

# 环硅酸高钠散说明书

## (注册申报版本样稿)

# 环硅酸锆钠散说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：环硅酸锆钠散

英文名称：Sodium Zirconium Cyclosilicate Powder

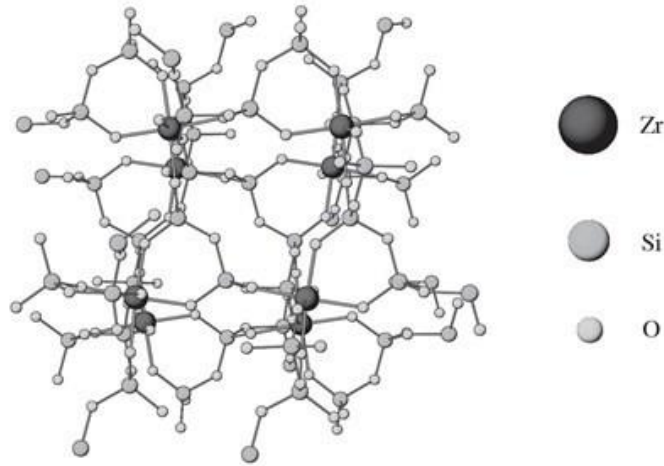
汉语拼音：Huanguisuangaona San

### 【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

### 【性状】

本品为白色至灰色粉末。

## 【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】

5g

## 【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，最长 48 小时，口服给药，用水冲服。达到正常血钾水平后，应开始维持治疗。

#### 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。

### 长期血液透析患者治疗

对于血液透析患者，本品仅应在非透析日给药。推荐起始剂量为 5 克，每日一次。可根据长透析间期后的透析前血清钾值每周上调或下调剂量，以达到正常血钾水平（4.0 ~ 5.0mmol/L）。剂量可以 5 克为增量，按一周一次的间隔进行调整，最高可增至 15 克每日一次，在非透析日给药。调整剂量时，建议每周监测血清钾；一旦确认达到正常血钾水平，则定期监测钾（如每月，或根据食物中钾摄取的变化或影响血清钾的用药等临床判断增加监测频率）。

### 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。无可用数据。

## 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（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ）；不常见（ $\geq 1/1000$  至  $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10000$  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 3.5 mmol/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、体液滞留、

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，未接受透析的患者每日一次服用本品治疗长达 28 日，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，但患者吸收程度未知。在本品的临床试验中，观察到非透析的患者出现水肿，其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】）。

一项在长期血液透析患者中进行的本品的临床试验中，本品组和安慰剂组的透析间期体重增加（液体滞留测量指标）相对基线变化平均值无差异，这些患者大多数非透析日治疗剂量为 5~10g，每日一次。

## 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

### 重度高钾血症

在血清钾浓度高于 6.5 mmol/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 6.5 mEq/L，平均血钾 5.3 mEq/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 10 g）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 10 g（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 10 g 剂量下显示出血钾的剂量依赖性降低。在给予 10 g TID 的患者中，48 小时的平均血钾降低幅度为 -0.7 mEq/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 1--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	1.25g TID	2.5g TID	5g TID	10g 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 5 mEq/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

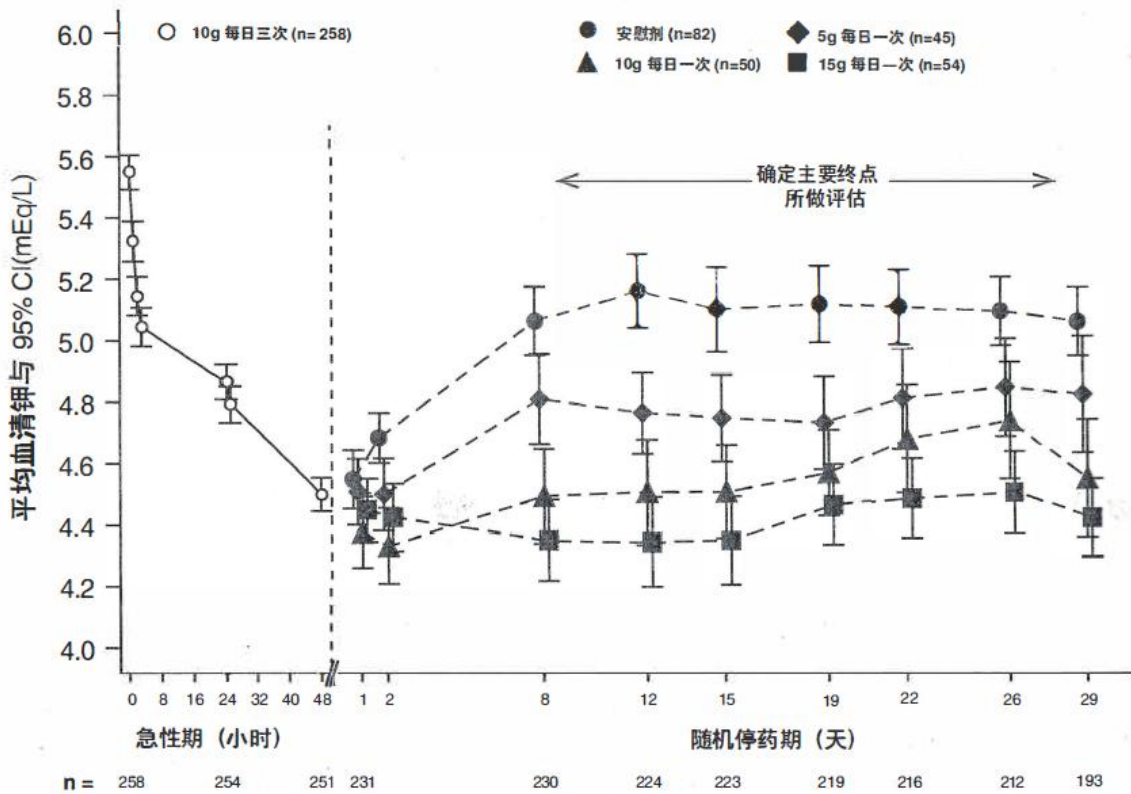
本品的有效性也在另一两阶段试验中得到证实，该试验具有开放性急性期和一个月的随机、双盲、安慰剂对照停药期。

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 5.6 mEq/L，范围 5.1 至 7.4 mEq/L）接受 10g 本品，每日三次，随餐服用，持续 48 小时。如图 1 所示，左，平均血钾水平在急性期本品治疗期间从 5.6 mEq/L 降至 4.5 mEq/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 5 mEq/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 4.4 mEq/L，在安慰剂组中为 5.1 mEq/L，对于所有剂量， $p \leq 0.001$ ，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 5 mEq/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

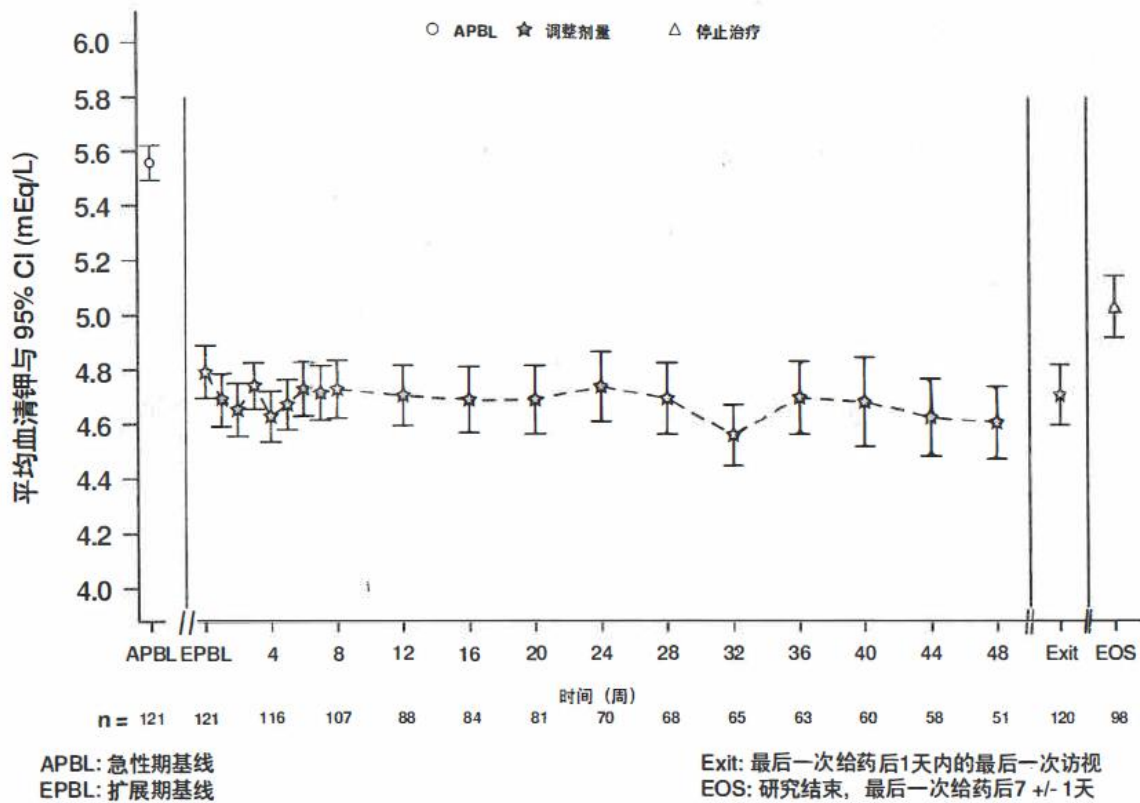


意向治疗人群包括在第 8 日或之后具有至少一个有效血钾测量值的受试者。

### 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 5.6 mEq/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（3.5~5.0 mEq/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至少 5g 每隔一日，最多高达 15g 每日一次。在持续治疗期间可维持对血钾的治疗效果。

### 研究4

#### 一项在长期血液透析患者中开展的随机双盲对照研究

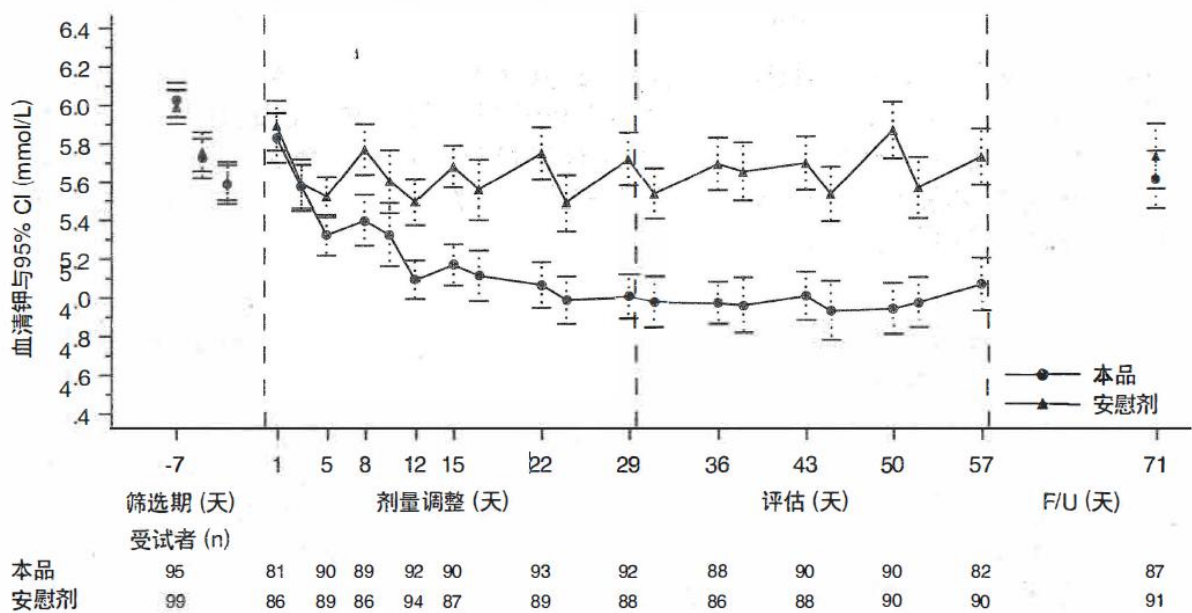
该研究中，196 例终末期肾病患者（平均年龄 58 岁，范围 20 至 86 岁）接受稳定血液透析至少 3 个月且伴有持续性透析前高钾血症，在非透析日随机接受本品 5g 或安慰剂每日一次。随机化时，本品组的平均血清钾水平为 5.8 mmol/L（范围 4.2~7.3 mmol/L），安慰剂组为 5.9 mmol/L（范围 4.2~7.3 mmol/L）。为了在剂量调整期间（最初 4 周）实现透析前血清钾水平在 4.0~5.0 mmol/L 之间，根据长透析间期后的透析前血清钾测定值，以每周 5g 增量调整剂量至不超过 15g 每日一次。剂量调整期结束时达到的剂量在随后的 4 周评估期内维持不变。剂量调整期结束时，接受本品 5g、10g、15g 治疗的患者分

别占 37%、43%、19%。应答者比例本品组为 41%，安慰剂组为 1% ( $p < 0.001$ ) (见图 3)。应答者定义为在长透析间期后 4 次透析治疗中至少有 3 次透析治疗的透析前血清钾维持在 4.0 至 5.0 mmol/L 之间且在评估期间未接受急救治疗的受试者。

在事后分析中，本品组评估期患者在长透析间期后血清钾水平维持在 4.0 和 5.0 mmol/L 之间的次数更高。在所有 4 次访视中，本品组中有 24% 患者的血清钾值在此范围内，而安慰剂组则没有一例。事后分析显示，本品组评估期间长透析间期后在 4 次透析治疗中至少有 3 次血清钾水平维持在 3.5 和 5.5 mmol/L 之间的患者比例为 70%，安慰剂组为 21%。

在治疗结束时，本品组的平均透析后血清钾水平为 3.6 mmol/L (范围 2.6~5.7 mmol/L)，安慰剂组为 3.9 mmol/L (范围 2.2~7.3 mmol/L)。本品和安慰剂组透析间期体重增加无差异。透析间期体重增加定义为长透析间期后测量透析前体重减去上一次透析后体重。

图 3 长期血液透析患者透析前平均血清钾水平随时间变化



F/U - 随访期

显示的误差条对应 95% 置信区间。

n=特定访视时非缺失钾测定值的患者数量。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

环硅酸锆钠是一种不吸收的非聚合无机粉末，优先捕获钾，置换出氢和钠。体外试

验中，即便存在钙和镁等其它阳离子，环硅酸锆钠仍对钾离子有较高亲和力。环硅酸锆钠在胃肠道内通过结合钾增加粪便中钾的排泄。钾结合后可降低胃肠道内游离钾的浓度，从而降低血清钾的水平。

## 毒理研究

### 遗传毒性

环硅酸锆钠 Ames 试验、中国仓鼠卵巢（CHO）细胞染色体畸变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

### 生殖毒性

采用相当于人用剂量 58g/天（最大可行剂量）的剂量，评价环硅酸锆钠对雄性和雌性大鼠生育力的影响，未见不良反应。

环硅酸锆钠经口给药后未见系统暴露，认为母体给药不会引起胎仔的药物暴露，哺乳也不会导致幼仔的药物暴露。

### 致癌性

环硅酸锆钠未见基因毒性，在胃肠道内未见吸收，在犬重复给药毒性试验中未见对胃肠道的影响，因此认为没有必要进行动物试验评价其潜在致癌性。

## 【药代动力学】

环硅酸锆钠是一种无机的不溶性化合物，不发生酶促代谢。在患有高钾血症的患者的临床研究中，在尿液和血液中测量锆浓度，在接受治疗和未治疗的患者中，锆浓度相似（即，检测不到或在检测的定量下限附近）。大鼠体内质量平衡研究表明，环硅酸锆钠在粪便中回收，没有全身吸收的迹象。

## 药效学

在健康成年受试者的研究中，环硅酸锆钠以 5g 或 10g 每日一次给药，持续 4 日，可引起粪便钾排泄的剂量依赖性增加。还观察到尿钾排泄和血钾的相应剂量依赖性降低。

对于接受环硅酸锆钠 10g 每日三次最长 48 小时治疗的高钾血症患者，在治疗开始后一小时观察到血钾降低；在 48 小时的治疗期间，血钾浓度持续下降（参见【临床试验】研究 2）。在没有持续接受环硅酸锆钠的患者中，钾水平升高。起始血钾水平较高或接受较高剂量的患者中，血钾降低幅度较大。

环硅酸锆钠引起血清碳酸氢盐浓度的小幅剂量依赖性增加（5g 每日一次组 1.1 mmol/L，10g 每日一次组 2.3 mmol/L，15g 每日一次组 2.6 mmol/L，相比之下，接受安慰剂治疗的患者中平均增加 0.6 mmol/L）。这一发现的临床意义尚不清楚。

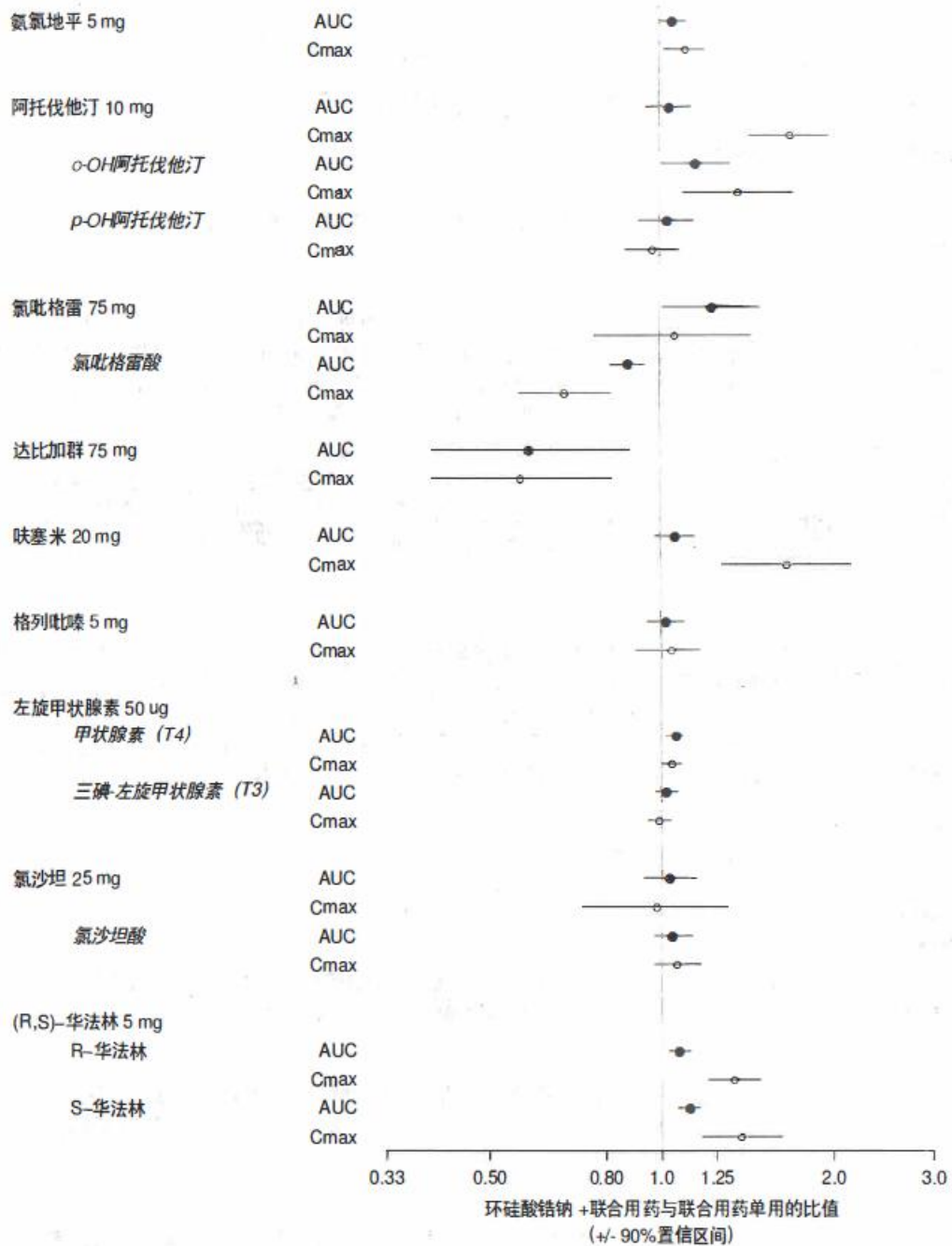
## 药物相互作用

测试了 36 种药物以确定与环硅酸铝钠的潜在相互作用。

所测试的 16 种药物未显示与环硅酸铝钠的体外相互作用（别嘌醇、阿哌沙班、阿司匹林、卡托普利、环孢素、地高辛、乙炔雌二醇、赖诺普利、镁、二甲双胍、苯妥英、泼尼松、普萘洛尔、喹那普利、螺内酯和替格瑞洛）。

对显示出体外相互作用的 20 种药物中的 9 种，进行了后续健康志愿者体内试验，显示当与环硅酸铝钠联合给药时，氯沙坦、格列吡嗪和左旋甲状腺素未显示任何暴露变化。然而，与环硅酸铝钠联合给药时，弱酸，如呋塞米和阿托伐他汀的全身暴露增加，弱碱，如达比加群的全身暴露减少，如图 4 所示。这些变化与以下假设一致，即环硅酸铝钠通过提高胃 pH，影响联合给药时，溶解度 pH 依赖的药物的全身暴露（参见【药物相互作用】）。

图 4 环硅酸铝钠对其他口服药物的药代动力学暴露的影响



**【贮藏】**

30°C以下保存。

**【包装】**

铝塑复合膜袋包装，每盒 3 袋、每盒 6 袋、每盒 7 袋、每盒 11 袋、每盒 30 袋。

**【有效期】**

36 个月

**【执行标准】**

XXXXXX

**【批准文号】**

XXXXXX

**【上市许可持有人】**

企业名称：时森海（杭州）医药科技有限公司

企业地址：浙江省杭州市钱塘新区下沙街道和享科技中心 16-1101 室

电 话：0571-86925518

**【生产企业】**

企业名称：宏冠生物药业有限公司

生产地址：浙江省嘉兴市桐乡市桐乡经济开发区高新西一路 518 号

电 话：0573-88131518

## 起草说明

我公司参考原研药品环硅酸锆钠散（利倍卓®/LOKELMA®）的中国上市说明书，撰写了本品的说明书。各项撰写依据如下：

【药品名称】、【成份】、【性状】、【规格】、【贮藏】、【有效期】均按本品的注册标准所撰写。

【适应症】、【用法用量】、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】、【孕妇及哺乳期妇女用药】、【儿童用药】、【老年用药】、【药物相互作用】、【药物过量】、【临床试验】、【药理毒理】、【药代动力学】均参照原研药品环硅酸锆钠散（利倍卓®/LOKELMA®）的中国上市说明书所撰写。

【包装】、【上市许可持有人】、【生产企业】根据本品的实际情况撰写。

## 参考文献

原研药品环硅酸锆钠散（利倍卓®/LOKELMA®）的中国上市说明书。