

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 427, cod (V03AE10): DCI NATRII ZYIRCONII CYCLOSILICAS

I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):

Tratamentul hiperkaliemiei la adulți.

II. Criterii de includere:

Pacienți cu vârsta peste 18 ani, care prezintă una dintre următoarele condiții:

- hiperkaliemie acută care pune viața în pericol, **obligatoriu** în asociere cu tratamentul standard pentru îngrijirea de urgență;
- hiperkaliemie persistentă și boală cronică de rinichi, dacă aceștia prezintă un nivel confirmat, repetat de cel puțin 2 ori, al potasiului seric $\geq 5,5$ mmol/L sau sunt la risc de repetare a episoadelor acute;
- hiperkaliemie persistentă și boală cronică de rinichi stadiul final, în hemodializă cronică de cel puțin 3 luni, care prezintă nivel al K^+ seric $\geq 5,5$ mmol/L;
- hiperkaliemie persistentă și insuficiență cardiacă (indiferent de fracția de ejeție), dacă aceștia prezintă un nivel confirmat, repetat de cel puțin 2 ori, al potasiului seric $\geq 5,5$ mmol/L sau sunt la risc de repetare a episoadelor acute, și care, din cauza hiperkaliemiei, nu primesc doza optimă de inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau sacubitril- valsartan (ARNI) sau antagonisti ai receptorilor de mineralocorticoizi.

III. Contraindicații și precauții de administrare:

1. Ciclosilicatul de zirconiu sodic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă și la pacienți cu vârsta sub 18 ani.
2. Precauții de administrare:
 - Pacienți cu tendința la hipokaliemie: titrarea dozei (descrișă la tratament la faza de întreținere), poate fi necesară pentru prevenirea hipokaliemiei moderate sau severe. La pacienții cu hipokaliemie severă, tratamentul cu ciclosilicat de zirconiu sodic trebuie întrerupt și pacientul reevaluat.
 - Pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, mai ales în cazul în care un aport crescut de sodiu ar putea cauza retenție hidrică și decompensare, trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor de agravare ale insuficienței cardiace. Acestea pot include dispnee accentuată, edeme, și/sau creștere rapidă în greutate și trebuie tratate conform practicii clinice curente.
 - Acest medicament conține aproximativ 400 mg sodiu într-o doză de 5 g, echivalent cu 20% din aportul zilnic maxim de sodiu recomandat de către OMS, de 2 g sodiu pentru un adult. Se consideră că ciclosilicatul de zirconiu sodic are un conținut crescut de sodiu, de aceea trebuie precauție în special în cazul celor care necesită o dietă hiposodată.
 - Modificări ale ECG: în timpul fazei de corecție a hiperkaliemiei, poate fi observată o prelungire a intervalului QT, ca rezultat fiziologic al reducerii concentrației de potasiu seric, care trebuie monitorizat cu atenție.
 - Ciclosilicatul de zirconiu sodic poate fi opac la razele X. În cazul în care pacientul face o radiografie abdominală, trebuie avut în vedere acest lucru.

- Riscul de perforație intestinală din cauza utilizării ciclosilicat de zirconiu sodic este necunoscut în prezent. Deoarece a fost raportată perforație intestinală cauzată de liganzii de potasiu din care face parte și ciclosilicatul de zirconiu sodic, trebuie acordată atenție specială semnelor și simptomelor legate de perforația intestinală.

IV. Durata tratamentului:

1. Pentru hiperkaliemia acută durata tratamentului este de maxim 72 de ore.
2. Pentru pacienții cu hiperkaliemie cronică, după obținerea normokaliemiei în faza de corecție, utilizarea ciclosilicat de zirconiu sodic poate fi menținută în *faza de întreținere* la doza minimă eficientă pentru a preveni reapariția hiperkaliemiei. Durata tratamentului trebuie să fie individualizată, în funcție de nivelul potasiului seric determinat în dinamică și de patologia care determină hiperkaliemie.
3. Intreruperea tratamentului se poate face dacă la trei determinări separate într-un interval de 1 lună se decelează valori normale ale kaliemiei. Terapia se poate relua dacă potasiul seric crește din nou peste limita normală admisă (vezi „Criterii de includere”).

V. Tratament – doze si mod de administrare:

Faza de corecție:

Doza de ciclosilicat de zirconiu sodic recomandată pentru inițierea tratamentului este 10 g, administrată oral de trei ori pe zi. După normalizarea valorii potasiului seric trebuie urmat un tratament de întreținere.

În general, normalizarea valorii potasiului seric se obține în 24-48 de ore. Dacă pacienții sunt încă hiperkalemici după 48 de ore de tratament, același regim poate fi continuat timp de încă 24 de ore. Dacă nu se obține o valoare normală a potasiului seric după 72 ore de tratament, trebuie luate în considerare alte abordări terapeutice.

Faza de întreținere:

Atunci când valoarea normală a potasiului seric a fost obținută, trebuie stabilită doza minimă eficientă de ciclosilicat de zirconiu sodic pentru prevenirea recurenței hiperkaliemiei. Este recomandată o doză inițială de 5 g o dată pe zi, cu posibilitatea de titrare până la 10 g o dată pe zi, sau scăderea dozei la 5 g administrată din două în două zile, la nevoie, pentru menținerea valorii normale a potasiului. Pentru terapia de întreținere nu trebuie utilizată o doză mai mare de 10 g o dată pe zi.

Astfel,

Doza zilnică minimă:

- Faza de corecție – 30 g/zi timp de o zi.
- Faza de întreținere – 5 g din 2 în 2 zile.

Doza zilnică maximă:

- Faza de corecție – 30g/zi timp de 3 zile până la normalizarea valorii potasiului.
- Faza de întreținere – 10 g/ zi

Insuficiență renală: nu este necesară modificarea dozelor obișnuite la pacienții cu insuficiență renală care nu sunt sub hemodializă cronică. Pentru pacienții dializați, ciclosilicat de zirconiu sodic trebuie administrat doar în zilele fără dializă. Doza inițială recomandată este de 5 g o dată pe zi. Pentru a se obține valoarea normală a kaliemiei (4,0-5,0 mmol/L), doza poate fi ajustată săptămânal prin creșterea sau scăderea ei în funcție de valoarea potasemiei pre-dializă după intervalul interdialitic lung ("long inter-dialytic interval", LIDI). Doza poate fi ajustată la intervale de câte o săptămână prin creșteri cu câte 5 g până la 15 g o dată pe zi, în zilele fără dializă. Se recomandă monitorizarea săptămânală a kaliemiei în timpul ajustării dozei; odată obținută normokaliemia, kaliemia trebuie monitorizată periodic (de exemplu, lunar sau mai frecvent, pe baza evaluării clinice incluzând modificări ale aportului de potasiu alimentar sau ale medicamentelor care afectează valoarea kaliemiei).

Insuficiență hepatică: Nu este necesară modificarea dozelor obișnuite la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici: Nu este necesară o doză diferită și scheme de administrare speciale pentru acest grup de pacienți.

VI. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

Monitorizarea se realizează pentru fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici:

- Clinic: toleranță individuală, simptome și semne de reacție alergică, simptome și semne de retenție hidrosalina;
- Paraclinic: potasiul seric trebuie monitorizat atunci când este indicat din punct de vedere clinic, inclusiv după ce sunt efectuate modificări ale tratamentului cu medicamente care influențează kaliemia (de exemplu, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau ARNI sau diuretice sau antagonisti ai receptorilor de mineralocorticoizi), precum și după ce doza de ciclosilicat de zirconiu sodic este titrată. Frecvența de monitorizare va depinde de o varietate de factori, inclusiv alte medicamente, progresia bolii renale cronice și aportul dietetic de potasiu.

Profilul de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost hipokaliemia (4,1%), constipația (8,9%) și edemele (5,7%).

În studiile clinice, 4,1% dintre pacienții din grupul de tratament cu ciclosilicat de zirconiu sodic au dezvoltat hipokaliemie, cu o valoare a potasiului seric mai mică de 3,5 mmol/l, care a fost corectată prin ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului cu ciclosilicat de zirconiu sodic.

Reacțiile asociate cu edemele, inclusiv retenția de lichide, edemele generalizate, hipervolemia, edemul localizat sau edemul periferic au fost raportate de 5,7% dintre pacienții tratați cu ciclosilicat de zirconiu sodic. Aceste reacții au fost observate doar în faza de întreținere și au fost mai frecvente la pacienții tratați cu 15 g/zi. Până la 53% dintre acestea au fost gestionate prin inițierea unui diuretic sau ajustarea dozei de diuretic; restul nu au necesitat tratament.

În studiile clinice efectuate în țări cu o populație predominant asiatică, la pacienții fără dializă care au primit ciclosilicat de zirconiu sodic, constipația a apărut cu o frecvență estimată de 8,9% și a fost rezolvată cu ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra ciclosilicatului de zirconiu sodic: deoarece ciclosilicatul de zirconiu sodic nu este absorbit sau metabolizat în organism, nu există efecte anticipate ale altor medicamente asupra acțiunii farmacologice a ciclosilicatului de zirconiu sodic.

Efectul ciclosilicatului de zirconiu sodic asupra altor medicamente: deoarece ciclosilicatul de zirconiu sodic nu este absorbit sau metabolizat în organism și nu se leagă semnificativ de alte medicamente, efectele asupra altor medicamente sunt limitate. Ciclosilicatul de zirconiu sodic poate determina creșterea tranzitorie a pH-ului gastric prin absorbția ionilor de hidrogen și modificarea solubilității și cineticii absorbției medicamentelor administrate concomitent, cu biodisponibilitate dependentă de pH.

La administrarea ciclosilicat de zirconiu sodic concomitent cu amlodipină, clopidogrel, atorvastatină, furosemid, glipizidă, warfarină, losartan sau levotiroxină, nu au rezultat interacțiuni medicamentoase semnificative. În mod similar cu administrarea concomitentă de dabigatran cu alți modificatori ai acidității gastrice, valorile C_{max} și ASC pentru dabigatran au fost cu aproximativ 40% mai mici când a fost administrat concomitent cu ciclosilicat de zirconiu sodic. Pentru niciunul dintre aceste medicamente nu este necesară ajustarea dozei sau separarea momentelor administrării. Totuși, ciclosilicatul de zirconiu sodic trebuie administrat cu 2 ore înainte de sau după administrarea orală a medicamentelor cu biodisponibilitate dependentă de pH-ul gastric.

Exemple de medicamente care trebuie administrate cu două ore înainte sau după ciclosilicatul de zirconiu sodic, pentru a evita posibilele interacțiuni cauzate de pH-ul gastric crescut sunt: azolii antifungici (ketoconazol, itraconazol și posaconazol), medicamente antiretrovirale (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir și rilpivirină) și inhibitori ai tirozin-kinazei (erlotinib, dasatinib și nilotinib), precum și tacrolimus.

Ciclosilicatul de zirconiu sodic poate fi administrat concomitent, fără a separa momentele de administrare, cu medicamentele cu administrare orală care nu au biodisponibilitate dependentă de pH.

VII. Prescriptori:

Prescrierea se face de către medicii specialiști de nefrologie, cardiologie și medicină internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii de familie, în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală, cu excepția bolnavilor cu insuficiență renală cronică incluși în programul național de suplere a funcției renale (hemodializă cronică) pentru care prescrierea va fi realizată în circuit închis, prin centrele de dializă.”