

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kacital 1080 mg, comprimés à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 1080 mg de citrate de potassium (10 milliéquivalents [mEq]), équivalant à 390 mg de potassium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée

Comprimés de couleur crème à jaune, ovales, biconvexes, non pelliculés (longueur : 18,50 mm).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kacital est un agent alcalinisant indiqué chez les adultes pour :

- le traitement des patients présentant des pierres aux reins et une hypocitraturie, ou des pierres d'oxalate de calcium récurrentes.
- le traitement et la prévention de la lithiase urique récurrente, avec ou sans lithiase de calcium et lithiase de cystine.
- le traitement de l'acidose tubulaire rénale avec néphrolithiase calcique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les patients présentant une hypocitraturie sévère (citrate urinaire < 150 mg/jour), le traitement doit être instauré à la dose de 6 480 mg (60 mEq) par jour (6 comprimés) répartis en 3 prises par jour.

Chez les patients présentant une hypocitraturie légère (citrate urinaire > 150 mg/jour), le traitement doit être instauré à la dose de 3 240 mg (30 mEq) par jour (3 comprimés) répartis en 3 prises par jour.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée pour autant qu'elle ne dépasse pas 10 800 mg (100 mEq)/jour.

Insuffisance rénale

Kacital est contre-indiqué chez les personnes dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) est ≤ 44 ml/min/1,73 m² (voir rubrique 4.3). Pour les personnes dont le DFG se situe entre 45 et 59 ml/min/1,73 m² et qui ont une concentration plasmatique de potassium dans la fourchette normale, une surveillance régulière des paramètres de la fonction rénale et des taux de potassium est recommandée (voir rubrique 4.4).

Kacital est contre-indiqué chez les patients dont les taux plasmatiques de potassium sont élevés (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Il est recommandé de se référer aux mesures des taux du citrate et du pH urinaires sur 24 heures pour déterminer la pertinence de la posologie initiale et évaluer l'efficacité de toute modification apportée à la posologie. Dans le cas où une valeur du pH serait plus élevée ou plus basse que la plage cible de 6,0 à 7,0, la dose quotidienne devra être ajustée en fonction des besoins du patient. Cet ajustement doit être effectué de préférence pour la dose du soir.

Insuffisance hépatique

Le citrate de potassium doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kacital chez les enfants n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour les patients âgés.

Mode d'administration

Kacital est administré par voie orale.

Les comprimés doivent être pris pendant un repas ou dans les 30 minutes qui suivent un repas afin d'éviter les réactions gastro-intestinales.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide. Ils ne doivent pas être pris avec de l'alcool ni écrasés, mâchés ou dissous, car cela peut entraîner une libération trop précoce du médicament (voir également rubrique 4.5).

Les comprimés doivent être pris dans le cadre d'un régime sans aliments à teneur élevée en sodium et sans sel de table. Les patients qui prennent des comprimés de Kacital doivent augmenter leurs apports liquidiens.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale ($DFG \leq 44$ ml/min/1,73 m²)
- Infections actives ou persistantes des voies urinaires
- Obstruction significative ou complète des voies urinaires
- Hyperkaliémie
- Lésions myocardiques sévères
- Diabète sucré non contrôlé
- Insuffisance surrénalienne
- Alcalose métabolique ou respiratoire
- Ulcère peptique actif
- Ralentissement de la vidange gastrique
- Obstruction intestinale

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie et toxicité cardiaque

Chez les patients qui présentent une altération des mécanismes d'excrétion du potassium, l'administration de Kacital peut entraîner une hyperkaliémie et un arrêt cardiaque. Une hyperkaliémie potentiellement fatale peut survenir rapidement et être asymptomatique.

Le risque d'hyperkaliémie est accru lorsque Kacital est administré conjointement à d'autres médicaments, voir rubrique 4.5.

Les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire (p. ex. arrêt cardiaque, arythmies cardiaques) peuvent être plus sensibles aux effets cardiaques qui menacent le pronostic vital et qui sont associés à une hyper/hypokaliémie. Le citrate de potassium doit par conséquent être utilisé avec prudence.

Les électrolytes sériques (sodium, potassium, chlorure et dioxyde de carbone), la créatinine sérique et la numération sanguine complète doivent être surveillés tous les trois mois.

Insuffisance hépatique sévère

Il existe un risque d'hyperkaliémie et de toxicité au citrate dans le cas d'une insuffisance hépatique sévère bien que l'impact du citrate de potassium oral chez ces patients n'ait pas été étudié (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Pour les personnes dont le DFG se situe entre 45 et 59 ml/min/1,73 m² et qui ont une concentration plasmatique de potassium dans la fourchette normale, une surveillance régulière des paramètres de la fonction rénale et des taux de potassium est recommandée lors de la dose initiale, après l'augmentation d'une nouvelle dose ou en cas de diminution du DFG. Par la suite, la surveillance se fera en fonction des critères du médecin, tous les trois mois.

Excipients

Ce médicament contient 390 mg de potassium par comprimé. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

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

Utilisations concomitantes devant être évitées

Amphétamines	Les agents alcalinisants peuvent diminuer l'excrétion des amphétamines. Prise en charge : Envisager des alternatives à l'utilisation des amphétamines et des agents alcalinisants en association. Si ces agents doivent être utilisés ensemble, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout effet excessif des amphétamines. Une modification du traitement doit être envisagée.
Agents anticholinergiques	Ils peuvent potentialiser l'effet ulcérogène du citrate de potassium.
Diurétiques d'épargne potassique (amiloride, éplérénone, spironolactone, triamtère)	Les sels potassiques peuvent augmenter l'effet hyperkaliémique des diurétiques d'épargne potassique. Prise en charge : L'association ne doit être utilisée que dans le cas d'une hypokaliémie sévère et uniquement si le potassium sérique peut être étroitement surveillé. Une modification du traitement doit être envisagée.

Utilisation concomitantes nécessitant une surveillance

Inhibiteurs de l'ECA	Ils peuvent augmenter l'effet hyperkaliémique des diurétiques d'épargne potassique.
Aliskiren	Les sels potassiques peuvent augmenter l'effet hyperkaliémique de l'aliskiren.
Agonistes alpha/bêta (d'action indirecte)	Les agents alcalinisants peuvent augmenter la concentration sérique des agonistes alpha/bêta (d'action indirecte).
Hydroxyde d'aluminium	Les dérivés de l'acide citrique peuvent augmenter l'absorption de l'hydroxyde d'aluminium.
Amantadine	Les agents alcalinisants peuvent augmenter la concentration sérique de l'amantadine.

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Les sels potassiques peuvent augmenter l'effet hyperkaliémique des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
Antibiotiques (amoxicilline, sulfaméthoxazole + triméthoprim, ou ciprofloxacine)	Les agents alcalinisants peuvent provoquer une cristallurie dans le système rénal due à l'alcalinisation de l'urine.
Bêta-bloquants	Ils peuvent augmenter l'effet hyperkaliémique des diurétiques d'épargne potassique.
Digoxine	Elle peut augmenter l'effet hyperkaliémique des diurétiques d'épargne potassique.
Produits à base de drospirénone	Ils peuvent augmenter l'effet hyperkaliémique des sels potassiques.
Finirénone	Les sels potassiques peuvent augmenter l'effet hyperkaliémique de la finirénone.
Héparines (non fractionnées et de bas poids moléculaire)	Elles peuvent augmenter l'effet hyperkaliémique des diurétiques d'épargne potassique.
Mécamylamine	Les agents alcalinisants peuvent augmenter la concentration sérique de la mécamylamine.
Mémantine	Les agents alcalinisants peuvent augmenter la concentration sérique de la mémantine.
Nicorandil	Il peut augmenter l'effet hyperkaliémique des sels potassiques.
Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (p. ex. indométhacine)	Ils peuvent augmenter l'effet hyperkaliémique des sels potassiques.
Quinine	Les agents alcalinisant peuvent augmenter la concentration sérique de la quinine.

Interaction avec l'alcool

Lorsque Kacital est mélangé à de l'alcool, le taux de dissolution peut être augmenté. Cette augmentation peut induire une perte de l'effet de libération modifiée (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Kacital chez la femme enceinte. Les études de reproduction chez l'animal menées avec le citrate de potassium ou l'acide citrique n'indiquent pas d'effet néfaste direct ou indirect quant à la toxicité sur la reproduction.

Kacital ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels.

Une hyperkaliémie et une hypokaliémie peuvent induire une altération de la fonction cardiaque chez la mère et chez le fœtus. Les taux d'électrolytes de la mère doivent donc être contrôlés régulièrement.

Allaitement

Le potassium est excrété dans le lait maternel. Toutefois, tant que les taux d'électrolytes de la mère se maintiennent dans des limites physiologiques, aucun effet n'est attendu sur le nouveau-né/nourrisson allaité et Kacital peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

On ignore si le citrate de potassium affecte la fertilité chez l'homme. Des études menées chez l'animal avec l'acide citrique n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité.

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

Kacital n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Chez les patients traités par citrate de potassium, les effets indésirables suivants ont été rapportés selon les incidences indiquées. Les risques principaux reposent sur une ingestion de potassium et le risque de l'induction d'une hyperkaliémie. Une hyperkaliémie sévère peut entraîner une faiblesse/paralysie musculaire et des anomalies de la conduction cardiaque (p. ex. bloc cardiaque, arythmies ventriculaires, asystolie).

Les autres effets indésirables documentés se rapportent à la formulation et aux produits à base de potassium qui provoquent des troubles gastro-intestinaux, notamment des nausées, des vomissements, une diarrhée, des douleurs abdominales, un inconfort et qui peut potentiellement induire une ulcération, des saignements, une perforation et/ou une obstruction au niveau du tractus gastro-intestinal.

Les effets indésirables sont classés par classe d'organe et de fréquence selon MedDRA. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système de classe d'organe/Fréquence	Terme préféré selon MedDRA
Affections gastro-intestinales <i>Très fréquent</i>	Douleurs abdominales, nausées légères
<i>Fréquent</i>	Douleurs abdominales hautes, diarrhée, dyspepsie, douleurs gastro-intestinales, dysphagie, œsophagite, vomissements
<i>Fréquence indéterminée</i>	Lésions au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, saignements gastro-intestinaux ou obstruction gastro-intestinale
Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>Fréquence indéterminée</i>	Hyperkaliémie
Peau <i>Fréquent</i>	Éruption cutanée

Chez les patients ayant un transit rapide, la matrice en cire du comprimé peut être visible dans les selles.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

site internet: www.notifierunefetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Un effet laxatif a été rapporté après l'ingestion d'un nombre excessif de doses orales de sels alcalinisants pris individuellement.

La prise massive de potassium peut provoquer une hyperkaliémie entraînant des nausées, des vomissements et une diarrhée et, dans les cas graves, une paresthésie, une faiblesse musculaire, une confusion mentale, des anomalies électrocardiographiques (ondes T amples et symétriques), une arythmie, un bloc auriculo-ventriculaire et une insuffisance cardiaque.

Une hyperkaliémie est particulièrement préoccupante chez des patients ayant une insuffisance rénale sous-jacente.

En cas d'hyperkaliémie sévère, les patients devront être placés sous surveillance (principalement en surveillant les taux plasmatiques de potassium et par ECG) et la thérapie symptomatique et de soutien appropriée devra être instaurée dans une unité de soins spécialisée où les traitements d'urgence seront mis en place pour éliminer rapidement le potassium, comme une résine d'échange ionique, l'association d'insuline-dextrose ou de β_2 mimétiques (salbutamol) ou une hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : compléments minéraux, potassium
Code ATC : A12BA02

L'administration du médicament augmente le pH urinaire et le citrate urinaire. Au cours d'une administration à long terme, les quantités de potassium excrétées quotidiennement correspondent largement à la dose administrée chaque jour et une accumulation de potassium est improbable dans le cas où les fonctions rénale et hépatique sont intactes. Chez certains patients, une diminution passagère du calcium urinaire est possible.

Suite à l'effet alcalinisant du Kacital, on observe une nette diminution de la tendance à la cristallisation de l'oxalate de calcium et de l'acide urique, ce qui entraîne à son tour une diminution de la tendance à la formation de lithiase rénale à partir de ces sels. Ces conclusions s'appuient, entre autres, sur les études suivantes. Dans une étude à long terme (1 à 4,33 ans) menée chez 89 patients, le citrate de potassium (généralement 20 mEq trois fois par jour) a provoqué une augmentation soutenue du pH et du potassium urinaires et permis de revenir à des taux normaux de citrate urinaire (pH $5,65 \pm 0,40$ à $6,43 \pm 0,42$) après 4 mois tout en conservant ce même taux pendant une durée allant jusqu'à 24 mois. Le traitement a induit une amélioration clinique puisque la formation de pierres a diminué chez 97,8 % des patients, la rémission a été atteinte chez 79,8 % et la nécessité de recourir à un traitement chirurgical pour de nouvelles pierres a été éliminée.

Chez 18 patients qui ont reçu le citrate de potassium pendant 3 ans, la formation de pierres a été significativement réduite après le traitement, passant de $1,2 \pm 0,6$ à $0,1 \pm 0,2$ par patient année ($p < 0,0001$) ; chez 13 patients (72 %) la maladie était en rémission et tous les patients ont chacun présenté une réduction de la formation de pierres. En revanche, les 20 patients qui ont pris le placebo pendant 3 ans n'ont pas présenté de différence significative dans le taux de formation de pierres ($1,1 \pm 0,4$ à $1,1 \pm 0,3$ par patient année) et seuls 4 patients (20 %) étaient en rémission.

Par ailleurs, l'augmentation de citrate dans l'urine a favorisé son association aux sels de calcium, ce qui a diminué l'activité des ions calciques et donc la saturation en oxalate de calcium. Ces conclusions s'appuient, entre autres, sur les études suivantes. Pendant le traitement par citrate de potassium chez 5 patients, le calcium urinaire a significativement baissé en passant de 154 mg/jour à 99 mg/jour et la

saturation urinaire en oxalate de calcium a diminué. L'augmentation du pH urinaire réduit l'activité des ions calciques pour pouvoir s'associer plus facilement aux anions dissociés et contribue à l'augmentation de l'ionisation de l'acide urique.

Dans une autre étude, le pH urinaire bas ($5,30 \pm 0,31$) a augmenté pour atteindre un taux normal ($6,19 \pm 6,46$) pendant un traitement à long terme (2,78 ans) chez 18 patients (six présentant des pierres formées d'acide urinaire uniquement et 12 ayant des pierres formées d'acide urique et de calcium).

Dans l'urine, la teneur en acide urique non dissocié a diminué pour passer de 204 à une fourchette normale (64 - 108 mg/jour) après traitement. Le citrate urinaire a augmenté de 503 mg/jour à une fourchette de 852 - 998 mg/jour. La saturation urinaire en oxalate de calcium et la formation de pierres ont nettement diminué. Une rémission a été constatée chez 94,4 % des patients.

Kacital n'altère pas la saturation urinaire en phosphate de calcium, car l'effet de l'augmentation du complexe de citrate de calcium est contrecarrée par l'augmentation de la dissociation pH-dépendante du phosphate. Les pierres de phosphate de calcium sont plus stables dans l'urine alcaline.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Kacital est pratiquement totalement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal haut dans un délai de 3 heures.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, on observe une augmentation du citrate urinaire au cours de la première heure suivant l'administration de Kacital à une dose de 20 mEq et cet effet dure 12 heures environ. Avec des doses multiples, l'augmentation de l'excrétion du citrate atteint un pic au troisième jour. Kacital évite la normalement grande fluctuation circadienne dans le citrate urinaire, ce qui maintient alors le citrate urinaire à un niveau plus élevé, plus constant tout au long de la journée.

Lorsque le traitement est arrêté, le citrate urinaire commence à revenir à des taux qui étaient observés avant le traitement.

L'augmentation de l'excrétion de citrate est directement dépendante de la dose de Kacital. Après un traitement à long terme, l'administration de 60 mEq/jour augmente le citrate et le pH urinaires d'environ 400 mg/jour et 0,7 unité, respectivement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cire de carnauba (E 903)
Stéarate de magnésium (E470b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le médicament est conditionné dans un flacon en polyéthylène (HDPE) muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants avec un insert en aluminium PE / PP / Al. Le flacon est muni d'une étiquette et conditionné dans une boîte en carton unitaire.

Conditionnement : 100 comprimés à libération modifiée.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Vital Pharma Nordic A.p.S.
Frederiksgade 11, st. th.
DK-1265 Copenhagen C
Danemark

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE662768

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20/06/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. Date d'approbation du RCP : 06/2024