

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml oplossing voor injectie/infusie  
Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### *Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml*

Elke 1 ml oplossing bevat 100 mg magnesiumsulfaatheptahydraat.  
Elke 10 ml ampul bevat 1000 mg magnesiumsulfaatheptahydraat.

#### *Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml*

Elke 1 ml oplossing bevat 200 mg magnesiumsulfaatheptahydraat.  
Elke 10 ml ampul bevat 2000 mg magnesiumsulfaatheptahydraat.

Magnesiumsulfaatheptahydraat 1 g = 98,6 mg of 8,1 mEq of 4,1 mmol magnesium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie  
Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.  
pH van oplossing is 5,5 – 7,0  
Osmolaliteit:

*Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml* 400-450 mOsmol/kg

*Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml* 875-925 mOsmol/kg

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml en 200 mg/ml oplossing voor injectie/infusie is geïndiceerd bij

- i) de behandeling van magnesiumdeficiëntie bij aangetoonde hypomagnesiëmie (bijv. kinderen met primaire congenitale hypomagnesiëmie, volwassenen met malabsorptiesyndroom na aanhoudende diarree, chronisch alcoholisme of langdurige parenterale voeding);
- ii) de preventie en behandeling van hypomagnesiëmie bij patiënten die totale parenterale voeding krijgen;
- iii) torsade de pointes;
- iv) de controle en preventie van insulden bij ernstige pre-eclampsie;
- v) de controle en preventie van terugkomende insulden bij eclampsie.

Het product is bedoeld voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Therapeutische spiegels worden vrijwel onmiddellijk bereikt met de juiste intraveneuze doses en binnen 60 minuten na intramusculaire injectie.

## Volwassenen

### *Hypomagnesiëmie*

De dosis is strikt individueel. Als algemene richtlijn kan 8-12 g magnesiumsulfaat worden toegediend in de eerste 24 uur, gevolgd door 4-6 g/dag gedurende 3 of 4 dagen, om de lichaamsreserves aan te vullen. Maximale infusiesnelheden dienen niet meer dan 2 g/u te bedragen. Het doel dient te zijn om de serummagnesiumconcentraties boven 0,4 mmol/l te houden.

Gewoonlijk wordt 10-20 ml Magnesium sulfata Kalceks 100 mg/ml of 200 mg/ml oplossing voor injectie/infusie langzaam intraveneus toegediend (met een snelheid van 150 mg/ minuut of 300 mg/ minuut, dwz. 1,5 ml/ minuut), of intramusculair of in uitzonderlijke gevallen subcutaan (pijnlijk), en zo nodig wordt dit herhaald.

### *Preventie en behandeling van hypomagnesiëmie bij totale parenterale voeding*

De dosis is strikt individueel. Als algemene aanbeveling kan 1-3 g/dag intraveneus magnesiumsulfaat worden toegediend.

### *Ernstige pre-eclampsie of eclampsie*

Intraveneus kan een initiële oplaaddosis van 4 g verdund tot een juiste hoeveelheid, bijv. 4 g magnesiumsulfaat in 250 ml 5% glucose of 0,9% natriumchloride-oplossing maximaal 4 ml/min (= 64 mg/min) worden gegeven. Dit wordt gevolgd door een onderhoudsschema van hetzij een intraveneuze infusie van 1-2 g/uur, bijv. 5 g magnesiumsulfaat opgelost in 1 liter 5% glucose of 0,9% natriumchlorideoplossing op 200 ml/uur (= 1 g/uur) of regelmatige intramusculaire injecties (zie rubriek 4.4), afhankelijk van de blijvende aanwezigheid van de patellareflex en afdoende ademhalingsfunctie en urineproductie. Behandeling moet doorgaan tot paroxysmen stoppen.

Het is belangrijk dat bij de toediening van magnesiumsulfaat volgens een van deze schema's, voorafgaand aan elke injectie bepaalde klinische observaties worden gedaan:

- diepe peesreflexen moeten aanwezig zijn;
- ademhaling moet minimaal 16 ademhalingen/minuut zijn; en
- er moet 100 ml urine zijn uitgescheiden sinds de vorige injectie.

Bovendien dient er 1 g calciumgluconaat beschikbaar te zijn als antidotum voor hypermagnesiëmie.

### *Torsade de pointes*

Als algemene aanbeveling kan een enkele intraveneuze bolus van 2 g worden toegediend gedurende een periode van 2 tot 3 minuten. Een intraveneuze infusie van magnesium dient te worden gestart met een snelheid van 2-4 mg/min. Als torsade de pointes terugkeert, dient een volgende bolus van 2 g magnesium te worden toegediend en de intraveneuze infusiesnelheid te worden verhoogd tot 6-8 mg/min. In zeldzame gevallen is een derde bolus van 2 g nodig.

## Pediatrische patiënten

### *Hypomagnesiëmie*

Magnesium sulfata Kalceks 100 mg/ml oplossing voor injectie/infusie kan intraveneus aan kinderen worden toegediend. Voor het intraveneuze gebruik bij kinderen dient de toedieningssnelheid niet hoger te zijn dan 0,1 ml/kg/minuut (10 mg/kg/minuut) magnesiumsulfaat 100 mg/ml oplossing (overeenkomend met 0,04 mmol/kg/minuut = 0,001 g/kg/minuut magnesium).

### *Preventie en behandeling van hypomagnesiëmie bij totale parenterale voeding*

De dosis is strikt individueel. Als algemene aanbeveling kunnen de volgende intraveneuze doses magnesiumsulfaat worden toegediend:

**Tabel 1 Doseringschema in totale parenterale voeding bij kinderen**

Leeftijd	Magnesium (mg/kg/dag)
Premature zuigelingen tijdens de eerste levensdagen	2,5-5

Groeiende te vroeg geboren kinderen	5-7,5
0-6 maanden	2,4-5
7-12 maanden	4
1-18 jaar	2,4

### **Nierinsufficiëntie**

Patiënten met nierinsufficiëntie dienen 25-50% te krijgen van de initiële dosis die wordt aanbevolen voor patiënten met een normale nierfunctie. ECG-monitoring wordt aanbevolen bij hoge doseringen en bij ouderen.

### **Leverinsufficiëntie**

Vanwege een tekort aan gegevens, zijn er geen aanbevolen speciale doseringsinstructies voor patiënten met een verminderde leverfunctie.

### **Ouderen**

Er zijn geen specifieke aanbevelingen voor dosering bij ouderen. Parenteraal magnesiumsulfaat dient echter met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen, omdat nier- en/of leverstoornissen bij deze leeftijdsgroep vaker voorkomen en de tolerantie voor bijwerkingen lager kan zijn.

### Wijze van toediening

Voor intraveneus, intramusculair, subcutaan gebruik, volgens de informatie die voor elke indicatie wordt gegeven.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor magnesium en zijn zouten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypermagnesiëmie.
- Ernstige nierinsufficiëntie of nierfalen als de dialyse of andere bloedzuiveringsmethoden niet bereikbaar zijn.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Groter risico op hypotensie en bradycardie*

Tijdens toediening van magnesiumsulfaat is monitoring van de vitale functies noodzakelijk, aangezien er een groter risico is van sterke hypotensie en bradycardie.

Een antidotum van injecteerbare 1 g calciumgluconaatoplossing dient onmiddellijk beschikbaar te zijn.

#### *Nierinsufficiëntie*

Magnesiumzouten dienen met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie en er dient een geschikte dosisverlaging te worden toegepast (zie rubriek 4.2).

#### *Calcium-magnesium-ammonium-fosfaat steendiathese*

In dergelijke gevallen moet het geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### *Myasthenia gravis*

Parenteraal magnesium dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij personen met myasthenia gravis, om een verergering van de aandoening of de precipitatie van een myasthene crisis te voorkomen, en in individuele gevallen moeten de voordelen en risico's voorafgaand aan de start van de behandeling worden afgewogen.

#### *Leverinsufficiëntie*

Leveraandoeningen gaan vaak gepaard met hypoalbuminemie, dat als zodanig een effect kan hebben op de spiegel van het totale serummagnesium. Er zijn echter patiënten met alcoholische leverziekte behandeld met normale doses van intraveneus en oraal magnesiumsulfaat zonder enig teken van een magnesiumoverdosis.

#### *Bekend verhoogd risico van hartblok/hartblok*

Magnesium kan hartblok veroorzaken. Dit risico is groter bij patiënten die al calcium of bètareceptorantagonisten gebruiken. Het product kan bij patiënten met reeds aanwezig hartblok of patiënten met een verhoogd risico op hartblok alleen worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, met grote voorzichtigheid en er dienen geschikte veiligheidsmaatregelen te worden getroffen.

De serumcalciumspiegels moeten routinematig worden gecontroleerd bij patiënten die magnesiumsulfaat krijgen.

De serummagnesiumspiegels moeten tijdens de behandeling worden gecontroleerd.

Controleren op de afwezigheid van ademhalingsdepressie: de ademhalingsnelheid mag niet onder de 16 ademhalingen/minuut zijn.

De excretie van urine mag niet onder de 25 ml/uur liggen, aangezien dit tot hypermagnesiëmie kan leiden.

De aanwezigheid van de patellareflex moet worden gecontroleerd.

#### *CZS-depressiva*

Wanneer barbituraten, narcotica of andere hypnotica (of systemische anesthetica) in combinatie met magnesium moeten worden gegeven, moet hun dosering voorzichtig worden aangepast vanwege additieve depressieve effecten van magnesium en het risico op ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

Monitoring van de afwezigheid van ademhalingsdepressie: de ademhaling mag niet lager zijn dan 16 ademhalingen/min.

#### *Wijze van toediening*

Het geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden toegediend indien roodheid van het gelaat of transpiratie optreedt.

Pijn, roodheid, zwelling of warmte op de injectieplaats, drainage op de injectieplaats, langdurige bloeding, cellulitis, steriel abces, tekenen van een allergische reactie, zoals moeite met ademen of aangezichtszwelling, letsel aan omliggende structuren (bloedvaten, botten, of zenuwen), onbedoelde intravasculaire of intra-ostiale injectie, weefselnecrose, slechte absorptie als gevolg van hoog injectievolume zijn gemeld in de literatuur met betrekking tot magnesiumsulfaatinjecties.

Te snelle toediening kan leiden tot zich snel ontwikkelende vasodilatatie, verlaagde bloeddruk.

Net als andere parenterale geneesmiddelen kunnen magnesiumsulfaatinjecties irritant zijn voor de aderen; extravasatie kan weefselbeschadiging veroorzaken.

#### *Intramusculaire injecties*

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend in spieren die vermagerd of aan atrofie onderhevig zijn. Voor intramusculaire toediening dienen de dorsogluteale spier en inschiaszenuw te worden vermeden. Als de totale dosis die moet worden toegediend meer is dan 5 ml, dient het injectievolume te worden verdeeld over meer dan één diepe musculaire injectieplaats.

Intramusculaire injecties zijn pijnlijk en worden gecompliceerd door plaatselijke abcesvorming in 0,5% van de gevallen. De intraveneuze route heeft daarom de voorkeur. De intramusculaire route heeft echter wel de voorkeur wanneer er geen intraveneuze infuuspompen beschikbaar zijn, continue monitoring niet mogelijk is, of wanneer de patiënt naar een andere afdeling moet worden overgebracht.

Gebruik voorzichtig bij oudere of magere patiënten die mogelijk slechts maximaal 2 ml in een enkele injectie kunnen verdragen. Gebruik geen injectieplaats die tekenen heeft van infectie of letsel. Bij herhaling van een intramusculaire dosis, dient u de injectieplaatsen te rouleren om letsel of ongemak aan de spieren te voorkomen.

#### *Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *Spijrelaxantia*

De werking van niet-depolariserende spijrelaxantia wordt gepotentieerd en verlengd door parenterale magnesiumzouten en magnesiumsulfaat versterkt de werking van niet-depolariserend spijverslappend vecuronium bij volwassen spiertype nicotinerge acetylcholinereceptor in vitro.

#### *Nifedipine*

Er is sterke hypotensie gemeld.

#### *Calciumantagonisten of diuretica*

Er bestaat een risico op cardiopulmonale voorvallen wanneer intraveneus magnesiumsulfaat tegelijk wordt gebruikt met calciumantagonisten of diuretica (zoals thiaziden en furosemide).

#### *Calciumzouten*

Calciumzouten kunnen de werkzaamheid van magnesium verminderen. Diverse door magnesium geactiveerde enzymen worden door calcium geremd.

#### *Digitalisglycosiden*

Magnesiumzouten dienen ook met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die digitalisglycosiden gebruiken. Er is aangetoond dat magnesium de door calcium gedragen tijdelijke inwaartse stroom blokkeert die digitalisglycosiden genereren. Magnesiumsulfaat dat intraveneus wordt toegediend in afdoende hoeveelheden (2 tot 3 g in een minuut, gevolgd door 2 g/u gedurende 4 tot 5 uur) is echter effectief in het controleren van ventriculaire prikkelbaarheid veroorzaakt door toxische concentraties van digitalispreparaten.

#### *Neuromusculair blokkerende stoffen*

Parenterale toediening van magnesiumzouten kan de effecten van neuromusculair blokkerende stoffen versterken.

#### *Antibacteriële middelen*

De neuromusculair blokkerende effecten van parenteraal magnesium en aminoglycoside antibacteriële middelen kunnen additief zijn.

#### *CZS-depressiva*

Wanneer barbituraten, narcotica of andere hypnotica (of systemische anestetica) in combinatie met magnesium moeten worden gegeven, moet hun dosering voorzichtig worden aangepast vanwege additieve depressieve effecten van magnesium en het risico op ademhalingsdepressie.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootstellingen) wijst erop dat er geen malformatieve of foeto-/neonatale toxiciteit is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Magnesium sulfate Kalceks kan indien nodig tijdens de zwangerschap worden overwogen. Magnesium passeert de placenta bij moeders die worden behandeld met hoge doses, b.v. bij pre-eclampsie, veroorzaakt hypotonie en ademhalingsdepressie bij pasgeborenen. Bij gebruik bij

zwangere vrouwen moet de foetale hartslag worden gecontroleerd en moet het gebruik binnen 2 uur na de bevalling worden vermeden.

Serummagnesiumspiegels zijn bij te vroeg geboren baby's hoger dan bij volwassenen.

#### Borstvoeding

Magnesiumsulfaat wordt uitgescheiden in moedermelk, maar bij therapeutische doses Magnesium sulfate Kalceks worden geen effecten op de pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Magnesium sulfate Kalceks kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

#### Vruchtbaarheid

Op basis van langdurige ervaring heeft magnesium naar verwachting geen effect op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Het is onwaarschijnlijk dat parenteraal magnesiumsulfaat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt. Op basis van de potentiële bijwerkingen is het mogelijk dat sommige mensen zich duizelig of slaperig voelen na toediening van parenteraal magnesiumsulfaat. Daarom dient aan patiënten te worden geadviseerd om geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De frequentie van bijwerkingen is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheidsreacties.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Hypermagnesiëmie (zie rubriek 4.9).

Afwijkingen in elektrolyten/vocht (hypofosfatemie, hypertone dehydratie). Er zijn incidentele meldingen van maternale en foetale hypocalciëmie bij hoge doseringen van magnesiumsulfaat.

#### Zenuwstelselaandoeningen

Respiratoire depressie.

Misselijkheid, braken, sufheid en verwardheid.

Coma.

Onduidelijke spraak, dubbelzien.

Verlies van peesreflexen als gevolg van neuromusculaire blokkade.

#### Hartaandoeningen

Hartritmestoornissen, hartstilstand.

ECG abnormaal (verlengd PR-, QRS- en QT-interval), bradycardie.

#### Bloedvataandoeningen

Roodheid van de huid en hypotensie als gevolg van perifere vasodilatatie.

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Spierzwakte.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Dorst.

Met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, kan er voldoende accumulatie van magnesiumsulfaat zijn om tot toxische effecten te leiden.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen*

Intraveneuze magnesiuminfusies kunnen tot hypermagnesiëmie leiden, zelfs bij een normale nierfunctie. Klinische tekenen van overdosering zullen die van hypermagnesiëmie zijn.

Patiënten met nierfalen en metabole stoornissen ontwikkelen toxiciteit bij lagere doseringen.

Verlies van het diepe peesreflex is een nuttige klinische aanwijzing om het begin van een magnesiumintoxicatie te ontdekken. Magnesiumintoxicatie manifesteert zich door een sterke daling van de bloeddruk en ademhalingsverlamming. De mogelijke symptomen van hypermagnesiëmie staan vermeld in Tabel 2.

**Tabel 2 De mogelijke symptomen van hypermagnesiëmie**

Magnesiumspiegels			Manifestatie van overdoseringssymptomen
mg/dl	mEq/l	mmol/l	
<1,2	<1	<0,5	Tetanie Toevallen Aritmieën
1,2-1,8	1,0-1,5	0,5-0,75	Neuromusculaire prikkelbaarheid Hypocalciëmie Hypokaliëmie
1,8-2,5	1,5-2,1	0,75-1,05	Normale magnesiumspiegel
2,5-5,0	2,1-4,2	1,05-2,1	Typisch asymptomatisch
5,0-7,0	4,2-5,8	2,1-2,9	Lethargie Sufheid Plotselinge roodheid van het gezicht Misselijkheid en braken Verminderde diepe peesreflex
7,0-12	5,8-10	2,9-5	Somnolentie Verlies van diepe peesreflexen Hypotensie ECG-veranderingen
>12	>10	>5	Complete hartstilstand Apneu Paralyse Coma

### *Behandeling*

Bij patiënten met milde hypermagnesiëmie is het stoppen met de magnesiumbehandeling vaak voldoende om normale magnesiumconcentraties te herstellen.

Bij ernstige hypermagnesiëmie kunnen calciumzouten hypotensie en respiratoire depressie omkeren.

Patiënten krijgen gewoonlijk 100-200 mg elementair calcium (10 tot 20 ml van 10% calciumgluconaat) intraveneus gedurende 5 tot 10 minuten.

Als alternatieve mogelijkheid kunnen patiënten met ernstige magnesiumintoxicatie 1 g intraveneus calciumgluconaat krijgen. Dit moet worden gevolgd door de infusie van 150-100 mg calcium gedurende 5 tot 10 minuten. Als de nierfunctie adequaat is, dient er vocht toegediend te worden om de renale klaring van het magnesium te bevorderen. Dit kan worden versterkt door het gebruik van furosemide. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of patiënten bij wie andere methoden niet effectief zijn gebleken, biedt magnesiumvrije dialyse een manier om snel magnesium te klaren. Zowel peritoneale als hemodialyse is effectief in het verlagen van magnesiumspiegels.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige minerale supplementen, magnesiumsulfaat, ATC-code: A12CC02

Magnesium is een cofactor van meer dan 300 enzymatische reacties, die ofwel op het substraat inwerken (met name voor reacties met betrekking tot ATP, waar de binding ervan aan de nucleotide een adequate conformatie induceert en helpt om de terminale O-P verbinding van ATP te verzwakken, waardoor de overdracht van fosfaat mogelijk wordt) of op het enzym zelf als structurele of katalytische component. Omdat ATP-gebruik is betrokken bij veel metabole routes is magnesium essentieel in het intermediaire metabolisme voor de synthese van koolhydraten, vetten, nucleïnezuren en proteïnen, evenals voor specifieke acties in diverse organen zoals het neuromusculaire of cardiovasculaire systeem.

Magnesium kan interfereren met calcium op membraanniveau of binden aan membraanfosfolipiden, en zo de doordringbaarheid en elektrische kenmerken van de membraan veranderen. Magnesium heeft een impact op de gezondheid van de botten door de rol die het speelt in de structuur van hydroxyapatietkristallen in het bot.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De hoeveelheid magnesium bij benadering: elke 1 g magnesiumsulfaatheptahydraat zal 4,1 mmol magnesium leveren.

#### Absorptie

##### *Intramusculaire toediening*

*4 g i.v. en 10 g i.m. oplaaddosis, en 5 g i.m. onderhoudsdosis om de 4 uur (Pritchard-schema):* In een studie stegen de serummagnesiumspiegels na de oplaaddosis binnen een half uur van de uitgangssituatie naar minimaal het tweevoudige. Na de eerste stijging werd een lichte daling gemeld in het serummagnesium na 1 uur, maar relatief stabiele spiegels tussen tot 12 uur van de onderhoudsinjectie. De serumspiegel was 1,5 uur na de start van de behandeling het hoogst. Over het geheel genomen fluctueerden de gegevens m.b.t. de serumconcentratie veel meer met dit behandelingschema dan met continue intraveneuze behandelingschema's.

*10 g i.m. oplaaddosis en 5 g i.m. onderhoudsdosis om de 4 uur:* In een studie werd waargenomen dat de gemiddelde serummagnesiumspiegels bij 1, 2 en 4 uur respectievelijk 1,36, 1,56 en 1,48 mmol/l bedroegen. Een andere studie meldde alleen een steady state niveau van 1,83 mmol/l.

*3 g i.v. en 10 g i.m. alleen (13 g) oplaaddosis:* Eén studie maakte bij dit behandelingschema melding van baseline serummagnesium van 2,10 mmol/l. De gemiddelde magnesiumspiegels stegen tot 2,25 en 2,30 mmol/l respectievelijk 1 en 2 uur na behandeling. Een andere studie meldde alleen een steady state niveau van 1,83 mmol/l.

##### *Subcutane toediening*

Er is slechts één casusstudie m.b.t. mensen, waarbij de farmacokinetiek van een continue subcutane infusie (0,3 mmol/u magnesiumsulfaat) werd vergeleken met korte i.v. infusies. Hoewel dit een

continue subcutane infusie was, [maar] was er in de initiële fase van de behandeling geen verschil in absorptiesnelheid tussen de subcutane en intraveneuze infusies met magnesiumsulfaat.

### Distributie

Magnesium wordt ongeveer gelijk verdeeld over bot en zachte weefsels, waarbij minder dan 1% aanwezig is in bloedcompartimenten. Cellulaire magnesiumconcentraties zijn constant tussen de 17-20 mmol/l, ondanks snelle bewegingen tussen celmembranen via meerdere dragers en kanalen. Er is waargenomen dat intracellulaire concentraties lineair afnemen bij stijgende leeftijd, zonder parallelle veranderingen in de plasmamagnesiumconcentratie.

De totale magnesiuminhoud in het lichaam van een gezonde volwassene bedraagt circa 20-28 g. Circa 99% van het totale lichaamsmagnesium is intracellulair. Hiervan bevindt zich circa 60% in de botten, hetzij sterk gebonden aan apatiet, waar het moeilijk te mobiliseren is, hetzij los geabsorbeerd aan het oppervlak van minerale kristallen, waar het gemakkelijk kan worden gemobiliseerd in reactie op variatie in de voedseltoevoer. Ongeveer 25% van het lichaamsmagnesium zit in de spieren, terwijl mitochondriën beschouwd worden als de intracellulaire opslagplaats.

Ongeveer 20-30% is gebonden aan eiwitten, de resterende circa 80% is niet gebonden. Alleen het geïoniseerde magnesium is fysiologisch actief.

In het hele lichaam toonde compartimentele analyse met gebruik van stabiele isotopen het bestaan van ten minste twee belangrijke compartimenten buiten het plasma: het eerste compartiment vertegenwoordigt 80% van de snel uitwisselbare pool met een uitwisselsnelheid van 48 mg/u; de tweede pool heeft een snellere uitwisselsnelheid van 179 mg/u. De som van deze snel uitwisselbare compartimenten bedraagt zo'n 25% van de magnesiumpool in het lichaam.

Het belangrijkste transportsysteem voor weefsels lijkt het 'transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7)' te zijn.

### Biotransformatie

Magnesiumsulfaat wordt niet gemetaboliseerd.

### Eliminatie

De nieren spelen een belangrijke rol in de magnesiumhomeostase en het behoud van serumconcentraties. Circa 80% van het serummagnesium kan niet gefilterd worden via de glomerulus, maar slechts circa 3% van het gefilterde deel verschijnt in de urine, dankzij een efficiënte reabsorptie die voornamelijk (60-70%) plaatsvindt in het dikke opstijgende deel van de lis van Henle. De belangrijkste stimuli die de urinaire magnesiumsecretie bevorderen zijn hoge natriurese, osmotische lading en metabole acidose; de factoren die deze secretie verminderen zijn metabole alkalose, parathyroïdhormoon en mogelijk calcitonine. Het resterende deel van de reabsorptie vindt plaats in de distale tubulus via een actief transcellulair mechanisme dat uiteindelijk de hoeveelheid die in de urine wordt uitgescheiden bepaalt.

Fecaal verlies is zeer beperkt. De endogene eliminatieroutes van geabsorbeerd magnesium via het spijsverteringskanaal zijn gal, alveesklier- en darmsappen, en darmcellen; een deel van deze endogene verliezen kan worden gereabsorbeerd. Door middel van stabiele isotopen is vastgesteld dat endogene faecale excretie  $49 \pm 11$  mg/dag is bij zes gezonde mannen in de leeftijd van 26-41 jaar, circa 15 mg/dag (0,1-0,9 mg/kg lichaamsgewicht/dag) bij jongens en meisjes in de leeftijd van 9-14 jaar, en 4,7 tot 21,7 mg/dag bij vijf meisjes in de leeftijd van 12-14 jaar, zonder invloed van calcium-inname.

De magnesiumverliezen via zweet zijn waarschijnlijk beperkt, variërend van 1-5 mg/dag, op basis van een dagelijkse hoeveelheid zweet van circa 0,5 l/dag.

Magnesiumverlies door menstruatie bij vrouwen is verwaarloosbaar.

### Speciale patiëntengroepen

### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van intraveneus magnesiumsulfaat is bestudeerd bij kinderen van 2-14 jaar oud. De covariabele-analyse leidde tot de conclusie dat **alleen gewicht** een significante predictor was van magnesiumconcentraties bij kinderen. Geschatte modelparameters gaven aan dat magnesium een korte serumhalfwaardetijd (2,7 u) vertoont bij kinderen. Er zijn geen intramusculaire of subcutane farmacokinetische gegevens beschikbaar m.b.t. kinderen.

### *Ouderen*

Bij ouderen is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd met parenteraal (i.v., i.m. of s.c.) magnesiumsulfaat.

### *Leverinsufficiëntie*

Leveraandoeningen gaan vaak gepaard met hypoalbuminemie, dat als zodanig een effect kan hebben op de spiegel van het totale serummagnesium. De verhouding geïoniseerd/totaal magnesium is omgekeerd gerelateerd aan serumalbumine. Volgens een studie heeft bij patiënten met de laagste serumalbuminespiegels een groter deel van hun serummagnesium een vrij biologisch active vorm, als geïoniseerd magnesium. Bij patiënten met alcoholische hepatopathie waren de gemiddelde concentraties van zowel serum totaal als geïoniseerd magnesium lager dan normaal.

### *Nierinsufficiëntie*

In geval van nierinsufficiëntie kan er accumulatie van magnesium optreden.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Zwavelzuur (voor pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen dan de geneesmiddelen die worden vermeld in rubriek 6.6.

Magnesiumsulfaat is onverenigbaar met calciumzouten (gluceptaat, gluconaat), alkalische carbonaten (die onoplosbaar magnesiumcarbonaat vormen), bicarbonaten, alkalische hydroxiden (die onoplosbaar magnesiumhydroxide vormen), fosfaten, salicylaten, polymyxine B sulfaat, tobramycinesulfaat, streptomycinesulfaat, amfotericine B, tetracyclinen, aminoglycosiden, clindamycine, benzylpenicilline, nafcilline, dobutamine, hydrocortisonnatriumsuccinaat, procaïne, vetemulsies.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende ampul: 5 jaar

#### Houdbaarheid na eerste opening

Het geneesmiddel dient direct na het openen van de ampul te worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

#### Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 72 uur bij 30°C en 2° tot 8°C na verdunning met 0,9% natriumchloride of 5% glucose-oplossing.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2° tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning of eerste opening, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

10 ml oplossing in 'one point cut'-ampullen van kleurloos borosilicaatglas uit de I hydrolytische klasse. De ampullen zijn gemarkeerd met een specifieke kleurringcode voor elke sterkte. Ampullen zijn verpakt in PVC-liners. Liners zijn verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootte:  
5, 10 of 100 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Kan worden verdund met 0,9% natriumchloride-oplossing of 5% glucose-oplossing (zie rubriek 4.2).

Het geneesmiddel dient direct na het openen van de ampul te worden gebruikt. Een eventueel ongebruikt restant moet worden weggegooid.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als er zichtbare tekenen van bederf zijn (bijv. deeltjes).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

100 mg/ml: BE548364  
200 mg/ml: BE548373

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/10/2019

Datum van laatste verlenging: 24/04/2024

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 05/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2025