

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Magnesium sulfate Kalceks, 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml roztworu zawiera 200 mg magnezu siarczanu siedmiowodnego.
Każda ampułka 10 ml zawiera 2000 mg magnezu siarczanu siedmiowodnego.

1 g magnezu siarczanu siedmiowodnego = 98,6 mg lub 8,1 mEq lub 4,1 mmol magnezu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

Przejrzysty, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek.

pH roztworu 5,5 – 7,0

Osmolalność:

875-925 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Magnesium sulfate Kalceks, 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji jest wskazany:

- w leczeniu niedoboru magnezu w potwierdzonej hipomagnezemia (np. u dzieci z pierwotną wrodzoną hipomagnezemia, u dorosłych z zespołem złego wchłaniania po uporczywej bieguncie, przy przewlekłym alkoholizmie lub długotrwałym żywieniu pozajelitowym);
- w zapobieganiu i leczeniu hipomagnezemia u pacjentów żywionych wyłącznie pozajelitowo;
- w *torsade de pointes*;
- w kontroli i zapobieganiu napadom w ciężkim stanie przedrzucawkowym;
- w kontroli i zapobieganiu nawrotom napadów w rzucawce.

Produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stężenie terapeutyczne osiągane jest niemal natychmiast po podaniu odpowiednich dawek dożylnych oraz w ciągu 60 minut po wstrzyknięciu domięśniowym.

Dorośli

Hipomagnezemia

Dawka jest ściśle indywidualna. Jako ogólne zalecenie można przyjąć, że w ciągu pierwszych 24 godzin można podać 8 do 12 g magnezu siarczanu, natomiast przez kolejne 3 lub 4 dni zaleca się podawanie 4 do 6 g na dobę, aby uzupełnić niedobory w organizmie. Maksymalna szybkość infuzji

nie powinna przekraczać 2 g/godz. Celem powinno być utrzymanie stężenia magnezu w surowicy powyżej 0,4 mmol/l.

Zwykle 10 do 20 ml produktu leczniczego Magnesium sulfate Kalceks, 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji podaje się powoli dożylnie (z szybkością 300 mg/min, tj. 1,5 ml/min), domięśniowo lub, w wyjątkowych sytuacjach, podskórnie (bolesne), wielokrotnie, jeśli to konieczne.

Zapobieganie i leczenie hipomagnezemia w całkowitym żywieniu pozajelitowym

Dawka jest ściśle indywidualna. Jako ogólne zalecenie można przyjąć 1 do 3 g/dobę magnezu siarczanu podawanego dożylnie.

Ciężki stan przedrzucawkowy lub rzucawka

Dożylnie można podać we wlewie początkową dawkę nasycającą 4 g, rozcieńczoną do odpowiedniej objętości, np. wlew 4 g magnezu siarczanu w 250 ml roztworu glukozy 5% lub chlorku sodu 0,9%, z maksymalną szybkością 4 ml/min (= 64 mg/min). Następnie stosuje się schemat podtrzymujący: albo wlew dożylny z szybkością 1 do 2 g/godzinę, np. 5 g magnezu siarczanu rozpuszczonego w 1 litrze roztworu glukozy 5% lub chlorku sodu 0,9% z szybkością 200 ml/godzinę (= 1 g/godzinę), albo regularne wstrzyknięcia domięśniowe (patrz punkt 4.4), w zależności od ciągłej obecności odruchu rzępkowego i odpowiednich funkcji oddechowych oraz oddawaniu moczu. Terapia powinna być kontynuowana aż do ustania napadów.

Ważne jest, aby przy podawaniu magnezu siarczanu według któregokolwiek z tych schematów, przed każdym wstrzyknięciem wykonać następujące obserwacje kliniczne:

- muszą być obecne głębokie odruchy ścięgien;
- ilość oddechów na minutę musi wynosić co najmniej 16; oraz
- od poprzedniego wstrzyknięcia zostało wydalone 100 ml moczu.

Ponadto powinien być dostępny 1 g glukonianu wapnia jako antidotum na hipermagnezemię.

Torsade de pointes

Jako ogólne zalecenie przyjmuje się, że pojedynczy dożylny bolus 2 g powinien być podawany przez 2 do 3 minut. Wlew dożylny magnezu należy rozpocząć z szybkością 2 do 4 mg/min. W przypadku nawrotu *torsade de pointes* należy podać kolejną dawkę 2 g magnezu a szybkość wlewu dożylnego należy zwiększyć do 6 do 8 mg/min. Rzadko wymagany jest trzeci bolus 2 g.

Dzieci i młodzież

Hipomagnezemia

Magnezu siarczan w stężeniu 100 mg/ml, można podawać dzieciom dożylnie. W przypadku stosowania dożylnego u dzieci, szybkość podawania nie powinna przekraczać 0,1 ml/kg mc./min (10 mg/kg mc./min) roztworu siarczanu magnezu 100 mg/ml (co odpowiada 0,04 mmol/kg mc./min magnezu = 0,001 g/kg mc./min magnezu).

Zapobieganie i leczenie hipomagnezemia w całkowitym żywieniu pozajelitowym

Dawka jest ściśle indywidualna. Jako ogólne zalecenie można podać następujące dożylnie dawki magnezu siarczanu:

Tabela 1 Dawkowanie w całkowitym żywieniu pozajelitowym u dzieci

Wiek	Magnez (mg/kg mc. /dobę)
Wcześniejsze w pierwszych dniach życia	2,5 do 5
Wcześniejsze w późniejszych dniach życia	5 do 7,5
0-6 miesięcy	2,4 do 5
7-12 miesięcy	4
1-18 lat	2,4

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z niewydolnością nerek powinni otrzymywać 25 do 50% dawki początkowej zalecanej dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się monitorowanie EKG przy dużych dawkach oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Z powodu niewystarczających danych nie ma zaleconych specjalnych instrukcji dawkowania dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak magnez siarczan do podania parenteralnego należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, ponieważ zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby występują częściej w tej grupie wiekowej, a tolerancja na działania niepożądane może być mniejsza.

Sposób podawania

Podanie dożylnie, domięśniowe, podskórne, zgodnie z informacjami podanymi dla każdego wskazania.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na magnez i jego sole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipermagnezemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub niewydolność nerek, jeśli dializa lub inne metody oczyszczania krwi są niedostępne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zwiększone ryzyko niedociśnienia i bradykardii

Podczas podawania magnezu siarczanu konieczne jest monitorowanie czynności życiowych, ponieważ zwiększa się ryzyko głębokiego niedociśnienia i bradykardii.

Powinno być natychmiast dostępne antidotum w postaci 1 g roztworu glukonianu wapnia do wstrzykiwań.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Sole magnezu należy podawać ostrożnie pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Należy też odpowiednio zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

Skłonność do kamicy wapniowo-magnezowo-amonowo-fosforanowej

W takich przypadkach produkt należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Myasthenia gravis

Magnez do podania parenteralnego należy stosować ostrożnie u osób z miastenią, aby zapobiec zaostrzeniu stanu lub wywołaniu przełomu miastenicznego, oraz przed rozpoczęciem leczenia należy w poszczególnych przypadkach dokonać oceny stosunku ryzyka do korzyści .

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Chorobom wątroby często towarzyszy hipalbuminemia, która może mieć wpływ na poziom całkowitego stężenia magnezu w surowicy. Jednakże u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby, którym podawano dożylnie oraz doustnie normalne dawki siarczanu magnezu, nie obserwowano jakichkolwiek objawów przedawkowania magnezu.

Znane zwiększone ryzyko bloku serca

Magnez może powodować blok serca, ryzyko jest wyższe u pacjentów, którym podawane są już leki będące antagonistami receptorów wapniowych lub receptorów beta. Produkt można podawać pacjentom z wcześniej występującym blokiem serca lub pacjentom ze zwiększonym ryzykiem bloku serca tylko po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, z dużą ostrożnością, przy zachowaniu odpowiednich środków bezpieczeństwa.

U pacjentów otrzymujących magnezu siarczan należy rutynowo monitorować stężenie wapnia w surowicy.

Podczas leczenia należy monitorować stężenie magnezu w surowicy.

Monitorowanie braku depresji oddechowej: częstość oddechów nie powinna być mniejsza niż 16 oddechów/min.

Wydalanie moczu nie powinno być mniejsze niż 25 ml/godz., ponieważ może to prowadzić do hipermagnezemii.

Należy sprawdzić obecność odruchu rzepkowego.

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy

Przy jednoczesnym podawaniu barbituranów, leków narkotycznych lub innych leków nasennych (lub anestetyków ogólnoustrojowych) oraz magnezu, należy zachować ostrożność, ze względu na addytywne działanie magnezu i ryzyko depresji oddechowej (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie braku depresji oddechowej: częstość oddechów nie powinna być mniejsza niż 16 oddechów/min.

Sposób podania

Lek należy podawać ostrożnie, jeśli wystąpi zaczerwienienie oraz pocenie się.

W związku z podawaniem magnezu siarczanu w postaci wstrzykiwań opisano w literaturze ból, zaczerwienienie, obrzęk lub ciepło w miejscu wstrzyknięcia, drenaż w miejscu wstrzyknięcia, przedłużone krwawienie, zapalenie tkanki łącznej, ropień aseptyczny, objawy reakcji alergicznej, takie jak trudności w oddychaniu lub obrzęk twarzy, uszkodzenie pobliskich struktur (naczynia krwionośne, kości lub nerwy), nieumyślne wstrzyknięcie donaczyniowe lub dokostne, martwicę tkanek, słabe wchłanianie z powodu dużej objętości wstrzyknięcia.

Zbyt szybkie podanie może prowadzić do szybko rozwijającego się rozszerzenia naczyń, obniżenia ciśnienia krwi. Jak wszystkie leki pozajelitowe, wstrzyknięcia magnezu siarczanu mogą podrażniać żyły; wynaczynienie może spowodować uszkodzenie tkanki.

Wstrzyknięcia domięśniowe

Leku nie należy podawać do mięśni wychudzonych lub atroficznych. W przypadku podawania domięśniowego należy unikać mięśni grzbietowo-pośladkowych i nerwu kulszowego.

Jeśli całkowita dawka do podania przekracza 5 ml, objętość wstrzyknięcia należy podzielić na więcej niż jedno miejsce głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego.

Iniekcje domięśniowe są bolesne i w 0,5% przypadków prowadzą do komplikacji w postaci miejscowego powstawania ropnia. Z tego powodu preferowane jest podanie dożylnie. Jednak podanie domięśniowe staje się dogodniejszą opcją, gdy nie są dostępne pompy infuzyjne, nie jest możliwe ciągłe monitorowanie pacjenta lub gdy pacjent musi zostać przeniesiony do innej placówki.

Należy zachować ostrożność u starszych lub szczupłych pacjentów, którzy mogą tolerować jedynie do 2 ml w pojedynczym wstrzyknięciu. Nie należy używać jako miejsca wstrzyknięcia obszaru, w którym występują oznaki zakażenia lub urazu. W przypadku powtarzania dawki domięśniowej, należy zmienić miejsce wstrzyknięcia, aby uniknąć uszkodzeń lub dyskomfortu mięśni.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Środki zwiotczające mięśnie

Działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie jest nasilane i przedłużane przez sole magnezu podawane pozajelitowo, oraz w badaniu *in vitro* na dorosłych komórkach mięśniowych, magnezu siarczan wzmacnia działanie niedepolaryzującego środka zwiotczającego mięśnie, wekuronium, na nikotynowy receptor acetylocholino, skutkujące zwiotczeniem mięśnia.

Nifedypina

Zgłaszano głęboką hipotensję.

Antagoniści wapnia lub środki moczopędne

Istnieje ryzyko zdarzeń sercowo-oddechowych podczas jednoczesnego stosowania dożylnego magnezu siarczanu z antagonistami wapnia lub środkami moczopędnymi (takimi jak tiazyd i furosemid).

Sole wapnia

Sole wapnia mogą zmniejszać skuteczność magnezu. Kilka enzymów aktywowanych magnezem jest hamowanych przez wapń.

Glikozydy naparstnicy

Sole magnezu należy również stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących glikozydy naparstnicy. Wykazano, że magnez blokuje przejściowy prąd dokomórkowy przenoszony przez wapń, generowany przez glikozydy naparstnicy. Jednakże, magnezu siarczan podawany dożylnie w odpowiednich ilościach (2 do 3 g w ciągu jednej minuty, a następnie 2 g/godz. przez 4 do 5 godzin) jest skuteczny w kontrolowaniu drażliwości komór spowodowanej toksycznymi poziomami preparatów naparstnicy.

Depolaryzujące środki zwiotczające

Podawanie pozajelitowe soli magnezowych może nasilać działanie środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Środki antybakteryjne

Hamowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez magnez podawany pozajelitowo i antybiotyki aminoglikozydowe może być addytywne.

Przy jednoczesnym podawaniu barbituranów, leków narkotycznych lub innych leków nasennych (lub anestetyków ogólnoustrojowych) oraz magnezu, należy zachować ostrożność, ze względu na addytywne działanie magnezu i ryzyko depresji oddechowej (patrz punkt 4.5).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że magnezu siarczan nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Magnesium sulfate Kalceks może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny. Magnez przenika przez łożysko u matek leczonych dużymi dawkami, np. w stanie przedzruciawkowym, wywołując hipotonię i depresję oddechową u noworodka. W przypadku stosowania u kobiet w ciąży należy monitorować tętno płodu i unikać podawania leku w ciągu 2 godzin przed porodem.

Stężenie magnezu w surowicy u wcześniaków jest wyższe niż u dorosłych.

Karmienie piersią

Magnezu siarczan przenika do mleka ludzkiego, ale przy dawkach leczniczych produktu Magnezium sulfate Kalceks nie przewiduje się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt Magnezium sulfate Kalceks może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

W oparciu o wieloletnie doświadczenie nie przewiduje się wpływu magnezu na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby podawany pozajelitowo magnezu siarczan wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, oceniając na podstawie możliwych działań niepożądanych, niektórzy pacjenci mogą mieć zawroty głowy lub odczuwać senność po otrzymaniu magnezu siarczanu. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych nie jest znana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hipermagnezemia (patrz punkt 4.9)

Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipofosfatemia, odwodnienie hipertoniczne)

Odnotowano pojedyncze doniesienia o hipokalcemii u matki i u płodu przy dużych dawkach magnezu siarczanu.

Zaburzenia układu nerwowego

Depresja oddechowa

Nudności, wymioty, senność i dezorientacja

Śpiączka

Niewyraźna mowa, podwójne widzenie

Utrata odruchów ścięgien z powodu blokady nerwowo-mięśniowej

Zaburzenia serca

Zaburzenia rytmu serca, zatrzymanie akcji serca

Nieprawidłowe EKG (wydłużone odstępy PR, QRS i QT), bradykardia

Zaburzenia naczyniowe

Zaczerwienienie skóry i niedociśnienie z powodu rozszerzenia naczyń obwodowych

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Oslabienie mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Pragnienie

Zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może kumulować się ilość magnezu siarczanu wystarczająca by wywołać skutki toksyczne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dożylne wlewy magnezu mogą powodować hipermagnezemię nawet w przypadku prawidłowej czynności nerek. Klinicznymi objawami przedawkowania będą objawy hipermagnezemii. Pacjenci z niewydolnością nerek i zaburzeniami metabolicznymi rozwijają toksyczność przy niższych dawkach.

Zanik głębokiego odruchu ścięgniętego jest użytecznym objawem klinicznym do wykrycia początku zatrucia magnezem. Zatrucie magnezem objawia się gwałtownym spadkiem ciśnienia krwi i porażeniem oddychania. Potencjalne objawy hipermagnezemii przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Potencjalne objawy hipermagnezemii

Stężenia magnezu			Manifestacja objawów przedawkowania
mg/dl	mEq/l	mmol/l	
<1,2	<1	<0,5	Tężyczka Napady padaczkowe Arytmie
1,2-1,8	1,0-1,5	0,5-0,75	Drażliwość nerwowo-mięśniowa Hipokalcemia Hipokaliemia
1,8-2,5	1,5-2,1	0,75-1,05	Stężenie magnezu w normie
2,5-5,0	2,1-4,2	1,05-2,1	Zwykle bezobjawowo
5,0-7,0	4,2-5,8	2,1-2,9	Letarg Ospalność Zaczerwienienia Nudności i wymioty Zmniejszony odruch głębokiego ścięгна
7,0-12	5,8-10	2,9-5	Senność Utrata głębokich odruchów ścięgien Niedociśnienie Zmiany EKG
>12	>10	>5	Całkowite zatrzymanie akcji serca Bezdech Paraliż Śpiączka

Leczenie

U pacjentów z łagodną hipermagnezemią zakończenie terapii magnezem jest często wystarczające do przywrócenia normalnego stężenia magnezu.

W ciężkiej hipermagnezemii sole wapnia mogą odwrócić niedociśnienie i depresję oddechową. Pacjentom podaje się dożylnie 100 do 200 mg wapnia pierwiastkowego (10 do 20 ml wapnia glukonianu 10%) przez 5 do 10 minut.

Alternatywnie, pacjentom z ciężkim zatruciem magnezem można podać 1 g dożylnego glukonianu wapnia. Następnie należy podawać wlew 150 do 100 mg wapnia przez 5 do 10 minut. Jeśli czynność nerek jest wystarczająca, należy podawać płyny w celu pobudzenia klirensu nerkowego magnezu. Można ją zwiększyć poprzez zastosowanie furosemidu.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów, u których inne metody okazały się nieskuteczne, dializa wolna od magnezu umożliwia szybkie oczyszczenie organizmu z nadmiaru magnezu. Zarówno dializa otrzewnowa, jak i hemodializa są skuteczne w obniżaniu stężenia magnezu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty uzupełniające niedobór składników mineralnych, magnezu siarczan, kod ATC: A12CC02.

Magnez jest kofaktorem ponad 300 reakcji enzymatycznych, działając zarówno na substrat (szczególnie w reakcjach z udziałem ATP, gdzie jego wiązanie z nukleotydem wywołuje odpowiednią konformację i pomaga osłabić końcowe wiązanie O-P ATP, ułatwiając w ten sposób transfer fosforanu), lub na sam enzym, jako składnik strukturalny lub katalityczny. Ponieważ wykorzystanie ATP dotyczy wielu szlaków metabolicznych, magnez jest niezbędny pośrednio w metabolizmie do syntezy węglowodanów, lipidów, kwasów nukleinowych i białek, jak również do określonych czynności w różnych narządach, takich jak układ nerwowo-mięśniowy lub sercowo-naczyniowy.

Magnez może wpływać na wapń na poziomie błony lub wiązać się z fosfolipidami błony, modulując w ten sposób przepuszczalność błony i parametry elektryczne. Magnez ma wpływ na zdrowie kości dzięki swojej roli w strukturze kryształów hydroksyapatytu w kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przybliżona ilość magnezu: każdy 1g magnezu siarczanu siedmiowodnego zawiera 4,1 mmol magnezu.

Wchłanianie

Podanie domięśniowe

Dawka nasycająca 4 g dożylnie i 10 g domięśniowo, oraz dawka podtrzymująca 5 g domięśniowo co 4 godziny (Schemat Pritcharda):

W badaniu, po podaniu dawki nasycającej stężenie magnezu w surowicy gwałtownie wzrosło od wartości wyjściowej do co najmniej dwukrotnie wyższej w ciągu ½ godziny. Po początkowym wzroście odnotowano niewielki spadek stężenia magnezu w surowicy po 1 godzinie, ale względnie stały poziom do 12 godzin od wstrzyknięcia podtrzymującego. Poziom w surowicy osiągnął szczyt po 1,5 godziny po rozpoczęciu leczenia. Ogólnie rzecz biorąc, dane dotyczące stężenia w surowicy wahały się znacznie bardziej przy tym schemacie niż przy ciągłym schemacie dożylnym.

Dawka nasycająca 10 g dożylnie i dawka podtrzymująca 5 g domięśniowo co 4 godziny: W badaniu zaobserwowano, że średnie stężenia magnezu w surowicy po 1, 2 i 4 godzinach wynoszą odpowiednio: 1,36, 1,56 i 1,48 mmol/l. Inne badanie wykazało jedynie stan równowagi dynamicznej przy wartości 1,83 mmol/l.

Tylko dawka nasycająca 3 g dożylnie i 10 g domięśniowo (13 g): W tym schemacie jedno badanie wykazało wyjściowe stężenie magnezu w surowicy wynoszące 2,10 mmol/l. Średnie stężenia magnezu wzrosły odpowiednio do 2,25 i 2,30 mmol/l po 1 i 2 godzinach po leczeniu. Inne badanie wykazało jedynie stan równowagi dynamicznej przy wartości 1,83 mmol/l.

Podanie podskórne

Istnieje tylko jedno badanie przeprowadzone u ludzi, w którym farmakokinetykę ciągłego wlewu podskórnego (0,3 mmol/h magnezu siarczanu) porównano z krótką infuzją dożylną. Choć była to ciągła infuzja podskórna, w początkowej fazie leczenia nie było różnicy w szybkości wchłaniania między podskórnym i dożylnym wlewem magnezu siarczanu.

Dystrybucja

Magnez jest w przybliżeniu po równo dystrybuowany do kości tkanek miękkich; mniej niż 1% występuje w kompartmentie krwi. Stężenia magnezu w komórkach są stałe w zakresie 17-20 mmol/l, pomimo szybkiego przemieszczania poprzez błony komórkowe przez wiele nośników i kanałów. Stwierdzono, że stężenia wewnątrzkomórkowe zmniejszają się liniowo wraz z wiekiem, bez równoległych zmian stężenia magnezu w osoczu.

Całkowita zawartość magnezu w ciele zdrowej osoby dorosłej wynosi około 20–28 g. Około 99% magnezu w organizmie znajduje się wewnątrz komórek. Z tego około 60% znajduje się w kościach, albo silnie związanego z apatytami, przez co jego mobilność jest ograniczona, lub też luźno adsorbowanego na powierzchni kryształów mineralnych, gdzie jego stężenia łatwo mogą ulec zmianie, w odpowiedzi na zmiany w diecie. Około 25% magnezu w organizmie znajduje się w mięśniach, gdzie uważa się, że jest magazynowany przez mitochondria.

Około 20-33% wiąże się z białkami, pozostałe około 80% jest niezwiązane. Tylko zjonizowany magnez jest fizjologicznie aktywny.

Analiza przedziałowa z użyciem stabilnych izotopów wykazała istnienie co najmniej dwóch głównych kompartmentów pozaosoczowych: pierwszy kompartment obejmuje 80% szybko wymienialnej puli, z szybkością wymiany 48 mg/godz.; szybkość wymiany drugiej puli wynosi 179 mg/godz. Suma tych szybko wymienialnych kompartmentów wynosi około 25% całkowitych zasobów magnezu w organizmie.

Najważniejszym układem transportowym do tkanek wydaje się być receptor przejściowego potencjału melastatyna 7 (ang. *transient receptor potential melastatin 7*, TRPM7).

Metabolizm

Magnezu siarczan nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Nerki odgrywają główną rolę w homeostazie magnezu i utrzymywaniu stężeń w surowicy. Około 80% magnezu w surowicy jest ultrafiltrowane przez kłębuszki, ale tylko około 3% frakcji filtrowanej pojawia się w moczu, dzięki skutecznemu wchłanianiu zwrotnemu zachodzącemu głównie (60-70%) w grubym ramieniu wstępującym pętli Henlego.

Głównymi bodźcami zwiększającymi wydalanie magnezu z moczem są: zwiększone wydalanie sodu z moczem, obciążenie osmotyczne i kwasica metaboliczna; zmniejszającymi natomiast są: zasadowica metaboliczna, hormon przytarczyc i być może kalcytonina. Pozostała część wchłaniania zwrotnego zachodzi w dystalnym kanalikule krętym, poprzez aktywny mechanizm transkomórkowy, który ostatecznie kontroluje ilość wydalaną z moczem.

Utrata z kałem jest bardzo ograniczona. Endogennymi drogami eliminacji wchłoniętego magnezu przez przewód pokarmowy są soki żółciowe, trzustkowe i jelitowe oraz komórki jelitowe; część tych endogennych strat może zostać ponownie wchłonięta. Przy użyciu stabilnych izotopów określono, że endogenne wydalanie z kałem wynosiło 49 ± 11 mg/dobę u sześciu zdrowych mężczyzn w wieku 26–41 lat, około 15 mg/dobę (0,1–0,9 mg/kg masy ciała/dobę) u chłopców i dziewcząt w wieku od 9

do 14 lat oraz od 4,7 do 21,7 mg/dobę u pięciu dziewcząt w wieku 12-14 lat, na co nie miało wpływu spożycia wapnia.

Straty magnezu z potem mogą być niewielkie, w zakresie 1-5 mg/dobę, na podstawie dziennej objętości potu wynoszącej w przybliżeniu 0,5 l/dobę.

Straty magnezu w wyniku miesiączki u kobiet są znikome.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę dożylnego magnezu siarczanu badano u dzieci w wieku 2-14 lat. Analiza kowariancji wykazała, że **tylko masa ciała** jest istotnym predyktorem stężenia magnezu u dzieci. Szacowane parametry modelu wskazują, że magnez wykazuje krótki okres półtrwania w surowicy (2,7 godziny) u dzieci.

Nie ma danych farmakokinetycznych o podaniu domięśniowym ani podskórnym u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specyficznych badań farmakokinetycznych magnezu siarczanu podawanego pozajelitowo (dożylnie, domięśniowo lub podskórnym) u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Chorobom wątroby często towarzyszy hipoalbuminemia, która sama może mieć wpływ na poziom całkowitego stężenia magnezu w surowicy. Stosunek zjonizowanego/całkowitego magnezu w surowicy jest odwrotnie proporcjonalny do zawartości albumin w surowicy. Zgodnie z badaniami, u pacjentów z najniższą zawartością albumin w surowicy większa część magnezu występuje w surowicy w wolnej, aktywnej biologicznie postaci, takiej jak magnez zjonizowany. U pacjentów z hepatopatią alkoholową średnie stężenia zarówno całkowitego, jak i zjonizowanego magnezu były niższe niż normalnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Przy zaburzeniach czynności nerek może wystąpić nagromadzenie magnezu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas siarkowy (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Magnezu siarczan jest niezgodny z solami wapnia (glukoheptonian, glukonian), węglanami alkalicznymi (tworząc nierozpuszczalny magnez węglan), wodorowęglanami, wodorotlenkami

alkalicznymi (tworząc nierozpuszczalny magnezu wodorotlenek), fosforanami, salicylanami, polimyksyny B siarczanem, tobramycyny siarczanem, streptomycyny siarczanem, amfoterycyną B, tetracykliną, aminoglikozydami, klindamycyną, benzylopenicyliną, nafcylina, dobutamina, hydrokortyzonu sodu bursztynianem, prokainą, emulsjami lipidowymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta ampułka: 5 lat

Okres ważności po pierwszym otwarciu

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu ampułki (patrz punkt 6.6).

Okres ważności po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 72 godziny w temperaturze 30°C i temperaturze od 2°C do 8°C po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 0,9% lub roztworem glukozy 5%.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie użycia odpowiada użytkownik i normalnie czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu lub pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml roztworu w ampułkach z bezbarwnego szkła borokrzemowego I klasy hydrolitycznej z jednym punktem cięcia.

Ampułki pakowane są we wkładki z folii z polichlorku winylu. Wkładki umieszczane są w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

5, 10 lub 100 ampułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Tylko do jednorazowego użytku.

Można rozcieńczać roztworem chlorku sodu 0,9% lub roztworem glukozy 5% (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu ampułki. Wszelkie niewykorzystane pozostałości należy wyrzucić.

Nie należy stosować tego leku, jeśli widoczne są jakiegokolwiek oznaki zepsucia (np. widoczne cząstki stałe).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Łotwa
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25781

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 marca 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/07/2022