



34 x 50 x 115mm

991068486 EXP VN

Aldactone
25 mg SPIRONOLACTONE

10 x 10 Tablets

B.:
 MFD.:
 EXP.:

BỘ Y TẾ
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
 ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 05/11/2013

PRESCRIPTION ONLY
 "Do not exceed prescribed dosage"
 "Do not take more than the prescribed dose"
 "Do not take more than the prescribed dose"
 "Please see packaging insert for details."
 Mfg. Specification: Manufacturer
 Man. Reg. No. R144A1318
 Ver. Reg. No. VN-1884-13

Aldactone
25 mg SPIRONOLACTONE

Aldactone Viên nén 25mg
 Hộp 10 vỉ x 10 viên SDK: VN-1884-13
 Sản xuất và đóng gói: Aldactone - The Lun ENNA, C/O: Dược Hậu Việt Nam, 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q1, TP HCM
 Sản xuất và đóng gói: Aldactone - The Lun ENNA, C/O: Dược Hậu Việt Nam, 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q1, TP HCM
 Chú ý: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.
 Thuốc bảo vệ môi trường Thuốc bảo vệ môi trường
 Không nên dùng chung Không nên dùng chung
 Thuốc bảo vệ môi trường Thuốc bảo vệ môi trường

Each tablet contains: Spironolactone B.P. 25 mg for oral use
 Store below 30°C

Manufactured by:
OLC (Thailand) Limited
 166 Moo 16 Bangpa-In Industrial Estate, Udonnareyong Road, Bangpa-In district,
 Ayutthaya Province, Thailand
 * Trademark

34 x 50 x 115mm



302/829

302/82
BS2

LPD Title: Spironolactone
LPD Date: May 25, 2012
Country: Vietnam
Reference IPI date: May 14, 2012

ALDACTONE™

Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng quá liều đã được chỉ định.

Hãy thông báo cho bác sĩ biết nếu xảy ra bất kỳ tác dụng ngoại ý nào.

Hãy tham khảo ý kiến bác sĩ để có thêm thông tin.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Đề thuốc ngoài tầm với của trẻ em.

1. **TÊN SẢN PHẨM:** Aldactone

2. **THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG**

Mỗi viên nén chứa Spironolactone 25 mg

3. **DẠNG BÀO CHẾ**

Viên nén

4. **ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG**

4.1. **Chỉ định điều trị**

Spironolactone được chỉ định trong những trường hợp sau:

Cao huyết áp vô căn

Điều trị ngắn hạn bệnh nhân có chứng tăng aldosterone nguyên phát trước khi phẫu thuật.

Suy tim sung huyết (dùng đơn độc hoặc phối hợp với liệu pháp chuẩn). Bao gồm suy tim nặng (độ III-IV theo phân loại của NYHA) làm tăng khả năng sống còn và giảm nguy cơ nhập viện khi phối hợp với điều trị chuẩn.

Các bệnh mà khi đó chứng tăng aldosterone thứ phát có thể xuất hiện, bao gồm xơ gan kết hợp với phù và/hoặc cổ trướng, hội chứng thận hư, và các trạng thái phù khác (đơn độc hoặc phối hợp với liệu pháp chuẩn).

Liệu pháp hỗ trợ khi dùng thuốc lợi niệu gây giảm kali máu/ giảm magiê máu.

Thiết lập chẩn đoán chứng tăng aldosterone nguyên phát.

Kiểm soát chứng rậm lông.

4.2. **Liều dùng và phương pháp sử dụng**

Người lớn: Liều dùng hàng ngày có thể chia nhiều lần hoặc uống một lần.

Cao huyết áp vô căn:



by

LPD Title: Spironolactone
LPD Date: May 25, 2012
Country: Vietnam
Reference IPI date: May 14, 2012

Liều dùng thông thường ở người lớn là 50–100 mg/ngày. Đối với những trường hợp nặng liều dùng có thể tăng dần, cách quãng 2 tuần lên tới 200 mg/ngày. Nên tiếp tục điều trị trong ít nhất 2 tuần để đảm bảo đáp ứng đủ với trị liệu. Nên điều chỉnh liều khi cần thiết.

Suy tim sung huyết:

Khuyến cáo liều hàng ngày ban đầu là 100mg Spironolactone, có thể dùng một lần hoặc chia làm nhiều lần, tuy nhiên khoảng liều có thể thay đổi từ 25mg đến 200mg. Liều duy trì được xác định tùy thuộc vào từng bệnh nhân.

Trong suy tim nặng được phối hợp với điều trị chuẩn (loại III – IV theo NYHA):

Dựa trên nghiên cứu đánh giá Aldactone ngẫu nhiên (RALES), khi phối hợp với liệu pháp điều trị chuẩn, Spironolactone nên được dùng với liều khởi đầu là 25mg, ngày một lần ở bệnh nhân có nồng độ Kali trong máu ≤ 5.0 mEq/L và nồng độ creatinine trong máu ≤ 2.5 mg/dL. Những bệnh nhân ban đầu dung nạp được 25mg ngày một lần, có thể được chỉ định tăng liều lên 50mg ngày một lần. Đối với những bệnh nhân ban đầu không dung nạp được liều 25mg ngày một lần, có thể giảm liều xuống 25mg cách ngày. Xem phần 4.4. Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trong sử dụng: Tăng Kali huyết ở bệnh nhân suy tim nặng để có lời khuyên trong theo dõi nồng độ kali và creatinine trong máu.

Xơ gan:

Nếu tỷ lệ Na^+/K^+ trong nước tiểu cao hơn 1,0 thì liều dùng thông thường ở người lớn là 100 mg/ngày. Nếu tỷ lệ này dưới 1,0 thì liều dùng thông thường ở người lớn là 200–400 mg/ngày. Nên xác định liều dùng duy trì với từng bệnh nhân.

Hội chứng thận hư:

Liều dùng thông thường ở người lớn là 100–200 mg/ngày. Spironolactone không tác động đến quá trình bệnh lý cơ bản, chỉ dùng nếu các liệu pháp điều trị khác không có hiệu quả.

Phù ở trẻ em:

Liều khởi đầu là 3 mg/kg trọng lượng cơ thể hàng ngày được chia thành nhiều lần. Nên điều chỉnh liều dựa trên cơ sở đáp ứng và dung nạp thuốc. Khi cần, có thể pha chế một hỗn dịch bằng cách nghiền viên nén Aldactone thành bột cùng vài giọt glycerin và thêm sirô anh đào. Hỗn dịch này có thể ổn định trong một tháng khi bảo quản trong tủ lạnh.

Giảm kali huyết/ giảm magiê huyết:

25-100 mg mỗi ngày có thể có tác dụng để điều trị các trường hợp dùng thuốc lợi niệu gây giảm kali huyết và/hoặc magiê huyết, khi uống các nguồn cung cấp kali và/hoặc magiê được cân nhắc là không thích hợp.



LPD Title: Spironolactone
LPD Date: May 25, 2012
Country: Vietnam
Reference IPI date: May 14, 2012

Chẩn đoán và điều trị chứng tăng aldosterone nguyên phát:

Spironolactone có thể được dùng làm chẩn đoán ban đầu để cung cấp bằng chứng có cơ sở về chứng tăng aldosterone nguyên phát khi bệnh nhân đang trong chế độ ăn bình thường.

Kiểm tra dài hạn: Liều hàng ngày ở người lớn là 400 mg trong 3-4 tuần. Giảm kali huyết và cao huyết áp được hiệu chỉnh sẽ cung cấp bằng chứng có cơ sở hay để chẩn đoán chứng tăng aldosterone nguyên phát.

Kiểm tra ngắn hạn: Liều hàng ngày ở người lớn là 400 mg trong 4 ngày. Nếu kali trong huyết thanh tăng trong suốt quá trình dùng spironolactone, nhưng giảm khi ngừng dùng spironolactone, một chẩn đoán có cơ sở của chứng tăng aldosterone nguyên phát nên được xem xét.

Điều trị ngắn hạn bệnh nhân có chứng tăng aldosterone nguyên phát trước khi phẫu thuật:

Sau khi chẩn đoán chứng tăng aldosterone bằng các quá trình kiểm tra cuối cùng, có thể chỉ định spironolactone với các liều 100 – 400 mg hàng ngày để chuẩn bị cho phẫu thuật. Đối với những bệnh nhân chưa thích hợp để phẫu thuật, có thể dùng spironolactone trong trị liệu duy trì dài hạn với liều thấp nhất có hiệu quả được xác định trên từng bệnh nhân.

Kiểm soát chứng rậm lông:

Liều thông thường là 100 – 200 mg/ngày, tốt nhất là chia nhiều lần.



4.3. Chống chỉ định

Chống chỉ định spironolactone ở bệnh nhân:

- Suy thận cấp tính, tổn thương thận, vô niệu
- Bệnh Addison
- Tăng kali huyết
- Mẫn cảm với spironolactone.

4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Dùng đồng thời spironolactone với các thuốc lợi niệu giữ kali, thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng angiotensin II, thuốc chặn aldosterone, hoặc các nguồn cung cấp kali, chế độ ăn giàu kali, hoặc các muối chứa kali, có thể dẫn tới tăng kali huyết nghiêm trọng.

LPD Title: Spironolactone
LPD Date: May 25, 2012
Country: Vietnam
Reference IPI date: May 14, 2012

Khuyến cáo đánh giá định kì các chất điện giải trong huyết thanh do khả năng tăng kali huyết, giảm natri huyết và có thể tăng BUN thoáng qua, đặc biệt ở người cao tuổi và/hoặc ở bệnh nhân có tiền sử suy chức năng thận hoặc chức năng gan.

Ngủ gà và chóng mặt được báo cáo xuất hiện ở một số bệnh nhân. Cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy cho tới khi đáp ứng với trị liệu ban đầu được xác định.

Nhiễm acid chuyển hóa tăng clo huyết phục hồi, thường kết hợp với tăng kali huyết, được báo cáo xuất hiện ở một số bệnh nhân xơ gan mất bù, ngay cả khi chức năng thận bình thường.

Tăng Kali huyết ở bệnh nhân suy tim nặng.

Tình trạng tăng kali huyết quá mức có thể dẫn đến tử vong. Cần hết sức thận trọng trong việc theo dõi và kiểm soát nồng độ kali huyết ở bệnh nhân suy tim nặng khi điều trị bằng Spironolactone. Tránh sử dụng các thuốc lợi tiểu giữ kali khác đi kèm. Tránh sử dụng các thực phẩm giàu kali ở bệnh nhân có nồng độ kali huyết > 3.5 mEq/L. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali và creatinin trong máu vào các thời điểm: 01 tuần sau liều khởi đầu hoặc sau khi tăng liều spironolactone, hàng tháng trong 3 tháng đầu điều trị, hàng quý trong 1 năm điều trị và sau đó là mỗi sáu tháng một lần. Ngưng hoặc tạm ngưng điều trị khi nồng độ kali huyết > 5 mEq/L hoặc khi nồng độ creatinine trong máu > 4 mg/dL (Xem phần 4.2. Liều dùng và phương pháp sử dụng: Suy tim nặng)

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Việc sử dụng đồng thời các thuốc gây tăng Kali huyết với spironolactone có thể dẫn tới tình trạng tăng kali huyết nghiêm trọng.

Tác dụng của Spironolactone có thể tăng khi dùng đồng thời với các thuốc lợi niệu và các thuốc chống tăng huyết áp khác. Cần giảm liều dùng của các thuốc này khi spironolactone được thêm vào chế độ điều trị.

Spironolactone làm giảm đáp ứng của mạch máu đối với norepinephrin. Thận trọng cần được tiến hành trong việc kiểm soát bệnh nhân bị gây mê khi đang được điều trị bằng spironolactone.

Báo cáo cho thấy Spironolactone làm tăng thời gian bán thải của digoxin.

Aspirin, indomethacin và acid mefenamic làm suy giảm tác dụng lợi niệu của spironolactone.

Spironolactone làm tăng chuyển hóa của antipyrine.

Spironolactone có thể gây cản trở định lượng nồng độ digoxin trong huyết tương.

Nhiễm acid chuyển hóa tăng kali huyết được báo cáo ở những bệnh nhân dùng spironolactone đồng thời với amoni chlorid hoặc cholestyramine.



LPD Title: Spironolactone
LPD Date: May 25, 2012
Country: Vietnam
Reference IPI date: May 14, 2012

Chỉ định đồng thời spironolactone với carbenoxolone có thể dẫn tới làm giảm hiệu quả của một trong hai thuốc.

4.6. Sử dụng cho phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Spironolactone không gây quái thai trên chuột. Thỏ khi dùng spironolactone cho thấy làm giảm tỷ lệ thụ thai, tăng tỷ lệ tiêu tan và số lần sinh ít hơn. Không thấy độc tính với phôi ở chuột cống được chỉ định liều cao, nhưng chỉ hạn chế, liều dùng liên quan tới giảm hormon tiết sữa và giảm trọng lượng túi tinh và tiền liệt ở chuột đực, và tăng tiết hormon tạo hoàng thể và trọng lượng buồng trứng và tử cung được báo cáo ở chuột cái. Nữ hóa bộ phận sinh dục ngoài phôi thai chuột cống đực được báo cáo trong một nghiên cứu khác.

Không có nghiên cứu trên phụ nữ mang thai. Chỉ nên dùng spironolactone trong thời gian mang thai nếu lợi ích mang lại cho mẹ vượt trội nguy cơ có hại cho phôi thai.

Canrenone, một chất chuyển hóa chính và có hoạt tính của spironolactone xuất hiện trong sữa mẹ. Do có rất nhiều thuốc được bài tiết vào sữa mẹ và chưa biết tác dụng có hại của các thuốc này lên trẻ bú mẹ, cần quyết định ngừng cho con bú hay ngừng thuốc, tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

4.7. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa đánh giá có hệ thống về ảnh hưởng của spironolactone lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

4.8. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được báo cáo có liên quan khi trị liệu bằng spironolactone.

Các khối u lành tính, ác tính và không đặc hiệu (bao gồm u nang và polyp): U vú lành tính

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết: giảm bạch cầu (bao gồm mất bạch cầu hạt), giảm tiểu cầu.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Rối loạn điện giải, tăng kali huyết

Rối loạn tâm thần: thay đổi khả năng tình dục, nhầm lẫn

Rối loạn hệ thống thần kinh: Chóng mặt

Rối loạn hệ tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa, buồn nôn

Rối loạn hệ thống gan mật: bất thường chức năng gan

Rối loạn da và mô dưới da: Rụng tóc, rụng lông, ngứa, phát ban, mề đay.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Chuột rút chân

Rối loạn thận và niệu quản: suy thận cấp

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: đau vú, rối loạn kinh nguyệt, hiện tượng vú to ở đàn ông*

Rối loạn toàn thân và điều kiện sử dụng: suy nhược.



LPD Title: Spironolactone
LPD Date: May 25, 2012
Country: Vietnam
Reference IPI date: May 14, 2012

* Hiện tượng vú to ở đàn ông thường được trở lại bình thường khi dừng điều trị Spironolactone, mặc dù trong một số rất ít các trường hợp vẫn còn hiện tượng tăng tuyến vú

4.9 Quá liều

Quá liều cấp tính có thể biểu hiện qua buồn nôn, nôn, uể oải, rối loạn tâm thần, ban sần hoặc ban đỏ, hoặc tiêu chảy. Có thể xuất hiện mất cân bằng điện giải và mất nước. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần ngừng dùng spironolactone và hạn chế bổ sung kali (kể cả từ các nguồn thức ăn).

5 CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Cơ chế tác dụng: Spironolactone là chất đối kháng dược lý đặc hiệu (với aldosterone), hoạt động chủ yếu bằng cách gắn cạnh tranh vào các receptor tại vị trí trao đổi Natri-Kali phụ thuộc Aldosterone ở ống lượn xa. Spironolactone làm tăng thải Na và nước, giữ lại Kali. Do cơ chế này nên Spironolactone vừa có tác dụng lợi tiểu, vừa có tác dụng hạ huyết áp. Nó có thể dùng đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuốc lợi tiểu khác tác dụng ở ống lượn gần.

Hoạt động đối vận aldosterone: Các mức tăng của mineralocorticoid, aldosterone, được thể hiện trong tình trạng tăng aldosterone nguyên phát và thứ phát. Các tình trạng phù liên quan tới hội chứng aldosteron thứ phát bao gồm suy tim sung huyết, xơ gan và hội chứng thận hư. Bằng cách cạnh tranh gắn với các vị trí trên receptor, Spironolactone điều trị hiệu quả các triệu chứng phù và ứ dịch trong các tình trạng trên. Spironolactone làm mất các triệu chứng của hội chứng aldosteron thứ phát do tác dụng lợi tiểu làm giảm thể tích dịch và thải natri.

Spironolactone hiệu quả trong việc làm giảm huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ở những bệnh nhân có tăng aldosterone nguyên phát. Thuốc cũng hiệu quả trong hầu hết các trường hợp cao huyết áp vô căn, mặc dù sự bài tiết aldosterone có thể trong giới hạn bình thường ở bệnh cao huyết áp vô căn lành tính.

Spironolactone không điển hình trong việc làm tăng nồng độ acid uric trong máu, trong bệnh gout lắng cặn, hay trong bệnh chuyển hóa carbohydrate biến đổi.

Suy tim nặng: Nghiên cứu đánh giá Aldactone ngẫu nhiên (RALES) là một nghiên cứu đa quốc gia được tiến hành theo phương pháp mù đôi, thực hiện trên 1663 bệnh nhân với phân suất tổng máu là $\leq 35\%$, có tiền sử suy tim độ IV trong vòng 6 tháng và suy tim độ III- IV cùng thời điểm ngẫu nhiên (theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York - NYHA). Tất cả các bệnh nhân đều phải sử dụng một thuốc lợi tiểu quai và một thuốc ức chế ACE nếu dung nạp được. Loại trừ những bệnh nhân có nồng độ creatinine ban đầu >2.5 mg/dL hoặc gần đây có sự tăng 25% và những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thường xuyên >5.0 mEq/L. Các bệnh nhân ngẫu nhiên sử dụng 25mg spironolactone đường uống hoặc sử dụng giả dược theo tỷ lệ 1:1. Bệnh nhân dung nạp 25mg Spironolactone ngày một lần sẽ được chỉ định tăng liều lên 50mg ngày



LPD Title: Spironolactone
LPD Date: May 25, 2012
Country: Vietnam
Reference IPI date: May 14, 2012

một lần. Bệnh nhân không dung nạp 25mg ngày một lần sẽ được giảm liều xuống 25mg cách ngày. Tiêu chí chính của RALES là thời gian đến khi có tử vong do mọi nguyên nhân. RALES được kết thúc sớm, sau thời gian theo dõi trung bình là 24 tháng, do đã thấy rõ tỷ lệ tử vong cải thiện đáng kể qua phân tích tạm thời theo kế hoạch. Spironolactone làm giảm nguy cơ tử vong tới 30% so với giả dược ($p < 0.001$; 95% khoảng tin cậy từ 18% to 40%). Spironolactone làm giảm nguy cơ tử vong liên quan tới các bệnh tim mạch, đột tử và tử vong do suy tim tiến triển 31% so với giả dược ($p < 0.001$; 95% khoảng tin cậy 18% đến 42%).

Spironolactone cũng làm giảm nguy cơ nhập viện của các bệnh tim mạch (cụ thể như suy tim tiến triển, đau thắt ngực, loạn nhịp thất hay nhồi máu cơ tim) 30% ($p < 0.001$ 95% khoảng tin cậy 18% đến 41%). Những thay đổi trong phân loại của NYHA thuận lợi hơn với Spironolactone. Trong nhóm spironolactone, phân loại của NYHA ở cuối nghiên cứu cải thiện tình trạng của 41% bệnh nhân và làm nặng thêm tình trạng của 38%, trong khi đó tương ứng với giả dược là 33% và 48% ($p < 0.001$).

5.2 Các đặc tính dược động học

Spironolactone được chuyển hóa nhanh và nhiều. Các chất chuyển hóa chứa lưu huỳnh chiếm ưu thế, cùng với spironolactone tạo nên các tác dụng điều trị của thuốc. Các dữ liệu dược động học sau đây được thu thập từ 12 người tình nguyện khỏe mạnh sử dụng 100mg spironolactone ngày một lần trong 15 ngày. Trong 15 ngày này, spironolactone được uống ngày sau bữa sáng ít chất béo và được lấy máu sau đó.

	Yếu tố tích lũy: AUC (0-24 giờ, ngày 15)/AUC (0-24 giờ, ngày 1)	Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh	Thời gian bán thải trung bình sau ổn định
7- α -(thiomethyl) spiro lactone (TMS)	1.25	391 ng/mL ở 3.2 giờ	13.8 giờ (6.4) (kết thúc)
6- β -hydroxy-7- α - (thiomethyl) spiro lactone (HTMS)	1.50	125 ng/mL ở 5.1 giờ	15.0 giờ (4.0) (kết thúc)
Canrenone (C)	1.41	181 ng/mL ở 4.3 giờ	16.5 giờ (6.3) (kết thúc)
Spironolactone	1.30	80 ng/mL ở 2.6 giờ	Ước tính 1.4 giờ (0.5) (bán thải β)

Tác dụng dược lý của các chất chuyển hóa của spironolactone trên người vẫn chưa được biết đến. Tuy nhiên, trên chuột bị cắt tuyến thượng thận, hoạt động kháng mineralcorticoid của các chất chuyển hóa C, TMS và HTMS, liên quan tới spironolactone, tương ứng là 1.10, 1.28 và 0.32. Liên quan tới spironolactone, ái lực

LPD Title: Spironolactone
LPD Date: May 25, 2012
Country: Vietnam
Reference IPI date: May 14, 2012

liên kết với các receptor của aldosterone ở các lát cắt thận chuột tương ứng là 0.19, 0.86 và 0.06.

Ở người, hiệu lực của TMS và 7- α -thiospirolactone trong việc làm đảo ngược tác dụng của mineralocorticoid tổng hợp, fludrocortisones đối với thành phần điện giải trong nước tiểu liên quan tới spironolactone tương ứng là 0.33 và 0.26. Tuy nhiên, do không xác định được nồng độ của các steroid này nên sự hấp thu và/ hoặc sự chuyển hóa giai đoạn đầu không hoàn toàn của các chất chuyển hóa này không thể bị loại bỏ như một nguyên nhân của sự giảm hoạt tính trên *in vivo*.

Spironolactone và các chất chuyển hóa của nó gắn hơn 90% với protein huyết tương. Các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua thận và thứ yếu qua mật.

Ảnh hưởng của thức ăn lên sự hấp thu spironolactone được đánh giá trong nghiên cứu liều đơn trên 9 người tình nguyện khỏe mạnh, không sử dụng ma túy. Thức ăn làm tăng sinh khả dụng của spironolactone không chuyển hóa tới gần 100%. Tâm quan trọng về mặt lâm sàng của nghiên cứu này vẫn chưa được biết rõ.

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Khả năng gây ung thư, đột biến, suy giảm khả năng sinh sản Nghiên cứu trên chuột cho thấy, dùng spironolactone đường uống thấy có xuất hiện khối u, với các tác dụng tăng sinh thể hiện trên các cơ quan nội tiết và gan. Trong nghiên cứu kéo dài 18 tháng sử dụng liều 50, 150 và 500mg/kg/ngày, có sự tăng đáng kể các bướu tuyến giáp và tinh hoàn lành tính; trên chuột đực, có sự tăng sinh ở gan liên quan tới liều (bao gồm phì đại gan và bướu tăng sinh). Trong nghiên cứu kéo dài 24 tháng, trong đó các con chuột cùng giống được dùng liều 10, 30, 100 và 150mg spironolactone/kg/ngày, tác dụng tăng sinh bao gồm sự tăng đáng kể u tuyến tế bào gan và các u tế bào tinh hoàn ở chuột đực, và tăng đáng kể u tế bào nang tuyến giáp và ung thư ở cả 2 giống. Cũng có sự tăng đáng kể có ý nghĩa thống kê (nhưng không liên quan tới liều) của các polyp màng trong tử cung ở chuột cái

Đã quan sát được liều dùng liên quan (trên 20mg/kg/ngày) tới tỷ lệ mắc bệnh ung thư bạch cầu tủy bào trên chuột dùng kali canrenoate hàng ngày trong thời gian một năm. (canrenoate là một hợp chất tương đương hóa học với spironolactone và chất chuyển hóa của nó, canrenone cũng là sản phẩm chuyển hóa chính của spironolactone ở người). Trong nghiên cứu kéo dài 2 năm ở chuột, dùng kali canrenoate liên quan tới tỷ lệ mắc bệnh ung thư bạch cầu tủy bào, tới gan, tuyến giáp, tinh hoàn và khối u vú.

Cả spironolactone và kali canrenoate đều không gây tác dụng đột biến trong thử nghiệm với vi khuẩn và nấm. Khi không có sự kích hoạt chuyển hóa, cả spironolactone và kali canrenoate đều không thể hiện tác dụng gây đột biến ở tuyến vú trong nghiên cứu *in vitro*. Khi có sự kích hoạt chuyển hóa, spironolactone được báo cáo là âm tính trong một số thử nghiệm gây đột biến ở tuyến vú (*in vitro*) và không xác định (dương tính thoảng qua) ở một số thử nghiệm khác trên tuyến vú (*in vitro*). Khi có sự kích hoạt chuyển hóa, kali canrenoate được báo cáo là dương tính trong tác dụng gây đột biến ở một số thử nghiệm trên tuyến vú (*in vitro*), không xác định ở một số khác và âm tính ở một nhóm khác nữa.

LPD Title: Spironolactone
LPD Date: May 25, 2012
Country: Vietnam
Reference IPI date: May 14, 2012

Trong nghiên cứu sinh sản 3 lứa đẻ mà chuột cái được dùng liều 15 và 50mg spironolactone/kg/ngày, không thấy có ảnh hưởng gì tới sự giao phối và sinh sản, nhưng có sự tăng nhẹ về tỷ lệ con chết non ở liều 50 mg/kg/day. Khi tiêm cho chuột cái liều 100mg/kg/ngày trong 7 ngày, spironolactone làm tăng độ dài của chu kỳ động dục bằng cách kéo dài thời gian bất dục trong suốt quá trình điều trị, và thiết lập thời gian bất dục cố định là 2 tuần. Những tác dụng này liên quan tới sự phát triển chậm của nang buồng trứng và sự giảm các mức estrogen tuần hoàn, điều này làm giảm khả năng giao phối và sinh đẻ. Spironolactone (100mg/kg/ngày) được dùng cho chuột cái trong 2 tuần sống chung với chuột đực không dùng thuốc, quan sát thấy sự giảm số lượng chuột đực giao phối đẻ thụ thai (thể hiện tác dụng ức chế buồng trứng) và sự giảm số lượng đậu thai ở những con chuột cái chưa (thể hiện tác dụng ức chế đậu thai), và ở liều 200mg/kg cũng làm tăng thời kỳ tiền động dục.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1. Danh mục tá dược

Calci sulphate dehydrate, tinh bột ngô, Polyvidone K30, màu vàng FD&C số 5, màu vàng FD&C số 6, magiê stearate, và Felcofix mùi bạc hà.

6.2. Tương kỵ

Chưa gặp

6.3. Thời hạn sử dụng

30 tháng

6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Aldactone 25mg: Hộp 10 vi Aluminium, mỗi vi chứa 10 viên nén.

Tiêu chuẩn thuốc thành phẩm: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất: Olic (Thailand) Limited, 166 Moo 16, Bangpa-In Industrial Estate, Udomsorayuth Road, Bangpa-In district, Ayutthaya Province, Thailand.

TM: Thương hiệu



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

Aldactone-PI VN

Page 9 of 9

