

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc: DHTSPIRO 50

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Đề xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất: Spironolactone 50 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, maize starch, low- substituted Hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, menthol.

4. Dạng bào chế: Viên nén.

Mô tả: Viên nén hình trụ, màu trắng đến trắng ngà, mặt viên nhẵn, thành và cạnh viên lành lặn.

5. Chỉ định

5.1. Suy tim

DHTSPIRO 50 được chỉ định để điều trị suy tim độ III-IV theo phân loại của NYHA. Phân suất tổng máu giảm xuống, giảm nguy cơ tử vong, kiểm soát phù nề và giảm nguy cơ nhập viện vì suy tim.

DHTSPIRO 50 thường được dùng kết hợp với các liệu pháp điều trị suy tim khác.

5.2. Tăng huyết áp

DHTSPIRO 50 được chỉ định là liệu pháp bổ sung trong điều trị tăng huyết áp, nhằm hạ huyết áp ở bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng các thuốc khác. Hạ huyết áp làm giảm nguy cơ tử vong và các biến cố tim mạch không gây tử vong, chủ yếu là đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Những lợi ích này đã được chứng minh trong các thử nghiệm có kiểm soát về thuốc hạ huyết áp từ nhiều nhóm dược lý khác nhau.

Kiểm soát huyết áp phải là một phần của quản lý nguy cơ tim mạch toàn diện bao gồm: Kiểm soát lipid, đường huyết, điều trị chống huyết khối, cai thuốc lá, tăng cường tập thể dục và chế độ ăn hạn chế natri. Các bệnh nhân sẽ cần nhiều hơn một loại thuốc để đạt được mục tiêu kiểm soát huyết áp.

Nhiều loại thuốc hạ huyết áp, thuộc nhiều nhóm dược lý khác nhau và có cơ chế tác dụng khác nhau đã được chứng minh trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng là làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch, đó là do tác dụng hạ huyết áp chứ không phải do đặc tính dược lý khác của thuốc. Lợi ích đối với tim mạch của các thuốc hạ huyết áp là giảm nguy cơ đột quỵ, giảm nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch cũng đã được quan sát thấy thường xuyên.

Huyết áp tâm thu hoặc tâm trương tăng cao làm tăng nguy cơ tim mạch và nguy cơ huyết khối, do đó việc giảm nhẹ tình trạng tăng huyết áp nặng cũng có thể mang lại lợi ích đáng kể.

5.3. Phù nề liên quan đến xơ gan hoặc hội chứng thận hư

DHTSPIRO 50 được chỉ định để kiểm soát phù nề trong các trường hợp sau:

- Xơ gan khi tình trạng phù nề không đáp ứng với việc hạn chế nước và natri.
- Hội chứng thận hư khi cách điều trị cơ bản như hạn chế lượng nước và natri đưa vào và việc sử dụng các thuốc lợi tiểu khác không có hiệu quả.



Vì làm tăng kali huyết nên DHTSPIRO 50 có thể hữu ích trong điều trị phù nề khi sử dụng thuốc lợi tiểu khác đã gây hạ kali huyết.

5.4. Cường aldosterone nguyên phát

DHTSPIRO 50 được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Điều trị ngắn hạn trước phẫu thuật cho bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát.
- Liệu pháp duy trì dài hạn cho bệnh nhân bị gián đoạn sản xuất aldosterone do u tuyến thượng thận nhưng chưa thích hợp để phẫu thuật.
- Điều trị duy trì dài hạn cho bệnh nhân tăng sản tuyến thượng thận vì mô hoặc đa nhân hai bên (chứng cường aldosterone vô căn).

6. Cách dùng, liều dùng

6.1. Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống.

Nên dùng thuốc với thức ăn để giảm kích ứng dạ dày và tăng hấp thu.

6.2. Liều dùng:

6.2.1. Điều trị suy tim

Ở những bệnh nhân có kali huyết thanh $\leq 5,0$ mEq/L và eGFR > 50 mL/phút/1,73 m², bắt đầu điều trị với liều 25 mg/lần x 1 lần/ngày.

Những bệnh nhân dung nạp với liều 25 mg/lần x 1 lần/ngày có thể tăng liều lên 1 viên (50 mg)/lần x 1 lần/ngày.

Những bệnh nhân bị tăng kali huyết khi dùng liều 25 mg/lần x 1 lần/ngày có thể giảm liều xuống 25 mg cách ngày.

Ở những bệnh nhân có eGFR từ 30 - 50 mL/phút/1,73 m², cân nhắc khởi đầu điều trị ở liều 25 mg cách ngày vì nguy cơ tăng kali huyết.

Lưu ý: Với những bệnh nhân dùng liều 25 mg/lần, nên dùng chế phẩm khác có hàm lượng spironolactone 25 mg/viên.

6.2.2. Điều trị tăng huyết áp vô căn

Liều khởi đầu hàng ngày được khuyến cáo là từ 1 viên (50 mg) đến 2 viên (100 mg), ngày một lần hoặc chia 2 lần/ngày. Đối với những trường hợp nặng, liều dùng có thể tăng dần. Nên duy trì một mức liều trong ít nhất 2 tuần để đảm bảo đáp ứng đủ với điều trị. Liều lớn hơn 2 viên (100 mg)/ngày nói chung không làm giảm thêm huyết áp.

6.2.3. Điều trị phù nề

Ở những bệnh nhân bị xơ gan, cần bắt đầu điều trị tại bệnh viện và điều chỉnh liều từ từ.

Liều khuyến cáo ban đầu hàng ngày là 2 viên (100 mg), dùng một lần hoặc chia 2 lần/ngày, có thể dao động từ 1 viên (50 mg) đến 4 viên (200 mg) mỗi ngày. Khi dùng làm thuốc lợi tiểu duy nhất, nên dùng cho ít nhất năm ngày trước khi tăng liều để đạt được kết quả mong muốn.

6.2.4. Điều trị chứng tăng aldosterone nguyên phát

Dùng DHTSPIRO 50 với liều từ 2 viên (100 mg) đến 8 viên (400 mg) mỗi ngày để chuẩn bị cho phẫu thuật.

Với những bệnh nhân chưa đủ điều kiện để phẫu thuật DHTSPIRO 50 có thể được sử dụng như liệu pháp duy trì dài hạn ở mức liều thấp nhất có hiệu quả được xác định cho từng bệnh nhân.

7. Chống chỉ định:

Chống chỉ định DHTSPIRO 50 ở những bệnh nhân:

- Tăng kali huyết.



- Bệnh Addison.
- Sử dụng đồng thời eplerenone hoặc các thuốc lợi tiểu giữ kali khác.
- Suy thận cấp tính, tổn thương thận, vô niệu.
- Trẻ em bị suy thận vừa và nặng.
- Mẫn cảm với spironolactone hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Spironolactone không nên dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali khác và các chế phẩm bổ sung kali vì có thể gây tăng kali huyết.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

8.1. Tăng kali huyết

DHTSPIRO 50 có thể gây tăng kali huyết. Nguy cơ này tăng lên khi suy giảm chức năng thận hoặc sử dụng đồng thời thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc thuốc làm tăng kali (thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc ức chế thụ thể angiotensin).

Có thể cần phải theo dõi thường xuyên hơn khi dùng DHTSPIRO 50 cùng với các thuốc khác gây ra tăng kali huyết hoặc ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Thuốc lợi tiểu giữ kali nên được sử dụng thận trọng cho trẻ em tăng huyết áp có suy thận nhẹ vì nguy cơ tăng kali huyết. (Spironolactone chống chỉ định ở trẻ em bị suy thận vừa hoặc nặng).

Tăng kali huyết gây ra các bất thường về tim và có thể gây tử vong.

Phải hết sức thận trọng trong việc theo dõi và kiểm soát nồng độ kali huyết ở những bệnh nhân suy tim nặng khi điều trị bằng spironolactone. Tránh sử dụng các thuốc lợi tiểu giữ kali khác. Tránh sử dụng các chất bổ sung kali ở bệnh nhân có nồng độ kali huyết > 3,5 mEq/L.

Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali và creatinine trong máu vào các thời điểm: 1 tuần sau liều khởi đầu hoặc sau khi tăng liều spironolactone, hàng tháng trong 3 tháng đầu điều trị, hàng quý trong một năm điều trị và sau đó là mỗi 6 tháng một lần. Ngừng hoặc tạm ngưng điều trị khi nồng độ kali huyết > 5 mEq/L hoặc nồng độ creatinine huyết > 4 mg/dL.

8.2. Hạ huyết áp và suy giảm chức năng thận

Lợi tiểu quá mức có thể gây mất nước có triệu chứng, hạ huyết áp và làm suy giảm chức năng thận, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị thiếu muối hoặc những người dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc đối kháng angiotensin II. Chức năng thận suy giảm cũng có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời các thuốc gây độc cho thận (ví dụ aminoglycoside, cisplatin và các NSAID). Theo dõi tình trạng thể tích và chức năng thận định kỳ.

8.3. Rối loạn điện giải và chuyển hóa

Ngoài việc gây tăng kali huyết, DHTSPIRO 50 có thể gây hạ natri huyết, hạ magesi huyết, hạ canxi huyết, nhiễm kiềm, hạ clo huyết, tăng đường huyết. Tăng acid uric huyết không triệu chứng có thể xảy ra và hiếm gặp bệnh gout.

Cần theo dõi điện giải, acid uric và đường huyết định kỳ, đặc biệt ở người cao tuổi, những người bị giảm chức năng thận hoặc chức năng gan.

8.4. Nữ hóa tuyến vú

DHTSPIRO 50 có thể gây ra chứng nữ hóa tuyến vú. Trong RALES, bệnh nhân suy tim được điều trị với liều trung bình là 26 mg spironolactone một lần mỗi ngày, khoảng 9% đối tượng nam phát triển chứng nữ hóa tuyến vú. Nguy cơ của chứng nữ hóa tuyến vú tăng



phụ thuộc vào liều với thời gian khởi phát thay đổi từ 1 – 2 tháng đến hơn 1 năm và có thể tự hết.

8.5. Urê

Tăng urê máu có hồi phục đã được báo cáo liên quan đến điều trị spironolactone, đặc biệt khi suy giảm chức năng thận.

8.6. Cảnh báo liên quan đến tá dược

Lactose monohydrate: Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên sử dụng thuốc này.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

*** Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:**

Tóm tắt rủi ro

Dựa trên cơ chế hoạt động và các phát hiện trong các nghiên cứu trên động vật, spironolactone có thể ảnh hưởng đến sự phân biệt giới tính của con đực trong quá trình hình thành phôi (xem *Dữ liệu*).

Các nghiên cứu phôi thai ở chuột báo cáo về tình trạng nữ tính hóa của thai nhi nam và rối loạn chức năng nội tiết ở những con cái tiếp xúc với spironolactone trong tử cung. Dữ liệu có sẵn còn hạn chế từ các báo cáo ca bệnh và loạt ca bệnh đã công bố không chứng minh được mối liên quan giữa các dị tật lớn hoặc các kết quả bất lợi khác của thai kỳ với spironolactone. Có những rủi ro đối với mẹ và thai nhi liên quan đến suy tim, xơ gan và tăng huyết áp không được kiểm soát trong quá trình mang thai (xem *Cân nhắc lâm sàng*).

Do nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi nam do đặc tính kháng androgen của spironolactone và dữ liệu trên động vật, tránh spironolactone ở phụ nữ mang thai hoặc tư vấn cho phụ nữ mang thai về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi nam.

Nguy cơ về các dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai đối với các đối tượng được chỉ định là chưa rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ về dị tật bẩm sinh, mất thai hoặc các bất lợi khác.

Cân nhắc lâm sàng

Nguy cơ liên quan đến bệnh tật đối với mẹ và/hoặc phôi thai/thai nhi

Phụ nữ mang thai bị suy tim sung huyết có nguy cơ sinh non cao hơn. Thở tích nhất bóp và nhịp tim tăng trong thai kỳ, làm tăng cung lượng tim, đặc biệt là trong tam cá nguyệt đầu tiên. Phân loại lâm sàng của bệnh tim có thể trở nên trầm trọng hơn khi mang thai và dẫn đến tử vong ở người mẹ. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân mang thai để ngăn ngừa tình trạng suy tim của họ.

Phụ nữ mang thai bị xơ gan có triệu chứng thường có kết quả kém bao gồm suy gan, xuất huyết giãn tĩnh mạch, sinh non, thai nhi chậm phát triển và tử vong ở người mẹ. Kết quả sẽ tệ hơn nếu có giãn tĩnh mạch thực quản đi kèm. Phụ nữ mang thai bị xơ gan nên được theo dõi và kiểm soát cẩn thận.

Tăng huyết áp trong thai kỳ làm tăng nguy cơ tiền sản giật, tiểu đường thai kỳ, sinh non và các biến chứng khi sinh (ví dụ, cần phải mổ lấy thai và xuất huyết sau sinh). Tăng huyết áp làm tăng nguy cơ thai bị hạn chế tăng trưởng trong tử cung và tử vong trong tử cung.

Dữ liệu

Dữ liệu động vật

Các nghiên cứu về quái thai với spironolactone đã được thực hiện trên chuột và thỏ với liều lên đến 20 mg/kg/ngày. Trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể, liều này ở chuột thấp hơn



đáng kể so với liều tối đa khuyến cáo cho người và ở thỏ gần bằng liều tối đa khuyến cáo cho người. Không thấy tác dụng gây quái thai hoặc các tác dụng gây độc phôi thai khác ở chuột, nhưng liều 20 mg/kg làm tăng tỷ lệ tái hấp thu và số lượng thai nhi sống ở thỏ. Do hoạt tính kháng androgen và nhu cầu testosterone cho quá trình hình thái học của con đực, spironolactone có thể có khả năng ảnh hưởng xấu đến quá trình phân biệt giới tính của con đực trong quá trình phôi thai. Khi dùng cho chuột với liều 200 mg/kg/ngày giữa ngày mang thai 13 và 21 (phôi thai muộn và phát triển thai nhi), người ta quan sát thấy hiện tượng nữ tính hóa của thai nhi nam. Con cái tiếp xúc với liều spironolactone 50 và 100 mg/kg/ngày trong giai đoạn cuối thai kỳ biểu hiện những thay đổi ở đường sinh sản bao gồm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt bụng và túi tinh ở con đực, buồng trứng và tử cung to ra ở con cái, và các dấu hiệu khác của rối loạn chức năng nội tiết, kéo dài đến tuổi trưởng thành. Spironolactone đã được biết là có ảnh hưởng đến nội tiết ở động vật bao gồm tác dụng progestational và kháng androgen.

*** Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:**

Tóm tắt rủi ro

Spironolactone không có trong sữa mẹ. Tuy nhiên, dữ liệu hạn chế từ một phụ nữ đang cho con bú vào ngày thứ 17 sau sinh báo cáo sự hiện diện của chất chuyển hóa có hoạt tính canrenone, trong sữa mẹ với lượng thấp được cho là không có hậu quả về mặt lâm sàng. Trong trường hợp này, không có tác dụng phụ nào được báo cáo đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ sau khi tiếp xúc với spironolactone trong thời gian ngắn. Tuy nhiên, tác dụng lâu dài đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ vẫn chưa được biết.

Không có dữ liệu về tác động của spironolactone đối với việc sản xuất sữa.

Hãy cân nhắc đến lợi ích về mặt phát triển và sức khỏe của việc cho con bú cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với spironolactone và bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với trẻ bú sữa mẹ do spironolactone hoặc do tình trạng bệnh lý tiềm ẩn của người mẹ.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Buồn ngủ và chóng mặt đã được báo cáo xảy ra ở một số bệnh nhân, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

11.1. Tương tác thuốc:

- **Thuốc và thực phẩm bổ sung tăng kali huyết:** Sử dụng đồng thời spironolactone với các thuốc gây tăng kali huyết có thể dẫn tới tình trạng tăng kali huyết nghiêm trọng. Nhìn chung hãy ngừng việc bổ sung kali ở những bệnh nhân suy tim bắt đầu dùng spironolactone. Kiểm tra nồng độ kali trong huyết thanh khi liệu pháp ACE hoặc ARB bị thay đổi ở những bệnh nhân đang dùng spironolactone.

Ví dụ về các loại thuốc có thể làm tăng kali huyết bao gồm:

Thuốc ức chế men chuyển (ACE)

Thuốc kháng thụ thể angiotensin II

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs)

Heparin và heparin phân tử lượng thấp

Trimethoprim

- **Lithium:** Giống như các thuốc lợi tiểu khác, spironolactone làm giảm độ thanh thải lithium qua thận, do đó làm tăng nguy cơ ngộ độc lithium. Theo dõi nồng độ lithium định kỳ khi spironolactone được dùng đồng thời.



- *Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs)*: Như aspirin, indomethacin và acid mefenamic làm giảm tác dụng lợi tiểu của spironolactone. Khi spironolactone và NSAID được dùng đồng thời, hãy theo dõi chặt chẽ để xác định xem có đạt được tác dụng mong muốn của thuốc lợi tiểu hay không.

- *Digoxin*: Spironolactone đã được báo cáo làm tăng nồng độ digoxin huyết thanh, tăng thời gian bán thải của digoxin và cản trở một số xét nghiệm định lượng nồng độ digoxin huyết thanh. Ở những bệnh nhân dùng digoxin và spironolactone, nên theo dõi đáp ứng với digoxin bằng các phương pháp khác với nồng độ digoxin huyết thanh, trừ khi xét nghiệm digoxin được sử dụng đã được chứng minh là không bị ảnh hưởng bởi spironolactone. Nếu phải dùng đồng thời, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận và việc duy trì, liều lượng glycosid tim cần được điều chỉnh cho phù hợp.

- *Cholestyramine*: Toan chuyển hóa tăng kali đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng spironolactone đồng thời với cholestyramine.

- *Acid acetylsalicylic*: Acid acetylsalicylic có thể làm giảm hiệu quả của spironolactone. Do đó, khi spironolactone và acid acetylsalicylic được sử dụng đồng thời, spironolactone có thể cần được chuẩn độ đến liều duy trì cao hơn và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để xác định xem có đạt được hiệu quả mong muốn hay không.

- *Abiraterone*: Spironolactone liên kết với thụ thể androgen và có thể làm tăng nồng độ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được điều trị bằng abiraterone. Không nên sử dụng với abiraterone.

- *Các thuốc hạ huyết áp*: Tác dụng của spironolactone có thể tăng khi dùng đồng thời với các thuốc hạ huyết áp khác và có thể cần phải giảm liều dùng của các thuốc này khi spironolactone được thêm vào chế độ điều trị. Vì các chất ức chế men chuyển làm giảm sản xuất aldosterone, chúng không nên được sử dụng thường xuyên với spironolactone, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

- *Carbenoxolone*: Carbenoxolone có thể gây giữ natri và do đó làm giảm hiệu quả của spironolactone, tránh sử dụng đồng thời.

- *Noradrenaline*: Spironolactone làm giảm đáp ứng của mạch máu với noradrenaline. Cần thận trọng trong việc kiểm soát bệnh nhân bị gây mê khi đang được điều trị bằng spironolactone.

- *Trong các xét nghiệm đo lưu huỳnh*: Spironolactone có thể cản trở việc ước lượng các hợp chất có đặc điểm huỳnh quang tương tự.

- *Antipyrine*: Spironolactone làm tăng chuyển hóa của antipyrine.

11.2. Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Có thể gặp hiện tượng vú to ở nam giới khi sử dụng spironolactone, có liên quan đến cả liều lượng và thời gian sử dụng, và thường trở lại bình thường khi dừng điều trị. Trong một số rất ít các trường hợp vẫn còn hiện tượng tăng tuyến vú kéo dài.

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được báo cáo có liên quan khi điều trị spironolactone:

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất gặp phải: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$); thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$); ít gặp ($1/1000 \leq ADR <$

1/100); hiếm gặp ($1/10000 \leq \text{ADR} < 1/1000$); rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10000$), tần suất không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

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

Ít gặp: U vú lành tính (nam giới).

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết:

Tần suất không rõ: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng:

Rất thường gặp: Tăng kali huyết.

Ít gặp: Rối loạn điện giải.

Rối loạn tâm thần:

Thường gặp: Nhầm lẫn.

Tần suất không rõ: Thay đổi khả năng tình dục.

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: Chóng mặt.

Rối loạn hệ tiêu hoá:

Thường gặp: Buồn nôn.

Tần suất không rõ: Rối loạn tiêu hoá.

Rối loạn hệ thống gan mật:

Ít gặp: Bất thường chức năng gan.

Rối loạn da và mô dưới da:

Thường gặp: Ngứa, phát ban.

Ít gặp: Mày đay.

Tần suất không rõ: Hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), Hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng DRESS, rụng tóc, chứng tăng tiết máu, pemphigus.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Thường gặp: Chuột rút chân.

Rối loạn thận và tiết niệu:

Thường gặp: Suy thận cấp.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú:

Thường gặp: Chứng vú to ở nam giới, đau vú (nam).

Ít gặp: Rối loạn kinh nguyệt, đau vú (nữ).

Rối loạn toàn thân và điều kiện sử dụng:

Thường gặp: Suy nhược.

13. Quá liều và cách xử trí:

- **Quá liều:** Quá liều cấp tính có thể được biểu hiện qua buồn ngủ, rối loạn tâm thần, buồn nôn, nôn, chóng mặt hoặc tiêu chảy. Có thể xuất hiện hạ natri huyết hoặc tăng kali huyết, nhưng những tác dụng này không liên quan đến quá liều cấp tính. Các triệu chứng của tăng kali huyết có thể biểu hiện như loạn cảm, suy nhược, tê liệt hoặc co cứng cơ và có thể khó phân biệt với hạ kali huyết trên lâm sàng. Thay đổi điện tâm đồ là dấu hiệu sớm nhất của rối loạn kali.

- **Cách xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần ngừng dùng spironolactone. Có thể chỉ định các biện pháp hỗ trợ chung bao gồm bù nước và điện giải. Đối với tăng kali huyết, giảm lượng kali, dùng thuốc lợi tiểu thải kali, truyền glucose với insulin hoặc uống nhựa trao đổi ion.



14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc lợi tiểu giữ kali.

Mã ATC: C03DA01.

Cơ chế tác dụng: Spironolactone là chất đối kháng cạnh tranh với aldosterone, làm tăng bài tiết natri đồng thời làm giảm bài tiết kali ở ống lượn xa. Nó có tác dụng từ từ và kéo dài.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn:

Suy tim nặng:

Nghiên cứu đánh giá spironolactone ngẫu nhiên (RALES) là một nghiên cứu đa quốc gia được tiến hành theo phương pháp mù đôi, thực hiện trên 1663 bệnh nhân có phân suất tổng máu $\leq 35\%$, có tiền sử suy tim độ IV trong vòng 6 tháng và suy tim độ III-IV tại thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên (theo phân loại của NYHA). Tất cả các bệnh nhân đều đang sử dụng thuốc lợi tiểu quai, 97% đang dùng thuốc ức chế men chuyển và 78% đang dùng digoxin (tại thời điểm thử nghiệm này được tiến hành, thuốc chẹn beta không được sử dụng rộng rãi để điều trị suy tim và chỉ có 15% bệnh nhân được điều trị thuốc chẹn beta). Loại trừ những bệnh nhân có nồng độ creatinine ban đầu $> 2,5$ mg/dL hoặc gần đây có sự tăng 25% hoặc những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thường xuyên $> 5,0$ mEq/L. Các bệnh nhân ngẫu nhiên sử dụng 25 mg spironolactone đường uống hoặc sử dụng giả dược theo tỷ lệ 1: 1. Bệnh nhân dung nạp 25 mg spironolactone ngày một lần sẽ được chỉ định tăng liều lên 50 mg ngày một lần. Bệnh nhân không dung nạp 25 mg ngày một lần sẽ được giảm liều xuống 25 mg 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 30% so với giả dược ($p < 0,001$; 95% khoảng tin cậy từ 18% - 40%). Spironolactone cũng làm giảm nguy cơ tử vong liên quan tới các bệnh tim mạch, chủ yếu là đột tử và tử vong do suy tim tiến triển cũng như nguy cơ nhập viện do bệnh tim mạch. Những thay đổi trong phân loại của NYHA thuận lợi hơn với spironolactone. Chứng vú to hoặc đau vú đã được báo cáo ở 10% nam giới được điều trị bằng spironolactone, so với 1% nam giới trong nhóm dùng giả dược ($p < 0,001$).

Trẻ em:

Không có đủ thông tin từ các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em. Đây là kết quả của nhiều yếu tố: ít thử nghiệm đã được thực hiện ở trẻ em, sử dụng spironolactone kết hợp với các thuốc khác, số lượng nhỏ bệnh nhân được đánh giá trong mỗi thử nghiệm và các chỉ định khác nhau được nghiên cứu. Các khuyến cáo về liều lượng cho trẻ em dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và các nghiên cứu điển hình được ghi lại trong các tài liệu khoa học.

15. Đặc tính dược động học:

- **Hấp thu:** Spironolactone được hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Sau khi uống 100 mg spironolactone mỗi ngày trong 15 ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh không nhịn ăn, thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (t_{max}), nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) và thời gian bán thải ($t_{1/2}$) của spironolactone tương ứng là 2,6 giờ, 80 ng/ml và khoảng 1,4 giờ.

- **Phân bố:** Trên 90% spironolactone liên kết với protein huyết tương. Spironolactone hoặc chất chuyển hóa của nó có thể qua hàng rào nhau thai, chất chuyển hoá canrenone phân bố vào sữa nhưng với lượng rất nhỏ.



- **Chuyển hoá:** Spironolactone được chuyển hóa thành các chất chuyển hóa có hoạt tính bao gồm: 7- α -(thiomethyl) spironolactone (80%) và canrenone (20%).
- **Thải trừ:** Thời gian bán thải trong huyết tương của spironolactone ngắn (1,3 giờ), thời gian bán thải của các chất chuyển hóa có hoạt tính dài hơn (từ 2,8 đến 11,2 giờ). Các chất chuyển hóa chủ yếu thải trừ qua nước tiểu và một phần qua mật và thải theo phân. Đối với các chất chuyển hóa 7- α -(thiomethyl) spironolactone và canrenone, t_{max} tương ứng là 3,2 giờ và 4,3 giờ; C_{max} là 391 ng/ml và 181 ng/ml; $t_{1/2}$ là 13,8 giờ và 16,5 giờ. Tác dụng trên thận của một liều spironolactone đạt tối đa sau 7 giờ và hoạt tính tồn tại trong ít nhất 24 giờ.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ (nhôm – PVC) x 10 viên nén.

Hộp 6 vỉ (nhôm – PVC) x 10 viên nén.

Hộp 10 vỉ (nhôm – PVC) x 10 viên nén.

Hộp 40 vỉ (nhôm – PVC) x 10 viên nén.

Mỗi hộp kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.
- Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. **Không được dùng thuốc đã quá hạn dùng.**
- Tiêu chuẩn chất lượng: USP.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Tên cơ sở sản xuất: ĐỊA ĐIỂM KINH DOANH - NHÀ MÁY SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM CÔNG NGHỆ CAO HATAPHAR – CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

Địa chỉ: Lô CN1-03A-1, CN1-03A-2, CN1-03A-3 thuộc Lô CN1-03A, Khu công nghiệp công nghệ cao 1, khu công nghệ cao Hòa Lạc, Km 29 đại lộ Thăng Long, xã Hạ Bằng, huyện Thạch Thất, thành phố Hà Nội, Việt Nam.

