

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LOKELMA®
Sodium zirconium cyclosilicate
Bột pha hỗn dịch uống

**ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

Lokelma 5 g bột pha hỗn dịch uống

Mỗi gói chứa 5 g natri zirconi cyclosilicat (sodium zirconium cyclosilicate)
Mỗi gói 5 g chứa khoảng 400 mg natri.

Lokelma 10 g bột pha hỗn dịch uống

Mỗi gói chứa 10 g natri zirconi cyclosilicat (sodium zirconium cyclosilicate)
Mỗi gói 10 g chứa khoảng 800 mg natri.

Thành phần tá dược: Không có.

DẠNG BÀO CHẾ

Bột pha hỗn dịch uống.

Bột màu trắng đến xám.

CHỈ ĐỊNH

Lokelma được chỉ định để điều trị tăng kali máu ở người lớn (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học*).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Giai đoạn điều chỉnh

Liều khởi đầu khuyến cáo của Lokelma là 10 g, dùng ba lần một ngày bằng đường uống dưới dạng hỗn dịch trong nước. Khi đạt được nồng độ kali máu bình thường, nên tuân theo chế độ điều trị duy trì (xem bên dưới).

Thông thường, nồng độ kali máu bình thường sẽ đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ. Nếu bệnh nhân vẫn tăng kali máu sau 48 giờ điều trị, có thể tiếp tục chế độ điều trị hiện tại trong 24 giờ nữa. Nếu không đạt được nồng độ kali máu bình thường sau 72 giờ điều trị, nên cân nhắc các phương pháp điều trị khác.

Giai đoạn duy trì

Khi đã đạt được nồng độ kali máu bình thường, nên dùng liều Lokelma tối thiểu có hiệu quả để ngăn ngừa tình trạng tăng kali máu tái phát. Nên dùng liều khởi đầu là 5 g một lần mỗi ngày, có thể tăng liều đến 10 g một lần mỗi ngày, hoặc giảm xuống 5 g một lần cách ngày (nếu cần) để duy trì mức kali bình thường. Không nên sử dụng quá 10 g một lần mỗi ngày để điều trị duy trì. Khoảng thời gian điều

chỉnh liều là 1 tuần hoặc dài hơn. Nếu xảy ra tình trạng hạ kali máu nghiêm trọng, nên ngừng dùng Lokelma và đánh giá lại bệnh nhân.

Cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh thường xuyên trong quá trình điều trị (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Quên liều

Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc, nên hướng dẫn bệnh nhân dùng liều tiếp theo theo lịch uống thuốc bình thường.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận mà không thăm phân máu định kì.

Đối với bệnh nhân đang thăm phân máu chỉ nên dùng Lokelma vào những ngày không thăm phân máu. Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 g một lần mỗi ngày. Để đạt được nồng độ kali máu bình thường (4,0-5,0 mmol/L), liều dùng có thể được điều chỉnh tăng hoặc giảm hàng tuần dựa trên giá trị kali huyết thanh trước khi thăm phân máu sau khoảng thời gian giữa các lần chạy thận dài (long interdialytic interval - LIDI). Liều dùng có thể được điều chỉnh mỗi tuần với mức tăng từ 5 g đến 15 g một lần mỗi ngày vào những ngày không thăm phân máu. Nên theo dõi kali huyết thanh hàng tuần khi điều chỉnh liều; một khi đạt được nồng độ kali máu bình thường, cần theo dõi nồng độ kali thường xuyên (ví dụ hàng tháng hoặc thường xuyên hơn dựa trên đánh giá lâm sàng bao gồm thay đổi lượng kali trong chế độ ăn hoặc dùng thuốc ảnh hưởng đến nồng độ kali huyết thanh).

Đối với bệnh nhân thăm phân máu định kỳ, ngừng hoặc giảm liều Lokelma nếu:

- kali huyết thanh giảm xuống dưới phạm vi mục tiêu mong muốn dựa trên giá trị trước khi thăm phân sau khoảng thời gian dài giữa các lần thăm phân, hoặc;
- bệnh nhân bị hạ kali máu có ý nghĩa lâm sàng.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Người cao tuổi

Không có hướng dẫn đặc biệt nào về liều dùng và cách dùng được khuyến cáo cho nhóm đối tượng này.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của Lokelma ở trẻ em và thanh thiếu niên (< 18 tuổi) chưa được thiết lập. Dữ liệu không có sẵn.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Cho toàn bộ lượng thuốc trong gói (hoặc các gói) vào ly chứa khoảng 45 ml nước và khuấy đều. Hỗn dịch không vị này nên được uống ngay lập tức. Bột không tan trong nước. Nếu bột lắng xuống, khuấy đều lại và uống. Nếu cần, tráng ly với nước và uống để đảm bảo dùng hết toàn bộ lượng thuốc.

Hỗn dịch có thể uống cùng hay không cùng với thức ăn.

Nói chung, các thuốc dùng đường uống khác nên được dùng ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng Lokelma.

CHÔNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Các biến cố bất lợi về đường tiêu hóa ở bệnh nhân rối loạn nhu động

Tránh sử dụng Lokelma ở bệnh nhân bị táo bón nặng, tắc ruột hoặc tắc nghẽn ruột, bao gồm cả rối loạn nhu động ruột bất thường sau phẫu thuật, vì Lokelma chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân mắc các tình trạng này và có thể không hiệu quả và có thể làm trầm trọng thêm các tình trạng đường tiêu hóa.

Biến cố phù nề

Mỗi liều Lokelma 5 g chứa khoảng 400 mg natri, nhưng mức độ hấp thu của bệnh nhân vẫn chưa được biết. Trong các thử nghiệm lâm sàng của Lokelma ở những bệnh nhân không thăm phân máu, phù nề đã được quan sát thấy và thường ở mức độ nhẹ đến trung bình và thường gặp hơn ở những bệnh nhân được điều trị với liều 15 g một lần mỗi ngày. Theo dõi các dấu hiệu phù nề, đặc biệt ở những bệnh nhân nên hạn chế lượng natri nạp vào hoặc dễ bị quá tải dịch (ví dụ: suy tim hoặc bệnh thận). Khuyến bệnh nhân điều chỉnh lượng natri trong chế độ ăn, nếu cần. Tăng liều thuốc lợi tiểu khi cần (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Trong một thử nghiệm lâm sàng của Lokelma ở những bệnh nhân thăm phân máu định kỳ, trong đó hầu hết bệnh nhân được điều trị với liều từ 5 g đến 10 g một lần mỗi ngày vào những ngày không thăm phân máu, không có sự khác biệt về thay đổi trung bình so với ban đầu ở mức tăng cân giữa các lần thăm phân (đo lường sự lưu giữ dịch trong cơ thể) giữa nhóm dùng Lokelma và nhóm dùng giả dược.

Hạ kali máu ở bệnh nhân thăm phân máu

Bệnh nhân thăm phân máu có thể dễ mắc bệnh cấp tính mà có thể làm tăng nguy cơ hạ kali máu khi dùng Lokelma (ví dụ: các bệnh liên quan đến việc giảm lượng ăn vào, tiêu chảy). Cần nhắc điều chỉnh liều Lokelma dựa trên nồng độ kali trong những trường hợp này.

Nồng độ kali huyết thanh

Cần theo dõi kali huyết thanh khi có chỉ định lâm sàng, bao gồm cả sau khi thay đổi các thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ kali huyết thanh (ví dụ thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) hoặc thuốc lợi tiểu) và sau khi điều chỉnh liều Lokelma.

Tần suất theo dõi phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm các thuốc khác, diễn tiến của bệnh thận mạn tính và lượng kali trong chế độ ăn.

Hạ kali máu

Có thể quan sát thấy hạ kali máu (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Trong những trường hợp này có thể điều chỉnh liều như mô tả trong liều dùng giai đoạn duy trì để ngăn ngừa tình trạng hạ kali máu từ trung bình đến nặng. Ở những bệnh nhân bị hạ kali máu nặng, nên ngừng sử dụng Lokelma và đánh giá lại bệnh nhân.

Kéo dài khoảng QT

Trong quá trình điều chỉnh tình trạng tăng kali máu, có thể quan sát thấy sự kéo dài khoảng QT vì đó là kết quả sinh lý của việc giảm nồng độ kali huyết thanh.

Nguy cơ tương tác với tia X

Natri zircon cyclosilicat có thể cản trở tia X. Nếu bệnh nhân cần chụp X-quang bụng, bác sĩ X quang cần lưu ý điều này.

Thùng ruột

Hiện chưa rõ nguy cơ thùng ruột khi sử dụng Lokelma. Vì thùng ruột đã được ghi nhận với các chất gắn kết kali bao gồm Lokelma, cần đặc biệt chú ý đến các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến thùng ruột.

Hàm lượng natri

Thuốc này chứa khoảng 400 mg natri trong mỗi liều 5 g, tương đương với 20% lượng tiêu thụ tối đa hàng ngày theo khuyến cáo của WHO là 2 g natri cho người lớn.

Lokelma được coi là có hàm lượng natri cao. Điều này cần được đặc biệt cân nhắc ở những bệnh nhân có chế độ ăn hạn chế muối.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng natri zircon cyclosilicat ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản. Để phòng ngừa, nên tránh sử dụng Lokelma trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Trong một nghiên cứu sau sinh ở chuột, việc phơi nhiễm với natri zircon cyclosilicat ở mẹ không ảnh hưởng đến sự phát triển sau sinh. Do đặc tính hóa lý của thuốc, natri zircon cyclosilicat không được hấp thu vào toàn thân và dự kiến sẽ không tiết vào sữa mẹ. Dự kiến không có ảnh hưởng nào đến trẻ bú mẹ/trẻ sơ sinh vì sự phơi nhiễm toàn thân của phụ nữ cho con bú với natri zircon cyclosilicat là không đáng kể. Lokelma có thể được sử dụng trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu trên người về ảnh hưởng của natri zircon cyclosilicat đối với khả năng sinh sản. Ở chuột, việc điều trị bằng natri zircon cyclosilicat không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Lokelma không có ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Ảnh hưởng của các thuốc khác với natri zircon cyclosilicat

Vì natri zircon cyclosilicat không được cơ thể hấp thu hoặc chuyển hóa, nên dự kiến không có ảnh hưởng nào của các thuốc khác đối với tác dụng dược lý của natri zircon cyclosilicat.

Ảnh hưởng của natri zircon cyclosilicat với các thuốc khác

Vì natri zircon cyclosilicat không được cơ thể hấp thu hoặc chuyển hóa và không gắn kết một cách có ý nghĩa với các thuốc khác, nên sẽ ít ảnh hưởng đối với các thuốc khác. Natri zircon cyclosilicat có thể làm tăng tạm thời pH dạ dày bằng cách hấp thụ các ion hydro và có thể dẫn đến thay đổi độ hòa tan và động học hấp thu của các thuốc dùng đồng thời có sinh khả dụng phụ thuộc pH. Trong một nghiên cứu lâm sàng về tương tác thuốc-thuốc được tiến hành ở người khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời natri zircon cyclosilicat với amlodipin, clopidogrel, atorvastatin, furosemid, glipizid, warfarin, losartan hoặc levothyroxin không gây ra tương tác thuốc-thuốc có ý nghĩa lâm sàng. Cũng giống như việc sử dụng đồng thời dabigatran với các thuốc điều chỉnh acid dạ dày khác, giá trị C_{max} và AUC của dabigatran thấp hơn khoảng 40% khi dùng đồng thời với natri zircon cyclosilicat. Không cần điều chỉnh liều hoặc tách biệt thời gian dùng thuốc đối với các thuốc trên. Tuy nhiên, natri zircon cyclosilicat nên được dùng ít nhất 2 giờ trước khi hoặc 2 giờ sau khi uống các thuốc có sinh khả dụng phụ thuộc pH dạ dày có ý nghĩa lâm sàng.

Ví dụ về các thuốc nên dùng 2 giờ trước hoặc sau khi dùng natri zircon cyclosilicat để tránh tương tác thuốc có thể xảy ra liên quan đến pH dạ dày như thuốc chống nấm nhóm azol (ketoconazol, itraconazol, posaconazol), thuốc điều trị HIV (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir và rilpivirine) và thuốc ức chế tyrosine kinase (erlotinib, dasatinib và nilotinib).

Natri zircon cyclosilicat có thể được sử dụng đồng thời mà không cần tách biệt thời gian dùng thuốc với các thuốc đường uống không có sinh khả dụng phụ thuộc pH.

Trong một nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc khác ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời Lokelma 15 g và tacrolimus 5 mg dẫn đến giảm AUC và C_{max} của tacrolimus lần lượt là 37% và 29%. Vì thế, nên dùng tacrolimus ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng Lokelma. Cũng trong nghiên cứu này, sử dụng đồng thời Lokelma và cyclosporin không cho thấy tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng ngoại ý thường gặp nhất được báo cáo là hạ kali máu (4,1%) và các biến cố liên quan đến phù nề (5,7%).

Trong 2 thử nghiệm lâm sàng nhân mở trên 874 đối tượng phơi nhiễm với Lokelma lên đến 1 năm, các biến cố sau đây đã được các nghiên cứu viên báo cáo là có liên quan: các biến cố trên tiêu hóa [táo bón (2,9%), buồn nôn (1,6%), tiêu chảy (0,9%), đau/chướng bụng (0,5%) và nôn (0,5%)]; và các phản ứng quá mẫn [phát ban (0,3%) và ngứa (0,1%)]. Các biến cố này thường từ nhẹ đến trung bình, không có trường hợp nào được báo cáo là nghiêm trọng và thường sẽ hết trong khi bệnh nhân tiếp tục điều trị. Do thiết kế nghiên cứu nhân mở, nên không thể thiết lập được mối quan hệ nhân quả giữa các biến cố này và Lokelma.

Trong các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở các quốc gia có dân số chủ yếu là người châu Á, táo bón với tần suất ước tính là 8,9% xảy ra ở những bệnh nhân không thăm phân máu dùng Lokelma; và được giải quyết bằng cách điều chỉnh liều hoặc ngừng điều trị.

Bảng liệt kê các phản ứng ngoại ý

Tính an toàn của Lokelma đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng với 1760 bệnh nhân, trong đó 507 bệnh nhân được dùng thuốc trong một năm.

Các phản ứng ngoại ý được xác định từ các thử nghiệm có đối chứng và báo cáo sau khi lưu hành thuốc được trình bày trong Bảng 1. Các phản ứng ngoại ý liệt kê dưới đây được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan (SOC). Tần suất các phản ứng ngoại ý được quy ước như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10000$); không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1. Danh sách các phản ứng ngoại ý trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo sau khi lưu hành thuốc

Hệ cơ quan	Thường gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ kali máu
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón
Rối loạn chung và các tình trạng tại vị trí dùng thuốc	Các biến cố liên quan đến phù nề

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

Hạ kali máu

Trong các thử nghiệm lâm sàng, 4,1% bệnh nhân dùng Lokelma bị hạ kali máu với mức kali huyết thanh $< 3,5$ mmol/L, tình trạng này được giải quyết bằng cách điều chỉnh liều hoặc ngừng sử dụng Lokelma.

Các biến cố liên quan đến phù nề

Các biến cố liên quan đến phù nề, bao gồm ứ dịch, phù toàn thân, tăng thể tích máu, phù cục bộ, phù nề, phù ngoại biên và sưng ngoại biên, được báo cáo ở 5,7% bệnh nhân dùng Lokelma. Các biến cố này chỉ được quan sát thấy trong giai đoạn duy trì và thường gặp hơn ở những bệnh nhân được điều trị với liều 15 g. Có đến 53% bệnh nhân được xử trí bằng cách khởi trị với thuốc lợi tiểu hoặc điều chỉnh liều thuốc lợi tiểu; các bệnh nhân còn lại không cần điều trị.

Báo cáo các phản ứng ngoại ý nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng ngoại ý nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Điều này cho phép theo dõi liên tục sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Thông báo cho bác sĩ, dược sĩ đối với các phản ứng có hại có thể gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều natri zircon cyclosilicat có thể dẫn đến hạ kali máu. Nên kiểm tra nồng độ kali huyết thanh và bổ sung kali khi cần.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Nhóm điều trị khác; Thuốc điều trị tăng kali và tăng phosphat máu, mã ATC: V03AE10

Cơ chế tác dụng

Natri zircon cyclosilicat là một loại bột vô cơ không hấp thu, không polymer với cấu trúc vi lỗ đồng nhất ưu tiên bắt giữ kali để trao đổi với cation hydro và natri. Natri zircon cyclosilicat có tính chọn lọc cao đối với ion kali, ngay cả khi có sự hiện diện của các cation khác, như calci và magnesi, *in vitro*. Natri zircon cyclosilicat bắt giữ kali xuyên suốt trong toàn bộ đường tiêu hóa và làm giảm nồng độ kali tự do trong lòng ống tiêu hóa, do đó làm giảm nồng độ kali huyết thanh và tăng bài tiết kali qua phân để giải quyết tình trạng tăng kali máu.

Tác dụng dược lực

Natri zircon cyclosilicat khởi phát tác dụng làm giảm nồng độ kali huyết thanh ngay 1 giờ sau khi uống và có thể đạt được mức kali máu bình thường trong vòng 24 đến 48 giờ. Natri zircon cyclosilicat không ảnh hưởng đến nồng độ calci hoặc magnesi huyết thanh, hoặc sự bài tiết natri qua nước tiểu. Có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ kali huyết thanh ban đầu và mức độ tác dụng; bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh ban đầu càng cao sẽ giảm kali huyết thanh càng nhiều. Sự giảm bài tiết kali qua nước tiểu là kết quả của việc giảm nồng độ kali trong huyết thanh. Trong một nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh dùng Lokelma 5 g hoặc 10 g một lần mỗi ngày trong 4 ngày, sự giảm nồng độ kali huyết thanh phụ thuộc vào liều dùng và tổng lượng kali bài tiết qua nước tiểu đi kèm với sự gia tăng trung bình bài tiết kali qua phân. Không quan sát thấy sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về việc bài tiết natri qua nước tiểu.

Không có nghiên cứu nào được thực hiện để xác định đặc tính dược lực của natri zircon cyclosilicat khi dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Natri zircon cyclosilicat cũng đã được chứng minh là có khả năng gắn kết với amoni *in vitro* và *in vivo*, do đó sẽ đào thải amoni và làm tăng nồng độ bicarbonat huyết thanh. Bệnh nhân được điều trị với Lokelma có nồng độ bicarbonat tăng 1,1 mmol/L khi dùng liều 5 g một lần mỗi ngày, 2,3 mmol/L khi dùng liều 10 g một lần mỗi ngày và 2,6 mmol/L khi dùng liều 15 g một lần mỗi ngày so với mức tăng trung bình 0,6 mmol/L ở bệnh nhân dùng giả dược. Trong môi trường không kiểm soát các yếu tố khác ảnh hưởng đến renin và aldosterone, Lokelma đã chứng minh sự thay đổi nồng độ aldosterone huyết thanh trung bình không phụ thuộc liều (khoảng: -30% đến -31%) so với nhóm dùng giả dược (+14%). Không quan sát thấy ảnh hưởng nhất quán trên huyết áp tâm thu và tâm trương.

Ngoài ra, mức giảm nitơ urê máu (BUN) trung bình đã được quan sát thấy ở nhóm dùng 5 g (1,1 mg/dL) và 10 g (2,0 mg/dL) ba lần mỗi ngày so với mức tăng trung bình nhỏ ở nhóm dùng giả dược (0,8 mg/dL) và nhóm dùng natri zircon cyclosilicat liều thấp (0,3 mg/dL).

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Tác dụng hạ kali của Lokelma đã được chứng minh trong ba thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân bị tăng kali máu. Cả ba nghiên cứu đều đánh giá tác dụng ban đầu của Lokelma trong việc điều chỉnh tình trạng tăng kali máu trong thời gian 48 giờ và hai nghiên cứu cũng đánh giá hiệu quả duy trì nồng độ kali máu bình thường đạt được. Các nghiên cứu duy trì bao gồm các bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (58%), suy tim (10%), đái tháo đường (62%) và điều trị bằng thuốc ức chế RAAS (68%). Thêm vào đó, hai nghiên cứu duy trì nhân mở đã đánh giá tính an toàn dài hạn của Lokelma. Năm nghiên cứu này bao gồm 1760 bệnh nhân dùng Lokelma; 507 bệnh nhân sử dụng trong ít nhất 360 ngày. Ngoài ra, hiệu quả và an toàn của Lokelma cũng đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm mù đôi, đối chứng với giả dược trên 196 bệnh nhân thăm phân máu định kỳ bị tăng kali máu dùng Lokelma trong 8 tuần. Trong các nghiên cứu, Lokelma làm giảm kali huyết thanh và duy trì nồng độ kali huyết thanh bình thường bất kể nguyên nhân gây tăng kali máu, tuổi tác, giới tính, chủng tộc, bệnh đồng mắc hoặc sử dụng cùng với thuốc ức chế RAAS. Không có hạn chế về chế độ ăn uống; bệnh nhân được hướng dẫn tiếp tục chế độ ăn uống thông thường mà không có bất kỳ thay đổi cụ thể nào.

Nghiên cứu 1

Nghiên cứu hai giai đoạn, giai đoạn điều chỉnh và giai đoạn sử dụng duy trì, đối chứng với giả dược
Một thử nghiệm lâm sàng hai giai đoạn, mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược trên 753 bệnh nhân (tuổi trung bình là 66, trong khoảng từ 22 đến 93 tuổi) bị tăng kali máu (5 đến $\leq 6,5$ mmol/L, nồng độ kali trung bình ban đầu là 5,3 mmol/L) và bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính, suy tim, đái tháo đường và những người đang điều trị bằng thuốc ức chế RAAS.

Trong giai đoạn điều chỉnh, bệnh nhân được chia ngẫu nhiên để dùng Lokelma (1,25 g; 2,5 g; 5 g hoặc 10 g) hoặc giả dược, dùng ba lần mỗi ngày trong 48 giờ đầu (Bảng 2).

Bảng 2. Giai đoạn điều chỉnh (Nghiên cứu 1): Tỷ lệ bệnh nhân có mức kali máu bình thường sau 48 giờ dùng Lokelma

	Giả dược	Liều Lokelma (ba lần mỗi ngày)			
		1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Kali huyết thanh ban đầu, mmol/L	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Kali máu bình thường sau 48 giờ, %	48	51	68	78	86
Giá trị p so với giả dược		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NS: không có ý nghĩa

Lokelma 10 g dùng ba lần mỗi ngày làm nồng độ kali huyết thanh giảm bớt 0,7 mmol/L sau 48 giờ ($p < 0,001$ so với giả dược); giảm kali 14% có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy 1 giờ sau liều đầu tiên. Những bệnh nhân có nồng độ kali ban đầu cao hơn có đáp ứng tốt hơn với Lokelma. Những bệnh nhân có nồng độ kali trước điều trị vượt quá 5,5 mmol/L (trung bình ban đầu là 5,8 mmol/L) có mức giảm trung bình là 1,1 mmol/L sau 48 giờ, trong khi những người có nồng độ kali ban đầu $\leq 5,3$ mmol/L có mức giảm trung bình là 0,6 mmol/L khi dùng liều cao nhất.

Những bệnh nhân có mức kali máu bình thường sau khi dùng Lokelma trong giai đoạn điều chỉnh lại được phân chia ngẫu nhiên để dùng giả dược một lần mỗi ngày hoặc Lokelma một lần mỗi ngày với cùng mức liều như họ đã dùng ba lần mỗi ngày trong giai đoạn điều chỉnh (Bảng 3).

Bảng 3. Giai đoạn duy trì (12 ngày, Nghiên cứu 1): Số ngày trung bình có mức kali máu bình thường

Liều Lokelma giai đoạn điều chỉnh	Điều trị giai đoạn duy trì (một lần mỗi ngày)				
	Giả dược		Lokelma		Giá trị p so với giả dược
	n	Số ngày	n	Số ngày	
1,25 g ba lần mỗi ngày	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g ba lần mỗi ngày	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g ba lần mỗi ngày	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g ba lần mỗi ngày	61	8,2	63	10,2	0,005

NS: không có ý nghĩa

Vào cuối giai đoạn duy trì, khi không dùng Lokelma nữa, nồng độ kali trung bình tăng lên gần mức ban đầu.

Nghiên cứu 2

Nghiên cứu duy trì nhiều giai đoạn, đối chứng với giả dược với giai đoạn nhận mở bổ sung

Trong giai đoạn điều chỉnh của nghiên cứu, 258 bệnh nhân bị tăng kali máu (nồng độ trung bình ban đầu là 5,6; khoảng 4,1 - 7,2 mmol/L) đã được dùng 10 g Lokelma uống ba lần mỗi ngày trong 48 giờ. Sự giảm kali đã được quan sát thấy 1 giờ sau liều 10 g Lokelma đầu tiên. Thời gian trung vị để đạt được mức kali máu bình thường là 2,2 giờ với 66% bệnh nhân đạt mức kali máu bình thường sau 24 giờ và 88% sau 48 giờ. Bệnh nhân tăng kali máu nặng hơn có đáp ứng tốt hơn; kali huyết thanh giảm lần lượt là 0,8; 1,2 và 1,5 mmol/L ở những bệnh nhân có kali huyết thanh ban đầu $< 5,5$; 5,5-5,9 và ≥ 6 mmol/L.

Những bệnh nhân đạt được mức kali máu bình thường (nồng độ kali trong khoảng 3,5 đến 5 mmol/L) được chia nhóm ngẫu nhiên, theo kiểu mù đôi, để nhận một trong ba chế độ liều Lokelma [5 g (n=45),

10 g (n=51) hay 15 g (n=56)] hoặc giả dược (n=85) một lần mỗi ngày, trong 28 ngày (giai đoạn ngưng thuốc ngẫu nhiên mù đôi).

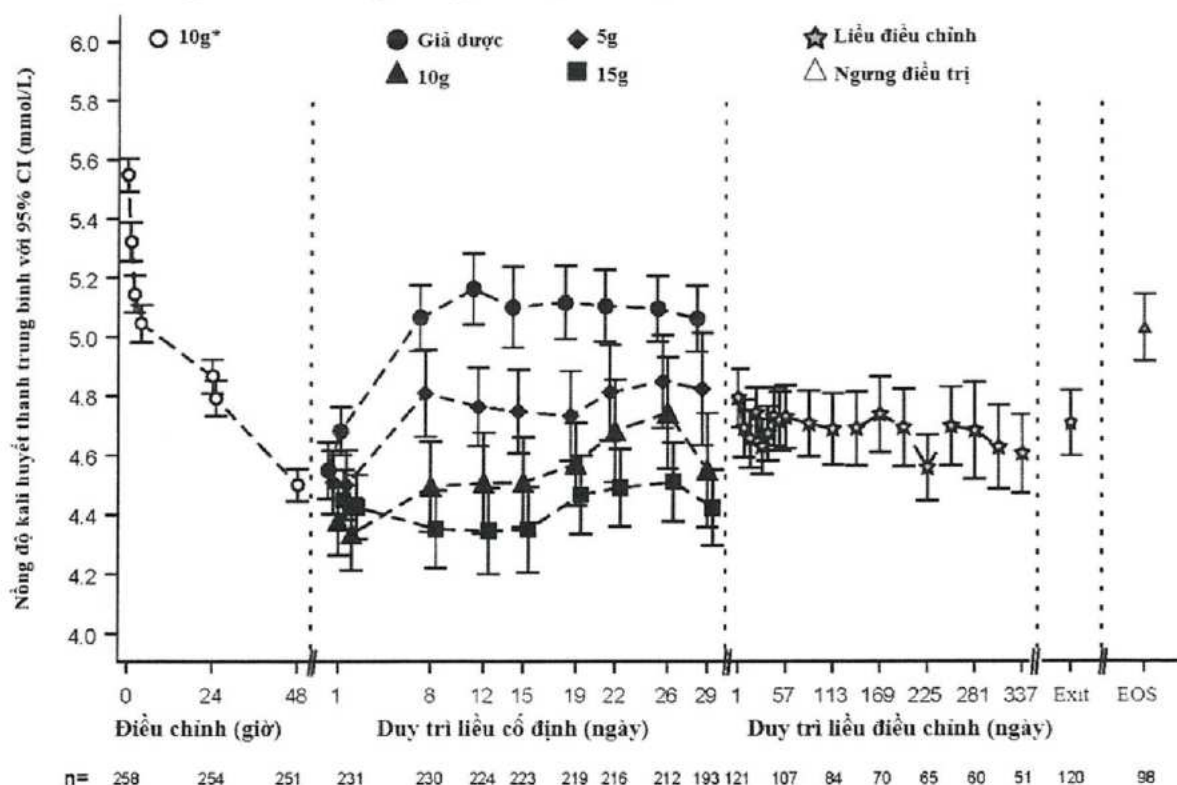
Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh trung bình < 5,1 mmol/L từ Ngày 8 đến Ngày 29 của nghiên cứu (giai đoạn ba tuần) cao hơn ở các liều Lokelma 5 g, 10 g và 15 g một lần mỗi ngày (lần lượt là 80%, 90% và 94%), so với giả dược (46%). Mức giảm kali huyết thanh trung bình lần lượt là 0,77 mmol/L; 1,10 mmol/L; 1,19 mmol/L và 0,44 mmol/L, và tỷ lệ bệnh nhân duy trì nồng độ kali máu bình thường lần lượt là 71%, 76%, 85% và 48% ở các liều Lokelma 5 g, 10 g, 15 g một lần mỗi ngày và giả dược.

Giai đoạn duy trì với kết quả chỉnh liều Lokelma (nhân mở): 123 bệnh nhân tham gia giai đoạn nhân mở trong 11 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh trung bình < 5,1 mmol/L là 88%, nồng độ kali huyết thanh trung bình là 4,66 mmol/L và tỷ lệ nồng độ kali huyết thanh dưới 3,5 mmol/L là < 1%; từ 3,5 - 5,1 mmol/L là 77%; hoặc từ 3,5 - 5,5 mmol/L là 93%, bất kể các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến nồng độ kali huyết thanh. Bệnh nhân được ngưng điều trị khi dừng nghiên cứu (Ngày 365).

Ước tính Kaplan-Meier về thời gian cho đến khi tái phát (time to relapse) trong giai đoạn duy trì cho thấy thời gian này phụ thuộc vào liều, với thời gian trung vị cho liều 5 g dao động từ 4 đến 21 ngày, tùy theo giá trị kali huyết thanh ban đầu. Cần theo dõi kali huyết thanh định kỳ và điều chỉnh liều Lokelma như mô tả trong phần *Cách dùng, liều dùng*.

Hình 1 minh họa nồng độ kali huyết thanh trung bình qua các giai đoạn điều chỉnh và duy trì của nghiên cứu.

Hình 1. Các giai đoạn điều chỉnh và duy trì (Nghiên cứu 2): nồng độ kali huyết thanh trung bình theo thời gian với khoảng tin cậy 95% (95% CI)



Dừng nghiên cứu (Exit) = Thăm khám lần cuối trong vòng 1 ngày dùng liều cuối cùng, Kết thúc nghiên cứu (EOS) (7 ngày +/- 1 ngày sau liều cuối cùng)

*Dùng ba lần mỗi ngày

Nghiên cứu 3

Nghiên cứu trên bệnh nhân bệnh thận mạn tính có tăng kali máu

Đây là một nghiên cứu mù đôi, đối chứng với giả dược, liều tăng dần trên 90 bệnh nhân (60 bệnh nhân nhóm Lokelma; 30 bệnh nhân nhóm chứng), có eGFR ban đầu trong khoảng 30-60 ml/phút/1,73m² và tăng kali máu (kali huyết thanh ban đầu là 5,2 mmol/L; khoảng 4,6 - 6 mmol/L). Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên để dùng Lokelma liều tăng dần (0,3 g; 3 g và 10 g) hoặc giả dược, dùng ba lần mỗi ngày trong bữa ăn từ hai đến bốn ngày. Tiêu chí chính là tốc độ thay đổi nồng độ kali huyết thanh so với mức ban đầu trong suốt 2 ngày điều trị đầu tiên. Thử nghiệm đã đạt được tiêu chí hiệu quả chính ở liều Lokelma 3 g và 10 g so với giả dược. Lokelma liều 10 g và liều 3 g cho mức giảm tối đa trung bình lần lượt là 0,92 mmol/L và 0,43 mmol/L. Nước tiểu thu thập trong 24 giờ cho thấy Lokelma làm giảm bài tiết kali qua nước tiểu so với mức ban đầu là 15,8 mmol/24 giờ và so với giả dược tăng 8,9 mmol/24 giờ ($p < 0,001$). Sự bài tiết natri không thay đổi so với giả dược (10 g, tăng 25,4 mmol/24 giờ so với giả dược tăng 36,9 mmol/24 giờ (không có ý nghĩa)).

Nghiên cứu 4

Nghiên cứu về hiệu quả và an toàn, hai giai đoạn, đa trung tâm, đa liều, nhãn mở

Tác dụng dài hạn (lên đến 12 tháng) của Lokelma đã được đánh giá trong nghiên cứu này trên 751 bệnh nhân bị tăng kali máu (nồng độ trung bình ban đầu là 5,59 mmol/L; khoảng 4,3-7,6 mmol/L). Các bệnh đồng mắc bao gồm bệnh thận mạn tính (65%), đái tháo đường (64%), suy tim (15%) và tăng huyết áp (83%). Việc sử dụng thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế RAAS được báo cáo lần lượt ở 51% và 70% bệnh nhân. Trong giai đoạn điều chỉnh, Lokelma được dùng với liều 10 g ba lần mỗi ngày trong ít nhất 24 giờ và tối đa là 72 giờ. Các bệnh nhân đã đạt được mức kali máu bình thường (từ 3,5-5,0 mmol/L) trong vòng 72 giờ sẽ tham gia giai đoạn duy trì của nghiên cứu. Tất cả các bệnh nhân trong giai đoạn duy trì đều dùng Lokelma với liều khởi đầu 5 g một lần mỗi ngày, có thể tăng lên theo từng mức 5 g một lần mỗi ngày (tối đa là 15 g một lần mỗi ngày) hoặc giảm (tối thiểu là 5 g một lần cách ngày) dựa trên chế độ điều chỉnh liều.

Mức kali máu bình thường đạt được ở 494/748 (66%), 563/748 (75%) và 583/748 (78%) bệnh nhân sau 24, 48 và 72 giờ với liều của giai đoạn điều chỉnh, với mức giảm kali huyết thanh trung bình là 0,81 mmol/L; 1,02 mmol/L và 1,10 mmol/L lần lượt ở 24 giờ ($n=748$), 48 giờ ($n=104$) và 72 giờ ($n=28$). Mức kali máu bình thường phụ thuộc vào nồng độ kali ban đầu, những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh ban đầu cao nhất có mức giảm rõ rệt nhất sau khi bắt đầu dùng thuốc nghiên cứu nhưng có tỷ lệ đối tượng đạt được mức kali máu bình thường thấp nhất. 126 bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh ban đầu $\geq 6,0$ mmol/L (kali ban đầu trung bình là 6,28 mmol/L). Những bệnh nhân này có mức giảm trung bình là 1,37 mmol/L vào cuối giai đoạn điều chỉnh.

Bảng 4. Giai đoạn điều chỉnh (Nghiên cứu 4): tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh từ 3,5 - 5,0 mmol/L, hoặc từ 3,5 - 5,5 mmol/L theo ngày nghiên cứu trong giai đoạn điều chỉnh - Dân số dự định điều trị (ITT)

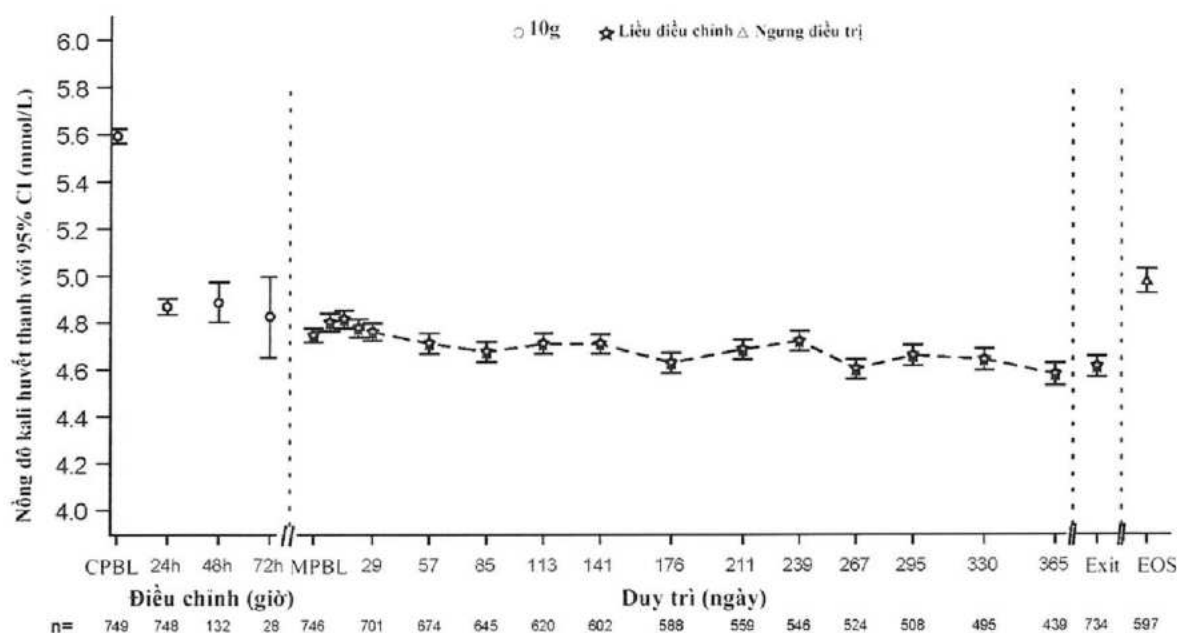
Giai đoạn điều chỉnh (CP)	Lokelma 10 g ba lần mỗi ngày (N=749)					
	Kali huyết thanh từ 3,5 đến 5,0 mmol/L			Kali huyết thanh từ 3,5 đến 5,5 mmol/L		
	n/N	Tỷ lệ	95% CI	n/N	Tỷ lệ	95% CI
CP sau 24 giờ	494/748	0,660	0,625; 0,694	692/748	0,925	0,904; 0,943
CP sau 48 giờ	563/748	0,753	0,720; 0,783	732/748	0,979	0,965; 0,988
CP sau 72 giờ/ CP cuối	583/748	0,779	0,748; 0,809	738/748	0,987	0,976; 0,994

Ghi chú: Một bệnh nhân được đo nồng độ sau khi dùng thuốc tại thời điểm > 1 ngày kể từ khi dùng liều cuối cùng. Vì thế, bệnh nhân này đủ điều kiện để tính vào dân số dự định điều trị (ITT) của giai đoạn điều chỉnh; tuy nhiên, thời điểm đã bị loại khỏi phân tích.

Mức kali máu bình thường được duy trì khi bệnh nhân tiếp tục dùng thuốc và nồng độ kali huyết thanh trung bình tăng sau khi ngừng thuốc. Trong những bệnh nhân dùng thuốc ức chế RAAS lúc ban đầu, 89% không ngưng thuốc ức chế RAAS, 74% có thể duy trì liều tương tự trong giai đoạn duy trì và trong những bệnh nhân không dùng thuốc ức chế RAAS lúc ban đầu, 14% có thể bắt đầu liệu pháp này. Trong giai đoạn duy trì, 75,6% bệnh nhân giữ được nồng độ kali máu ở mức bình thường, mặc dù sử dụng thuốc ức chế RAAS.

Hình 2 minh họa nồng độ kali huyết thanh trung bình qua các giai đoạn điều chỉnh và duy trì của nghiên cứu.

Hình 2: Các giai đoạn điều chỉnh và duy trì trong nghiên cứu nhân mở kéo dài 12 tháng (Nghiên cứu 4) - nồng độ kali huyết thanh trung bình theo thời gian với khoảng tin cậy 95% (95% CI)



CPBL=Correction Phase Baseline: mức kali ban đầu của giai đoạn điều chỉnh, MPBL=Maintenance Phase Baseline: mức kali ban đầu của giai đoạn duy trì
Dừng nghiên cứu (Exit) = Thăm khám lần cuối trong vòng 1 ngày dùng liều cuối cùng, Kết thúc nghiên cứu (EOS) (7 ngày +/- 1 ngày sau liều cuối cùng)

Nghiên cứu 5

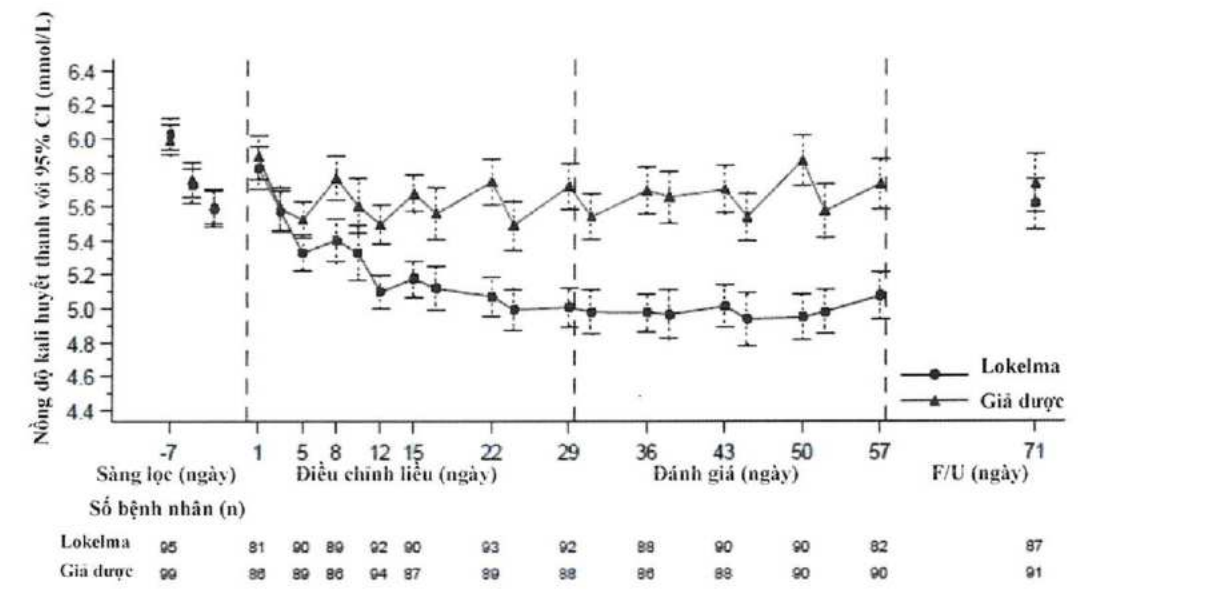
Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược trên bệnh nhân thẩm phân máu mạn tính

Trong nghiên cứu này, 196 bệnh nhân (tuổi trung bình 58, trong khoảng từ 20 đến 86 tuổi) mắc bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu ổn định trong ít nhất 3 tháng và có tình trạng tăng kali máu kéo dài trước khi thẩm phân máu được chọn ngẫu nhiên để dùng Lokelma 5 g hoặc giả dược một lần mỗi ngày vào các ngày không thẩm phân máu. Tại thời điểm phân chia ngẫu nhiên, nồng độ kali huyết thanh trung bình là 5,8 mmol/L (khoảng 4,2-7,3 mmol/L) ở nhóm Lokelma và 5,9 mmol/L (khoảng 4,2-7,3 mmol/L) ở nhóm giả dược. Để đạt được nồng độ kali huyết thanh trước khi thẩm phân máu trong khoảng 4,0-5,0 mmol/L trong thời gian điều chỉnh liều (4 tuần đầu), có thể điều chỉnh liều hàng tuần theo từng mức 5 g lên đến 15 g mỗi ngày một lần dựa trên việc đo kali huyết thanh trước khi thẩm phân máu sau khoảng thời gian dài giữa các lần thẩm phân máu (long interdialytic interval - LIDI). Liều đạt được vào cuối giai đoạn điều chỉnh liều được duy trì trong suốt thời gian đánh giá 4 tuần tiếp theo. Vào cuối giai đoạn điều chỉnh liều, có 37%, 43% và 19% bệnh nhân dùng Lokelma 5 g, 10 g và 15 g. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng, được định nghĩa là những đối tượng duy trì nồng độ kali huyết thanh trước thẩm phân máu trong khoảng từ 4,0 - 5,0 mmol/L sau LIDI ít nhất 3 trong 4 lần điều trị thẩm phân máu và không dùng liệu pháp cứu vãn trong thời gian đánh giá, là 41% ở nhóm Lokelma và 1% ở nhóm giả dược ($p < 0,001$) (xem Hình 3).

Trong các phân tích hậu định, số lần bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh từ 4,0 - 5,0 mmol/L sau LIDI trong giai đoạn đánh giá là cao hơn ở nhóm Lokelma. Có 24% bệnh nhân nằm trong phạm vi này ở cả 4 lần thăm khám với nhóm Lokelma và không có bệnh nhân nào ở nhóm giả được. Phân tích hậu định cho thấy tỷ lệ bệnh nhân duy trì nồng độ kali huyết thanh trong khoảng giữa 3,5 - 5,5 mmol/L sau LIDI ở ít nhất 3 trong 4 lần điều trị thăm phân máu trong giai đoạn đánh giá là 70% ở nhóm Lokelma và 21% ở nhóm giả được.

Khi kết thúc điều trị, nồng độ kali huyết thanh trung bình sau thăm phân máu là 3,6 mmol/L (khoảng 2,6-5,7 mmol/L) ở nhóm Lokelma và 3,9 mmol/L (khoảng 2,2-7,3 mmol/L) ở nhóm giả được. Không có sự khác biệt giữa nhóm Lokelma và nhóm giả được về mức tăng cân giữa các lần thăm phân máu (interdialytic weight gain - IDWG). IDWG được định nghĩa là trọng lượng trước thăm phân máu trừ đi trọng lượng sau thăm phân máu ở lần thăm phân máu trước đó và được đo sau LIDI.

Hình 3: Nồng độ kali huyết thanh trung bình trước thăm phân máu theo thời gian ở bệnh nhân thăm phân máu mạn tính



F/U- follow-up period: giai đoạn theo dõi
Các thanh thể hiện sai số tương ứng với khoảng tin cậy 95% (95% CI).
n = Số bệnh nhân không bị thiếu dữ liệu về nồng độ kali máu trong từng lần thăm khám.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Natri zircon cyclosilicat là một hợp chất vô cơ, không hòa tan, không bị chuyển hóa bởi enzyme. Ngoài ra, các thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy thuốc không được hấp thu vào tuần hoàn chung. Một nghiên cứu cân bằng khối lượng *in vivo* trên chuột đã chỉ ra natri zircon cyclosilicat được tìm thấy trong phân mà không có bằng chứng về sự hấp thu toàn thân. Do những yếu tố này và tính không hòa tan của thuốc, không có nghiên cứu *in vivo* hay *in vitro* nào được thực hiện để khảo sát ảnh hưởng của thuốc lên hoạt động của enzyme cytochrom P450 (CYP450) hoặc chất vận chuyển.

Thải trừ

Natri zircon cyclosilicat được thải trừ qua phân.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 30 gói.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

