CITRATE DE POTASSIUM AP-HP 1 g
gélule
Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé

STATUT
Préparation hospitalière
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 75996633
Liste I

PRÉSENTATION
Gélule taille n°00 (volume : 0,9 cm^3 / taille : 23 mm) de couleur ivoire (1)
Etui de 10 blisters unitaires de 4 gélules

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité, à une température ne dépassant pas 30 °C

COMPOSITION
Citrate de potassium monohydraté ..... 1 g
Enveloppe de la gélule : dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune

Apports pour une gélule :
Citrate : ..... 3,08 mmol
Potassium : ..... 9,25 mmol
A titre informatif, cela correspond à 9,25 mEq de citrate et 9,25 mEq de potassium par gélule, où mEq signifie « milliéquivalent ».
L'équivalent est la mesure de la capacité d'une substance à se combiner avec d'autres substances. La quantité d'une substance en équivalents est égale à la quantité de cette substance en moles, multipliée par la valence de cette substance : milliéquivalent (mEq) = mmol x valence de l'ion.
La valence est le nombre d'électrons qu'un ion va perdre, s'adjoindre ou partager lorsqu'il réagira avec un autre ion.
Afin de prévenir les erreurs et confusions, la prescription en unités standardisées mmol est préférable à celle en mEq, car elle ne varie pas selon le sel utilisé.
Cependant, la prescription en mEq est utilisée pour prescrire simultanément deux sels alcalinisants de valences différentes, par ex. du citrate de potassium (trivalent : 1 mmol de citrate = 3 mEq) et du bicarbonate de potassium (monovalent, 1 mmol de bicarbonate = 1 mEq).

UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) A L'ANSM
Agent alcalinisant, notamment pour le traitement et la prévention des lithiases uriques et cystiniques, de l'acidose métabolique lors d'acidose tubulaire rénale et au cours des traitements uricosuriques et uricolytiques.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
Posologie (2,3)
L'objectif du traitement est d'apporter du citrate pour obtenir :
- un pH urinaire entre 6 et 7
- une citraturie supérieure à 320 mg/j et aussi proche que possible de la valeur usuelle de 640 mg/j

La posologie est adaptée en fonction de l'hypocitraturie, mesurée par l'excrétion urinaire en citrate pendant 24h, et en fonction du pH urinaire.

Hypocitraturie sévère (citraturie < 150 mg/j)
La dose initiale est de 6 ou 7 gélules par jour, réparties en 2 ou 3 prises. La dose maximale recommandée est de 11 gélules.

Hypocitraturie légère à modérée (citraturie > 150 mg/j)
La dose initiale est de 3 gélules par jour réparties en 2 ou 3 prises. La dose maximale recommandée est de 11 gélules.

Mode d'administration

Voie orale
A prendre avec un verre d'eau, pendant les repas ou dans les 30 min suivant un repas (3)

CONTRE-INDICATIONS (3)

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Anurie
- Infection urinaire : l'augmentation du pH urinaire peut majorer la croissance bactérienne
- Insuffisance rénale (risque de calcification des tissus mous et majoration du risque d'hyperkaliémie)
- Hyperkaliémie ou toute situation pouvant entraîner une hyperkaliémie, en particulier (3,4) :
  . Diabète non contrôlé
  . Insuffisance rénale avec un Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) < 44 mL/min/1,73 m² (risque de calcification des tissus mous et d'hyperkaliémie)
  . Syndrome addisonien
  . Traitement concomitant par un épargneur de potassium seul ou associé à un salidiurétique (sauf avec contrôle strict de la kaliémie)
- Alcalose (5,6)
- Diarrhée et trouble du transit chez les malades gastrectomisés ou colectomisés (6)
- Ulcère gastroduodénal en raison du potentiel ulcérogène du citrate de potassium oral

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (3,5,6)

- Ce médicament est susceptible d'augmenter la kaliémie avec risque de troubles du rythme cardiaque, voire un arrêt cardiaque dans des situations de surdosage. Un électrocardiogramme, une surveillance stricte de la kaliémie, et une surveillance de l'état clinique du malade durant toute la durée du traitement sont nécessaires (*cf*. Effets indésirables).
- La fréquence de cette surveillance est fonction des critères du médecin, mais est fixée à au moins deux fois par an.
- Ce médicament doit être utilisé avec précaution en cas d'association avec d'autres produits augmentant le potassium plasmatique ou prédisposant à une arythmie cardiaque (4).
- Une diurèse abondante doit être assurée pendant le traitement.
- La prescription de ce médicament nécessite une surveillance du pH et/ou du citrate urinaire et de l'ionogramme sanguin.
- Des examens cytobactériologiques urinaires sont à répéter.
- Un régime pauvre en protides et riche en fruits et légumes à résidu alcalin (notamment les agrumes) entraine une élévation du pH urinaire.
- Il existe un risque de lésions gastro-intestinales liées aux formes orales solides de citrate de potassium (*cf*. Effets indésirables). De ce fait, ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux : tels qu'une malabsorption, un retard de la vidange gastrique, une diarrhée, des nausées ou des vomissements, car ils peuvent nuire à l'efficacité et à la sécurité, ainsi que chez les patients alités ou les femmes enceintes.
- La prise de ce médicament et de topiques gastro-intestinaux à base de sels d'aluminium doit se faire à 2h d'intervalle (*cf*. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- Pour les patients dont le DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) est compris entre 45 et 59 mL/min/1,73m², le médicament ne doit être utilisé que si la balance bénéfices/risques est favorable
- Utiliser avec prudence chez le sujet âgé (7–9).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

- **Évalué dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (10)

Hyperkaliémiants

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Associations déconseillées (sauf en cas d'hypokaliémie)

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : pour une quantité de potassium > à 1 mmol/prise, hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants)

+ Ciclosporine : pour une quantité de potassium > à 1 mmol/prise, hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants)

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : pour une quantité de potassium > à 1 mmol/prise, hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants)

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : pour une quantité de potassium > à 1 mmol/prise, hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants)

+ Tacrolimus : pour une quantité de potassium > à 1 mmol/prise, hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémiants)

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Hydroquinidine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'hydroquinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de l'hydroquinidine par alcalinisation des urines). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations de l'hydroquinidine; si besoin, adaptation de la posologie pendant le traitement alcalinisant et après son arrêt.

+ Quinidine : augmentation des concentrations plasmatiques de la quinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de la quinidine par alcalinisation des urines). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la quinidinémie; si besoin, adaptation de la posologie pendant le traitement alcalinisant et après son arrêt.

+ Les topiques gastro-intestinaux (11), y compris les anti-acides d'action locale, associés ou non, diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible). Il existe différentes grandes classes de topiques gastro-intestinaux :

- Les adsorbants de l'acidité gastrique : charbon activé, charbon végétal officinal
- Les pansements gastro-intestinaux : argiles et apparentés (diosmectite, monmectite), la povidone (crospovidone) et les alginates
- Les anti-acides d'action locale : gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codesséchés, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, oxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, hydrotalcite, magaldrate, kaolin lourd, trisilicate de magnésium
- Le lanthane

En outre avec les sels d'Aluminium (gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codesséchés, hydrotalcite, magaldrate, oxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium) il existe un risque de facilitation du passage systémique de l'aluminium, notamment en cas de fonction rénale altérée par la présence de citrate. Prendre les topiques gastro-intestinaux à base d'aluminium à distance des citrates (plus de 2 heures si possible), y compris les citrates naturels (jus d'agrumes).

Associations à prendre en compte

+ Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'a été décrit. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'administration de citrate de potassium est insuffisant pour exclure tout risque (5).
En conséquence, l'utilisation de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si nécessaire.

Allaitement

En l'absence de données et par précaution, il est préférable d'éviter d'allaiter lors d'un traitement par ce médicament (5,6).

Fertilité

Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets du citrate de potassium sur la fertilité (4).

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

Effets sur la vigilance

Le citrate de potassium ne figure pas dans les listes mentionnées dans les arrêtés du 8 août 2008 et du 13 mars 2017 relatifs à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits (12,13).
Le citrate de potassium entre dans la composition de spécialités commercialisées (4–6).
Il n'a aucun effet, ou a un effet négligeable, sur la vigilance.

EFFETS INDÉSIRABLES (5,6)

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie
- Affections cardiaques : atteinte cardio-vasculaire avec risque d'arrêt cardiaque dû à l'hyperkaliémie
- Affections gastro-intestinales : diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, nausée et vomissement provoqué par une irritation du tractus gastro-intestinal ; la prise d'un repas diminue ces effets (3,4)

Signaler tout effet indésirable
- au CRPV de rattachement
- ou à l'EP de l'AP-HP : infomed.pv@aphp.fr - Tel : 01 46 69 90 63

SURDOSAGE (3)

Plusieurs manifestations peuvent survenir en cas de surdosage.
- Manifestations cardiovasculaires : L'hyperkaliémie est à l'origine de modifications de l'électrocardiogramme et de troubles du rythme ventriculaire. Les troubles électriques cardiaques se traduisent sur l'ECG par des ondes T amples et pointues, un aplatissement de l'onde P puis un élargissement des complexes QRS, provoquant hypotension et choc, bloc de branche, arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire voire décès par arrêt cardiaque
- Manifestations gastro-intestinales : crampe abdominale, diarrhée, nausée, vomissement
- Manifestations neuromusculaires : paresthésie, aréflexie, convulsion, paralysie flasque d'un muscle strié pouvant mener à une paralysie respiratoire

Conduite à tenir en cas de surdosage

En cas de surdosage, est recommandé un suivi de (5) :
- la kaliémie
- le rythme cardiaque
- l'équilibre acidobasique sanguin
- la diurèse

L'hyperkaliémie justifie l'arrêt du traitement.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

- Code et classe ATC : A12BA02 (autres médicaments des voies digestives et métaboliques, suppléments minéraux)
- Propriétés pharmacologiques

Ce médicament est un alcalinisant pour le traitement et la prévention des lithiases uriques et cystiniques, de l'acidose métabolique lors d'acidose tubulaire rénale et au cours des traitements uricosuriques et uricolytiques.
Dans le cas des lithiases cystiniques, le mécanisme de la formation des calculs est lié à la concentration élevée des urines en cystine, qui dépasse les possibilités de solubilisation au pH habituel des urines. Le traitement de base associe trois mesures : la modération des apports en méthionine, la dilution des urines et l'alcalinisation (14).
L'acidose tubulaire rénale distale se traduit par une acidose métabolique hyperchlorémique (15).
Dans l'acidose tubulaire rénale distale, un traitement alcalinisant est nécessaire pour corriger l'acidose métabolique. Le citrate de potassium agit comme un agent alcalinisant venant tamponner l'acidose métabolique et apporte du potassium afin de corriger l'hypokaliémie. En outre, le citrate agit également comme un agent chélateur du calcium (4).
Dans le cas des lithiases uriques, l'élimination urinaire de substances lithogènes ne joue qu'un rôle secondaire dans la physiopathologie. Malgré des apports alimentaires excessifs, l'hyperuricurie n'est pas fréquente. L'hypocitraturie ne joue pas un rôle majeur et est régulée par le pH intracellulaire des cellules tubulaires proximales. Le rôle le plus important est celui du pH urinaire dont il faut tenir compte dans la cristallogenèse et le suivi du traitement. Le pH urinaire est toujours inférieur à 5,3 avec perte du rythme circadien du pH et disparition de la vague alcaline post-prandiale (16).

Propriétés pharmacocinétiques (4)

- Le citrate administré par voie orale est absorbé à un pH compris entre 4,8 et 6,4 le long de la partie supérieure de l'intestin grêle (duodénum, première partie du jéjunum). Dans ces conditions, l'absorption intestinale du citrate est rapide et presque complète.
- Les ions potassium sont entièrement absorbés, quelle que soit la quantité consommée. La majorité de l'absorption du potassium a lieu dans l'intestin grêle, principalement par une diffusion passive.

La majorité du citrate présent dans le sang circule librement, et le pourcentage restant est complexé avec le calcium, le potassium ou le sodium. La charge alcaline induite fait à son tour augmenter le pH urinaire et le citrate urinaire, en augmentant la clairance du citrate. Les ions citrate issus des citrates alcalins oraux subissent une réaction oxydative et sont métabolisés en dioxyde de carbone (CO_2) ou en bicarbonate.

- Le potassium est acheminé des fluides extracellulaires vers les fluides intracellulaires, et sa distribution entre les cellules est strictement contrôlée, avec seulement 1,5 à 2,5% du potassium total du corps dans le fluide extracellulaire. Une grande partie de la charge corporelle en potassium (98%) se trouve dans les muscles et le squelette, et est également présente à de fortes concentrations dans le sang, le système nerveux central, les intestins, le foie, les poumons et la peau. Un système de transport actif d'ions maintient le gradient au sein de la membrane plasmique.

Le citrate, sous sa forme trivalente, est filtré librement par le glomérule rénal. Le potassium est principalement éliminé par l'urine, les selles et la transpiration.

Pour toute demande d'information sur nos médicaments,
contactez notre service d'information médicale InfoMed : 01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANSM. Taille des capsules à enveloppe dure (gélules) [Internet]. 2017 [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/22/taille-des-capsules-a-enveloppe-dure-gelules.pdf

2. Micromedex®. Potassium Citrate [Internet]. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#

3. ANSM. RCP UROCIT-K [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/urocit-k-5-meq#

4. ANSM. RCP SIBNAYAL [Internet]. [cité 04 oct 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sibnayal-epar-product-information_fr.pdf.

5. ANSM. RCP FONCITRIL 4000 [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66187789&typedoc=R&ref=R0324015.htm

6. ANSM. RCP ALCAPHOR [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=62691806

7. ANSM. RCP KALEORID LP 600 mg [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61958925&typedoc=R (dernière consultation le 28 avril 2020).

8. ANSM. RCP KALEORID LP 1000 mg [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63382862&typedoc=R (dernière consultation le 28 avril 2020).

9. ANSM. RCP POTASSIUM LIBERTY PHARMA 3 % [Internet]. [cité 5 oct 2022] Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68393396&typedoc=R&ref=R0329509.htm. (dernière consultation le 11/03/2020).

10. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

11. Faure S. Topiques gastro-intestinaux. Actualités Pharmaceutiques. 2015;54(550):57‑61.

12. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019563838/

13. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/13/AFSP1708232A/jo/texte

14. Jungers P, Joly D, Gagnadoux MF, Daudon M. Lithiase cystinique : physiopathologie et traitement médical. Progrès en urologie. 2001;11:122‑6.

15. La Revue Prescrire. Citrate et bicarbonate de potassium à libération prolongée (Sibnayal°) et acidose tubulaire rénale distale. 2022;42(463).

16. Normand M. Le traitement médical de la lithiase urique. Progrès en urologie. 2013; 23:F77–F83