

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

UROKIT-K 10 1080 mg Tableta de liberación Prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Tableta de liberación Prolongada contiene:

Citrato de Potasio.....1080mg

(Equivalente a 10 mEq de Ión Potasio)

Excipientes.....C.S.p

3. DATOS CLÍNICOS

3.1. Indicaciones terapéuticas

- **Acidosis Tubular Renal (ATR) con cálculos de calcio.**

El citrato de potasio está indicado para el tratamiento de la acidosis tubular renal. [consulte Estudios clínicos].

- **Nefrolitiasis Hipocitraúrica de Oxalato de Calcio de cualquier etiología:**

- El citrato de potasio está indicado para el tratamiento de hipocitrátúrico. nefrolitiasis por oxalato de calcio [consulte Estudios clínicos].

- **Litiasis de ácido úrico con o sin cálculos de calcio:**

- El citrato de potasio está indicado para el tratamiento de la litiasis por ácido úrico con o sin cálculos de calcio [consulte Estudios clínicos].

3.2. Posología y forma de administración

3.2.1. Instrucciones de dosificación

El tratamiento con citrato de potasio de liberación prolongada debe añadirse a un régimen que limita el consumo de sal (evitar alimentos con alto contenido de sal ligera y sal de mesa) e ingerir una alta cantidad de líquidos (el volumen de orina deberá estar en al menos dos litros al día). El objetivo del tratamiento con Urokit-K es proporcionar Urokit-K en dosis suficientes para restaurar el valor normal de citrato urinario (mayor que 320mg/día y lo más cercano a la media normal de 640mg/día como sea posible), y aumentar el pH de la orina a un nivel de 6,0 ó 7,0.

Monitorear los electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro y dióxido de carbono) la creatinina sérica y hemogramas completos cada cuatro meses y más frecuentemente en pacientes con enfermedad cardíaca, enfermedad renal o acidosis. Realizar periódicamente un electrocardiograma. El tratamiento debe interrumpirse si existe hipercalemia, un aumento significativo de la creatinina sérica o un descenso significativo de hematocrito o hemoglobina en sangre.

3.2.2. Hipocitraturia severa

En pacientes con hipocitraturia severa (citrato urinario < 150mg/día), el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 60 mEq/día (30mEq dos veces al día ó 20 mEq tres veces al día con las comidas o en los 30 minutos después de las comidas o merienda antes de acostarse). Medir por 24 horas el citrato urinario y pH urinario para determinar la idoneidad de la dosis inicial y para evaluar la eficacia de cualquier cambio de dosis. Además, el citrato urinario y/o el pH deben medirse cada cuatro meses. La dosis de Urokit-K mayor que 100mEq/día no se ha estudiado y deben ser evitados.

3.2.3. Leve moderada Hipocitraturia

En pacientes con hipocitraturia leve a moderada (citrato urinario > 150mg/día) la terapia debe iniciarse con

30mEq/día (15mEq dos veces al día ó 10mEq tres veces al día con las comidas o en los 30 minutos después de las comidas o merienda antes de acostarse). Medir por 24 horas el citrato urinario y pH urinario para determinar la idoneidad de la dosis inicial y para evaluar la eficacia de cualquier cambio de dosis. Dosis de Urocit-K mayores a 100mEq/día no se han estudiado y deben ser evitados.

3.3. Contraindicaciones

Urocit-K está contraindicado:

- En los pacientes con hiperpotasemia (o que hayan condiciones que predisponen a la hiperpotasemia), como un nuevo aumento en la concentración sérica de potasio puede producir paro cardíaco, Estas condiciones incluyen: insuficiencia renal crónica , diabetes mellitus no controlada, deshidratación aguda, ejercicio físico intenso en individuos incondicionados, insuficiencia suprarrenal, la descomposición extensa del tejido o la administración de un agente ahorrador de potasio (como el triamtereno, espironolactona o amilorida).
- En pacientes en los que existan motivos para la detención o demora en el paso de la tableta a través del tracto gastrointestinal, tales como aquellos que sufren de retraso del vaciamiento gástrico, la compresión del esófago, obstrucción intestinal o construcción, o los que toman medicamentos anticolinérgicos.
- En los pacientes con úlcera péptica, debido a su potencial ulcerogénico.
- En los pacientes con infección activa del tracto urinario (ya sea con los organismos de división de urea o de otro tipo, en asociación con calcio ó cálculos de estruvita). La capacidad de Urocit-K para aumentar el citrato urinario puede ser atenuado por la degradación enzimática bacteriana de citrato. Por otra parte, el aumento de pH urinario resultante de la terapia con Urocit-K podría promover aún más el crecimiento bacteriano.
- En pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular de menor de 0.7ml/Kg/min), debido al peligro de calcificación de tejidos blandos y un mayor riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia.

3.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

3.4.1. La hiperpotasemia

En pacientes con deficiencias en los medicamentos de excreción de potasio, la administración de Urocit-K puede producir hiperpotasemia y paro cardíaco. Potencialmente hiperpotasemia fatal puede desarrollarse rápidamente y ser asintomática. El uso de Urocit-K en insuficiencia renal crónica, o cualquier otra condición que deteriora la excreción de potasio, tales como daños severos de miocardio o insuficiencia cardíaca debe ser evitado. Seguir de cerca para detectar signos de hiperpotasemia con exámenes periódicos de sangre y electrocardiogramas.

3.4.2. Lesiones gastrointestinales

Formas sólidas de dosificación de cloruro de potasio han producido lesiones estenóticas y/o ulcerativas del intestino delgado y muerte. Estas lesiones son causadas por una alta concentración local de iones de potasio en la región de la disolución de las tabletas, que lesiona el intestino. Además, tal vez porque la matriz de cera no está preparada con cubierta entérica y libera parte de su contenido de potasio en el estómago, se han producido informes de hemorragia digestiva alta asociado a estos productos. La frecuencia de las lesiones gastrointestinales con los productos de la matriz de cera de cloruro de potasio se estima en una por cada 100.000 pacientes al año.

La experiencia con Urocit-K es limitada, pero una frecuencia similar de lesiones gastrointestinales debe preverse.

Si hay vómitos, dolor abdominal o hemorragia gastrointestinal Urocit-K debe suspenderse de inmediato y la posibilidad de obstrucción o perforación intestinal deben ser investigadas.

3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

3.5.1. Efectos potenciales de Citrato de Potasio sobre otros fármacos

Diuréticos ahorradores de potasio: La administración concomitante de Urocit-K y un diurético ahorrador de potasio (como el triamtereno, espironolactona o amilorida) deben evitarse ya que la administración simultánea de estos agentes puede producir hiperpotasemia grave.

3.5.2. Efectos potenciales de otros fármacos sobre citrato de potasio

Medicamentos de tránsito gastrointestinal lento: estos agentes (tales como anticolinérgicos) se puede esperar que aumenten la irritación gastrointestinal producida por las sales de potasio.

3.5.3. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), la espironolactona, la eplerenona o el aliskireno, producen retención de potasio al inhibir la producción de aldosterona.

Monitoree de cerca el potasio en pacientes que reciben terapia concomitante con SRAA.

3.5.4. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE pueden producir retención de potasio al reducir la síntesis renal de prostaglandina E y alterar el sistema renina-angiotensina. Vigile de cerca el potasio en pacientes que reciben AINE concomitantemente.

3.6. Uso en poblaciones específicas

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción en animales. Tampoco se sabe si Urocit-K puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad reproductiva. Urocit-K debe administrarse a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Madres lactantes

El contenido normal de iones de potasio en la leche humana es alrededor de 13 mEq/L. No se sabe si Urocit-K debe administrarse a una mujer que está amamantando sólo si es estrictamente necesario.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

3.7. Reacciones adversas

Experiencia posterior a la comercialización:

Algunos pacientes pueden desarrollar pequeñas molestias gastrointestinales durante la terapia con Urocit®-K 10 tales como molestias abdominales, vómitos, diarrea, deposiciones, sueltas o náuseas. Estos síntomas de deben a la irritación del tracto gastrointestinal, y puede ser aliviado mediante la adopción de la dosis con las comidas o meriendas, o por la reducción de la dosis. Los pacientes pueden encontrar las matrices intactas en sus heces.

3.8. Sobredosis

Tratamiento de la sobredosis: La administración de sales de potasio a las personas sin condiciones predisponentes para la hiperpotasemia rara vez causa hiperpotasemia grave en las dosis recomendadas. Es importante reconocer que la hiperpotasemia es generalmente asintomática y puede manifestarse sólo por un aumento de la concentración sérica de potasio y característicos cambios electrocardiográficos (con un pico de onda T, pérdida de onda P, la depresión del segmento S-T y prolongación del intervalo QT). Manifestaciones tardías incluyen parálisis muscular y colapso cardiovascular de paro cardíaco.

Medidas de tratamiento para la hiperpotasemia incluyen lo siguiente:

- Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar arritmias y alteraciones electrolíticas.
- Eliminación de los medicamentos que contienen potasio y de agentes con propiedades ahorradoras de potasio, tales como diuréticos ahorradores de potasio, los ARA II, IECA, AINE, ciertos suplementos nutricionales y muchos otros.
- Eliminación de los alimentos que contienen altos niveles de potasio como las almendras, albaricoques, plátanos, frijoles (lima, pinto blanco), melón, jugo de zanahoria (en conserva), higos, jugo de toronja, la leche, salvado de avena, papa (con cáscara), salmón, espinacas, atún y muchos otros.
- Gluconato de calcio intravenoso si el paciente no tiene ningún riesgo o bajo riesgo de desarrollar toxicidad digital.
- La administración intravenosa de 300-500 ml/h de solución de dextrosa al 10% que contenía 10- 20 unidades de insulina cristalina por 1.000ml.
- La corrección de la acidosis, si está presente, con bicarbonato de sodio intravenoso.
- La hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Resinas de intercambio pueden ser utilizados. Sin embargo, esta medida no es suficiente para el tratamiento agudo de la hiperpotasemia.

La reducción de los niveles de potasio demasiado rápido en pacientes que toman digitalícos puede producir toxicidad digital.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción: Cuando Urocit-K se administra por vía oral, el metabolismo de citrato absorbido produce una carga alcalina. La carga alcalina inducida a su vez aumenta el pH urinario y aumenta el citrato urinario mediante el aumento de aclaramiento de citrato sin medir la alteración de citrato de suero ultrafiltrable. Así la terapia con Urocit-K parece aumentar el citrato urinario principalmente mediante la modificación del manejo renal de citrato, en lugar del aumento de la carga filtrada de citrato. El aumento de la carga filtrada de citrato puede jugar algún papel, sin embargo, en comparaciones pequeñas de citrato oral y bicarbonato oral, el citrato tuvo un mayor efecto sobre el citrato urinario. Además de aumentar el pH urinario y el citrato, Urocit-K incrementa el potasio en la orina en aproximadamente la cantidad contenida en el medicamento. En algunos pacientes, Urocit-K provoca una reducción transitoria de calcio en la orina. Los cambios inducidos por Urocit-K producen orina menos propensa a la cristalización de sales formadoras de piedra (oxalato de calcio, fosfato de calcio y ácido úrico). El aumento de citrato en la orina, por complejación con el calcio, disminuye la actividad de ión calcio y por lo tanto la saturación de oxalato cálcico. El citrato también inhibe la nucleación espontánea de oxalato de calcio y fosfato de calcio. El aumento en el pH urinario también disminuye la actividad del ión de calcio mediante el aumento de la complejación de calcio a los iones disociados. El aumento en el pH urinario también aumenta la ionización del ácido úrico al ión urato más soluble. La terapia con Urocit-K no altera la saturación urinaria de fosfato de calcio, ya que el aumento del efecto de complejación de citrato de calcio se opone por el aumento de pH-dependiente de disociación de fosfato. Cálculos de fosfato de calcio son más estables en orina alcalina.

En el ajuste de la función renal normal, el aumento de citrato urinario tras una dosis única comienza por la primera hora y tiene una duración de 12h. Con dosis múltiples, el aumento en la excreción de citrato alcanza su punto máximo al tercer día y la fluctuación circadiana en el citrato urinario, por lo tanto, manteniendo en un nivel más alto y constante el citrato urinario, a lo largo del día. Cuando el tratamiento se retira, el citrato urinario comienza a descender hacia el nivel de pretratamiento en el primer día.

El aumento de la excreción de citrato es directamente dependiente de la dosificación de Urocit-K después de un tratamiento a largo plazo, Urocit-K a una dosis de 60 mEq/día aumenta el citrato urinario por aproximadamente 400mg/día y aumenta el pH urinario aproximadamente 0,7 unidades.

En los pacientes con severa acidosis tubular renal o síndrome diarreico crónico, donde el citrato urinario puede ser muy bajo (<100 mg/día), Urocit-K puede ser relativamente ineficaz en el aumento de citrato urinario. Una

dosis más alta de Urocit-K por lo tanto, puede ser requerida para producir una respuesta citraúrica satisfactoria. En los pacientes con acidosis tubular renal en los que el pH urinario puede ser alto, Urocit-K produce un aumento relativamente pequeño en el pH urinario.

5. ESTUDIOS CLÍNICOS

Los ensayos fundamentales de Urocit-K no fueron aleatorizados ni controlados con placebo en los que el tratamiento dietético puede haber cambiado al mismo tiempo que el tratamiento farmacológico. Por lo tanto, los resultados que se presentan en las siguientes secciones pueden exagerar la eficacia del producto.

5.1. Acidosis tubular renal (ATR) con cálculos de calcio

Se examinó el efecto de la terapia oral con citrato de potasio en un estudio clínico no aleatorizado, no controlado con placebo de cinco hombres y cuatro mujeres con nefrolitiasis de oxalato de calcio/fosfato de calcio y acidosis tubular renal distal incompleta documentada. El principal criterio de inclusión fue un historial de expulsión de cálculos o extracción quirúrgica de cálculos durante los 3 años anteriores al inicio de la terapia con citrato de potasio. Todos los pacientes comenzaron tratamiento alcalino con 60-80 mEq de citrato de potasio al día en 3 o 4 tomas divididas. A lo largo del tratamiento, se instruyó a los pacientes para que siguieran una dieta restringida en sodio (100 mEq/día) y para que redujeran la ingesta de oxalato (ingesta limitada de frutos secos, fibra oscura, chocolate y té). Se impuso una restricción moderada de calcio (400-800 mg/día) a los pacientes con hiper calciuria.

Las radiografías del tracto urinario, disponibles en todos los pacientes, se revisaron cuidadosamente para determinar la presencia de cálculos preexistentes, la aparición de nuevos cálculos o el cambio en el número de cálculos.

La terapia con citrato de potasio se asoció con la inhibición de la formación de nuevos cálculos en pacientes con acidosis tubular distal. Tres de los nueve pacientes continuaron expulsando cálculos durante la fase de tratamiento. Si bien es probable que estos pacientes expulsaran cálculos preexistentes durante la terapia, la suposición más conservadora es que los cálculos expulsados se formaron recientemente. Con esta suposición, la tasa de remisión de la expulsión de cálculos fue del 67 %. Todos los pacientes tuvieron una tasa de formación de cálculos reducida. Durante los primeros 2 años de tratamiento, la tasa de formación de cálculos durante el tratamiento se redujo de 13 ± 27 a 1 ± 2 por año.

5.2 Nefrolitiasis hipocitraturia de oxalato de calcio de cualquier etiología

Ochenta y nueve pacientes con nefrolitiasis hipocitraturia de calcio o litiasis de ácido úrico con o sin nefrolitiasis cálcica participaron en este estudio clínico no aleatorizado y no controlado con placebo. Cuatro grupos de pacientes fueron tratados con citrato de potasio:

El grupo 1 estuvo conformado por 19 pacientes, 10 con acidosis tubular renal y 9 con síndrome diarreico crónico, el grupo 2 estuvo conformado por 37 pacientes, 5 con cálculos de ácido úrico solo, 6 con litiasis de ácido úrico y cálculos de calcio, 3 con hiper calciuria absor tiva tipo 1, 9 con hiper calciuria absor tiva tipo 2 y 14 con hipocitraturia. El Grupo 3 estaba compuesto por 15 pacientes con antecedentes de recaída en otra terapia y el Grupo 4 estaba compuesto por 18 pacientes, 9 con hiper calciuria por absorción tipo 1 y cálculos de calcio, 1 con hiper calciuria por absorción tipo 2 e hiper calciuria y litiasis cálcica, 2 con nefrolitiasis hiperuricosuria de oxalato de calcio, 4 con litiasis de ácido úrico acompañada de litiasis cálcica y 2 con hipocitraturia e hiperuricemia acompañada de litiasis cálcica. La dosis de citrato de potasio osciló entre 30 y 100 mEq por día y, por lo general, fue de 20 mEq administrados por vía oral 3 veces al día. Los pacientes fueron seguidos en forma ambulatoria cada 4 meses durante el tratamiento y fueron estudiados durante un período de 1 a 4,33 años. Se obtuvo un historial previo al estudio retrospectivo de tres años para el paso o la extracción de cálculos y se corroboró mediante registros médicos. Se permitió la terapia concomitante (con tiazida o alopurinol) si los pacientes tenían hiper calciuria, hiperuricosuria o hiperuricemia. El grupo 2 fue tratado con citrato de potasio solo.

En todos los grupos, el tratamiento que incluía citrato de potasio se asoció con un aumento sostenido en la excreción urinaria de citrato desde valores subnormales a valores normales (400 a 700 mg/día), y un aumento sostenido en el pH urinario de 5,6 a 6,0 a aproximadamente 6,5. La tasa de formación de cálculos se redujo en todos los grupos como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Efecto de Urocit-K en pacientes con nefrolitiasis por oxalato de calcio

Formación de cálculos por año				
Grupo	Base	En tratamiento	Remisión*	Cualquier disminución
I (n=19)	12 ± 30	0.9 ± 1.3	58%	95%
II (n=37)	1.2 ± 2	0.4 ± 1.5	89%	97%
III (n=15)	4.2 ± 7	0.7 ± 2	67%	100%
IV (n=18)	3.4 ± 8	0.5 ± 2	94%	100%
Total (n=89)	4.3 ± 15	0.6 ± 2	80%	98%

*Remisión definida como “el porcentaje de pacientes que permanecen libres de cálculos recién formados durante el tratamiento”.

5.3 Litiasis de ácido úrico con o sin cálculos de calcio

Dieciocho pacientes adultos con litiasis de ácido úrico participaron en un estudio de ensayo clínico a largo plazo, no aleatorizado, no controlado con placebo. Seis pacientes formaron solo cálculos de ácido úrico y los 12 pacientes restantes formaron cálculos mixtos que contenían ácido úrico y sales de calcio o formaron cálculos de ácido úrico (sin sales de calcio) y cálculos de calcio (sin ácido úrico) en ocasiones separadas.

Once de los 18 pacientes recibieron citrato de potasio solo. Seis de los otros 7 pacientes también recibieron alopurinol para la hiperuricemia con artritis gotosa, hiperuricemia sintomática o hiperuricosuria. Un paciente también recibió hidroclorotiazida por hipercalcemia no clasificada. El principal criterio de inclusión fue un historial de expulsión de cálculos o extracción quirúrgica de cálculos durante los 3 años anteriores al inicio de la terapia con citrato de potasio. Todos los pacientes recibieron citrato de potasio a una dosis de 30-80 mEq/día en tres o cuatro dosis divididas y fueron seguidos cada cuatro meses hasta por 5 años.

Durante el tratamiento con citrato de potasio, el pH urinario aumentó significativamente desde un valor bajo de $5,3 \pm 0,3$ hasta dentro de los límites normales (6,2 a 6,5).

El citrato urinario que era bajo antes del tratamiento aumentó al rango normal alto y solo se formó un cálculo en todo el grupo de 18 pacientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes:

Cera de Carnauba NF y Estearato de Magnesio.

6.2. Periodo de validez:

36 meses.

No usar el producto pasada la fecha declarada.

6.3. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Elaborado por: MISSION PHARMACAL COMPANY - USA

Importado por: FARMAKONSUMA S.A.