

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KALIPHOS Solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substances actives :

- Phosphate monopotassique 1,36 g / 10ml
- Phosphate dipotassique 1,74 g / 10ml

Composition ionique :

	K ⁺		PO ₄ ³⁻	
	mEq	mmol	mEq	mmol
Par ml	3	3	6	2
Par ampoule	30	30	60	20

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion intraveineuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypophosphatémie sévère (moins de 0,3 mmol/l).

4.2 Posologie et mode d'administration

SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION. NE PEUT ÊTRE INJECTÉE NON DILUÉE.

Elle est réservée uniquement à l'administration par perfusion lente.

La dose et la vitesse d'administration doivent être déterminées en fonction du poids, de l'âge et de l'état clinique du patient.

L'administration intraveineuse de phosphates est recommandée en cas d'hypophosphatémie sévère, c'est-à-dire avec des taux sériques en phosphore élément inférieurs à 1 mg/dL ou 0,32 millimole/L.

Conversion en équivalents :

1 mg d'ion phosphate renferme 0,326 mg de phosphore élément.

1 millimole de phosphate renferme 31 mg de phosphore élément.

1 mg de phosphate = 0,0105 millimoles (mmol) de phosphate.

1 mg de phosphore élément = 0,032 mmol de phosphore élément.

Posologie chez l'adulte :

Dans l'hypophosphatémie sévère, le régime suivant est préconisé chez les patients ayant une kaliémie et une fonction rénale normales :

9 millimoles de phosphore élément (soit environ 300 mg) dans une solution saline semi-normale, en perfusion continue pendant 12 heures, à répéter à intervalle de 12 heures, jusqu'à ce que les taux sériques en phosphore dépassent 1 mg/dl.

Une autre alternative consiste à administrer une dose initiale de 0,08 mmol/Kg de poids corporel (soit 2,5 mg/Kg de poids corporel) en cas d'hypophosphatémie récente et non compliquée. En cas

Résumé des Caractéristiques du Produit

d'hypophosphatémie prolongée et de causes multiples, cette dose sera amenée à 0,16 mmol/Kg de poids corporel (soit 5 mg/Kg de poids corporel). Les doses initiales seront augmentées de 25% à 50% chez les patients symptomatiques et diminuées de 25% à 50% chez les patients hypercalcémiques. Chaque dose sera administrée sur une durée de 6 heures.

En cas d'hypokaliémie grave associée (avec un taux de potassium sérique inférieur à 2 mEq/l), la quantité de potassium perfusée ne dépassera pas 40 mEq/heure, ni 400 mEq par jour.

Les risques liés à l'administration intraveineuse de phosphates comprennent : hypotension, déshydratation, hypernatrémie, hypocalcémie, calcifications métastatiques, et hyperphosphatémie.

Quelles que soient la dose et la vitesse d'administration choisies, les taux sériques en calcium, potassium et phosphore doivent être contrôlés toutes les 12 à 24 heures ; et, étant donné la fréquence de survenue d'une hypomagnésémie concomitamment à l'hypophosphatémie, une surveillance de routine des taux sériques de magnésium est également conseillée. Si une hypomagnésémie est détectée, elle sera corrigée simultanément.

Posologie chez l'adulte en cas d'insuffisance rénale :

Plus de 90% de phosphate plasmatique sont filtrés par le glomérule, et la plus grande partie est réabsorbée au niveau du tube proximal.

Par conséquent, l'administration de phosphates n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale marquée.

Par ailleurs, une surveillance judicieuse des taux de phosphates et des autres électrolytes doit être exercée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Posologie pédiatrique :

La posologie recommandée en pédiatrie est de 0,15 à 0,33 millimole/Kg/dose de phosphate dilué dans un fluide pour perfusion.

L'administration se fera sur une durée de 6 heures, à une vitesse ne dépassant pas 0,2 millimole/Kg/heure. Cette dose sera répétée si nécessaire, de manière à maintenir des taux sériques en phosphore supérieurs à 2 mg/dl.

La dose totale chez l'enfant ne dépassera pas la dose recommandée pour l'adulte.

La dose d'entretien recommandée chez l'enfant est de 0,5 à 1,5 millimoles/Kg/24 heures.

Posologie pédiatrique en cas d'insuffisance rénale :

Comme chez l'adulte, l'administration de phosphates n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale marquée ; et, une surveillance judicieuse des phosphates et des autres électrolytes doit être exercée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs
- Hyperphosphatémie et hyperkaliémie.
- Hypocalcémie.
- Affections rénales sévères (fonction rénale inférieure à 30% de la normale), en raison du risque d'hyperphosphatémie et d'hyperkaliémie.
- Maladie d'Addison.
- Hypernatrémie.
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Angine de poitrine instable.
- Infections urinaires causées par des micro-organismes "uréolytiques" (c'est-à-dire décomposant l'urée), car les phosphates peuvent favoriser la formation de calculs.
- Urolithiase de phosphate ammoniaco-magnésien (en raison du risque d'exacerbation).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- **NE PAS ADMINISTRER TELLE QUELLE. CETTE SOLUTION EST HYPERTONIQUE ET DOIT ÊTRE DILUÉE AVANT L'ADMINISTRATION** (voir rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration).

- L'administration intraveineuse de phosphates en cas d'hypophosphatémie n'est indiquée que dans des situations graves menaçant le pronostic vital.
- Il y a lieu de contrôler régulièrement l'ionogramme sanguin, surtout chez les sujets âgés ou en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.
- Il y a également lieu de contrôler la vitesse de perfusion, la créatinine sérique et l'urée sanguine (BUN).
- L'apport en potassium doit également être pris en considération. En particulier, l'administration de quantités supérieures à 20 mEq/heure de K⁺ doit se faire sous contrôle électrocardiographique étroit.
- Il est important, en particulier chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale, d'éviter toute surcharge circulatoire.
- L'administration de grandes quantités de phosphates peut provoquer une hypocalcémie.
- Il y a lieu de garder à l'esprit qu'une hypomagnésémie peut également survenir lors du traitement d'une hypophosphatémie par une administration intraveineuse de phosphates.
- La plus grande prudence est recommandée en cas de déshydratation aiguë ou en cas de crampes ; en cas de déshydratation, il convient d'administrer préalablement 1 litre de solution sans potassium.
- Ne pas utiliser si la solution n'est pas limpide.
- Il existe un risque d'irritation, de nécrose au site d'injection ou de thrombophlébite en cas d'administration trop rapide ou prolongée. Afin de réduire le risque de thrombophlébites, il est recommandé de changer de site d'administration toutes les 24 heures.
- KALIPHOS ne contient pas de conservateur antimicrobien et, de ce fait, il y a un risque de voir se développer une contamination microbienne après ouverture de l'ampoule. KALIPHOS et toute seringue contenant ce produit sont destinés à un usage unique et individuel.
- La préparation de la solution pour perfusion se fera de manière aseptique ; et tout reste de produit non utilisé sera immédiatement rejeté. La solution médicamenteuse et le matériel de perfusion seront maintenus dans des conditions aseptiques durant toute la durée de la perfusion.
- A la fin de la perfusion, tout reste de solution non utilisé sera éliminé selon les règles en vigueur, de même que tout le matériel ayant servi à la perfusion.
- La plus grande prudence sera également de mise dans les situations suivantes :
 - ⇒ Administration concomitante de médicaments qui prolongent l'intervalle QT ;
 - ⇒ Infarctus du myocarde aigu ou chirurgie cardiaque récente (càd datant de moins de 3 mois) ;
 - ⇒ Toutes les conditions nécessitant une surveillance particulière de la phosphatémie et de la calcémie, telles que l'hypoparathyroïdisme, une atteinte rénale chronique ou une rhabdomyolyse (en raison du risque d'augmentation supplémentaire de la phosphatémie).
 - ⇒ Toutes les autres conditions nécessitant une surveillance particulière de la calcémie, telles que l'ostéomalacie, la pancréatite aiguë, le rachitisme (car l'administration de phosphates peut diminuer davantage la calcémie).
 - ⇒ Maladies cardiaques, en particulier chez les patients digitalisés (en raison du risque d'exacerbation).
 - ⇒ Toutes les situations nécessitant une surveillance particulière de la kaliémie, telles qu'une insuffisance surrénale, une insuffisance rénale légère à modérée, une déshydratation sévère, une pancréatite, une rhabdomyolyse ou un traumatisme tissulaire étendu (par exemple, à la suite de brûlures sévères), une augmentation des concentrations sériques de potassium peut en effet aboutir à un arrêt cardiaque. En outre, la myotonie congénitale peut également être renforcée par une hyperkaliémie.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

- L'usage simultané d'adrénocorticoïdes ou de corticotrophine (ACTH) peut influencer la concentration plasmatique en potassium.
- Il y a lieu d'éviter l'administration concomitante d'autres médicaments pouvant augmenter la concentration sérique en potassium, tels que les diurétiques d'épargne de potassium.
- Chez les patients digitalisés, l'administration concomitante présente aussi un risque d'hyperkaliémie.
- Il y a également lieu d'éviter la prise concomitante de salicylés dont l'excrétion urinaire peut être réduite par l'acidification des urines, avec comme conséquence une augmentation de leurs taux sériques.
- Des interactions sont également possibles avec les médicaments suivants : anabolisants, androgènes, œstrogènes, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, anti-inflammatoires non stéroïdiens (risque d'hyperkaliémie surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale), cyclosporine, héparine (en cas

d'usage chronique), médicaments contenant du potassium (risque d'hyperkaliémie surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale) ou du calcium, sels de substitution, médicaments contenant des phosphates (risque d'hyperphosphatémie surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale).

Interaction avec certains examens cliniques :

La saturation des sites de fixation osseuse par les ions phosphate peut causer une diminution de l'absorption osseuse d'agents de contraste au Tc^{99m} utilisés en imagerie osseuse.

4.6 Grossesse et allaitement

L'utilisation d'une solution de phosphate de potassium en période de grossesse ou d'allaitement ne se fera qu'en cas d'absolue nécessité, et est laissée à l'appréciation du médecin.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pas de données disponibles.

4.8 Effets indésirables

A. EFFETS CARDIO-VASCULAIRES :

Une hypotension sévère peut survenir à la suite d'une administration parentérale de phosphates et une thrombophlébite peut survenir au site d'injection.

Dans de rares cas, un infarctus du myocarde aigu a été rapporté à la suite d'une administration parentérale de sels de phosphates.

B. EFFETS ENDOCRINIENS/MÉTABOLIQUES :

L'effet toxique le plus fréquemment rencontré lors d'une administration de phosphates est l'hypocalcémie, avec un risque de tétanie hypocalcémique. Cette hypocalcémie peut survenir quelle que soit la voie d'administration, mais elle est plus fréquente à la suite d'une administration intraveineuse.

Une hypocalcémie symptomatique peut être aggravée en cas d'administration de phosphates à des patients souffrant d'une hypomagnésémie.

Une hypomagnésémie peut également survenir lors d'une administration intraveineuse de phosphates à des patients hypophosphatémiques sévères. Elle se manifeste par des convulsions, crampes musculaires, engourdissement, picotements, douleurs ou faiblesse au niveau des mains ou des pieds, troubles de la respiration, trémor. Une surveillance des taux sériques de magnésium est donc indiquée lors d'un traitement par des phosphates. Si une hypomagnésémie est détectée, elle sera corrigée simultanément.

Une calcification extra-squelettique peut aussi être observée lors d'un traitement par des phosphates, en particulier en cas d'administration intraveineuse.

Une hyperphosphatémie peut également apparaître lors d'une administration de phosphates, principalement par voie intraveineuse, mais elle est rare, sauf en cas d'insuffisance rénale. Lors du traitement d'une hypophosphatémie sévère, l'administration parentérale de phosphates sera interrompue et éventuellement remplacée par une administration orale dès que les taux sériques en phosphore élément dépasseront 0,65 millimoles/L (soit 2,0 mg/dL).

Une hyperkaliémie peut également survenir. Elle se manifeste par de la confusion, de la fatigue, un pouls lent ou irrégulier, un engourdissement ou des picotements au niveau des lèvres, des mains et des pieds, une anxiété inexplicée, de la faiblesse et de la lourdeur au niveau des jambes, ainsi que des troubles de la respiration et des altérations de la fonction cardiaque pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque (pour le traitement de l'hyperkaliémie : Voir la rubrique SURDOSAGE).

C. EFFETS RÉNAUX/URO-GENITAUX :

Une insuffisance rénale aiguë a été rapportée suite à une administration intraveineuse de phosphates chez un patient atteint d'un hyperparathyroïdisme primaire.

4.9 Surdosage

Une administration IV trop rapide et/ou de quantités trop importantes peut provoquer une hyperkaliémie (avec des troubles électrocardiographiques se traduisant par des ondes T amples et pointues, un aplatissement de l'onde P, un allongement de l'espace PR, puis un élargissement des complexes QRS précédant habituellement l'arrêt cardiaque), une hypocalcémie, une tétanie hypocalcémique, une hyperphosphatémie, de l'oligurie, une hypotension, une tachycardie, de la fièvre, un œdème, une insuffisance rénale aiguë et un coma.

En cas de surdosage, il y a lieu d'arrêter immédiatement l'administration.

Traitement de l'hyperkaliémie

- Interruption immédiate de l'administration du phosphate de potassium.
- Administration d'une solution de glucose à 10 à 25 % par perfusion IV, à raison de 300 à 500 ml par heure.
- Administration d'insuline ordinaire, de préférence en injection séparée, à raison de 10 UI par 20 g de glucose.
- En cas d'acidose : administration IV d'une solution de bicarbonate de sodium.
- Hémodialyse ou dialyse péritonéale : en particulier chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale.
- Lorsque la kaliémie est supérieure à 6,5 mEq/l, il est recommandé d'administrer 40 à 160 mEq de bicarbonate de sodium en IV sur une durée de 5 minutes, et de répéter l'administration après 10 à 15 minutes si des anomalies électrocardiographiques persistent.
- En cas de toxicité cardiaque sévère chez des patients non digitalisés, administration de 0,5 à 1g de gluconate de calcium par voie IV LENTE ou d'un autre sel de calcium (5 à 10 ml d'une solution à 10%) en 2 minutes, sous contrôle électrocardiographique continu. Si l'ECG reste anormal, de nouvelles doses de calcium seront administrées toutes les 1 à 2 minutes.
- L'administration de chlorure de sodium a été recommandée chez les patients ayant une fonction rénale normale, afin d'augmenter l'excrétion urinaire du potassium.
- Lorsque l'hyperkaliémie est accompagnée de déshydratation, l'administration de solutions sans potassium peut s'avérer utile pour diminuer la kaliémie.

Traitement spécifique de l'hyperphosphatémie :

- Correction des taux sériques en électrolytes et plus particulièrement du calcium.
- En cas d'hyperphosphatémie réfractaire aux traitements classiques : HÉMODIALYSE.

Chez les patients dialysés, le risque relatif de mortalité est particulièrement augmenté lorsque les taux sériques en phosphore élément dépassent la valeur de 6,6 mg/dL.

Un produit [calcium] x [phosphate] supérieur à 60 à 75 mg²/dL² est associé à un risque accru de calcification métastatique (extra-squelettique).

Chez les patients dialysés, lorsque l'on passe d'un produit [calcium] x [phosphate] de 42 à 52 mg²/dL² à une valeur supérieure à 72 mg²/dL², le risque de mortalité est augmenté de 34%.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Apport de phosphates sous forme de sel de potassium.

Code ATC: B05XA06

Le potassium est le cation intracellulaire principal (environ 150 mEq/l, ce qui correspond à environ 98% du potassium corporel total) ; seules de faibles quantités (4 à 5 mEq/l) se trouvent dans le liquide extracellulaire ou LEC. La majeure partie de potassium se trouve dans le muscle squelettique.

À l'inverse du potassium, le sodium est le principal cation du LEC, alors que sa teneur est relativement basse dans le liquide intracellulaire ou LIC.

Ces différences de concentration de potassium et de sodium de part et d'autre de la membrane cellulaire régulent l'excitabilité des cellules, la conduction de l'influx nerveux (dans les tissus cardiaques, cérébraux et dans les muscles du squelette) ainsi que la balance et le volume hydriques corporels (maintien de l'équilibre acide-base et de l'isotonicité).

D'autre part, le potassium joue un rôle essentiel dans les réactions enzymatiques ainsi que dans toute une série de processus physiologiques incluant la sécrétion gastrique, la fonction rénale, la synthèse tissulaire et le métabolisme des glucides.

Le potassium intracellulaire ne pouvant être mesuré en clinique, c'est le potassium extracellulaire qui sert de guide pour mesurer le potassium corporel total. Les taux de potassium sérique permettent d'ailleurs d'avoir déjà une estimation grossière des réserves en potassium.

En général, l'hypokaliémie correspond à des taux de potassium inférieurs à 3.5 mEq/l dans le liquide extracellulaire (sérum sanguin) et elle est accompagnée d'une alcalose métabolique. Les manifestations cliniques observées en cas d'hypokaliémie peuvent comprendre : des troubles au niveau des tubules rénaux, des variations neuromusculaires, une faiblesse musculaire, de la fatigue, une excitabilité myocardique ou d'autres anomalies cardiaques (incluant des troubles de la conduction), ainsi que des anomalies métaboliques parmi lesquelles une paralysie aréflexique du squelette, des intestins et du cœur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le potassium est excrété principalement par voie urinaire. Sa sécrétion tubulaire est influencée par l'équilibre acide-base et les hormones corticostéroïdiennes. Chez l'individu sain qui suit un régime sans potassium, l'excrétion rénale quotidienne est habituellement de 40 à 50 mEq de potassium. En cas de chirurgie et/ou de dommage tissulaire, on observe une augmentation de l'excrétion urinaire de potassium (de l'ordre de 80 à 90 mEq de potassium par jour si la fonction rénale du patient est normale) et ce, même en l'absence de toute prise de potassium; cette augmentation de l'excrétion urinaire de potassium peut persister pendant plusieurs jours. En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion urinaire du potassium est diminuée, avec un risque d'hyperkaliémie.

Le phosphate dans le corps humain se trouve majoritairement au niveau du squelette sous forme de phosphate de calcium. Le corps d'un homme adulte renferme en effet environ 450 g de phosphore, dont les 3/4 se trouvent dans les os. Le reste se trouve au niveau des tissus mous. Dans les liquides corporels, 80 % des phosphates se retrouvent sous forme d'ions HPO_4^{2-} et 20 % sous forme d'ions H_2PO_4^- . En dehors de son rôle primordial dans la structure osseuse, le phosphate joue également un rôle important dans plusieurs processus physiologiques. Il est notamment impliqué dans le stockage et le transfert énergétique, et dans l'utilisation des vitamines du complexe B ; par ailleurs, il exerce un effet tampon sur l'équilibre acido-basique et influence l'excrétion rénale des ions hydrogènes.

La concentration sérique en phosphate est inversement proportionnelle à celle du calcium, et ce rapport est régulé par la parathormone. Cette hormone agit en diminuant la réabsorption des phosphates au niveau rénal, avec comme conséquence une diminution de sa concentration plasmatique. Cette même hormone entraîne par contre une augmentation de la concentration plasmatique en calcium par les trois mécanismes suivants : Augmentation de la résorption osseuse, augmentation de la réabsorption intestinale et augmentation de la réabsorption rénale.

Ainsi, lorsque la concentration plasmatique en phosphate est élevée, celle du calcium est basse, et inversement.

Par ailleurs, la vitamine D3 et ses métabolites agissent sur la concentration plasmatique en phosphates, en stimulant la résorption au niveau intestinal.

La concentration sérique habituelle en phosphate, exprimée en phosphate inorganique, est de 0,10 à 0,15 mmol par 100 ml chez l'adulte, et de 0,13 à 0,20 mmol par 100 ml chez l'enfant.

Une hypophosphatémie peut avoir de multiples causes telles que hyperparathyroïdie primaire, hyperthyroïdie, déficience en vitamine D, hypophosphatémie familiale, alcoolisme, diabète non contrôlé, insuffisance hépatique, troubles tubulaires rénaux entraînant une perte excessive en phosphates, alcalose respiratoire, gastrectomie, septicémie, prise de certains médicaments (tels que diurétiques thiazidiques, glucose en IV, usage chronique d'antiacides à base d'aluminium ou de magnésium).

Les symptômes d'une hypophosphatémie apparaissent plus fréquemment lorsque le taux plasmatique descend en dessous de 0,3 mmol/l ; ils consistent en des dysfonctionnements neuromusculaires incluant faiblesse musculaire, paresthésie et convulsions, en une cardiomyopathie, en une déficience respiratoire, et en des anomalies hématologiques. Une hypophosphatémie prolongée peut provoquer du rachitisme ou de l'ostéomalacie.

Pharmacocinétique : L'excrétion du phosphate se fait principalement par voie urinaire. Environ 90% du phosphate plasmatique sont filtrés par les reins et la majeure partie est réabsorbée activement au niveau des tubules proximaux. Cette réabsorption tubulaire des phosphates est diminuée par la parathormone qui en augmente ainsi l'excrétion rénale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Pas de donnée disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Avant tout mélange, il y a lieu de s'assurer de la compatibilité des médicaments à mélanger, en vérifiant l'apparition éventuelle d'un précipité et/ou d'un changement de coloration.

Il y a également lieu de se référer à la notice accompagnant les médicaments à ajouter.

Les solutions de phosphates sont notamment incompatibles avec :

- certains sels de calcium ou de magnésium (précipitation de phosphate de calcium ou de phosphate de magnésium) ;
- certains fluides pour administration intraveineuse ;
- certaines préparations pour nutrition parentérale totale ;
- des substances telles que les sels d'alcaloïdes (en particulier de strychnine), l'hydrate de chloral, la phénazone, la ciprofloxacine, le mésylate de déféroxamine, ou la dobutamine.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre type I de 10 ml, conditionnées en boîtes de 10 ampoules et de 100 ampoules (à usage hospitalier).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRES STEROP, Avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE100177

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/03/1976

Date de renouvellement de l'autorisation :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2009

Délivrance : Sur prescription médicale.

