

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

UROCIT®-K

(Comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP)

Traitement des calculs rénaux chez les patients souffrant
d'hypocitraturie ou de lithiase d'acide urique

Mission Pharmacal Company
10999 IH 10 West, Suite 1000
San Antonio, TX 78230 États-Unis

Date de préparation :

Le 4 août 2010
Version : 1.1

Numéro de contrôle : 132181

NOM DU MÉDICAMENT

UROCIT®-K

Comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Traitement des calculs rénaux chez les patients souffrant d'hypocitraturie ou de lithiase d'acide urique.

MODE D'ACTION

UROCIT®-K (comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP) est une préparation pour usage oral de citrate de potassium enrobée dans une matrice de cire pour assurer une libération lente. L'augmentation du citrate et du pH urinaire est la principale réponse physiologique au traitement par le citrate de potassium, due en grande partie à la charge alcaline, plutôt que de l'apparition du citrate administré dans l'urine.

Le rapport d'excrétion du citrate sur la dose de citrate de potassium varie selon les individus. Sauf pour les patients qui souffrent d'acidose tubulo-rénale grave ou du syndrome diarrhéique chronique (iléite, pontages intestinaux, colites) et chez qui une dose plus importante peut être requise, on peut habituellement contenir le citrate urinaire dans ses limites normales durant le traitement avec **UROCIT®-K** à une dose de 20 mEq trois fois par jour. Chez les patients qui prennent des thiazides, le citrate de potassium ne prévient pas seulement le développement de l'hypokaliémie, mais il augmente aussi l'excrétion du citrate.

Le traitement par le citrate de potassium réduit aussi la saturation urinaire des oxalates calciques due à une augmentation de la complexation de citrate du calcium et une diminution de l'activité ionique du calcium. Il ne réduit en rien la saturation de phosphate de calcium, étant donné que l'effet de l'augmentation de la complexation de citrate du calcium est contrebalancé par l'augmentation de la dissociation du phosphate tributaire du pH.

La propension de cristallisation pour chacun des sels de calcium (oxalate et phosphate) diminue, en raison de l'activité inhibitrice du citrate (ou de ses complexes).

Finalement, la solubilité de l'acide urique augmente à cause de l'augmentation du pH urinaire.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

UROCIT®-K (comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP) est indiqué pour le traitement de l'acidose tubulo-rénale (ATR) avec calculs calciques, de la lithiase rénale calcique avec hypocitraturie de toute étiologie, et de la lithiase d'acide urique avec ou sans calculs rénaux.

CONTRE-INDICATIONS

UROCIT®-K (comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP) est contre-indiqué dans les cas suivants :

1. L'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire de moins de 0,7 ml/kg/min), en raison des dangers de calcification des tissus mous et de l'augmentation du risque de développement de l'hyperkaliémie.
2. Les patients qui souffrent d'une infection des voies urinaires active (avec des organismes de scission de l'urée ou autres, en combinaison avec des calculs calciques ou des calculs de struvites). La capacité d'**UROCIT®-K** à augmenter le citrate urinaire peut être atténuée par la dégradation enzymatique du citrate par les microorganismes. De plus, l'augmentation du pH urinaire qui résulte de la thérapie par **UROCIT®-K** peut faciliter la croissance bactérienne future.
3. Chez les patients qui souffrent d'hyperkaliémie (ou qui sont atteints d'une affection qui les prédispose à l'hyperkaliémie), une augmentation supplémentaire du niveau de potassium sérique peut entraîner un arrêt cardiaque. De telles affections comprennent : l'insuffisance rénale chronique, le diabète sucré incontrôlé, la déshydratation aiguë, l'exercice physique épuisant chez les individus en mauvaise forme physique, l'adynamie épisodique héréditaire, la détérioration importante des tissus (comme en cas de brûlures graves), ou l'administration d'un agent modéré de potassium (comme le trimatere, le spironolactone ou l'amiloride).
4. Les patients chez qui il y a cause d'arrêt ou de délai du passage du comprimé dans le tractus gastro-intestinal, comme ceux souffrant de vidange gastrique retardée, de dysphagie, de compression œsophagienne, d'élargissement de l'oreillette gauche, d'obstruction ou de rétrécissement intestinal, ou ceux qui prennent des médicaments anticholinergiques.
5. Les patients qui souffrent d'ulcères gastroduodénaux en raison de son potentiel ulcérogénique.

Interactions avec les diurétiques d'épargne de potassium

Il faut éviter l'administration concomitante d'**UROCIT®-K** et d'un diurétique d'épargne de potassium (comme le trimatere, le spironolactone ou l'amiloride) étant donné que l'administration simultanée de ces agents peut résulter en une hyperkaliémie grave.

MISE EN GARDE

Hyperkaliémie

Chez les patients dont les mécanismes d'excrétion de potassium sont affaiblis, l'administration d'**UROCIT®-K** (comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP) peut causer l'hyperkaliémie et l'arrêt cardiaque. L'hyperkaliémie potentiellement fatale peut se développer rapidement et être asymptomatique. Il faut éviter l'utilisation d'**UROCIT®-K** chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, ou de toute autre affection qui diminuent l'excrétion de potassium comme les dommages myocardiques graves ou l'insuffisance cardiaque.

Lésions gastro-intestinales

Des formes dosifiées de chlorure de potassium ont causé des lésions ulcéreuses ou sténosées de l'intestin grêle, de même que la mort. Ces lésions sont causées par une forte concentration locale d'ions potassium dans la région des comprimés dissolvant, ce qui entraîne des lésions de l'intestin.

De plus, puisque les préparations de matrice de cire ne sont pas gastrorésistantes et qu'elles libèrent une certaine quantité de potassium dans l'estomac, on a rapporté des cas de saignements gastroduodénaux liés à ces produits.

On évalue la fréquence de lésions gastro-intestinales liées aux produits de chlorure de potassium avec matrice de cire à 1 par 100 000 années-patients. L'expérimentation avec **UROCIT®-K** est limitée, mais on doit s'attendre à une fréquence de lésions gastro-intestinales similaires. S'il y a vomissement grave, douleur abdominale ou saignement gastro-intestinal, il faut immédiatement interrompre le traitement avec **UROCIT®-K** et examiner la possibilité de perforation ou d'obstruction des intestins.

PRÉCAUTIONS

Examens de laboratoire

Des déterminations régulières du potassium sérique sont recommandées. On doit porter une attention particulière à l'équilibre acide-base, aux autres niveaux d'électrolyte sérique, à l'électrocardiogramme, et à l'état clinique du patient, particulièrement en présence d'une maladie cardiaque, d'une maladie rénale ou d'une acidose.

Cardiopathie

On doit utiliser **UROCIT®-K** (comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP) avec précaution dans le cas de maladies associées au blocage cardiaque étant donné que l'augmentation du potassium sérique peut faire augmenter le degré du blocage.

Interactions médicamenteuses

1. Diurétiques d'épargne de potassium – l'administration concomitante d'**UROCIT®-K** (p. ex., spironolactone, trimatereone ou amiloride) et de diurétiques d'épargne de potassium peut causer une grave hyperkaliémie. Elle est par conséquent contre-indiquée (voir contre-indications).
2. **UROCIT®-K** doit être utilisé avec prudence par les patients qui reçoivent des médicaments reconnus pour leurs risques d'hyperkaliémie comme les inhibiteurs ECA (c.-à-d. le captopril, l'énalapril), les agents bêta-bloquants des AINS (c.-à-d. l'indométhacine), l'héparine et la digoxine.
3. Les médicaments qui ralentissent le temps de transit gastro-intestinal (c.-à-d. qu'on peut s'attendre à ce que les médicaments anticholinergiques augmentent l'irritation gastro-intestinale produite par les sels de potassium) (voir les sections CONTRE-INDICATIONS).

Grossesse

Aucune étude de reproduction animale n'a été effectuée sur **UROCIT®-K**. On ignore si **UROCIT®-K** peut être néfaste pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut avoir un effet sur la capacité de reproduction. **UROCIT®-K** ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité. De plus, en raison de l'hypokinésie gastro-intestinale associée à la grossesse, **UROCIT®-K** ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Femmes qui allaitent

La teneur en ions potassium normale dans le lait humain est d'environ 13 mEq/l. On ignore si **UROCIT®-K** a un effet sur cette teneur. On doit user de prudence lorsque l'on administre **UROCIT®-K** à une femme qui allaite.

Emploi chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas encore été établies.

Les médecins devraient faire les recommandations suivantes aux patients :

- Prendre chaque dose sans écraser, mâcher ou sucer le comprimé;
- Respecter la posologie du médicament. Ceci est particulièrement important si le patient prend à la fois des préparations diurétiques et digitaliques;
- Consulter un médecin s'ils ont de la difficulté à avaler les comprimés ou si le comprimé semble rester coincé dans la gorge;
- Consulter un médecin s'ils remarquent des selles poisseuses et noires ou d'autres signes de saignements gastro-intestinaux.

EFFETS INDÉSIRABLES

Certains patients peuvent développer des problèmes gastro-intestinaux mineurs durant leur traitement avec **UROCIT®-K** (comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP), comme un malaise abdominal, des flatulences, des vomissements, de la diarrhée, des selles molles ou la nausée. Ces symptômes sont dus à une irritation du tractus gastro-intestinal, mais peuvent se résorber si on prend la dose avec les repas ou des collations, ou en réduisant le dosage. Les patients peuvent trouver des matrices intactes dans leurs selles.

Un des effets secondaires les plus graves liés aux sels de potassium est l'hyperkaliémie (voir **MISE EN GARDE**). On a aussi rapporté des cas d'obstruction œsophagienne et gastro-intestinale, d'ulcérations saignantes ou de perforation dus aux préparations de matrice de cire de potassium (voir aussi CONTRE-INDICATIONS, **MISE EN GARDE**).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Le surdosage de doses thérapeutiques des sels de potassium solides oraux chez les gens qui ont des mécanismes excréteurs normaux survient rarement. Toutefois, si les mécanismes excréteurs sont affaiblis, une hyperkaliémie potentiellement fatale peut se produire. Des surdosages aigus (accidentels ou intentionnels) de sels de potassium solides oraux ont eu pour résultats une hyperkaliémie grave ou fatale.

Symptômes

La surdose de potassium se caractérise principalement par des troubles cardiovasculaires, neuromusculaires et gastro-intestinaux.

Cardiovasculaire : changements de l'ECG, hypotension et choc, bloc de branche, arythmies ventriculaires, fibrillation ventriculaire menant possiblement à un arrêt cardiaque.

Neuromusculaire : paresthésie, aréflexie, convulsions, paralysie flasque d'un muscle strié pouvant mener à la paralysie respiratoire.

Gastro-intestinal : nausée, vomissements, diarrhée et crampes abdominales.

Il est important de reconnaître que l'hyperkaliémie est habituellement asymptomatique et peut dans certains cas se manifester uniquement par une augmentation de la concentration de potassium sérique et des changements électrocardiographiques caractéristiques qui comprennent une augmentation de l'amplitude et un plafonnement de l'onde T, et un aplatissement ou une absence de l'onde P. Si l'hyperkaliémie s'aggrave, une prolongation de l'intervalle de PR, un élargissement du complexe QRS avec une dépression du segment ST et des arythmies peuvent se développer.

Un élargissement du complexe QRS est l'un des signes les plus inquiétants et confirme le besoin d'un traitement agressif.

Traitement

La concentration de plasma et l'électrocardiogramme doivent être surveillés pour chaque cas de surdosage de potassium, de même que les électrolytes sériques, l'azote uréique du sang (BUN), le glucose et les gaz hémotoxiques artériels.

Les signes électrocardiographiques de l'hyperkaliémie (grande onde T plafonnée, prolongation PR, disparition des ondes en P, élargissement du QRS, blocage cardiaque) sont des indications d'un besoin immédiat de traitement.

En cas de grave hyperkaliémie (le potassium plasmique excède 8 mEq/l ou les anomalies de l'ECG comprennent l'absence d'une onde P, la présence d'un complexe QRS élargi ou des arythmies ventriculaires) :

- Administrez par intraveineuse de 300 à 500 ml/h de solution de dextrose à 10 % contenant de 10 à 20 unités d'insuline par 1 000 ml;
- Corrigez l'acidose, s'il y a lieu, avec du bicarbonate de soude intraveineux (de 44 à 132 mEq par litre de solution de glucose);
- Administrez de 10 à 30 ml de gluconate de calcium 10 % par intraveineuse durant de une à cinq minutes sous la surveillance continue de l'ECG;

Administrez la résine échangeuse de cations par un lavement de rétention élevé. De 30 à 50 g de sulfonate de polystyrène de sodium suspendu dans 100 ml d'une solution de sorbitol aqueuse tiède devraient être retenus dans le côlon sigmoïde pendant quelques heures si possible. Le colon est ensuite irrigué avec une solution ne contenant aucun sodium pour éliminer la résine.

Il est possible d'effectuer des lavements à répétition, ou administrer la résine tous les mois pour maintenir la concentration de potassium physiologique.

On peut également utiliser l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale, particulièrement si le patient souffre d'insuffisance rénale. En cas d'hyperkaliémie modérément grave (potassium plasmique entre 6,5 et 8 mEq/l ou plafonnement des ondes T lors de l'ECG) :

- Administrez par intraveineuse de 300 à 500 ml/h de solution de dextrose à 10 % contenant de 10 à 20 unités d'insuline par 1 000 ml;
- Corrigez l'acidose, s'il y a lieu, avec du bicarbonate de soude intraveineux (de 44 à 132 mEq par litre de solution de glucose);
- Corrigez l'hyponatrémie et l'hypovolémie, s'il y a lieu.

Une fois que l'état cardiaque du patient a été stabilisé, dans un cas d'ingestion aiguë d'**UROCIT®-K**, on doit considérer le lavement de l'estomac. Lorsque le surdosage est le résultat d'une ingestion thérapeutique chronique, il faut interrompre immédiatement le traitement avec **UROCIT®-K**, de même que de proscrire tous les aliments et les médicaments qui contiennent du potassium et les diurétiques d'épargne de potassium.

Dans le traitement de l'hyperkaliémie, il faut se rappeler que pour les patients qui ont été stabilisés par cure digitalique, une diminution trop rapide de la concentration de potassium sérique peut produire une toxicité digitalique.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Le traitement avec **UROCIT®-K** (comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP) doit s'ajouter à un régime qui limite l'ingestion de sel (éviter les nourritures avec un contenu élevé en sel ou le sel de table) et encourage une augmentation de l'admission des fluides (le volume de l'urine doit être d'au moins deux litres par jour). L'objectif du traitement avec **UROCIT®-K** est de fournir **UROCIT®-K** en dose suffisante pour restaurer le citrate urinaire normal (supérieure à 320 mg/jour et aussi près que possible de la dose moyenne normale de 640 mg/jour) et pour augmenter le pH urinaire à un niveau 6 ou 7.

Chez les patients qui souffrent d'hypocitraturie grave (citrate urinaire de moins de 150 mg/jour), il faudrait amorcer la thérapie à un dosage de 60 mEq par jour (20 mEq trois fois par jour ou 15 mEq quatre fois par jour) avec les repas ou dans les 30 minutes qui suivent les repas ou la collation avant le coucher. Chez les patients qui souffrent d'hypocitraturie légère à modérée (>150 mg/jour), **UROCIT®-K** devrait être initié à un dosage de 30 mEq par jour (10 mEq trois fois par jour) avec les repas.

Des mesures aux 24 heures du citrate urinaire ou du pH urinaire devraient être faites pour déterminer la suffisance du dosage initial et pour évaluer l'efficacité de tout changement de posologie. De plus, le citrate ou le pH urinaire devrait être mesuré tous les quatre mois.

Les doses d'**UROCIT®-K** supérieures à 100 mEq/jour n'ont pas été étudiées et ne devraient pas être utilisées. Les électrolytes sériques (sodium, potassium, chlorure et dioxyde de carbone), la créatinine sérique et une numération globulaire complète devraient être évaluées tous les quatre mois. Le traitement doit être interrompu si on découvre l'hyperkaliémie, une hausse significative de la créatinine sérique, ou une chute importante des taux d'hématocrite ou d'hémoglobine.

PRÉSENTATION

UROCIT®-K (comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP) est offert pour l'administration orale sous forme de comprimé (5 et 10 mEq de citrate de potassium/comprimé; les autres ingrédients sont la cire de carnauba et le stéarate de magnésium) en flacons contenant chacun 100 comprimés. Rangez-les dans un endroit frais et sec, biens fermés, à température pièce contrôler de 15°C à 30°C.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

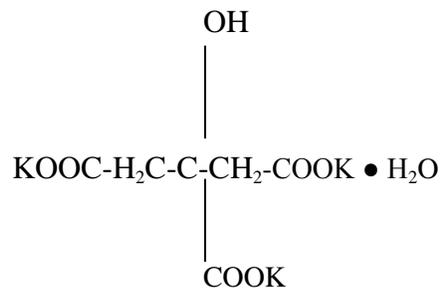
Le consommateur doit tenir compte des recommandations suivantes :

- Prendre chaque dose sans écraser, mâcher ou sucer le comprimé;
- Respecter la posologie du médicament. Ceci est particulièrement important si le patient prend à la fois des préparations diurétiques et digitaliques;
- Consulter un médecin s'il a de la difficulté à avaler les comprimés ou si le comprimé semble rester coincé dans la gorge;
- Consulter un médecin s'il remarque des selles poisseuses et noires ou tout autre signe de saignements gastro-intestinaux.

CHIMIE

Nom chimique : citrate de potassium; acide 1,2,3-propanetricarboxylique, 2-hydroxy-, sel de tripotassium, monohydrate

Formule développée :



Formule moléculaire : $\text{K}_3\text{C}_6\text{O}_7\text{H}_5 \bullet \text{H}_2\text{O}$

Masse moléculaire : 324,41

PHARMACOLOGIE

Lorsqu'**UROCIT®-K** (comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP) est administré oralement, le métabolisme du citrate absorbé produit une charge alcaline. La charge alcaline induite augmente quant à elle le pH urinaire et le citrate urinaire en augmentant la clairance du citrate sans altérer de façon mesurable le citrate du sérum ultrafiltrable. Ainsi, la thérapie au citrate de potassium semble augmenter le citrate urinaire principalement en modifiant la manipulation rénale du citrate, plutôt qu'en augmentant la charge filtrée de citrate.

L'augmentation de la charge filtrée de citrate peut jouer un certain rôle. Toutefois, comme lorsqu'on compare le citrate oral et le bicarbonate oral, le citrate a un plus grand effet sur le citrate urinaire.

En plus d'augmenter le pH urinaire et le citrate, **UROCIT®-K** augmente le potassium urinaire d'environ la quantité contenue dans le médicament. Chez certains patients, le citrate de potassium cause une réduction transitoire du calcium dans les urines.

Les changements induits par le citrate de potassium produisent une urine moins favorable à la cristallisation de sels calculeux (oxalate calcique, phosphate de calcium et acide urique). Une augmentation du citrate dans l'urine, en complexion avec le calcium, diminue l'activité ionique du calcium et par conséquent la saturation des oxalates calciques. Le citrate empêche aussi la nucléation spontanée de l'oxalate de calcium et du phosphate de calcium (brushite).

L'augmentation du pH urinaire diminue aussi l'activité ionique du calcium en augmentant la complexation du calcium vers des anions dissociés. L'augmentation du pH urinaire augmente aussi l'ionisation de l'acide urique vers un ion urate plus soluble.

La thérapie au citrate de potassium ne réduit en rien la saturation urinaire de phosphate de calcium, étant donné que l'effet de l'augmentation de la complexation de citrate du calcium est contrebalancé par l'augmentation de la dissociation du phosphate tributaire du pH. Les calculs de phosphate de calcium sont plus stables dans l'urine alcaline.

Chez un patient dont la fonction rénale est normale, l'augmentation de citrate urinaire qui suit une simple dose commence dès la première heure et dure pendant 12 heures. Avec des doses multiples, l'augmentation de l'excrétion de citrate atteint son maximum au cours de la troisième journée et évite l'habituellement grande fluctuation circadienne dans le citrate urinaire, maintenant ainsi le citrate urinaire à un niveau plus constant et plus élevé tout au long de la journée. Lorsque le traitement est interrompu, le citrate urinaire commence à diminuer vers les niveaux prétraitements de la première journée.

L'augmentation de l'excrétion de citrate dépend directement de la dose de citrate de potassium. À la suite d'un traitement à long terme, le citrate de potassium à un dosage de 60 mEq/jour augmente le citrate urinaire d'environ 400 mg/jour et augmente le pH urinaire d'environ 0,7 unité.

Chez les patients qui souffrent d'une acidose tubulo-rénale grave ou du syndrome diarrhéique chronique et dont le niveau de citrate urinaire peut être très faible (<100 mg/jour), le citrate de potassium peut être relativement inefficace pour ce qui est de l'augmentation du citrate urinaire. Une dose plus élevée de citrate de potassium peut alors être requise pour produire une réponse citraturique satisfaisante. Chez les patients qui souffrent d'acidose tubulo-rénale et chez qui le pH urinaire peut être élevé, le citrate de potassium produit une augmentation plus ou moins faible de pH urinaire.

Lorsqu'**UROCIT®-K** est pris trois fois par jour, il cause une augmentation soutenue du citrate urinaire sans une grande fluctuation circadienne.

La réponse physiologique (augmentation du citrate et du pH urinaire) est survenue dans l'heure qui a suivi l'administration d'une simple dose de 20 mEq d'**UROCIT®-K** (comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP) et a duré pendant 12 heures. À la suite de l'interruption du traitement à long terme avec le citrate de potassium pendant une semaine, le citrate urinaire a diminué à son niveau prétraitement. Lorsqu'elle a été administrée deux fois par jour ou trois fois par jour à un dosage de 60 mEq/jour, la préparation à libération lente de citrate de potassium a pratiquement éliminé la fluctuation circadienne dans le citrate urinaire et a maintenu celui-ci à un niveau élevé et constant.

ÉTUDES CLINIQUES

En raison de rapports de lésions muqueuses de l'intestin grêle suivant l'administration de chlorure de potassium (matrice de cire), un examen endoscopique des muqueuses de l'intestin

grêle a été effectué chez 30 volontaires normaux après leur prise du glycopyrrolate 2 mg par voie orale, d'**UROCIT®-K** 95 mEq/jour, du chlorure de potassium avec matrice de cire 96 mEq/jour ou du placebo avec matrice de cire, trois fois par jour en état de jeûne pendant la première semaine; **UROCIT®-K** et la formulation de matrice de cire de chlorure de potassium étaient indiscernables, mais chacun était plus irritant que le placebo avec matrice de cire. Lors d'études similaires subséquentes, les lésions étaient moins graves lorsque le glycopyrrolate était omis.

TOXICOLOGIE

Aucune étude sur la toxicité à long terme, la carcinogénèse, la mutagenèse et la baisse de fécondité chez les animaux n'a été effectuée sur **UROCIT®-K** (comprimés de citrate de potassium à libération prolongée, USP).

Carcinogénèse Mutagenèse Baisse de fécondité

Aucune étude à long terme sur la cancérogénicité chez les animaux n'a été menée.

RÉFÉRENCES

1. Pak C.Y., et al. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate: J. of Urology, 1985; 134:11-19.
2. Preminger G.M., et al. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis: J. of Urology, 1985; 134:20-23.
3. Preminger G.M., et al. Comparative efficacy of "specific" potassium citrate therapy versus conservative management in nephrolithiasis of mild to moderate severity: J. of Urology, 1985; 134:658-661.
4. Pak C.Y., Fuller C. Idiopathic hypocitraturic calcium-oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate: Annals of Int. Med., 1986; 104:33-37.
5. Bacon C. Death from accidental potassium poisoning in childhood: Brit. Med. J., I/1974; 389-390 (letter).
6. Illingworth R.N., Proudfoot A.T. Rapid poisoning with slow release potassium: Brit. Med. J., II/1980; 485-486.