



L. TIÊU BAN DƯỢC LÝ



L.I HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tên thuốc: ^{Rx}HADULACTON 25

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. Thành phần công thức thuốc (cho 1 viên nén)

Thành phần hoạt chất:	Hàm lượng
Spironolacton	25mg
Thành phần tá dược: Povidone K30, Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Natri laurylsulfat, Sodium Starch Glycolate, Cab-O-Sil M5P (silica colloidal hydrated), Magnesium stearat, Màu Quinoline Yellow.	Vừa đủ

2. Dạng bào chế

Viên nén. Hình tròn, bề mặt viên một mặt có chữ HDD, một mặt có vạch ở giữa, màu vàng đến vàng nâu.

3. Chỉ định

- Điều trị suy tim sung huyết.
- Điều trị xơ gan có cổ trướng và phù nề.
- Điều trị cổ trướng ác tính.
- Điều trị hội chứng thận hư.
- Chẩn đoán và điều trị cường aldosteron nguyên phát.

4. Cách dùng, liều dùng

4.1 Cách dùng

Nên dùng Spironolacton một lần mỗi ngày trong bữa ăn.

4.2 Liều dùng

Người lớn

Điều trị suy tim sung huyết có phù:

Để kiểm soát chứng phù nề, nên dùng liều khởi đầu hàng ngày là 100 mg spironolacton với liều đơn hoặc chia làm nhiều lần, nhưng có thể dao động từ 25 mg đến 200 mg mỗi ngày. Liều duy trì nên được xác định trên từng bệnh nhân.

Điều trị suy tim nặng (Hiệp hội Tim mạch New York Loại III-IV):

Dựa trên Nghiên cứu đánh giá ngẫu nhiên, nên bắt đầu điều trị kết hợp với liệu pháp tiêu chuẩn với liều spironolacton 25 mg/lần/ngày nếu nồng độ kali huyết thanh $\leq 5,0$ mEq/L và

creatinin huyết thanh $\leq 2,5$ mg/dL. Những bệnh nhân dung nạp được liều 25 mg/lần/ngày có thể tăng liều lên 50 mg/lần/ngày theo chỉ định lâm sàng. Những bệnh nhân không dung nạp liều 25 mg/lần/ngày có thể giảm liều xuống 25 mg cách ngày. Xem phần 6 để được tư vấn về theo dõi kali huyết thanh và creatinin huyết thanh.

Xơ gan kèm theo cổ trướng và phù nề:

Nếu tỷ lệ Na^+/K^+ trong nước tiểu lớn hơn 1,0 thì liều sử dụng là 100 mg/ngày. Nếu tỷ lệ nhỏ hơn 1,0 thì liều sử dụng là 200 mg/ngày đến 400 mg/ngày. Liều duy trì nên được xác định trên từng bệnh nhân.

Cổ trướng ác tính:

Liều ban đầu thường là 100 mg/ngày đến 200 mg/ngày. Trong trường hợp nặng, liều có thể tăng dần lên tới 400 mg/ngày. Khi tình trạng phù nề được kiểm soát, liều lượng duy trì nên được xác định trên từng bệnh nhân.

Hội chứng thận hư:

Liều thông thường 100 mg/ngày đến 200 mg/ngày. Spironolacton chưa được chứng minh là có tác dụng chống viêm và cũng không ảnh hưởng đến quá trình bệnh lý cơ bản. Việc sử dụng nó chỉ được khuyến khích nếu bản thân glucocorticoid không đủ hiệu quả.

Chẩn đoán và điều trị cường aldosteron nguyên phát:

Spironolacton có thể được sử dụng như một biện pháp chẩn đoán ban đầu để cung cấp bằng chứng giả định về tình trạng tăng aldosteron nguyên phát trong khi bệnh nhân có chế độ ăn bình thường.

Thử nghiệm lâu dài: Spironolacton được dùng với liều hàng ngày 400 mg trong 3 đến 4 tuần. Việc điều chỉnh tình trạng hạ kali máu và tăng huyết áp cung cấp bằng chứng có cơ sở để chẩn đoán chứng tăng aldosteron nguyên phát.

Thử nghiệm ngắn: Spironolacton được dùng với liều hàng ngày 400 mg trong 4 ngày. Nếu kali huyết thanh tăng trong quá trình sử dụng Spironolacton nhưng giảm xuống khi ngừng sử dụng Spironolacton, nên xem xét chẩn đoán giả định về chứng tăng aldosteron nguyên phát.

Sau khi chẩn đoán chứng tăng aldosteron được xác định bằng các thủ tục xét nghiệm chính xác hơn, Spironolacton có thể được dùng với liều 100 mg đến 400 mg mỗi ngày để chuẩn bị cho phẫu thuật. Đối với những bệnh nhân được coi là không phù hợp để phẫu thuật, Spironolacton có thể được sử dụng để điều trị duy trì lâu dài ở liều thấp nhất có hiệu quả được xác định cho từng bệnh nhân.

Người cao tuổi

Nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất và tăng dần theo yêu cầu để đạt được lợi ích tối đa. Cần thận trọng với người suy gan và thận nặng vì có thể làm thay đổi quá trình chuyển hóa và bài tiết thuốc.

Trẻ em

Liều ban đầu hàng ngày nên là 1-3 mg spironolacton cho mỗi kg trọng lượng cơ thể được chia làm nhiều lần. Nên điều chỉnh liều lượng trên cơ sở đáp ứng và dung nạp (xem phần 5 và 6).

Trẻ em chỉ nên được điều trị dưới sự hướng dẫn của bác sĩ chuyên khoa nhi. Dữ liệu nhi khoa còn hạn chế.

5. Chống chỉ định

- Suy thận cấp, suy thận nặng, vô niệu.
- Bệnh lý Addison.
- Tăng kali máu.
- Quá mẫn cảm với spironolacton hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Sử dụng đồng thời eplerenon hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali khác.
- Spironolacton chống chỉ định ở bệnh nhi bị suy thận từ trung bình đến nặng.
- Không nên dùng Spironolacton đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali khác và không nên dùng thuốc bổ sung kali thường xuyên với Spironolacton vì có thể gây tăng kali máu.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Cân bằng dịch cơ thể và chất điện giải

Cần theo dõi thường xuyên tình trạng dịch cơ thể và chất điện giải, đặc biệt ở người cao tuổi, những người bị suy thận và gan nặng.

Tăng kali máu có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc dùng quá nhiều kali và có thể gây ra các rối loạn về tim, có thể gây tử vong. Nếu tăng kali máu tiến triển, nên ngừng sử dụng Spironolacton và nếu cần thiết, thực hiện các biện pháp tích cực để giảm kali huyết thanh xuống mức bình thường.

Nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu có hồi phục, thường liên quan đến tăng kali máu đã được báo cáo xảy ra ở một số bệnh nhân bị xơ gan mất bù, ngay cả khi chức năng thận bình thường.

Sử dụng đồng thời Spironolacton với các thuốc lợi tiểu giữ kali khác, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc chống viêm không steroid, thuốc đối kháng angiotensin

II, thuốc chẹn aldosteron, heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp hoặc các thuốc hoặc tình trạng khác được biết là gây tăng kali máu; thực phẩm bổ sung chứa kali, chế độ ăn giàu kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali, có thể dẫn đến tăng kali máu nghiêm trọng.

Urê

Sự gia tăng urê máu có thể hồi phục đã được báo cáo liên quan đến liệu pháp Spironolacton, đặc biệt khi có chức năng thận bị suy giảm.

Tăng kali máu ở bệnh nhân suy tim nặng

Tăng kali máu có thể gây tử vong. Điều quan trọng là phải theo dõi và quản lý kali huyết thanh ở bệnh nhân suy tim nặng dùng spironolacton. Tránh sử dụng các thuốc lợi tiểu giữ kali khác. Tránh sử dụng thuốc bổ sung kali đường uống ở bệnh nhân có kali huyết thanh $> 3,5$ mEq/L. Việc theo dõi kali và creatinin được khuyến nghị là 1 tuần sau khi bắt đầu hoặc tăng liều spironolacton, hàng tháng trong 3 tháng đầu, sau đó hàng quý trong một năm và sau đó cứ 6 tháng một lần. Ngừng hoặc gián đoạn điều trị khi nồng độ kali huyết thanh > 5 mEq/L hoặc creatinin huyết thanh > 4 mg/dL.

Trẻ em

Thuốc lợi tiểu giữ kali nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhi tăng huyết áp bị suy thận nhẹ vì có nguy cơ tăng kali máu. (Spironolacton chống chỉ định sử dụng ở bệnh nhân nhi bị suy thận vừa hoặc nặng).

Viên nén Hadulacton 25 có chứa lactose monohydrat do đó không nên dùng cho bệnh nhân mắc các vấn đề về di truyền hiếm gặp, không dung nạp galactose, thiếu hụt tổng số lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

7.1 Phụ nữ có thai

Spironolacton hoặc chất chuyển hóa của nó có thể đi qua hàng rào nhau thai. Với spironolacton, sự nữ hóa đã được quan sát thấy ở bào thai chuột đực. Việc sử dụng Spironolacton ở phụ nữ mang thai đòi hỏi phải cân nhắc giữa lợi ích dự kiến và nguy cơ có thể xảy ra đối với người mẹ và thai nhi.

7.2 Phụ nữ cho con bú

Các chất chuyển hóa của spironolacton đã được phát hiện trong sữa mẹ. Nếu việc sử dụng Spironolacton được coi là cần thiết thì nên áp dụng một phương pháp nuôi dưỡng trẻ sơ sinh thay thế.

8. 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. Nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi xác định được đáp ứng với điều trị ban đầu.

9. Tương tác thuốc, tương kỵ của thuốc

9.1 Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời các thuốc gây tăng kali máu với spironolacton có thể dẫn đến tăng kali máu nặng. Ngoài ra, sử dụng đồng thời trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) với spironolacton có thể dẫn đến tăng kali máu có ý nghĩa lâm sàng.

Spironolacton đã được báo cáo là làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh và cản trở một số xét nghiệm digoxin trong huyết thanh. Ở những bệnh nhân dùng digoxin và spironolacton, nên theo dõi đáp ứng digoxin bằng các phương pháp khác ngoài nồng độ digoxin trong huyết thanh, trừ khi xét nghiệm digoxin được sử dụng đã được chứng minh là không bị ảnh hưởng bởi liều pháp spironolacton. Nếu cần thiết phải điều chỉnh liều digoxin, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận để tìm bằng chứng về tác dụng tăng hoặc giảm của digoxin.

Tác dụng của thuốc hạ huyết áp tăng lên và có thể cần phải giảm liều khi thêm Spironolacton vào chế độ điều trị và sau đó điều chỉnh khi cần thiết. Vì thuốc ức chế ACE làm giảm sản xuất aldosteron nên không nên sử dụng thường xuyên với Spironolacton, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy thận rõ rệt.

Vì carbenoxolon có thể gây giữ natri và do đó làm giảm hiệu quả của việc sử dụng đồng thời Spironolacton.

Các thuốc chống viêm không steroid như aspirin, indomethacin và axid mefenamic có thể làm giảm hiệu quả thải natri của thuốc lợi tiểu do ức chế tổng hợp tuyến tiền liệt trong thận và đã được chứng minh là làm giảm tác dụng lợi tiểu của spironolacton.

Spironolacton làm giảm khả năng đáp ứng của mạch máu với noradrenalin. Cần thận trọng trong việc quản lý bệnh nhân được gây tê 1 phần hoặc gây mê toàn thân trong khi điều trị bằng Spironolacton.

Trong các xét nghiệm đo huỳnh quang, spironolacton có thể gây trở ngại cho việc đánh giá các hợp chất có đặc tính huỳnh quang tương tự.

Spironolacton đã được chứng minh là làm tăng thời gian bán hủy của digoxin.

Spironolacton tăng cường chuyển hóa antipyrin.

Spironolacton có thể gây trở ngại cho việc định lượng nồng độ digoxin trong huyết tương.

Spironolacton 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 abirateron. Không nên sử dụng với abirateron.

9.2 Tương kỵ thuốc

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)

Chứng vú to ở nam giới có thể phát triển khi sử dụng spironolacton. Sự phát triển dường như liên quan đến cả liều lượng và thời gian điều trị và thường hồi phục khi ngừng thuốc. Trong một số trường hợp hiếm hoi, tình trạng nở ngực có thể vẫn tồn tại.

Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo liên quan đến liệu pháp spironolacton:

Hệ thống cơ quan	Rất phổ biến $\geq 1/10$	Thường gặp $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Ít gặp $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	Hiếm $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$	Rất hiếm $< 1/10,000$	Tần suất không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)			U vú lành tính (nam)			
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết						Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng kali máu		Mất cân bằng điện giải			
Rối loạn tâm thần		Trạng thái lú lẫn				Rối loạn ham muốn tình dục
Rối loạn hệ thần kinh		chóng mặt				

Rối loạn tiêu hóa		Buồn nôn				Rối loạn tiêu hóa
Rối loạn gan mật			Chức năng gan bất thường			
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa, phát ban	Mày đay			Hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), hội chứng Stevens-Johnson, Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), Rụng tóc, rậm lông, Pemphigoid
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Cơ thất cơ bắp				
Rối loạn thận và tiết niệu		Chấn thương thận cấp tính				
Rối loạn hệ sinh sản và vú		Chứng vú to ở nam giới, Đau vú (nam)	Rối loạn kinh nguyệt, Đau vú (nữ)			
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc		Khó chịu				

11. Quá liều và cách xử trí

Quá liều cấp tính có thể biểu hiện bằng buồn ngủ, lú lẫn, buồn nôn, nôn, chóng mặt hoặc tiêu chảy. Hạ natri máu hoặc tăng kali máu có thể xảy ra nhưng những tác dụng này khó có thể liên quan đến quá liều cấp tính. Các triệu chứng của tăng kali máu có thể biểu hiện như dị cảm, suy nhược, liệt mềm hoặc cơ thất cơ và có thể khó phân biệt về mặt lâm sàng với hạ kali máu. Những thay đổi trên điện tâm đồ là dấu hiệu cụ thể sớm nhất của rối loạn kali. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Sự cải thiện có thể được mong đợi sau khi ngừng

thuốc. Các biện pháp hỗ trợ chung bao gồm bù dịch và chất điện giải có thể được chỉ định. Đối với tăng kali máu, giảm lượng kali đưa vào, dùng thuốc lợi tiểu thải kali, truyền tĩnh mạch glucose bằng insulin thường xuyên hoặc nhựa trao đổi ion đường uống.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc lợi tiểu kháng aldosteron.

Mã ATC: C03DA01.

Cơ chế hoạt động

Spironolacton, như một chất đối kháng aldosteron cạnh tranh, làm tăng bài tiết natri đồng thời giảm mất kali ở ống thận xa. Nó tác dụng dần dần và kéo dài.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Suy tim nặng

RALES là một nghiên cứu mù đôi, đa quốc gia trên 1663 bệnh nhân có phân suất tống máu $\leq 35\%$, có tiền sử suy tim độ IV theo NYHA trong vòng 6 tháng và suy tim độ III-IV tại thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên. Tất cả bệnh nhân đều dùng thuốc lợi tiểu quai, 97% dùng thuốc ức chế ACE và 78% 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 15% được điều trị bằng một thuốc chẹn beta). Những bệnh nhân có creatinin huyết thanh ban đầu $> 2,5$ mg/dL hoặc mức tăng gần đây là 25% hoặc có nồng độ kali huyết thanh ban đầu $> 5,0$ mEq/L đều bị loại trừ. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 dùng spironolacton 25 mg uống một lần mỗi ngày hoặc dùng giả dược phù hợp. Những bệnh nhân dung nạp liều 25 mg/lần/ngày thì tăng liều lên 50 mg/lần/ngày theo chỉ định lâm sàng. Những bệnh nhân không dung nạp liều 25 mg/lần/ngày đã giảm liều xuống còn 25 mg cách ngày. Tiêu chí chính của RALES là thời gian dẫn đến tử vong do mọi nguyên nhân. RALES đã bị chấm dứt sớm, sau thời gian theo dõi trung bình là 24 tháng, do lợi ích đáng kể về tỷ lệ tử vong được phát hiện trong một phân tích tạm thời theo kế hoạch. Spironolacton làm giảm nguy cơ tử vong 30% so với giả dược ($p < 0,001$; khoảng tin cậy 95% 18% - 40%). Spironolacton cũng làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong do bệnh lý về tim, chủ yếu là đột tử và tử vong do suy tim tiến triển cũng như nguy cơ nhập viện vì nguyên nhân tim mạch. Những thay đổi về mức độ NYHA thuận lợi hơn với spironolacton. Chứng vú to ở nam giới hoặc đau vú đã được báo cáo ở 10% nam giới được điều trị bằng spironolacton, so với 1% nam giới trong nhóm dùng giả dược ($p < 0,001$). Tỷ lệ tăng kali máu nghiêm trọng thấp ở cả hai nhóm bệnh nhân.

Trẻ em

Thiếu thông tin từ các nghiên cứu lâm sàng về spironolacton ở trẻ em. Đây là kết quả của một số yếu tố: một số ít thử nghiệm đã được thực hiện ở trẻ em, việc sử dụng spironolacton 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 nghị về liều dùng cho nhi khoa dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và các nghiên cứu được ghi lại trong tài liệu khoa học.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Tính gây ung thư

Spironolacton đã được chứng minh là gây ra khối u ở chuột khi dùng liều cao trong thời gian dài. Ý nghĩa của những phát hiện này đối với việc sử dụng lâm sàng là không chắc chắn. Tuy nhiên, việc sử dụng spironolacton lâu dài ở bệnh nhân trẻ tuổi đòi hỏi phải cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn. Spironolacton hoặc chất chuyển hóa của nó có thể đi qua hàng rào nhau thai. Với spironolacton, sự nữ hóa đã được quan sát thấy ở bào thai chuột đực. Việc sử dụng spironolacton ở phụ nữ mang thai đòi hỏi phải cân nhắc giữa lợi ích dự kiến và nguy cơ có thể xảy ra đối với người mẹ và thai nhi.

13. Đặc tính dược động học

Spironolacton được hấp thu tốt qua đường uống và được chuyển hóa chủ yếu thành các chất chuyển hóa có hoạt tính: chất chuyển hóa có chứa lưu huỳnh (80%) và một phần canrenon (20%). Mặc dù thời gian bán hủy trong huyết tương của spironolacton ngắn (1,3 giờ) nhưng thời gian bán hủy của chất chuyển hóa có hoạt tính lại dài hơn (dao động từ 2,8 đến 11,2 giờ). Sự đào thải các chất chuyển hóa xảy ra chủ yếu qua nước tiểu và thứ hai là qua sự bài tiết qua mật qua phân.

Sau khi dùng 100 mg spironolacton hàng ngày trong 15 ngày ở những người tình nguyện khỏe mạnh không nhịn ăn, thời gian 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 spironolacton là các giá trị tương ứng: 2,6 giờ, 80 ng/ml, và khoảng 1,4 giờ. Đối với chất chuyển hóa 7-alpha-(thiomethyl) spironolacton và canrenon, t_{max} là 3,2 giờ và 4,3 giờ, C_{max} là 391 ng/ml và 181 ng/ml, và $t_{1/2}$ là 13,8 giờ và 16,5 giờ.

Tác dụng trên thận của một liều spironolacton duy nhất đạt đến đỉnh điểm sau 7 giờ và hoạt động kéo dài ít nhất 24 giờ.

Trẻ em

Không có dữ liệu dược động học về việc sử dụng ở trẻ em. Các khuyến nghị về liều dùng cho nhi khoa dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và các nghiên cứu được ghi lại trong tài liệu khoa học.

14. Quy cách đóng gói

Hộp 03, 05, 10 vỉ x 10 viên kèm hướng dẫn sử dụng.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VTYT HẢI DƯƠNG

Địa điểm sản xuất: Nhà máy HDPHARMA EU –

Công ty Cổ phần Dược VTYT Hải Dương

*Đ/c: Tầng 2, Toà nhà 4A, Thửa đất số 307, cụm Công nghiệp Cẩm Thượng, phường Cẩm
Thượng, TP Hải Dương, tỉnh Hải Dương*

ĐT: 0220.3853848