

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml injekční/infuzní roztok
Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml

Jeden ml roztoku obsahuje magnesii sulfas heptahydricus 100 mg.
Jedna 10ml ampulka obsahuje magnesii sulfas heptahydricus 1000 mg.

Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml

Jeden ml roztoku obsahuje magnesii sulfas heptahydricus 200 mg.
Jedna 10ml ampulka obsahuje magnesii sulfas heptahydricus 2000 mg.

Magnesii sulfas heptahydricus 1 g = magnesium 98,6 mg nebo 8,1 mEq nebo 4,1 mmol.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý bezbarvý roztok, bez viditelných částic.

pH roztoku je 5,5-7,0

Osmolalita:

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml: 400-450 mosmol/kg

Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml: 875-925 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml a 200 mg/ml injekční/infuzní roztok je určen

- k léčbě deficitu hořčíku u prokázané hypomagnezémie (např. děti s primární kongenitální hypomagnezemií, dospělí s malabsorpčním syndromem po přetrvávajících průjmech, při chronickém alkoholismu nebo při dlouhodobé parenterální výživě);
- k prevenci a léčbě hypomagnezémie u pacientů dostávajících úplnou parenterální výživu;
- při torsade de pointes;
- ke zvládnutí a prevenci záchvatů při těžké preeklampsii;
- ke zvládnutí a prevenci opakujících se záchvatů při eklampsii.

Přípravek je určen k použití u dospělých, dospívajících a dětí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Terapeutické hladiny jsou dosaženy téměř okamžitě pomocí vhodných intravenózních dávek a do 60 minut po intramuskulární injekci.

Dospělí

Hypomagnezémie

Dávkování je přísně individuální. Podle obecných pokynů lze v průběhu prvních 24 hodin podávat 8-12 g síranu hořečnatého s následnou dávkou 4-6 g/denně po dobu 3 nebo 4 dnů na doplnění zásob hořčíku v těle. Maximální rychlost infuze nemá překročit 2 g/h. Cílem je udržení koncentrace hořčíku v séru nad 0,4 mmol/l.

Obvykle se 10-20 ml přípravku Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml nebo 200 mg/ml injekční/infuzní roztok podává pomalu intravenózně (rychlostí 150 mg/min nebo 300 mg/min, tj. 1,5 ml/min), intramuskulárně nebo výjimečně subkutánně (bolestivost), v případě potřeby opakovaně.

Prevence a léčba hypomagnezémie při úplné parenterální výživě

Dávkování je striktně individuální. Podle obecných pokynů lze intravenózně podat 1-3 g síranu hořečnatého denně.

Těžká preeklampsie nebo eklampsie

Počáteční nasycovací dávka 4 g intravenózně zředěná na přiměřený objem, např. 4 g síranu hořečnatého v 250 ml 5% roztoku glukózy nebo 0,9% roztoku chloridu sodného, podaná infuzí při maximální rychlosti 4 ml/min (= 64 mg/min). Poté následuje udržovací režim buď intravenózní infuze 1-2 g/h, např. 5 g síranu hořečnatého rozpuštěného v 1 litru 5% roztoku glukózy nebo 0,9% roztoku chloridu sodného rychlostí 200 ml/h (= 1 g/h), nebo pravidelných intramuskulárních injekcí (viz bod 4.4), v závislosti na přetrvávajícím výskytu patelárního reflexu a adekvátní respirační funkci a produkci moči. Léčba má pokračovat až do vymizení záchvatů.

Je důležité, aby při podávání síranu hořečnatého podle kteréhokoli z těchto schémat byla před každou injekcí provedena určitá klinická vyšetření:

- musí být přítomny hluboké šlachové reflexy;
- dýchání musí být na úrovni alespoň 16 dechů za minutu; a
- od předchozí injekce musí být vyloučeno 100 ml moči.

Kromě toho má být k dispozici 1 g kalcium-glukonátu jako antidota hypermagnezémie.

Torsade de pointes

Podle obecných pokynů lze podat jednorázový intravenózní bolus 2 g po dobu 2 až 3 minut. Intravenózní infuze hořčíku má být zahájena rychlostí 2-4 mg/min. Pokud se torsade de pointes opakuje, má být podána další bolusová dávka 2 g hořčíku a rychlost intravenózní infuze má být zvýšena na 6-8 mg/min. Výjimečně je potřebná třetí 2gramová bolusová dávka.

Pediatrická populace

Hypomagnezémie

Dětem lze intravenózně podat přípravek Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml injekční/infuzní roztok. Při intravenózním použití u dětí nemá rychlost podání překročit 0,1 ml/kg/min (10 mg/kg/min) roztoku síranu hořečnatého 100 mg/ml (což odpovídá 0,04 mmol/kg/min = 0,001 g/kg/min hořčíku).

Prevence a léčba hypomagnezémie při úplné parenterální výživě

Dávkování je striktně individuální. Podle obecných pokynů mohou být podány následující dávky síranu hořečnatého intravenózně:

Tabulka 1 Dávkování při úplné parenterální výživě u dětí

Věk	Hořčík (mg/kg/den)
Předčasně narozené děti v prvních dnech života	2,5-5

Starší předčasně narozené děti	5-7,5
0-6 měsíců	2,4-5
7-12 měsíců	4
1-18 let	2,4

Renální insuficience

Pacientům s renální insuficiencí má být podáno 25-50 % počáteční dávky doporučené pro pacienty s normální funkcí ledvin. Při vysokých dávkách a u starších osob je doporučeno monitorování EKG.

Porucha funkce jater

Vzhledem k nedostatečným údajům neexistují žádná doporučení pro úpravu dávkování u pacientů s poruchou funkce jater.

Starší pacienti

Pro dávkování u starších pacientů neexistují žádná konkrétní doporučení. Avšak u starších pacientů má být parenterální síran hořečnatý používán s opatrností, protože v této věkové skupině jsou častější onemocnění ledvin a/nebo jater a tolerance k nepříznivým účinkům může být nižší.

Způsob podání

Intravenózní, intramuskulární, subkutánní podání, v souladu s informacemi stanovenými pro každou indikaci.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na hořčík a jeho soli nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypermagnezémie.
- Těžká porucha funkce ledvin nebo selhání ledvin, pokud dialýza nebo jiné metody čištění krve nejsou proveditelné.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvýšené riziko hypotenze a bradykardie

Během podávání síranu hořečnatého je nutné monitorovat vitální funkce, protože se zvyšuje riziko výrazné hypotenze a bradykardie.

Jako antidotum má být okamžitě k dispozici 1 g injekčního roztoku kalcium-glukonátu.

Porucha funkce ledvin

Pacientům s poruchou funkce ledvin mají být soli hořčíku podávány s opatrností a dávka má být přiměřeně snížena (viz bod 4.2).

Diatéza kamenů z fosforečnanu vápenatého a fosforečnanu hořečnatého-amonného

V těchto případech má být přípravek používán s opatrností, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Myasthenia gravis

U osob s myasthenia gravis má být parenterální hořčík podáván s opatrností, aby se zabránilo zhoršení stavu nebo rozvoji myasthenické krize. Před zahájením léčby má být v individuálních případech provedeno posouzení přínosu a rizik.

Porucha funkce jater

Onemocnění jater jsou často doprovázena hypoalbuminemií, která sama o sobě může mít vliv na hladinu celkového hořčíku v séru. Nicméně pacienti s onemocněním jater spojeným s alkoholismem byli léčeni obvyklými dávkami intravenózního a perorálního síranu hořečnatého bez pozorovaných příznaků předávkování hořčíkem.

Známé zvýšené riziko srdeční blokády / srdeční blokáda

Hořčík může způsobit srdeční blokádu, riziko je vyšší u pacientů, kteří již užívají antagonisty vápníku nebo beta-blokátory. Pacientům s již existující srdeční blokádou nebo pacientům se zvýšeným rizikem srdeční blokády může být přípravek podáván pouze po pečlivém posouzení přínosů a rizik, s velkou opatrností a při zajištění příslušných bezpečnostních opatření.

U pacientů, kteří dostávají síran hořečnatý, má být rutinně monitorována hladina vápníku v séru. Během léčby mají být sledovány hladiny hořčíku v séru.

Monitoring absence respirační deprese: rychlost dechu nemá být nižší než 16 dechů/min.

Vylučování moči nemá být pod hodnotou 25 ml/h, protože by mohlo dojít k hypermagnezémii.

Je třeba kontrolovat přítomnost patelárního reflexu.

Látky tlumící CNS

Pokud se současně s hořčíkem mají podávat barbituráty, narkotika nebo jiná hypnotika (nebo systémová anestetika), má být jejich dávkování s opatrností upraveno s ohledem na aditivní tlumivé účinky hořčíku a riziko respirační deprese (viz bod 4.5).

Monitoring absence respirační deprese: rychlost dechu nemá být nižší než 16 dechů/min.

Způsob podání

Pokud se vyskytnou návaly horka a pocení, má být tento přípravek podáván s opatrností.

V souvislosti s injekcemi síranu hořečnatého byly v literatuře popsány bolest, zarudnutí, otok nebo horkost v místě vpichu, výtok v místě vpichu, dlouhotrvající krvácení, cellulitis, sterilní absces, příznaky alergické reakce jako jsou dýchací obtíže nebo otok obličeje, poškození okolních struktur (cévy, kosti nebo nervy), neúmyslná intramuskulární nebo intraoseální injekce, nekróza tkáně, špatná absorpce v důsledku velkého objemu injekce.

Příliš rychlé podání může vést k rychlému rozvoji vazodilatace a snížení krevního tlaku.

Jako všechny parenterální léčivé přípravky mohou injekce síranu hořečnatého dráždit žíly; extravazace může způsobit poškození tkáně.

Intramuskulární injekce

Tento léčivý přípravek nemá být podáván do svalů, které jsou vyhublé nebo atrofované. Při intramuskulárním podání je třeba se vyhnout svalu v dorzogluteální oblasti a sedacímu nervu. Pokud celková dávka, která má být podána, přesáhne 5 ml, musí být objem injekce rozdělen na více než jedno místo hluboké aplikace do svalu.

Intramuskulární injekce jsou bolestivé a v 0,5 % případů jsou komplikovány tvorbou lokálního abscesu. Proto je preferováno intravenózní podání. Avšak intramuskulární podání se stává lepší možností, pokud nejsou k dispozici intravenózní infuzní pumpy, není možné nepřetržité monitorování nebo pokud musí být pacient přemístěn do jiného zařízení.

Opatrnost je zapotřebí u starších nebo hubených pacientů, kteří mohou tolerovat pouze do 2 ml v jedné injekci. Místo vpichu, které vykazuje známky infekce nebo poranění, nesmí být k aplikaci použito. Pokud je intramuskulární dávka opakovaná, je třeba střídát místa vpichu, aby se zabránilo poranění nebo bolestivosti svalů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Myorelaxancia

Parenterální soli hořčíku zesilují a prodlužují účinek nedepolarizujících myorelaxancií a síran hořečnatý zvyšuje účinek nedepolarizujícího myorelaxanica vekuronium na nikotinový acetylcholinový receptor ve svaly dospělých *in vitro*.

Nifedipin

Byla hlášeny případy výrazné hypotenze.

Blokátory kalciových kanálů nebo diuretika

Při současném použití intravenózního síranu hořečnatého s blokátory kalciových kanálů nebo diuretika (jako jsou thiazidy a furosemid) existuje riziko kardiopulmonálních příhod.

Soli vápníku

Soli vápníku mohou snižovat účinnost hořčíku. Několik enzymů aktivovaných hořčíkem je inhibováno vápníkem.

Digitalisové glykosidy

Soli hořčíku je třeba podávat opatrně pacientům, kteří dostávají digitalisové glykosidy. Bylo prokázáno, že hořčík blokuje vstup vápníku do buňky, jež je způsoben digitalisovými glykosidy. Avšak síran hořečnatý podávaný intravenózně v dostatečném množství (2 až 3 g za minutu, poté 2 g/h po dobu 4 až 5 hodin) je účinný při regulaci ventrikulární dráždivosti způsobené toxickými hladinami digitalisových přípravků.

Neuromuskulární blokátory

Parenterální podávání solí hořčíku může zesílit účinky neuromuskulárních blokátorů.

Antibakteriální látky

Neuromuskulárně blokující účinky parenterálního hořčíku a aminoglykosidových antibakteriálních látek mohou být aditivní.

Látky tlumící CNS

Pokud se současně s hořčíkem mají podávat barbituráty, narkotika nebo jiná hypnotika (nebo systémová anestetika), má být jejich dávkování s opatrností upraveno s ohledem na aditivní tlumivé účinky hořčíku a riziko respirační deprese.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů o těhotných ženách (výsledky od více než 1000 exponovaných žen) nenaznačuje žádnou malformativní ani fetoneonatalní toxicitu. Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

V případě potřeby lze zvážit použití přípravku Magnesium sulfat Kalceks během těhotenství. U matek léčených vysokými dávkami, např. při preeklampsii, prochází hořčík placentou, což způsobuje hypotonii a respirační depresi u novorozenců. Při použití u těhotných žen má být monitorována srdeční frekvence plodu a nemá se podávat 2 hodiny okolo termínu porodu. Sérové hladiny hořčíku u předčasně narozených dětí jsou vyšší než hladiny u dospělých.

Kojení

Síran hořečnatý se vylučuje do lidského mléka, ale při terapeutických dávkách přípravku Magnesium sulfat Kalceks se neočekávají žádné účinky na kojeného novorozence/kojence. Magnesium sulfat Kalceks může být během kojení používán.

Fertilita

Na základě dlouhodobých zkušeností se neočekávají žádné účinky hořčíku na fertilitu mužů a žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Parenterální síran hořečnatý pravděpodobně neovlivní schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Na základě potenciálních nežádoucích účinků však mohou někteří lidé po podání parenterálního síranu hořečnatého pociťovat závratě nebo ospalost. Pacienti mají být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky nebo neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků není známa (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce.

Poruchy metabolismu a výživy

Hypermagnezémie (viz bod 4.9).

Abnormality elektrolytů/tekutin (hypofosfatemie, hypertonická dehydratace). Při vysokých dávkách síranu hořečnatého se vyskytla ojedinělá hlášení hypokalcemie u matky a plodu.

Poruchy nervového systému

Respirační deprese.

Nauzea, zvracení, ospalost a zmatenost.

Kóma.

Nesrozumitelná řeč, dvojité vidění.

Vymizení šlachových reflexů v důsledku neuromuskulární blokády.

Srdeční poruchy

Srdeční arytmie, srdeční zástava.

Abnormální EKG (prodloužené intervaly PR, QRS a QT), bradykardie.

Cévní poruchy

Zarudnutí kůže a hypotenze v důsledku periferní vazodilatace.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Svalová slabost.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Žízeň.

Zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin může dojít k akumulaci síranu hořečnatého dostatečné k vyvolání toxických účinků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

I při normální funkci ledvin může intravenózní infuze hořčíku vést k hypermagnezémii. Klinické příznaky předávkování jsou ty spojené s hypermagnezémií.

U pacientů se selháním ledvin a metabolickými poruchami se toxicita projevuje při nižších dávkách. Vymizení hlubokého šlachového reflexu je užitečným klinickým příznakem k detekci nástupu intoxikace hořčíkem. Intoxikace hořčíkem se projevuje prudkým poklesem krevního tlaku a respirační paralýzou. Potenciální příznaky hypermagnezémie jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2 Potenciální příznaky hypermagnezémie

Hladiny hořčíku			Projevy příznaků předávkování
mg/dl	mEq/l	mmol/l	
<1,2	<1	<0,5	Tetanie

			Záchvaty Arytmie
1,2-1,8	1,0-1,5	0,5-0,75	Neuromuskulární dráždivost Hypokalcemie Hypokalemie
1,8-2,5	1,5-2,1	0,75-1,05	Normální hladina hořčíku
2,5-5,0	2,1-4,2	1,05-2,1	Obvykle asymptomatické
5,0-7,0	4,2-5,8	2,1-2,9	Letargie Ospalost Návaly horka Nauzea a zvracení Oslabený hluboký šlachový reflex
7,0-12	5,8-10	2,9-5	Spavost Vymizení hlubokých šlachových reflexů Hypotenze Změny EKG
>12	>10	>5	Úplná srdeční zástava Apnoe Ochrnutí Kóma

Léčba

U pacientů s mírnou hypermagnezémií je pro obnovení normálních koncentrací hořčíku často dostačující vysazení léčby hořčíkem.

Při těžké hypermagnezémii mohou hypotenzi a respirační depresi zvrátit soli vápníku. Pacientům je obvykle podáno 100-200 mg elementárního vápníku (10 až 20 ml 10% kalcium-glukonátu) intravenózně po dobu 5 až 10 minut.

Alternativně může být pacientům s těžkou intoxikací hořčíkem podán 1 g intravenózního kalcium-glukonátu. Poté má následovat infuze 150-100 mg vápníku po dobu 5 až 10 minut. Pokud je funkce ledvin dostatečná, mají se podávat tekutiny na podporu renální clearance hořčíku. Ta může být zvýšena použitím furosemidu.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, nebo u kterých se jiné metody ukázaly jako neúčinné, se jako způsob rychlého snížení hladin hořčíku nabízí dialýza bez hořčíku. Při snižování hladiny hořčíku jsou účinné peritoneální dialýza i hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné minerální doplňky, síran hořečnatý, ATC kód: A12CC02

Hořčík je kofaktorem více než 300 enzymatických reakcí, kdy působí buď na substrát (zejména pro reakce zahrnující ATP, kde jeho vazba na nukleotid indukuje adekvátní konformaci a pomáhá oslabit terminální vazbu ATP O-P, čímž usnadňuje přenos fosfátu) nebo na samotný enzym jako strukturální nebo katalytickou složku. Protože využití ATP se podílí na mnoha metabolických drahách, je hořčík nezbytný v intermediálním metabolismu pro syntézu sacharidů, lipidů, nukleových kyselin a proteinů, jakož i pro specifické působení v různých orgánech, jako je neuromuskulární nebo kardiovaskulární systém.

Hořčík může na úrovni membrány interferovat s vápníkem nebo vázat se na membránové fosfolipidy, a tím modulovat propustnost membrány a elektrické vlastnosti. Díky své úloze ve struktuře krystalů hydroxyapatitu v kosti má hořčík vliv na zdraví kostí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přibližné množství hořčíku: 1 g heptahydrátu síranu hořečnatého poskytne 4,1 mmol hořčíku.

Absorpce

Intramuskulární podání

Nasycovací dávka 4 g i.v. a 10 g i.m. a udržovací dávka 5 g i.m. každé 4 hodiny (dávkování podle Pritcharda): Ve studii se hladiny hořčíku v séru po nasycovací dávce během půl hodiny prudce zvýšily ze základní hodnoty na nejméně dvojnásobek. Po počátečním vzestupu byl po 1 hodině hlášen mírný pokles sérového hořčíku, ale relativně stabilní hladiny během až 12 hodin udržovacích injekcí. Sérová hladina dosáhla vrcholu za 1,5 hodiny po zahájení léčby. Celkově údaje o sérové koncentraci kolísaly v tomto režimu mnohem více než u režimů kontinuální infuze.

Nasycovací dávka 10 g i.m. a udržovací dávka 5 g i.m. každé 4 hodiny: Ve studii byly pozorovány průměrné hladiny sérového hořčíku 1,36 mmol/l za 1 hodinu; 1,56 mmol/h za 2 hodiny a 1,48 mmol/l za 4 hodiny. V jiné studii byla pouze uvedena rovnovážná hladina 1,83 mmol/l.

Pouze nasycovací dávka 3 g i.v. a 10 g i.m. (13 g): V tomto režimu uváděla jedna studie základní hladinu sérového hořčíku 2,10 mmol/l. Průměrné hladiny hořčíku vzrostly za 1 hodinu léčby na 2,25 mmol/l a za 2 hodiny léčby na 2,30 mmol/l. V jiné studii byla pouze uvedena rovnovážná hladina 1,83 mmol/l.

Subkutánní podání

Existuje pouze jedna případová studie podání u člověka, kde byla farmakokinetika kontinuální subkutánní infuze (0,3 mmol/h síranu hořečnatého) srovnávána s krátkými i.v. infuzemi. Přestože šlo o kontinuální subkutánní infuzi, v počáteční fázi léčby nebyl mezi subkutánními a intravenózními infuzemi síranu hořečnatého žádný rozdíl v rychlosti absorpce.

Distribuce

Hořčík je přibližně rovnoměrně distribuován v kostech a měkkých tkáních, méně než 1 % je přítomno ve složkách krve. Koncentrace buněčného hořčíku jsou konstantně v rozmezí 17-20 mmol/l, a to i přes rychlý transport přes buněčné membrány prostřednictvím více nosičů a kanálů. Bylo pozorováno, že intracelulární koncentrace lineárně klesají s rostoucím věkem, bez paralelních změn koncentrace hořčíku v plazmě.

Celkový obsah hořčíku v těle zdravého dospělého je kolem 20-28 g. Přibližně 99 % celkového obsahu hořčíku v těle je intracelulární. Z toho asi 60 % je v kostech, buď silně vázaných na apatit, kde je obtížně mobilizovatelný, nebo volně adsorbovaných na povrchu minerálních krystalů, kde může být snadno mobilizován v reakci na změny ve stravě. Asi 25 % hořčíku v těle je ve svalech, kde jsou za intracelulární úložné místo považovány mitochondrie.

Asi 20-33 % se váže na proteiny, zbývajících přibližně 80 % je nevázaných. Fyziologicky aktivní je pouze ionizovaný hořčík.

Kompartmentová analýza pomocí stabilních izotopů prokázala existenci minimálně dvou hlavních složek extraplazmy v celém těle: první složka představuje 80 % rychle vyměnitelné skupiny s rychlostí výměny 48 mg/h; druhá skupina má vyšší rychlost výměny 179 mg/h. Suma těchto rychle vyměnitelných kompartmentů činí přibližně 25 % celkového množství hořčíku v těle.

Nejdůležitějším transportním systémem do tkání se jeví melastatinový TRP 7 (TRPM7).

Biotransformace

Síran hořečnatý není metabolizovaný.

Eliminace

Hlavní roli při homeostáze hořčíku a udržování sérových koncentrací hrají ledviny. Přibližně 80 % hořčíku v séru je ultrafiltrovatelných prostřednictvím glomerulu, ale pouze asi 3 % filtrované frakce se v důsledku účinné resorpce, která probíhá zejména v široké vzestupné části Henleovy kličky (60-70 %), objevuje v moči.

Hlavními podněty, které zvyšují vylučování hořčičku močí, jsou vysoká natriureza, osmotická zátěž a metabolická acidóza; vylučování snižují metabolická alkalóza, parathyroidní hormon a případně kalcitonin. Zbývající část resorpce se odehrává aktivním transcelulárním mechanismem v distálním stočeném tubulu, který na závěr reguluje množství vylučované moči.

Eliminace stolicí je velmi omezená. Endogenní cesty eliminace absorbovaného hořčičku trávicím traktem jsou žlučové, pankreatické a střevní šťávy a střevní buňky; část těchto endogenních ztrát může být znovu absorbována. Za použití stabilních izotopů byla u šesti zdravých mužů ve věku 26-41 let stanovena endogenní fekální exkrece 49 ± 11 mg/den, u chlapců a dívek ve věku 9-14 let okolo 15 mg/den ($0,1-0,9$ mg/kg tělesné váhy a den) a u pěti dívek ve věku 12-14 let od 4,7 do 21,7 mg/den, bez ovlivnění příjmu vápníku.

Ztráty hořčičku potem jsou pravděpodobně nízké, v rozmezí 1-5 mg/den, na základě denního objemu potu okolo 0,5 l/den.

Ztráty hořčičku menstruací jsou u žen zanedbatelné.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika intravenózního síranu hořečnatého byla studována u dětí ve věku 2-14 let. Analýza kovariance zjistila, že významným prediktorem koncentrace hořčičku u dětí je **pouze tělesná hmotnost**. Odhadnuté parametry modelu naznačují, že hořčík u dětí vykazuje krátký poločas v séru (2,7 h).

U dětí nejsou k dispozici žádná intramuskulární ani subkutánní farmakokinetická data.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly provedeny žádné specifické farmakokinetické studie pro parenterální (i.v., i.m. nebo s.c.) síran hořečnatý.

Porucha funkce jater

Onemocnění jater jsou často doprovázena hypoalbuminemií, která sama o sobě může mít vliv na hladinu celkového hořčičku v séru. Poměr ionizovaný/celkový hořčík v séru je nepřímo úměrný sérovému albuminu. Podle studie mají pacienti s nejnižšími hladinami sérového albuminu větší část svého sérového hořčičku ve volné biologicky aktivní formě, jako ionizovaný hořčík. U pacientů s alkoholovou hepatopatií byly průměrné koncentrace celkového i ionizovaného hořčičku v séru nižší než obvykle.

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin může dojít k akumulaci hořčičku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina sírová (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Síran hořečnatý je inkompatibilní se solemi vápníku (kalcium-glukoheptonát, kalcium-glukonát), uhličitany alkalických kovů (tvoří nerozpustný uhličitán hořečnatý), hydrogenuhličitany, hydroxidy alkalických kovů (tvoří nerozpustný hydroxid hořečnatý), fosfáty, salicyláty, polymyxin-B-sulfátem, tobramycin-sulfátem, streptomycin-sulfátem, amfotericinem B, tetracykliny, aminoglykosidy, klindamycinem, benzylpenicilinem, nafcilinem, dobutaminem, natrium-hydrokortison-sukcinátem, prokainem, lipidovými emulzemi.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená ampulka: 3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření

Léčivý přípravek má být po otevření ampulky použit okamžitě (viz bod 6.6).

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 72 hodin při 30 °C a při 2 °C – 8 °C po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění nebo prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml roztoku v ampulce z bezbarvého borosilikátového skla hydrolytické třídy I s označením bodu zlomu.

Ampulky jsou označeny barevným kroužkem specifickým pro každou sílu přípravku.

Ampulky jsou baleny v polyvinylchloridové vložce. Vložky jsou baleny v krabičce.

Velikost balení:

5, 10 nebo 100 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové použití.

Lze ředit 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy (viz bod 4.2).

Léčivý přípravek má být po otevření ampulky použit okamžitě. Nepoužitá část má být zlikvidována.

Léčivý přípravek nesmí být použit v případě viditelných známek snížené kvality (např. přítomnost částic).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml: 39/299/18-C

Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml 39/300/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 11. 2019

Datum prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 11. 2019