการไหลของปัสสาวะจาก baseline เป็น 2.4 มล./วินาที สำหรับการให้ยาร่วมกัน เป็น 1.9 มล./วินาที สำหรับ อะโวนาร์ท และเป็น 0.9 มล./วินาที สำหรับ tamsulosin ค่าเฉลี่ยของการปรับปรุง BPH Impact Index (BII) จาก baseline เป็น -2.1 หน่วย สำหรับการให้ยาร่วมกัน เป็น -1.7 หน่วย สำหรับ อะโวนาร์ท และเป็น -1.5 หน่วย สำหรับ tamsulosin การให้ยาร่วมกันมีการปรับปรุงในอัตราการไหลของปัสสาวะและค่า BII อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ยาเพียงชนิดเดียวของยาทั้งสองตัว

หลังจากการรักษานาน 2 ปี มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปริมาตรของต่อมลูกหมากและของ transition zone จากการให้ยาร่วมกันเมื่อเทียบกับการรักษาด้วย tamsulosin เพียงอย่างเดียว

จุดยุติปฐมภูมิประสิทธิผลที่ 4 ปี ของการรักษา คือ ระยะเวลาที่จะเกิด AUR หรือมีความจำเป็นที่จะต้องมีการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับ BPH เป็นครั้งแรก หลังจากการรักษานาน 4 ปี การให้ยาร่วมกันช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด AUR หรือความจำเป็นที่จะต้องมีการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับ BPH อย่างมีนัยสำคัญ (ความเสี่ยงลดลง 65.8% $p < 0.001$ [95% CI 54.7% - 74.1%]) เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย tamsulosin เพียงอย่างเดียว

อุบัติการณ์ของ AUR หรือการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับ BPH ในปีที่ 4 เป็น 4.2% สำหรับการให้ยาร่วมกัน และเป็น 11.9% สำหรับ tamsulosin ($p < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ อะโวนาร์ท เพียงอย่างเดียว การใช้ยาร่วมกันช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด AUR หรือความจำเป็นที่จะต้องมีการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับ BPH ลง 19.6% แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มการรักษา ($p = 0.18$ [95% CI -10.9% - 41.7%])

อุบัติการณ์ของ AUR หรือการผ่าตัดจากโรคที่สัมพันธ์กับ BPH ในปีที่ 4 เป็น 4.2% สำหรับการให้ยาร่วมกัน และเป็น 5.2% สำหรับ อะโวนาร์ท

การกำเริบของโรคทางคลินิกถูกกำหนดจากการมีอาการต่างๆ รวมกันที่แย่งประกอบกัน IPSS และอาการที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการปัสสาวะกั่งอย่างเฉียบพลันจากโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง การกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ และการทำงานของไตลดลง การให้ยาร่วมกันเกี่ยวข้องกับ การลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการกำเริบของโรคทางคลินิกเมื่อเทียบกับการใช้ tamsulosin ($p < 0.001$,

ความถี่ลดลง 44.1% [95% CI: 33.6% - 53.0%]) หลังจาก 4 ปี อัตราการกำเริบของโรคทางคลินิกสำหรับการใช้ยาร่วมกัน, tamsulosin และ อะโวคาร์ท เป็น 12.6%, 21.5% และ 17.8% ตามลำดับ การปรับปรุงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ย IPSS จาก baseline ยังคงมีอยู่จากปีที่ 2 ถึงปีที่ 4 ค่าเฉลี่ยของการปรับปรุงค่า symptom scores ที่พบเป็น -6.3 หน่วย สำหรับการใช้ยาร่วมกัน เป็น -5.3 หน่วย สำหรับการใช้อะโวคาร์ท เพียงอย่างเดียว และเป็น -3.8 หน่วย สำหรับการใช้อะโวคาร์ท เพียงอย่างเดียว

หลังจากการรักษา 4 ปี ค่าเฉลี่ยของการปรับปรุงอัตราการไหลของปัสสาวะ (Q_{max}) จาก baseline เป็น 2.4 มล./วินาที สำหรับการใช้ยาร่วมกัน เป็น 2.0 มล./วินาที สำหรับการใช้อะโวคาร์ท เพียงอย่างเดียว และเป็น 0.7 มล./วินาที สำหรับการใช้อะโวคาร์ท เพียงอย่างเดียว การใช้ยาร่วมกันมีค่าเฉลี่ยของการปรับปรุงค่า Q_{max} จาก baseline มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ tamsulosin ในแต่ละการประเมินทุก 6 เดือน จากเดือนที่ 6 ถึง 48 ($p < 0.001$) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับ อะโวคาร์ท การใช้ยาร่วมกันไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ยของการปรับปรุงค่า Q_{max} จาก baseline ($p = 0.050$ ที่เดือนที่ 48)

การใช้ยาร่วมกันมีการปรับปรุงในค่า health outcome parameters BII และ BPH-related Health Status (BHS) เหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ที่ 4 ปี เทียบกับการใช้ tamsulosin เพียงชนิดเดียวและการใช้อะโวคาร์ท เพียงชนิดเดียว ค่าเฉลี่ยของการปรับปรุงค่า BII จาก baseline เป็น -2.2 หน่วย สำหรับการใช้ยาร่วมกัน เป็น -1.8 สำหรับอะโวคาร์ท และเป็น -1.2 สำหรับ tamsulosin ส่วนค่าเฉลี่ยของการปรับปรุงค่า BHS จาก baseline เป็น -1.5 หน่วย สำหรับการใช้ยาร่วมกัน เป็น -1.3 สำหรับ อะโวคาร์ท และเป็น -1.1 สำหรับ tamsulosin

หลังการรักษา 4 ปี การใช้ยาร่วมกันมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปริมาตรของต่อมลูกหมากทั้งหมดและ transition zone เมื่อเทียบกับการใช้ tamsulosin เพียงอย่างเดียว

Dutasteride

จากการศึกษาแบบ multi-center, placebo controlled, double-blind เป็นเวลา 2 ปี เพื่อประเมินผลของ dutasteride 0.5 มก./วัน หรือยาหลอกในผู้ชาย 4325 คน ซึ่งมีต่อมลูกหมากโต (มากกว่า 30 ซีซี) โดยศึกษาถึงประสิทธิผลหลักในการรักษา 3 หัวข้อ

ในผู้ชายที่เป็นโรค BPH dutasteride รักษาและป้องกันการกำเริบของโรคโดยลดทั้งความเสี่ยงของการเกิดปัสสาวะคั่งอย่างเฉียบพลันและความจำเป็นที่จะต้องได้รับการผ่าตัด และโดยการบรรเทาอาการต่างๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (LUTS) เพิ่มอัตราการไหลของปัสสาวะ (Q_{max}) และลดขนาดของต่อมลูกหมากลงได้เมื่อเทียบกับยาหลอก ความสามารถในการบรรเทาอาการต่างๆ เหล่านี้ (คือ LUTS, Q_{max} และขนาดของต่อมลูกหมาก) เห็นได้ตลอด 24 เดือนของการรักษา และจากการศึกษาแบบ open-label ต่อเนื่องไปอีก 2 ปี พบว่าอาการต่างๆ ของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (LUTS) และอัตราการไหลของปัสสาวะ (Q_{max}) ยังคงดีขึ้น นอกจากนี้ ในการศึกษาต่อเนื่องดังกล่าว ปริมาตรของต่อมลูกหมากยังคงมีขนาดลดลงตลอด 2 ปีที่มีการศึกษาต่อเนื่องอีกด้วย

ภาวะหัวใจวาย

ในการศึกษาระยะเวลา 4 ปี เปรียบเทียบการใช้ อะโวคาร์ท ร่วมกับ tamsulosin และการใช้อะโวคาร์ท หรือ tamsulosin เพียงชนิดเดียว ในผู้ชายที่เป็นโรค BPH (การศึกษา CombAT) พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะโดยรวมของหัวใจวายในกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกัน (14/1610, 0.9%) สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยวแต่ละกลุ่มดังนี้

อะโวคาร์ท : 4/1623 (0.2%) และ tamsulosin : 10/1611 (0.6%) ค่าจากการคำนวณของความเสี่ยงสัมพัทธ์ สำหรับระยะเวลาที่พบภาวะหัวใจวายครั้งแรกเป็น 3.57 [95% CI 1.17, 10.8] สำหรับการให้ยาร่วมกัน เมื่อเทียบกับการให้ยา อะโวคาร์ท เพียงอย่างเดียว และเป็น 1.36 [95% CI 0.61, 3.07] เมื่อเทียบกับการให้ยา tamsulosin เพียงอย่างเดียว

ในการศึกษาการป้องกันมะเร็งระยะเวลา 4 ปี เปรียบเทียบยาหลอกและ dutasteride ในผู้ชาย 8231 ราย อายุ 50-75 ปี ซึ่งจากการทำ biopsy ก่อนหน้านี้ไม่พบว่าเป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และมีค่า baseline PSA อยู่ระหว่าง 2.5 และ 10.0 นาโนกรัม/มล. (การศึกษา REDUCE) พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะโดยรวมของหัวใจวายในอาสาสมัครที่ได้รับยา อะโวคาร์ท (30/4105, 0.7%) สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (16/4126, 0.4%) สำหรับการคำนวณของความเสี่ยงสัมพัทธ์สำหรับระยะเวลาที่พบภาวะหัวใจวายครั้งแรกเป็น 1.91 [95% CI 1.04, 3.50] จากการศึกษาแบบ post-hoc analysis ของการให้ยาร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะโดยรวมของหัวใจวายในอาสาสมัครที่ได้รับยา อะโวคาร์ท ร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker (12/1152, 1.0%) สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา อะโวคาร์ท ร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker ดังนี้คือ กลุ่มที่ได้รับยา อะโวคาร์ท และไม่ได้อยากลุ่ม alpha blocker (18/2953, 0.6%), กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker (1/1399, <0.1%), กลุ่มที่ได้รับยาหลอกและไม่ได้อยากลุ่ม alpha blocker (15/2727, 0.6%) ยังไม่มีการยืนยันสาเหตุที่แน่ชัดถึงความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยา dutasteride (ทั้งที่ให้เพียงอย่างเดียว หรือให้ร่วมกับยากลุ่ม alpha blocker) กับการเกิดภาวะหัวใจวาย (โปรรูด หัวข้อคำเตือนและข้อควรระวัง)

โรคมะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งชนิด high grade

ในการศึกษาระยะเวลา 4 ปี เปรียบเทียบยาหลอกและ อะโวคาร์ท ในผู้ชาย 8231 ราย อายุ 50-75 ปี ซึ่งจากการทำ biopsy ก่อนหน้านี้ไม่พบว่าเป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และมีค่า baseline PSA อยู่ระหว่าง 2.5 และ 10.0 นาโนกรัม/มล. (การศึกษา REDUCE) มีข้อมูลจากอาสาสมัคร 6,706 คน จากการทำ prostate needle biopsy สำหรับการวิเคราะห์เพื่อหาค่า Gleason scores มีอาสาสมัคร 1517 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากในการศึกษานี้ มะเร็งต่อมลูกหมากที่ตรวจพบโดยการทำ biopsy ทั้ง 2 กลุ่มการรักษา ส่วนใหญ่จะถูกวินิจฉัยว่าเป็นชนิดเกรดต่ำ (Gleason 5-6) ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์ในการเกิดมะเร็งระดับ Gleason 7-10 ($p=0.81$)

กลุ่มที่ได้รับยา อะโวคาร์ท (จำนวน 29 ราย, 0.9%) มีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากระดับ Gleason 8-10 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 19 ราย, 0.6%) ($p=0.15$) ในปี 1-2 จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ Gleason 8-10 ในกลุ่มที่ได้รับยา อะโวคาร์ท (จำนวน 17 ราย, 0.5%) จะใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 18 ราย, 0.5%) ส่วนในปี 3-4 พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งระดับ Gleason 8-10 ในกลุ่มที่ได้รับยา อะโวคาร์ท (จำนวน 12 ราย, 0.5%) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 1 ราย, <0.1%) ($p=0.0035$) ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ dutasteride หลังจาก 4 ปี ในผู้ชายที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งระดับ Gleason 8-10 จะสม่ำเสมอตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา (ปีที่ 1-2 และ ปีที่ 3-4) ในกลุ่มที่ได้รับยา อะโวคาร์ท (0.5% ในแต่ละช่วงเวลา) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีจำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งระดับ Gleason 8-10 ในช่วงปีที่ 3-4 ต่ำกว่าในช่วงปีที่ 1-2 (<0.1% และ 0.5% ตามลำดับ) จากการศึกษา BPH ระยะเวลา 4 ปี (CombAT) ซึ่งไม่ได้กำหนดให้ต้องมีการตัดชิ้นเนื้อ

ออกตรวจและการวินิจฉัยทั้งหมดเกี่ยวกับมะเร็งต่อมลูกหมากจะขึ้นกับผลการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจเมื่อมีการส่งสัยเท่านั้น พบว่าอัตราการเกิดมะเร็งระดับ Gleason 8-10 เป็น 0.5% สำหรับ อะโวนาร์ท (จำนวน 8 ราย) เป็น 0.7% สำหรับ tamsulosin (จำนวน 11 ราย) และเป็น 0.3% สำหรับการใช้ยาาร่วมกัน (จำนวน 5 ราย) (โปรดดู หัวข้อคำเตือนและข้อควรระวัง)

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 ที่ปรับค่าสำหรับการเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมลูกหมากสำหรับผู้ชายในกลุ่ม 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 อะโวนาร์ท ทำให้ค่าเฉลี่ย PSA ในซีรัมลดลงประมาณ 50% หลังการรักษา 6 เดือน โดยมีค่าแปรผันที่กว้าง (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 30%) ในผู้ป่วยแต่ละคน การลดลงของค่า PSA ที่พบที่ 6 เดือน จะใกล้เคียงกันทั้งในกลุ่มผู้ชายที่ตรวจพบและไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมากจากการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจในระหว่างการรักษา (โปรดดู หัวข้อคำเตือนและข้อควรระวัง)

อุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านม

จากการศึกษาทางคลินิกโดยการใช้ยาเพียงอย่างเดียวในการรักษาโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรงซึ่งรวมเป็น 3374 patient years ที่ได้รับยา อะโวนาร์ท มีรายงานว่าเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยเพศชายที่ได้รับยา อะโวนาร์ท 2 ราย โดยรายหนึ่งพบหลังจากใช้ยา 10 สัปดาห์ และอีกรายพบหลังจากใช้ยาไปแล้ว 11 เดือน และพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอีก 1 ราย จากการศึกษานี้ทางคลินิกต่อมาในโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรงและมีผู้ชาย 8231 ราย อายุ 50-75 ปี ซึ่งจากการทำ biopsy ก่อนหน้านั้นไม่พบว่าเป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมากและมีค่า baseline PSA อยู่ระหว่าง 2.5 และ 10.0 นาโนกรัม/มล. ซึ่งรวมเป็น 17489 patient years ที่ได้รับยา อะโวนาร์ท และเป็น 5027 patient years ที่ได้รับยา อะโวนาร์ท ร่วมกับ tamsulosin ไม่พบรายงานอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมเพิ่มเติมในทุกกลุ่มการรักษา

การศึกษาทางระบาดวิทยาแบบ case control 2 การศึกษา การศึกษาหนึ่งมาจากข้อมูลด้านสุขภาพของอเมริกา (ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 339 ราย และกลุ่มควบคุม 6,780 ราย) และอีกการศึกษาหนึ่งมาจากข้อมูลด้านสุขภาพของสหราชอาณาจักร (ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 398 ราย และกลุ่มควบคุม 3,930 ราย) ไม่พบการเพิ่มขึ้นในความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชายที่ใช้ยาในกลุ่ม 5-ARI (โปรดดู คำเตือนและข้อควรระวัง) 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

Tamsulosin

tamsulosin ช่วยเพิ่มอัตราการไหลของปัสสาวะสูงสุดได้อย่างรวดเร็ว (ตั้งแต่ 1 สัปดาห์) โดยลดการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ต่อมลูกหมากและท่อปัสสาวะ ดังนั้นจึงช่วยลดการอุดกั้น นอกจากนี้ยายังช่วยบรรเทาอาการแทรกซ้อนของการระคายเคืองและการอุดกั้นซึ่งมีสาเหตุสำคัญจากภาวะปัสสาวะไวผิดปกติและการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง

ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการใช้ทางคลินิก

ไม่มีการทำการศึกษาก่อนการใช้ทางคลินิกของ **ดูโอดาร์ท** แต่มีการศึกษาอย่างครอบคลุมถึงความเป็นพิษในสัตว์ของ dutasteride และ tamsulosin hydrochloride ใดๆ และผลการศึกษาสอดคล้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยายับยั้ง 5 alpha-reductase และ alpha-adrenergic ที่เป็นที่ยอมรับอยู่แล้ว ข้อมูลต่อไปนี้เป็นข้อมูลของตัวยาแต่ละตัว

การก่อมะเร็งและการกลายพันธุ์

ไม่พบหลักฐานความเป็นพิษต่อยีนของ dutasteride และ tamsulosin hydrochloride จากการศึกษา *in vitro* และ *in vivo* หลายๆ การทดสอบ

Dutasteride

จากการศึกษาถึงการก่อมะเร็งในหนู (rat) พบการเพิ่มขึ้นของเนื้องอกของ interstitial cell ชนิดไม่ร้ายแรงในอวัยวะที่ขนาดยาสูงๆ (158 เท่าของขนาดยาที่ใช้ในทางคลินิก) จาก dutasteride อย่างไรก็ตาม กลไกทางต่อมไร้ท่อที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการทำให้เกิด interstitial cell เพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติและ adenoma ในหนูไม่เหมือนกับในคน ไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่อลักษณะของเนื้องอกจากการศึกษาการก่อมะเร็งในหนู (mice)

Tamsulosin

ในการศึกษาถึงการก่อมะเร็งในหนู (rat และ mice) พบว่า tamsulosin hydrochloride ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเปลี่ยนแปลงในการเพิ่มจำนวนเซลล์ของต่อมหน้ามในเพศเมีย อาการดังกล่าว ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าจะมีส่วนจากการมี prolactin ในเลือดมากผิดปกติและเกิดขึ้นที่ระดับยาสูงๆ เท่านั้น จึงไม่จัดว่ามีความสัมพันธ์ทางคลินิก

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์

Dutasteride

dutasteride ทำให้ความสามารถในการสืบพันธุ์ลดลงแบบที่กลับเป็นปกติได้ในหนู (rat) เพศผู้ ซึ่งสอดคล้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยายับยั้ง 5 alpha-reductase ที่อวัยวะที่ช่วยในการสืบพันธุ์ ผลเหล่านี้ถูกพิจารณาว่าไม่มีผลกระทบต่อทางคลินิกเนื่องจากยาไม่ได้มีผลต่อการสร้าง ความเข้มข้น หรือการเคลื่อนไหวนของอสุจิ

พบลักษณะของเพศเมียที่อวัยวะเพศภายนอกของตัวอ่อนเพศผู้ในครรภ์ของหนู (rat) และกระต่ายเพศเมียที่ได้รับ dutasteride โดยการรับประทาน อย่างไรก็ตาม ไม่พบความเป็นพิษต่อแม่หรือตัวอ่อนในครรภ์ เมื่อให้ยา

จนถึงขนาดสูงสุด 2010 นาโนกรัม/ตัว/วัน ทางหลอดเลือดดำแก่ลิง Rhesus ที่ตั้งครรภ์ในช่วงที่มีการพัฒนาของตัวอ่อน ซึ่งขนาดยาที่ใช้ในการทดลองนี้เป็นขนาดยาที่สูงกว่า 186 เท่าเป็นอย่างน้อย (ตามเกณฑ์ นาโนกรัม/กก.) ของขนาดยาสูงสุดต่อวันที่จะเป็นไปได้ที่ผู้หญิงหนัก 50 กก. จะได้รับยาจากการสัมผัสกับน้ำอสุจิ 5 มล. ของผู้ชายที่ได้รับการรักษาด้วย dutasteride (สมมุติว่าดูดซึมได้ 100%)

Tamsulosin

tamsulosin hydrochloride ในขนาดสูงทำให้ความสามารถในการสืบพันธุ์ลดลงแบบที่กลับเป็นปกติได้ในหนู (rat) เพศผู้ซึ่งถูกพิจารณาว่ามีความเป็นไปได้ที่จะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบของน้ำอสุจิหรือความผิดปกติของการหลัง ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของ tamsulosin ต่อจำนวนหรือการทำหน้าที่ของอสุจิ ไม่พบหลักฐานการก่อให้เกิดอันตรายแก่ตัวอ่อนในครรภ์จากการให้ยา tamsulosin hydrochloride ในหนู (rat) และกระต่ายเพศเมียที่ตั้งครรภ์ในขนาดที่สูงกว่าขนาดยาสำหรับการรักษา

รายละเอียดทางเภสัชกรรม

รายการตัวยาไม่สำคัญ

Mono-di-glycerides of caprylic/capric acid, Butylhydroxytoluene, Gelatin, Glycerol, Titanium Dioxide, Purified Water, Cellulose, Microcrystalline, Methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer, Talc, Triethyl citrate, Carrageenan, Potassium Chloride, Hypromellose, Triglycerides, medium chain, Lecithin, Carnauba wax, Maize Starch, Yellow Iron Oxide, Red Iron Oxide, FD&C Yellow 6

ความไม่เข้ากันของยา

ยังไม่พบว่ามีสารใดเข้ากันไม่ได้กับยา

อายุของยา

วันสิ้นอายุของยา ระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บยาไว้ในที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส

ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แคปซูล ดูโอคาร์ท บรรจุในขวดสีขาวที่ทำจาก high density polyethylene (HDPE) และฝาปิดป้องกันเด็กเปิดที่ทำจาก polypropylene พร้อมด้วยฝานูปิดผนึก

คำแนะนำในการใช้ยา

dutasteride ถูกดูดซึมผ่านทางผิวหนังได้ ดังนั้นผู้หญิงและเด็กควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับแคปซูลที่รั่ว (โปรดดูหัวข้อคำเตือนและข้อควรระวัง และ สตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร) ถ้าสัมผัสกับแคปซูลที่รั่ว ควรล้างบริเวณที่ถูกสัมผัสด้วยสบู่และน้ำเปล่าทันที
ผลิตภัณฑ์อาจมีไม่ครบทุกชนิดในท้องตลาด

ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือตั้งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แกสติกโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

เลขทะเบียนตำรับยา 2C 36/59 (N)

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา 24 กันยายน 2561

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร 19 มิถุนายน 2562

Version number: GDS15/IP112

Date of issue: 11st April 2016

DUODART CAP 12.1TH

DUODART and *AVODART* are trademarks of the GSK group of companies.

