

MONOGRAPHIE

K-DUR

Comprimés de chlorure de potassium à libération soutenue

1500 mg - 20 mmol (mEq)

Merck Canada Inc.
16750 route Transcanadienne
Kirkland, Quebec H9H 4M7

DATE DE PRÉPARATION:
Le 2 mars 2011

N° de contrôle: 145173

NOM DU MÉDICAMENT: comprimés K-DUR

Comprimés de chlorure de potassium à libération soutenue dosés à 1500 mg - 20 mmol (mEq) de K⁺

CLASSE THÉRAPEUTIQUE: Supplément potassique

ACTION

L'ion potassium est le principal cation intracellulaire de la plupart des tissus organiques. Les ions potassium participent à plusieurs processus physiologiques essentiels, notamment au maintien de la tonicité intracellulaire, à la transmission de l'influx nerveux, aux contractions cardiaques, aux contractions des muscles lisses et squelettiques et au maintien de la fonction rénale normale. Une carence potassique peut survenir lorsque le taux de perte potassique dépasse celui d'apport de potassium. Une telle déperdition se développe en général lentement, par suite de traitement prolongé par des diurétiques oraux, d'hyperaldostéronisme primaire ou secondaire, d'acidocétose diabétique, de diarrhée grave ou de recharge potassique insuffisante chez les malades en nutrition parentérale prolongée. La déperdition potassique par de telles causes s'accompagne généralement d'un manque de chlorure et se manifeste par une hypokaliémie et une alcalose métabolique.

Le comprimé K-DUR contient des microcristalloïdes qui se dispersent lors de sa désagrégation. Les microcristalloïdes sont formulés de manière à procurer une libération contrôlée du chlorure de potassium. Ainsi, la dispersion des microcristalloïdes et la libération contrôlée des ions réduisent les risques de concentrations locales élevées du potassium à certains endroits du tube digestif.

INDICATIONS

Les comprimés K-DUR sont indiqués :

1. pour le traitement de l'hypokaliémie accompagnée ou non d'alcalose métabolique dans les cas d'intoxication digitalique et pour le traitement des personnes atteintes de paralysie périodique familiale hypokaliémique.
2. pour prévenir la carence de potassium lorsque l'apport alimentaire est insuffisant dans les cas suivants : sujets traités par digitaline et diurétiques pour insuffisance cardiaque, certains hypertendus suivant un traitement diurétique de longue durée, cas de cirrhose hépatique avec ascite, d'hyperaldostéronisme avec fonction rénale normale, de néphropathie accompagnée de déperdition potassique et certains états diarrhéiques.

CONTRE-INDICATIONS

Les suppléments potassiques sont contre-indiqués en présence d'hyperkaliémie, car une élévation supplémentaire de la concentration de potassium dans le sang pourrait provoquer un arrêt cardiaque. L'hyperkaliémie peut compliquer les états suivants : insuffisance rénale aiguë et chronique, acidose générale telle que l'acidose diabétique, déshydratation aiguë, pertes tissulaires étendues comme chez les grands brûlés, insuffisance surrénalienne, ainsi que l'administration de diurétiques épargneurs de potassium (tels que la spironolactone et le triamterène) ou d'autres médicaments pouvant causer une hyperkaliémie tels que le captopril et l'énalapril.

Des préparations de chlorure de potassium à libération lente ont causé des ulcères de l'oesophage chez certains sujets cardiaques avec une compression de l'oesophage par suite d'hypertrophie auriculaire gauche. L'administration de ces préparations est contre-indiquée en de tels cas ainsi que chez les personnes souffrant de dysphagie.

Tous les suppléments de chlorure de potassium sous formes solides sont contre-indiqués lorsqu'il existe quelque obstacle pouvant retarder ou empêcher le passage normal du

comprimé dans le tube digestif. Dans ces cas, on doit avoir recours aux suppléments potassiques en préparations liquides.

MISES EN GARDE

Hyperkaliémie : En présence de perturbations des mécanismes d'excrétion du potassium, l'administration de sels de potassium peut provoquer une hyperkaliémie et un arrêt cardiaque. De tels accidents se produisent le plus souvent chez les malades qui reçoivent du potassium par voie intraveineuse, mais ils peuvent aussi survenir lors du traitement par voie orale. Une hyperkaliémie grave, voire fatale, peut se développer rapidement et sans symptôme. L'emploi de sels de potassium en présence d'affection rénale chronique ou d'autres états pouvant entraver l'excrétion de potassium impose une surveillance particulièrement attentive des concentrations sériques de potassium et une adaptation de la posologie en conséquence. L'hyperkaliémie peut en outre accentuer la toxicité de la quinidine.

Hypokaliémie : On ne doit pas traiter l'hypokaliémie par l'administration concomitante de sels de potassium et d'un diurétique épargneur de potassium (tel que la spironolactone ou le triamtérène) ou d'autres médicaments causant une hyperkaliémie comme le captopril ou l'énalapril, car ces agents pris simultanément peuvent provoquer une hyperkaliémie grave. Enfin, chez les malades ayant une acidose métabolique, l'hypokaliémie doit être traitée avec des formes alcalinisantes de potassium telles que l'acétate de potassium, le bicarbonate de potassium ou le citrate de potassium.

Lésions gastro-intestinales : Des comprimés de chlorure de potassium ont provoqué, en plus des hémorragies du tube digestif supérieur, des sténoses ou des ulcères de l'intestin grêle, ou les deux à la fois, entraînant parfois la mort. Ces lésions sont causées par une forte concentration locale d'ions potassium dans la région où le comprimé se dissout rapidement; la paroi intestinale ainsi lésée peut provoquer une obstruction, une hémorragie ou une perforation.

On ne connaît pas, à l'heure actuelle, la fréquence des lésions de la muqueuse digestive avec les comprimés K-DUR. En présence de vomissements graves, de douleur ou de

distension abdominales, ou encore d'hémorragie gastro-intestinale, on doit cesser immédiatement l'administration de ces comprimés et considérer la possibilité d'obstruction ou de perforation intestinales. Enfin, toutes les préparations orales de potassium sont à prescrire avec prudence aux sujets ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

PRÉCAUTIONS

Le traitement de la carence en potassium, particulièrement en présence de cardiopathie, d'affection rénale ou d'acidose, exige une surveillance attentive de l'équilibre acido-basique, des taux plasmatiques d'électrolytes, de l'électrocardiogramme et de l'état clinique du malade.

On doit aussi administrer les suppléments potassiques avec prudence dans les affections liées au bloc cardiaque, car l'élévation de la kaliémie peut accroître le degré de blocage.

On doit par ailleurs user de prudence dans l'administration de formes solides de potassium, par voie orale, aux personnes qui prennent des anticholinergiques puisque ces agents ont le pouvoir de ralentir la motilité gastro-intestinale.

Emploi pendant la grossesse et l'allaitement : En raison de l'hypomotilité gastro-intestinale qui accompagne la grossesse, les femmes enceintes ne doivent prendre des suppléments oraux de potassium sous formes solides que si leur état l'exige.

EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus courants avec l'administration orale de sels de potassium sont les nausées, les vomissements, les malaises gastro-intestinaux et la diarrhée. Ces symptômes sont causés par une irritation de la muqueuse digestive et les meilleures façons de les éviter sont d'augmenter si possible l'apport de liquides, de prendre le médicament aux repas ou de diminuer la dose. Des hémorragies, des ulcères, des perforations et des obstructions intestinaux ont été signalés chez des personnes traitées

par des sels de potassium sous formes solides; de tels cas peuvent aussi survenir avec les comprimés K-DUR (cf. Contre-indications et Mises en garde).

L'un des effets secondaires les plus graves de la kalithérapie est l'hyperkaliémie (cf. Contre-indications, Mises en garde et Surdosage). Enfin, des cas d'éruptions cutanées ont été signalés en de rares occasions avec des préparations de potassium.

SURDOSAGE

Les sels de potassium sous formes solides, administrés aux doses thérapeutiques par voie orale, provoquent rarement de surdosage chez des personnes dont les mécanismes d'excrétion fonctionnent normalement. Dans les cas de troubles fonctionnels de ces mécanismes, une hyperkaliémie grave, voire fatale, peut se produire. Des cas d'hyperkaliémie grave ou mortelle sont aussi survenus avec des surdosages aigus (accidentels ou intentionnels) de sels de potassium oraux sous formes solides.

Symptômes

Le surdosage potassique se manifeste principalement par des signes cardio-vasculaires, neuro-musculaires et gastro-intestinaux.

Signes cardio-vasculaires : anomalies électrocardiographiques, hypotension et état de choc, bloc de branche, arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire pouvant aboutir à l'arrêt cardiaque.

Signes neuro-musculaires : paresthésie, aréflexie, convulsions, paralysie flasque des muscles striés pouvant entraîner une paralysie respiratoire.

Signes gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée et crampes abdominales.

Hyperkaliémie : il faut se rappeler que l'hyperkaliémie est habituellement asymptomatique et qu'elle peut ne se manifester que par l'élévation des taux sériques de potassium et par des anomalies électrocardiographiques caractéristiques telles que des ondes T hautes et

pointues et des ondes P aplaties ou absentes. Comme l'hyperkaliémie allonge l'intervalle P-R, un élargissement du complexe QRS avec dépression du segment S-T et une arythmie peuvent apparaître.

L'élargissement du complexe QRS constitue un des indices les plus graves et signale la nécessité de mesures rigoureuses de traitement.

Traitement

Dans tous les cas de surdosage potassique, on doit surveiller la kaliémie et l'électrocardiogramme ainsi que les taux plasmatiques d'électrolytes, d'azote uréique, de glucose et des gaz du sang artériel.

Les signes électrocardiographiques d'hyperkaliémie (ondes T hautes et pointues, allongement de l'intervalle P-R, disparition des ondes P, élargissement du complexe QRS, bloc cardiaque) font appel à un traitement immédiat.

En présence d'hyperkaliémie grave (taux plasmatique de potassium supérieur à 8 mmol/L (mEq/L) ou d'anomalies électrocardiographiques telles que ondes P, complexe QRS élargi ou arythmie ventriculaire) :

- administrer par voie i.v. 300 à 500 mL/h de solution de glucose à 10 % contenant 10 à 20 unités d'insuline par 1000 mL.
- corriger l'acidose, s'il y a lieu, à l'aide de bicarbonate de sodium par voie intraveineuse (44 à 132 mmol (mEq) par litre de solution glucosée).
- administrer 10 à 30 mL de gluconate de calcium à 10 %, par voie intraveineuse en 1 à 5 minutes, sous surveillance électrocardiographique continue.
- utiliser une résine pour échange cationique injectée par lavement de longue rétention. Administrer, (à la température du corps) 30 à 50 g de sulfonate de polystyrène

sodique en suspension dans 100 mL de solution aqueuse de sorbitol et retenir, si possible, la solution dans le côlon sigmoïde pendant plusieurs heures. Irriguer ensuite le côlon avec une solution exempte de sodium pour évacuer la résine. On peut renouveler ce lavement ou administrer la résine par voie buccale de façon répétée, afin de maintenir la kaliémie à un taux physiologique.

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale peut aussi être utile, en particulier chez les insuffisants rénaux.

En présence d'hyperkaliémie moyennement grave (taux plasmatique de 6,5 à 8 mmol/L (mEq/L) ou ondes T pointues sur l'ECG) :

- administrer par voie i.v. 300 à 500 mL/h de solution de glucose à 10 % contenant 10 à 20 unités d'insuline par 1000 mL.
- corriger l'acidose, s'il y a lieu, à l'aide de bicarbonate de sodium par voie intraveineuse (44 à 132 mmol (mEq) par litre de solution glucosée).
- corriger l'hyponatrémie et l'hypovolémie, s'il y a lieu.

Dans le cas d'ingestion récente aiguë de K-DUR, on doit envisager le lavage d'estomac après avoir stabilisé l'état cardiaque. Lorsque le surdosage est dû à l'ingestion thérapeutique chronique, on doit cesser immédiatement l'administration de K-DUR, d'autres médicaments et des aliments contenant du potassium ainsi que des diurétiques épargneurs de potassium.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

L'apport alimentaire en potassium est ordinairement de 40 à 80 mmol (mEq) (3000 à 6000 mg) par jour chez l'adulte moyen.

Une déperdition potassique suffisante pour causer une hypokaliémie nécessite habituellement la perte d'au moins 200 mmol (mEq) (15000 mg) de potassium des réserves

corporelles totales.

On doit adapter la posologie aux besoins de chaque malade, mais la dose type est habituellement de l'ordre de 20 mmol (mEq) (1500 mg) par jour pour la prévention de l'hypokaliémie et de 40 à 100 mmol (mEq) (3000 à 7500 mg) ou plus par jour dans le traitement des carences potassiques.

Comprimés K-DUR	Traitement préventif	Traitement curatif
20 mmol (mEq) (1500 mg)	1 comprimé par jour 20 mmol (mEq) (1500 mg)	2 à 5 comprimés par jour 40 à 100 mmol (mEq) (3000 à 7500 mg)

Lorsque la posologie quotidienne comporte plus d'un comprimé K-DUR dosé 20 mmol (mEq) (1500 mg), il y a lieu de diviser la dose quotidienne en deux prises séparées ou plus.

Les comprimés se prennent avec un verre d'eau ou d'autre liquide.

Si une personne éprouve de la difficulté à avaler des comprimés entiers, on peut essayer l'un des modes d'administration suivants :

- a. Diviser le comprimé en deux et prendre chaque moitié séparément avec un verre d'eau.
- b. Préparer une suspension aqueuse (eau) comme suit :
 1. Mettre le comprimé entier dans un verre contenant environ une demi-tasse d'eau (115 mL) ;
 2. Laisser le comprimé se désagréger pendant 2 à 3 minutes ;
 3. Remuer pendant environ 30 secondes après la désagrégation du comprimé ;
 4. Boire immédiatement le contenu du verre ;

5. Remettre un peu d'eau dans le verre, remuer et boire immédiatement.

On doit jeter toute suspension aqueuse de comprimés K-DUR qui n'a pas été prise immédiatement. Il n'est pas recommandé d'utiliser d'autres liquides que l'eau pour dissoudre les comprimés.

PRÉSENTATION

Les comprimés K-DUR à libération soutenue dosés à 20 mmol (mEq) (1500 mg) se présentent en flacons de 100; ils sont en forme de capsule, de couleur blanche à crème marbrée, marqués «K-DUR 20» sur une face et rainurés sur l'autre.

CONSERVATION

Tenir le flacon bien fermé. Conserver à une température ambiante contrôlée entre 15 et 30°C.

CHIMIE

Formule moléculaire : KCl

Poids moléculaire : 74,55

Description : Le chlorure de potassium est une poudre anhydre, blanche, inodore, à goût salé. Un gramme correspond à 13,41 mmol (mEq) de potassium.

PHARMACOLOGIE

Le potassium présente une importance fondamentale dans l'échange d'ions du métabolisme cellulaire. C'est le cation qui prédomine dans le liquide intracellulaire, avec une concentration de 155 mmol (mEq) par litre. Sa concentration plasmatique est de l'ordre de 3,8 à 5 mmol (mEq) par litre.

Le potassium est le principal ion intracellulaire de la plupart des tissus organiques. Les ions potassium participent à plusieurs processus physiologiques, notamment au maintien de la tonicité intracellulaire, à la transmission de l'influx nerveux, aux contractions cardiaques, aux contractions des muscles lisses et squelettiques et au maintien de la fonction rénale normale.

La carence en potassium peut causer les troubles suivants : vomissements, distension abdominale, iléus paralytique, faiblesse musculaire aiguë, paralysie, paresthésie, polydipsie, perte du pouvoir de concentration de l'urine, hypotension, arythmie cardiaque et coma. L'hypokaliémie peut aussi accroître la toxicité de la digitaline et des autres glucosides cardiotoniques.

Le chlorure de potassium est très bien absorbé à partir du tube digestif. Son excrétion est principalement urinaire et elle correspond étroitement à l'apport de potassium.

ÉTUDES CLINIQUES

Les comprimés K-DUR ne sont ni irritants ni toxiques pour le tube digestif, comme le montrent les études suivantes :

I. Études de biodisponibilité

Les résultats d'une étude pilote de biodisponibilité à dose unique mettent en évidence que le degré d'absorption du comprimé K-DUR à 20 mmol (mEq) est le même que celui d'une préparation liquide de potassium. En outre, le comprimé procure des taux de potassium urinaire équivalents à ceux obtenus avec trois (3) doses de potassium liquide prises à six (6) heures d'intervalle.

Une étude ouverte en chassé-croisé, à dose unique, chez vingt-trois (23) sujets a permis d'étudier la biodisponibilité du comprimé K-DUR dosé à 20 mmol (mEq), par rapport à une préparation liquide de potassium. Or le profil de l'élimination urinaire cumulative de potassium en 24 heures s'est révélée être semblable avec la préparation liquide de KCl et avec le comprimé K-DUR à 20 mmol (mEq). Ces données indiquent que la quantité de potassium absorbée en 24 heures à partir d'une dose de 80 mmol (mEq) de K-DUR est égale à celle absorbée avec trois prises de 26,7 mmol (mEq) d'élixir de KCl à six heures d'intervalle (80 mmol (mEq) par jour). L'excrétion urinaire de potassium a mis en moyenne 2,2 heures avec la préparation liquide et 5,5 heures avec le comprimé K-DUR à 20 mmol (mEq) pour atteindre son maximum. Ce résultat fait ressortir le caractère de la libération soutenue du produit K-DUR.

II. Essais cliniques comparatifs

Dans un essai comparatif effectué chez douze (12) sujets avec un placebo et les comprimés K-DUR dosés à 20 mmol (mEq), administrés deux fois par jour, tous les sujets ont bien toléré les deux préparations. Aucun signe ou symptôme clinique ni aucune anomalie aux épreuves n'ont été jugés imputables au médicament et n'ont indiqué un risque pour aucun des sujets. Les résultats des examens endoscopiques, effectués avant et après l'administration de la dose, n'ont mis en évidence aucun cas

d'érythème, d'ulcération ou d'hémorragie sous-muqueuse.

Un autre essai a permis de comparer les comprimés K-DUR à 20 mmol (mEq) avec Slow-K, Micro-K, l'élixir Kaon et un placebo, chez soixante-quinze (75) sujets, à la dose de 80 mmol (mEq) par jour prise avec 6 mg de glycopyrrolate par jour. Dans cette étude, les examens endoscopiques n'ont mis en évidence aucune lésion avec K-DUR; de toutes les préparations, excepté le placebo, le médicament expérimental s'est, en fait, révélé causer le moindre degré d'altération de la muqueuse digestive. Dans l'ensemble, K-DUR a fait preuve d'innocuité égale ou supérieure par rapport aux autres agents employés à titre comparatif.

TOXICOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

Des chercheurs ont réalisé une étude de cinq jours portant sur l'irritation gastro-intestinale chez des porcs miniatures, en vue de comparer les comprimés K-DUR à 20 mmol (mEq) avec des comprimés de KCl entéro-solubles (Enseals), Slow-K, un placebo ainsi qu'un groupe témoin non traité. K-DUR a fait preuve d'un peu plus de pouvoir de causer des lésions que le placebo et d'un moindre pouvoir d'en causer que la préparation entéro-soluble ou celle en matrice de cire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kassirer JP, Harrington JT: Diuretics and potassium metabolism: A reassessment of the need, effectiveness and safety of potassium therapy. *Kidney Internat* 11: 505-515, 1977.
2. Kosman EE: Management of potassium problems during long-term diuretic therapy. *JAMA* 230: 743-748, 1974.
3. Rowles B, Knott RP: Potassium therapy. *Pharmindex* 21: 7-16, 1979.
4. Jellett LB: Potassium therapy: When is it indicated? *Drugs* 16: 88-94, 1978.
5. McMahon FG, Ryan JR, Akdamar K, et al: Upper gastrointestinal lesions after potassium chloride supplements; A controlled clinical trial. *Lancet* ii, 1059-1061, 1982.
6. Bacon C: Death from accidental potassium poisoning in childhood. *Brit Med J* i: 389-390 (letter), 1974.
7. Illingworth RN, Proudfoot AT: Rapid poisoning with slow-release potassium. *Brit Med J* 281 (6238) : 485-6, 1980.