PHOSPHATES MONOPOTASSIQUE ET DIPOTASSIQUE AP-HP
solution à diluer pour perfusion
Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé

STATUT
Préparation hospitalière
Liste I
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 79045284

PRÉSENTATION
Solution incolore
Flacon en verre de 250 mL - Carton de 12 flacons

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
A conserver entre 15 °C et 25 °C

COMPOSITION
Phosphate monopotassique anhydre ..... 48,2 g (193 g/L)
Phosphate dipotassique anhydre ..... 12,3 g (49 g/L)
Excipient : eau pour préparations injectables ..... pour 250 mL

Apports :
Potassium (K) = 2,0 mmol/mL = 77,4 mg/mL
Phosphate (PO_4) = 1,7 mmol/mL = 161,3 mg/mL
Phosphore (P) = 1,7 mmol/mL = 52,6 mg/mL

SOLUTION HYPERTONIQUE
Osmolarité calculée : 3677 mOsmol/L

UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) A L'ANSM
Apport de phosphore en nutrition parentérale (solution utilisée pour fabriquer des mélanges de nutrition parentérale)

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
Posologie
Apport journalier recommandé en phosphore selon les âges dans le cadre d'une nutrition parentérale (1) :

Age		Apport recommandé en phosphore
Prématuré	Premiers jours de vie	1 à 2 mmol/kg/jour
	Phase de croissance	1,6 à 3,5 mmol/kg/jour
Nouveau-né et Nourrisson < 6 mois		0,7 à 1,3 mmol/kg/jour
Enfant (1 à 13 ans)		Environ 0,5 mmol/kg/jour
Adolescent (13 à 18 ans)		0,2 à 0,7 mmol/kg/jour
Adulte (>18 ans)		7,5 à 15 mmol/jour pour un apport de 1000 calories non protidiques (2,3) ou 10 à 30 mmol/jour (4)

Mode d'administration

Solution utilisée par les PUI pour fabriquer des mélanges de nutrition parentérale. Ces mélanges sont ensuite administrés par perfusion intraveineuse lente.

CONTRE-INDICATIONS (2–4)

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Insuffisance rénale chronique sévère, à l'exception des malades dont la phosphorémie est étroitement surveillée et qui nécessitent une supplémentation en phosphore
- Hyperphosphorémie
- Hyperkaliémie
- Hypercalcémie, en raison du risque de précipitation du calcium dans les tissus mous

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

• SOLUTION HYPERTONIQUE : à diluer avant emploi

Cette préparation hospitalière est réservée aux unités de production des PUI pour la préparation de poches de nutrition parentérale. En conséquence, il est recommandé de prendre toute disposition pour en garantir le bon usage.

• Contient de l'aluminium à une concentration inférieure à 3,5 microgrammes/mL (*cf*. ANNEXE).

Il est nécessaire d'informer les prescripteurs de la présence d'aluminium afin d'envisager les alternatives pour la formulation de la nutrition parentérale des patients, notamment pour les nouveau-nés.

• Avant traitement, vérifier que la kaliémie et la fonction rénale soient normales.
Surveiller la fonction rénale toutes les 12 à 24 heures.
Surveiller la balance hydro-électrolytique et les électrolytes plasmatiques.

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

• **Evalué dans le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (5)

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.

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)

A prendre en compte

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

GROSSESSE et ALLAITEMENT (2,3)

Grossesse

Chez la femme enceinte, il n'existe pas actuellement de données cliniques suffisamment pertinentes pour évaluer la tolérance de la solution pour perfusion de phosphates monopotassique et dipotassique.
En raison de l'absence de données, le prescripteur doit évaluer le rapport bénéfice/risque avant de décider l'administration de cette solution au cours de la grossesse.

Allaitement

Au cours de l'allaitement, il n'existe pas actuellement de données cliniques suffisamment pertinentes pour évaluer la tolérance de la solution pour perfusion de phosphates monopotassique et dipotassique.
En raison de l'absence de données, le prescripteur doit évaluer le rapport bénéfice/risque avant de décider l'administration de cette solution au cours de l'allaitement.

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

Effets sur la vigilance

Les phosphates mono et dipotassique ne figurent 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 (6,7).
Les phosphates monopotassique et dipotassique entrent dans la composition de spécialités commercialisées (2,3).
Ils n'ont aucun effet, ou ont un effet négligeable, sur la vigilance.

EFFETS INDÉSIRABLES (2–4)

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie ; le risque d'hyperphosphorémie est majoré chez les sujets insuffisants rénaux entraînant une hypocalcémie aigue par complexation du phosphate et du calcium et précipitation (tétanie, crampes, convulsion, troubles du rythme cardiaque), suivie d'une hypercalcémie sévère avec apparition de calcifications tissulaires ectopiques en particulier chez des patients déjà atteints d'hypercalcémie ; le risque d'hyperphosphorémie est également majoré en cas d'acidose, d'acromégalie, d'hémolyse, de rhabdomyolyse, de destruction tissulaire ou d'intoxication à la vitamine D.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur au point d'injection, nécrose, réaction inflammatoire, risque d'extravasation

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 (2–4)

Plusieurs manifestations peuvent survenir en cas de surdosage.
Manifestations métaboliques : déshydratation, hypercalcémie, hyperkaliémie, hypernatrémie, hyperphosphorémie, hypomagnésémie
Manifestations cardio-vasculaires : hypertension, hypervolémie, œdème

Conduite à tenir en cas de surdosage
Arrêter la perfusion de phosphate et corriger les déséquilibres hydroélectrolytiques notamment la calcémie.
Administrer per os un agent chélateur du phosphore.
Administrer une solution pour perfusion de bicarbonate de sodium ou une solution de glucose et insuline ainsi qu'un diurétique thiazidique pour faire baisser la kaliémie.
Si nécessaire, effectuer une épuration extrarénale.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES (2–4)

Propriétés pharmacodynamiques

• Classe et code ATC : B-Sang et organes hématopoiétiques. B05XA-Solutions d'électrolytes. B05XA06.

• Propriétés pharmacologiques : l'ion phosphate constitue l'anion principal du fluide intracellulaire. Il existe principalement sous forme d'ions phosphates divalents (HPO_4^{2} - environ 80 %) et monovalents ($H2PO^{4}$ - environ 20 %).
Le phosphate est impliqué dans plusieurs processus physiologiques de l'organisme incluant le métabolisme des glucides et des lipides et le maintien des concentrations intracellulaires de calcium. Il s'avère un constituant dynamique du métabolisme intermédiaire et énergétique de la cellule, joue un rôle de tampon vis-à-vis du fluide intracellulaire et dans l'élimination rénale des ions H^+.
Environ 80 % des phosphates du corps humain se trouvent dans le tissu osseux.
La concentration plasmatique normale en phosphate est de 0,8 à 1,5 mmol/L.
La connaissance des causes probables ayant induit l'état d'hypophosphorémie reste la base de la mise en route du traitement le plus approprié. Une diminution de la phosphorémie pourrait éventuellement survenir dans les cas suivants:
- diminution des apports alimentaires et/ou de l'absorption intestinale de phosphore (carence en vitamine D, malabsorption, stéatorrhée, diarrhée sécrétoire, vomissements, anti-acides, chélateurs du phosphore) ;
- augmentation de l'excrétion urinaire de phosphore (hyperparathyroïdie, troubles de l'excrétion tubulaire, hyperaldostéronisme) ;
- transfert de phosphore du plasma vers la cellule en cas d'alcalose respiratoire, d'effets hormonaux, de syndrome de captation cellulaire.

Propriétés pharmacocinétiques

Le phosphate administré per os est absorbé et sécrété de manière limitée au niveau du tractus intestinal.
Le phosphate est éliminé par le rein : la concentration de phosphate dans l'ultrafiltrat glomérulaire est très proche de sa concentration dans le plasma. Le phosphate filtré est réabsorbé en majorité par le tubule proximal (65 à 80 %) et 5 à 10 % le sont par le tube distal. La réabsorption nette est saturable et atteint un plateau quand la concentration plasmatique de phosphate augmente.
En condition de régime normal, 15 à 20 % de la charge filtrée sont excrétés.

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. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. Clin Nutr. 2018;37:2360‑5.

2. ANSM. RCP PHOSPHATE MONOPOTASSIQUE RENAUDIN 136,10 mg/ml, solution pour perfusion. [Internet]. (dernière consultation le 04/06/2024). Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=63961902

3. ANSM. RCP PHOSPHATE DIPOTASSIQUE RENAUDIN 174,20 mg/ml, solution pour perfusion. [Internet]. (dernière consultation le 04/06/2024). [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61493903

4. ANSM. RCP PHOCYTAN 0,33 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion [Internet]. (dernière consultation le 04/06/2024). Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61756101

5. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

6. 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/

7. 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

ANNEXE

Risques associés à la teneur en aluminium observée dans la solution DE PHOSPHATES MONOPOTASSIQUE ET DIPOTASSIQUE AP-HP solution à diluer pour perfusion

Mars 2021

La solution à diluer pour perfusion PHOSPHATES MONOPOTASSIQUE ET DIPOTASSIQUE AP-HP contient de l'aluminium à des teneurs reconnues dans la zone à risque de toxicité notamment lors d'un usage pour administration parentérale prolongée.

Le risque de toxicité par apport d'aluminium, initialement mis en évidence pour les solutés de dialyse de grand volume utilisés en administration chronique, a suscité des investigations pour les solutions utilisées en nutrition parentérale, et notamment dans le domaine pédiatrique compte tenu des facteurs de co-morbidité. Quelques éléments d'information et de réflexion sur ce risque sont résumés ci-après.
L'aluminium présent dans la solution de Phosphates monopotassique et dipotassique AP-HP provient des matières premières elles-mêmes mais surtout de l'interaction contenant/contenu entre la solution et le flacon de verre.
Les données dont nous disposons à ce jour sur un nombre limité de lots conditionnés en flacon de verre, étudiés au cours du temps montrent que la présence d'aluminium dans la solution reste à un niveau inférieur à 3,5 microgrammes d'Al/mL.
Enfin, les publications rappellent que les malades peuvent être exposés à d'autres sources d'aluminium, notamment les solutions de gluconate de calcium, les solutions concentrées de glucose conditionnées en flacons de verre et les dispositifs d'administration.

Différents travaux internationaux concluent à des zones de risque de toxicité en fonction de l'apport quotidien en aluminium par la voie parentérale. Bien qu'il n'y ait pas de consensus international établi, **il est admis qu'un apport parentéral total d'aluminium dépassant 4 à 5 microgrammes/kg/jour constitue un seuil de risque pour les malades ayant une fonction rénale altérée, notamment les nouveau-nés prématurés, les insuffisants rénaux, les malades âgés, les femmes enceintes, les malades atteints de brûlures**[1,2,3]. La toxicité porte sur le SNC et le squelette. Dans le code fédéral américain, il est indiqué qu'une accumulation tissulaire pourrait se produire à des niveaux d'administration même inférieurs à ce seuil de 4 à 5 microgrammes/kg/jour. Dans la littérature médicale, certains auteurs considèrent que, chez le nouveau-né prématuré, une quantité même inférieure à 2 microgrammes/kg/jour peut être toxique.

Compte tenu de ces différents éléments de connaissance quant à l'apport d'aluminium par la solution de phosphates monopotassique et dipotassique AP-HP et des évaluations de risque proposées au niveau international, **il est recommandé de tenir compte de la présence d'aluminium lors de la prescription et de la fabrication des mélanges de nutrition parentérale en fonction des différents constituants susceptibles d'apporter de l'aluminium en quantité significative.**
Il n'est pas possible actuellement de proposer une évaluation générale du rapport bénéfices-risques des solutions de nutrition parentérale contenant des phosphates monopotassique et dipotassique. Cette évaluation ne peut se faire qu'individuellement, pour chaque malade, en tenant compte de :
- la situation clinique : âge, état de la fonction rénale,
- la quantité d'aluminium apportée par la solution de phosphates monopotassique et dipotassique AP-HP. Celle-ci est inférieure à 3,5 microgrammes/mL.
- la durée d'exposition à cette source d'aluminium,
- les alternatives éventuelles :
  - remplacement total ou partiel par la spécialité PHOCYTAN (glucose-1-phosphate disodique), solution à diluer pour perfusion si les paramètres clinicobiologiques du patient le permettent (natrémie notamment)
  - possibilité de prescrire des poches de nutrition parentérale ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) – Privilégier le recours à des poches ayant l'AMM compte tenu de leur sécurité de fabrication est une recommandation de l'IGAS dans son rapport n°2014-168R de janvier 2015 « Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique ».

1. FDA - CFR - Code of Federal Regulations Title 21; Hernandez-Sanchez A et al.
2. Aluminium in parenteral nutrition: a systematic review. Eur J Clin Nutr 2013 ; 6, 230-8.
3. Corkins_2019_pediatrics