

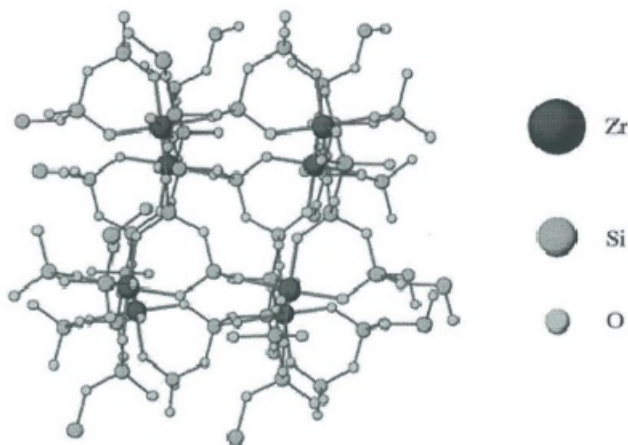
药品名称：

【通用名称】 环硅酸锆钠散
【商品名称】 利倍卓 Lokelma
【英文名称】 Sodium Zirconium Cyclosilicate Powder
【汉语拼音】 Huan Gui Suan Hao Na San

成份：

本品活性成份为环硅酸锆钠。

化学名称：锆硅酸钠水合物



化学结构式：

分子式： $\text{Na} \sim 1.5\text{H} \sim 0.5\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \cdot 2\text{-}3\text{H}_2\text{O}$

分子量：390.5 ~ 408.5道尔顿

所属类别：

化药及生物制品 >> 治疗高钾血症的药物

适应症：

本品适用于治疗成人高钾血症。

使用限制：

因起效迟缓，本品不应该用于危及生命的高钾血症的紧急治疗。

规格：

(1) 5g；(2) 10g

用法用量：

成人(包括老年人)用药

纠正阶段

本品的推荐起始剂量为10克，每日三次，持续48小时，口服给药，用水冲服。

维持阶段

达到正常血钾水平后，应确定本品预防高钾血症复发的最低有效剂量。建议起始剂量为5克每日一次，可按需将剂量上调至10克每日一次，或下调至5克隔日一次，以维持正常的血钾水平。在维持治疗阶段，不应服用超过10克每日一次的剂量。

在治疗期间应定期监测血钾水平。监测频率取决于多种因素，包括其他用药、慢性肾脏疾病的进展和食物中钾的摄取。

如果发生重度低钾血症，则应停用本品并对患者进行重新评估。

药物漏服

如果患者漏服药品，则应在下次用药时间服用通常的剂量。

特殊人群

肾功能/肝功能损害患者

无需对肾功能或肝功能损害患者调整剂量。

儿童人群

本品在儿童和青少年(<18岁)中的安全性和有效性尚不明确。无可数据。

用法

口服。

将小袋药物完全倒入约45毫升水的水杯中并充分搅拌。粉末不会溶解。该无味的液体应该在仍然混浊时服用。如果粉末沉淀，则应再次搅拌，确保服下所有药物。

该悬浮液可以与或不与食物同服。

不良反应：

由于临床研究是在各种条件下进行的，因此在药物临床研究中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床研究中的发生率进行比较，并且可能无法反映临床实践中观察到的发生率。

安全性特征概述

最常报告的不良反应为低钾血症（4.1%）和水肿相关事件（5.7%）。

不良反应列表

在涉及1760例患者的临床试验中对本品的安全性特征进行了评估，其中507例患者的暴露时间为一年。对照试验中发现的不良反应参见表1。不良反应的发生频率按照下列规定分类：非常常见（≥1/10）；常见（≥1/100至<1/10）；不常见（≥1/1000至<1/100）；罕见（≥1/10000至<1/1000）；非常罕见（<1/10000）；未知（根据现有数据，无法进行评估）。

表1:临床研究中不良反应列表

系统器官分类	常见
代谢和营养类疾病	低钾血症
全身性疾病及给药部位各种反应	水肿相关事件

对选定不良反应的描述
低钾血症

在临床试验中，本品治疗的患者有4.1%发生低钾血症，血清钾值低于3.5mmol/L,在调整剂量或停止本品给药后恢复。

水肿相关事件

总体上本品治疗组的患者有5.7%报告水肿相关事件，包括体液过多、体液潴留、全身性水肿、血容量过多、局部水肿、水肿、外周水肿、外周肿胀。仅在维持期观察到这些事件，这些事件在接受15g治疗的患者中更常见。高达53%的患者在开始接受利尿剂治疗或调整利尿剂剂量后得到控制；其余的患者无需治疗。

在安慰剂对照试验中，患者每日一次服用本品治疗长达28H,接受5g本品治疗的患者中有4.4%报告水肿，接受10g本品治疗的患者中为5.9%,接受15g本品治疗的患者中为16.1%,接受安慰剂的患者为2.4%。在长期非对照试验中，大多数患者每日一次服用<15g的维持剂量，8%至11%的患者报告水肿不良反应（水肿、全身性水肿和外周性水肿）。

长期暴露

在2项开放性临床研究中，874例受试者暴露于本品长达1年，研究者报告了以下相关事件：胃肠道事件〔便秘（2.9%）、腹泻（0.9%）、腹痛/腹胀（0.5%）、恶心（1.6%）和呕吐（0.5%）〕和过敏反应〔皮疹（0.3%）和瘙痒（0.1%）〕。这些事件为轻度至中度，均未被报告为严重不良事件，通常在患者持续治疗时可恢复。由于研究设计为开放性，因此这些事件与本品之间的因果关系无法明确确立。

禁忌：
对环硅酸锆钠过敏的患者禁用。

注意事项：
血钾水平

出现临床指征时，包括服用影响血钾浓度的药品（例如肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）抑制剂或利尿剂）发生改变后和本品剂量调整后，应监测血钾水平。

低钾血症

可能观察到低钾血症。在这种情况下，可能需要按照维持阶段用量章节的描述进行剂量调整，避免发生中度至重度低钾血症。对于发生重度低钾血症的患者，应停用本品并对患者进行重新评估。

动力障碍患者中的胃肠道不良事件

避免在重度便秘、肠梗阻或嵌塞，包括异常术后肠蠕动障碍的患者中使用本品，因为本品尚未在患有这些疾病的患者中进行研究，可能无效且可能加重胃肠道疾病。

肠穿孔

目前，使用本品导致肠穿孔的风险尚不清楚。尚未报告与本品相关的肠穿孔事件。由于曾报道在胃肠道中发挥作用的聚合物造成肠穿孔的事件，因此应特别注意与肠穿孔相关的体征和症状。

水肿

每5g剂量的本品含有约400mg钠。在本品的临床试验中，水肿的严重程度通常为轻度至中度，并且在接受每日一次每次15g治疗的患者中更常见。监测水肿的体征，特别是对于应限制钠摄入量或容易出现体液超负荷（例如心力衰竭或肾脏病）的患者。如果合适，建议患者调整饮食中的钠。根据需要增加利尿剂的剂量（参见【不良反应】）。

QT间期延长

在高钾血症纠正期间，由于血清钾浓度下降的生理结果，可能观察到QT间期的延长。

与X-射线相互作用的风险

对于X-射线，环硅酸锆钠可能不透明。如果患者进行腹部X-射线检查，放射线技师应考虑到这一点。

临床数据的局限性

透析患者

尚未对本品在接受透析治疗的患者中进行研究。

重度高钾血症

在血清钾浓度高于6.5mmol/L的患者中经验有限。

长期暴露

在对本品开展的临床试验中，暴露时间不超过一年。

孕妇及哺乳期妇女用药：
妊娠

风险总结

本品口服给药后不被全身吸收，预计母体使用不会导致胎儿暴露于药物。

哺乳期

风险总结

本品口服给药后不被全身吸收，预计母乳喂养不会导致孩子暴露于药物。

儿童用药：尚未确定儿童患者的安全性和有效性。

老年用药：在本品临床研究的受试者总数中，58%是65岁及以上，而25%是75岁及以上。在这些患者和年轻患者之间没有观察到安全性或有效性的总体差异。

药物相互作用：本品可以一过性增加胃的pH值。因此，本品可以改变具有pH依赖性溶解度的合并使用的药物的吸收，当接近本品服药时间给予时，可能导致这些药物的有效性或安全性改变。一般而言，其他口服药物应在本品服药之前至少2小时或之后2小时给药（参见【用法用量】和【药代动力学】）。预计本品不会影响不具有pH依赖性溶解度的药物的全身暴露，因此如果已确定伴随药物没有pH依赖性溶解度，则不需要间隔给药。

药物过量：环硅酸锆钠用药过量可导致低钾血症。应检查血钾水平并按需补充钾。

临床试验：研究1
本品在降低血钾方面的有效性在高血钾患者（5至6.5mEq/L,平均血钾5.3mEq/L）的一项两阶段、双盲、随机、安慰剂对照临床试验，研究1中得到证实。

在试验的第一阶段（急性期），753名患者被随机分配接受本品的四种剂量（1.25、2.5、5或10g）之一或安慰剂，每日三次，最初48小时随餐一起服用。

患者的平均年龄为66岁，59%的患者为男性，86%为高加索人。大约60%的患者患有慢性肾脏病，10%患有心力衰竭，62%患有糖尿病，67%患者在基线时接受肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）抑制剂治疗。

急性期的主要终点是对比安慰剂治疗的患者和本品治疗的患者之间，研究药物治疗的最初48小时期间血钾水平的指数变化率的差异。该研究达到其主要终点，证明与安慰剂组相比，2.5、5和10g（每日三次）剂量组的血钾水平明显下降（p<0.001）。如表2所示，对于钾水平相对基线变化的次要终点，本品在2.5、5和10g剂量下显示出血钾的剂量依赖性降低。在给予10gTID的患者中，48小时的平均血钾降低幅度*0.7mEq/L起始钾水平较高的患者对本品的应答更强。本品可有效降低慢性肾脏病、心力衰竭、糖尿病和服用RAAS抑制剂治疗的患者的血钾水平。

表2:研究「48小时的钾相对基线的变化

平均血钾变化 mEq/L (95%置信区间) 样本量	安慰剂	1.25 g TID	2.5 g TID	5 g TID	10 g TID
所有患者	-0.2 (-0.3, -0.2) n=158	-0.3 (-0.4, -0.2) n=150	-0.5 (-0.5, -0.4) n=137	-0.5 (-0.6, -0.5) n=152	-0.7 (-0.8, -0.7) n=140
基线血钾>5.5 mEq/L	-0.4 (-0.6, -0.3) n=40	-0.3 (-0.5, -0.2) n=40	-0.6 (-0.7, -0.4) n=37	-0.9 (-1.0, -0.7) n=29	-1.1 (-1.3, -0.9) n=22

在急性期接受本品后血钾达到3.5至5mEq/L水平的患者被重新随机接受每日一次的安慰剂或每日一次每次1.25、2.5、5或10g的本品，与早餐一起服用，为期12日。

维持期的主要终点是对比接受本品的患者和接受安慰剂的患者之间，12日治疗期间血钾水平的指数变化率的差异。与各自的安慰剂组相比，该研究在5和10g剂量下达到主要有效性终点（p<0.01和p<0.001）。

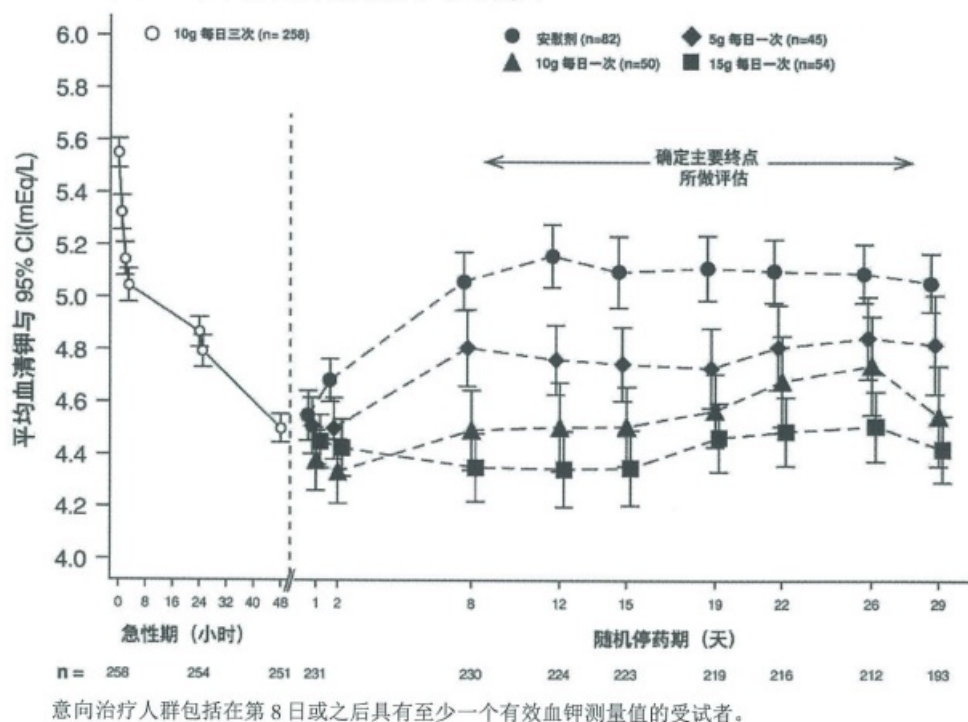
研究2
本品的有效性也在另一两阶段试验中得到证实，该试验具有开放性急性期和一个月的随机、双盲、安慰剂对照停药期。

在研究2的开放性急性期中，258名患有高钾血症的患者（基线平均值5.6mEq/L,范围5.1至7.4mEq/L）接受10g本品，每日三次，随餐服用，持续48小时。如图1所示，平均血钾水平在急性期本品治疗期间从5.6mEq/L降至4.5mEq/L。

在研究的急性期后，有一个双盲随机停药阶段，其中达到血钾3.5至5mEq/L水平的患者被随机分配到本品三个剂量组中之一，每日一次，持续28日，或安慰剂组，早餐前服药。在入选急性期的患者中，92%的患者血钾水平达到该范围内，并且进入试验的第二阶段。

随机停药期的主要终点是本品治疗和安慰剂治疗的患者中，第8日至第29日期间的平均血钾值。每日一次本品的所有三个剂量（5、10和15g）维持平均钾水平低于安慰剂（5、10和15g剂量组的平均血钾为4.8、4.5和4.4mEq/L,在安慰剂组中为5.1mEq/L,对于所有剂量，p<0.001,图1,右）。与安慰剂组相比，在本品组中，平均血钾水平在正常范围（3.5至5mEq/L）内的患者比例更大（在5、10和15g剂量组分别为80%、90%和94%,安慰剂组为46%）。

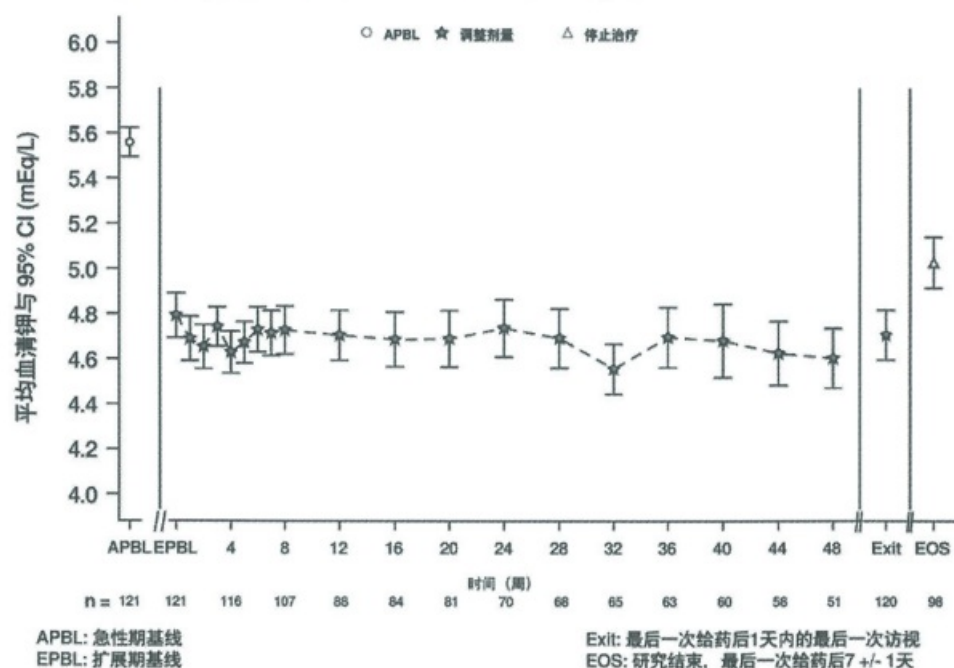
图1： 研究2 - 急性和随机停药阶段的平均血钾水平



11个月的延长期研究

完成28日随机停药阶段的患者可以选择继续在开放性延长期接受早餐前服用本品治疗，长达11个月（n=123；NCT02107092）。图2显示在持续治疗期间维持对血钾的治疗效果。

图2： 研究2 的 11 个月开放性扩展阶段 - 平均血钾（mEq/L）



研究3

在一项包括751名高钾血症患者的开放性12个月研究中对本品进行了评估。该研究中的平均基线血钾水平为5.6mEq/L。在每日三次本品10g急性期治疗后，72小时内达到正常血钾(3.5-5.0mEq/L)的患者(n=746；99%)进入维持期。对于维持治疗，本品的初始剂量为5g每日一次，并根据血钾水平调整至少5g每隔一日，最高高达15g每日一次。在持续治疗期间可维持对血钾的治疗效果。

贮藏：

30°C以下保存。

包装：

铝塑复合膜袋包装，每盒3袋、每盒30袋。

有效期：

36个月。

执行标准：

进口药品注册标准JX20190188

批准文号：

进口药品注册证号：

5g：H20190072

10g：H20190073

生产企业：

AndersonBrecon, Inc.