

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml solution injectable/pour perfusion
Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml

Chaque ml de solution contient 100 mg de sulfate de magnésium heptahydraté.
Chaque ampoule de 10 ml contient 1000 mg de sulfate de magnésium heptahydraté.

Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml

Chaque ml de solution contient 200 mg de sulfate de magnésium heptahydraté.
Chaque ampoule de 10 ml contient 2000 mg de sulfate de magnésium heptahydraté.

1 g de sulfate de magnésium heptahydraté = 98,6 mg ou 8,1 mEq ou 4,1 mmol de magnésium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion

Solution transparente et incolore, exempte de particules visibles.

Le pH de la solution est de 5,5 – 7,0

Osmolalité :

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

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les indications de Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml et 200 mg/ml solution injectable/pour perfusion sont les suivantes :

- i) traitement d'une carence en magnésium lors d'hypomagnésémie confirmée (par ex. enfants atteints d'hypomagnésémie congénitale primaire, adultes avec syndrome de malabsorption après une diarrhée persistante, alcoolisme chronique ou nutrition parentérale à long terme) ;
- ii) prévention et traitement de l'hypomagnésémie chez les patients traités par nutrition parentérale totale ;
- iii) torsade de pointes ;
- iv) contrôle et prévention des convulsions dans la pré-éclampsie sévère ;
- v) contrôle et prévention des convulsions récurrentes lors d'éclampsie.

Le médicament est destiné aux adultes, aux adolescents et aux enfants.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les taux thérapeutiques sont atteints presque immédiatement par administration intraveineuse et dans les 60 minutes qui suivent une injection intramusculaire.

Adultes

Hypomagnésémie

La dose est strictement individuelle. Comme recommandation générale, 8-12 g de sulfate de magnésium peuvent être administrés au cours des 24 premières heures, puis 4-6 g/jour pendant 3 ou 4 jours pour reconstituer les réserves corporelles. Le débit de perfusion maximal ne doit pas dépasser 2 g/h. L'objectif devrait être de maintenir la concentration sérique de magnésium au-dessus de 0,4 mmol/l.

Généralement, 10-20 ml de Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml ou 200 mg/ml solution injectable/pour perfusion sont administrés lentement par voie intraveineuse (à un débit de 150 mg/minute ou 300 mg/minute, c.-à-d. 1,5 ml/minute), par voie intramusculaire ou, exceptionnellement, par voie sous-cutanée (douloureuse), de manière répétée si nécessaire.

Prévention et traitement de l'hypomagnésémie lors de nutrition parentérale totale

La dose est strictement individuelle. Comme recommandation générale, on peut administrer 1-3 g de sulfate de magnésium par jour par voie intraveineuse.

Pré-éclampsie sévère ou éclampsie

On peut administrer par voie intraveineuse une dose de charge initiale de 4 g diluée à un volume approprié, par ex. 4 g de sulfate de magnésium dans 250 ml de solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % à un débit maximal de 4 ml/min (= 64 mg/min). Poursuivre avec une posologie d'entretien, soit une perfusion intraveineuse de 1-2 g/heure, par ex. 5 g de sulfate de magnésium dissous dans 1 litre de solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % à un débit de 200 ml/heure (= 1 g/heure), soit des injections intramusculaires régulières (voir rubrique 4.4), selon la persistance du réflexe rotulien, d'une fonction respiratoire et d'un débit urinaire adéquats. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'arrêt des crises convulsives.

Lors d'administration de sulfate de magnésium selon un de ces protocoles posologiques, il est important de procéder à certaines observations cliniques avant chaque injection :

- les réflexes tendineux profonds doivent être présents ;
- la fréquence respiratoire doit être supérieure ou égale à 16 par minute ; et
- 100 ml d'urine doivent avoir été éliminés depuis l'injection précédente.

En outre, il faut disposer de 1 g de gluconate de calcium comme antidote en cas d'hypermagnésémie.

Torsade de pointes

Comme recommandation générale, un bolus intraveineux unique de 2 g peut être administré sur une durée de 2 à 3 minutes. Une perfusion intraveineuse de magnésium doit être commencée à un débit de 2-4 mg/min. Si les torsades de pointes réapparaissent, un autre bolus de 2 g de magnésium doit être administré et le débit de perfusion intraveineuse doit être augmenté à 6-8 mg/min. Rarement, un troisième bolus de 2 g est nécessaire.

Population pédiatrique

Hypomagnésémie

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml solution injectable/pour perfusion peut être administré par voie intraveineuse aux enfants. Lors d'administration intraveineuse chez l'enfant, le débit d'administration ne doit pas dépasser 0,1 ml/kg/minute (10 mg/kg/minute) de sulfate de magnésium en solution à 100 mg/ml (correspondant à un débit de magnésium de 0,04 mmol/kg/minute ou de 0,001 g/kg/minute).

Prévention et traitement de l'hypomagnésémie lors de nutrition parentérale totale

La dose est strictement individuelle. En règle générale, les doses de sulfate de magnésium suivantes peuvent être administrées par voie intraveineuse :

Tableau 1 Posologie lors de nutrition parentérale totale chez l'enfant

Âge	Magnésium (mg/kg/jour)
Prématurés au cours des premiers jours de vie	2,5-5
Nourrissons prématurés en croissance	5-7,5
0-6 mois	2,4-5
7-12 mois	4
1-18 ans	2,4

Insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent recevoir 25 à 50 % de la dose initiale recommandée pour les patients avec fonction rénale normale. Une surveillance de l'ECG est recommandée lors d'utilisation de doses élevées et chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique

En raison d'une insuffisance de données, on ne dispose pas de recommandation posologique spécifique pour les patients avec insuffisance hépatique.

Personnes âgées

Il n'y a pas de recommandation posologique spécifique pour les personnes âgées. Le sulfate de magnésium parentéral doit cependant être utilisé avec prudence chez les personnes âgées, car les troubles rénaux et/ou hépatiques sont plus fréquents dans ce groupe d'âge, et la tolérance aux effets indésirables peut être moindre.

Mode d'administration

Voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, selon les informations fournies pour chaque indication.

Pour les instructions de dilution du médicament avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au magnésium et à ses sels, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypermagnésémie.
- Insuffisance rénale sévère ou défaillance rénale si la dialyse ou d'autres méthodes de purification du sang ne sont pas réalisables.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque augmenté d'hypotension et de bradycardie

Pendant l'administration de sulfate de magnésium, il est nécessaire de surveiller les fonctions vitales car le risque d'hypotension profonde et de bradycardie est augmenté.

Un antidote de 1 g de solution injectable de gluconate de calcium doit être immédiatement disponible.

Insuffisance rénale

Les sels de magnésium doivent être administrés avec prudence aux patients avec insuffisance rénale, et la posologie doit être réduite de manière appropriée (voir rubrique 4.2).

Prédisposition à des calculs de calcium-phosphate ammoniaco-magnésien

Diathèse de calculs de calcium-phosphate ammoniaco-magnésien

Dans de tels cas, le produit doit être utilisé avec prudence, principalement chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Myasthénie grave

Le magnésium parentéral doit être utilisé avec prudence chez les personnes atteintes de myasthénie grave, afin d'éviter une exacerbation de la maladie ou la précipitation d'une crise myasthénique ; une évaluation des avantages-risques doit être effectuée dans chaque cas avant l'instauration du traitement.

Insuffisance hépatique

Les maladies du foie s'accompagnent souvent d'une hypoalbuminémie qui peut elle-même avoir un effet sur le taux sérique total de magnésium. Cependant, des patients atteints d'une maladie alcoolique du foie ont été traités avec des doses normales de sulfate de magnésium par voie intraveineuse et orale sans aucun signe de surdosage de magnésium.

Risque augmenté connu de bloc cardiaque

Le magnésium peut provoquer un bloc cardiaque, le risque étant plus élevé chez les patients déjà traités par des antagonistes du calcium ou des récepteurs bêta. Le médicament ne doit être administré à des patients avec bloc cardiaque préexistant ou risque augmenté de bloc cardiaque qu'après un examen soigneux des bénéfices et des risques, et avec une grande prudence ; des mesures de sécurité appropriées doivent être prises.

Les taux sériques de calcium doivent être surveillés en routine chez les patients qui reçoivent du sulfate de magnésium.

Les taux sériques de magnésium doivent être surveillés pendant le traitement.

Surveillance de l'absence de dépression respiratoire : La fréquence respiratoire ne doit pas être inférieure à 16 par minute.

L'excrétion d'urine ne doit pas être inférieure à 25 ml/h, car cela pourrait entraîner une hypermagnésémie.

La présence du réflexe rotulien doit être vérifiée.

Dépresseurs du SNC

Lorsque des barbituriques, des narcotiques ou d'autres hypnotiques (ou anesthésiques systémiques) doivent être administrés en association avec du magnésium, leur posologie doit être ajustée avec prudence en raison des effets dépresseurs additifs du magnésium et du risque de dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

Surveillance de l'absence de dépression respiratoire: la fréquence respiratoire ne doit pas être inférieur à 16 respirations par minute.

Mode d'administration

Le médicament doit être administré avec prudence en cas d'apparition de bouffées de chaleur et de sudation.

La littérature médicale a rapporté les événements suivants liés aux injections de sulfate de magnésium : douleur, rougeur, gonflement ou chaleur au site d'injection, écoulement au site d'injection, saignement prolongé, phlegmon, abcès stérile, signes de réaction allergique comme une difficulté respiratoire ou un gonflement du visage, lésions de structures voisines (vaisseaux sanguins, os ou nerfs), injection intravasculaire ou intraostiale accidentelle, nécrose tissulaire, mauvaise absorption due à un volume d'injection élevé.

Une administration trop rapide peut entraîner une vasodilatation rapide et une baisse de la tension artérielle.

Comme tous les médicaments parentéraux, les injections de sulfate de magnésium peuvent être irritantes pour les veines ; une extravasation peut provoquer des lésions tissulaires.

Injections intramusculaires

Le médicament ne doit pas être administré dans des muscles émaciés ou atrophiés. Pour une administration intramusculaire, il faut éviter la zone dorsoglutéale et le nerf sciatique.

Si la dose totale à administrer dépasse 5 ml, le volume d'injection doit être réparti sur plus d'un site d'injection intramusculaire profonde.

Les injections intramusculaires sont douloureuses et sont compliquées par la formation locale d'un abcès dans 0,5 % des cas. La voie intraveineuse est donc privilégiée. Cependant, la voie intramusculaire est la meilleure option lorsqu'on ne dispose pas d'une pompe de perfusion intraveineuse, si un monitoring continu n'est pas possible ou si le patient doit être transféré dans un autre établissement.

Faire preuve de prudence chez les patients âgés ou maigres qui ne peuvent tolérer qu'un volume maximal de 2 ml par injection. Ne pas utiliser un site d'injection qui présente des signes d'infection ou de blessure. Pour des injections intramusculaires répétées, alterner les sites d'injection afin d'éviter des lésions et des gênes musculaires.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, il est donc pratiquement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Myorelaxants

L'activité des myorelaxants non dépolarisants est potentialisée et prolongée par les sels de magnésium parentéraux, et *in vitro*, le sulfate de magnésium amplifie l'activité du vécuronium, un myorelaxant non dépolarisant, sur les récepteurs de l'acétylcholine de type nicotinique.

Nifédipine

Une hypotension profonde a été rapportée.

Inhibiteurs calciques ou diurétiques

Il existe un risque d'événements cardiopulmonaires lorsque le sulfate de magnésium intraveineux est utilisé concomitamment avec des inhibiteurs calciques ou des diurétiques (comme des thiazides et le furosémide).

Sels de calcium

Les sels de calcium peuvent réduire l'efficacité du magnésium. Plusieurs enzymes activées par le magnésium sont inhibées par le calcium.

Glucosides digitaliques

Les sels de magnésium doivent également être administrés avec prudence chez les patients traités par glucosides digitaliques. On a montré que le magnésium bloque le courant transitoire entrant transporté par le calcium, généré par les glucosides digitaliques. Cependant, le sulfate de magnésium administré par voie intraveineuse en quantités adéquates (2 à 3 g sur une minute suivis de 2 g/h sur 4 à 5 heures) est efficace pour contrôler l'irritabilité ventriculaire induite par des taux toxiques de digitaliques.

Bloqueurs neuromusculaires

L'administration parentérale de sels de magnésium peut amplifier les effets des bloqueurs neuromusculaires.

Antibiotiques

Les effets de blocage neuromusculaire du magnésium parentéral et des antibiotiques aminoglycosides peuvent être additifs.

Dépresseurs du SNC

Lorsque des barbituriques, des narcotiques ou d'autres hypnotiques (ou anesthésiques systémiques) doivent être administrés en association avec du magnésium, leur posologie doit être ajustée avec prudence en raison des effets dépresseurs additifs du magnésium et du risque de dépression respiratoire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De nombreuses données sur les femmes enceintes (plus de 1 000 résultats rapportés) n'indiquent aucune toxicité tératogène ou fœto/néonatale. Les études sur l'animal n'indiquent aucune toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration de Magnésium sulfate Kalceks peut être envisagée pendant la grossesse, si nécessaire. Le magnésium traverse le placenta chez les mères traitées par de fortes doses, par exemple lors pré-éclampsie, provoquant une hypotonie et une dépression respiratoire chez les nouveau-nés. Lors d'utilisation chez la femme enceinte, la fréquence cardiaque du fœtus doit être monitorée, et il faut éviter l'utilisation dans les 2 heures qui suivent l'accouchement.

Les taux sériques de magnésium chez les prématurés sont plus élevés que chez les adultes.

Allaitement

Le sulfate de magnésium est excrété dans le lait maternel, mais à des doses thérapeutiques de Magnésium sulfate Kalceks ne devrait avoir aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités. Le sulfate de magnésium Kalceks peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Sur base de l'expérience à long terme, aucun effet du magnésium sur la fertilité masculine et féminine n'est attendu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est peu probable que le sulfate de magnésium parentéral affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, selon les effets indésirables potentiels, certaines personnes peuvent se sentir étourdies ou somnolentes après l'administration parentérale de sulfate de magnésium. Il faut conseiller aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables n'est pas connue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypermagnésémie (voir rubrique 4.9).

Anomalies des électrolytes/liquides (hypophosphatémie, déshydratation hypertonique). On a signalé des cas isolés d'hypocalcémie maternelle et fœtale lors d'utilisation de doses élevées de sulfate de magnésium.

Affections du système nerveux

Dépression respiratoire.

Nausées, vomissements, somnolence et confusion.

Coma.

Troubles d'élocution, vision double.

Perte des réflexes tendineux due à un bloc neuromusculaire.

Affections cardiaques

Arythmies cardiaques, arrêt cardiaque.

Anomalies de l'ECG (prolongation des intervalles PR, QRS et QT), bradycardie.

Affections vasculaires

Bouffées vasomotrices et hypotension, dues à une vasodilatation périphérique.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Faiblesse musculaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Soif.

Particulièrement chez les patients avec insuffisance rénale, l'accumulation de sulfate de magnésium peut atteindre un niveau suffisant pour induire des effets toxiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Les perfusions intraveineuses de magnésium peuvent induire une hypermagnésémie même en présence d'une fonction rénale normale. Les signes cliniques de surdosage sont ceux d'une hypermagnésémie.

Les patients atteints d'insuffisance rénale ou de troubles métaboliques peuvent développer une toxicité avec de faibles doses.

La disparition du réflexe tendineux profond est un signe clinique utile pour détecter l'apparition d'une intoxication par le magnésium. L'intoxication par le magnésium se manifeste par une chute brutale de la tension artérielle et une paralysie respiratoire. Les symptômes potentiels de l'hypermagnésémie sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 Symptômes potentiels de l'hypermagnésémie

Taux de magnésium			Manifestation des symptômes de surdosage
mg/dl	mEq/l	mmol/l	
< 1,2	< 1	< 0,5	Tétanie Convulsions Arythmies
1,2-1,8	1,0-1,5	0,5-0,75	Irritabilité neuromusculaire Hypocalcémie Hypokaliémie
1,8-2,5	1,5-2,1	0,75-1,05	Taux normal de magnésium
2,5-5,0	2,1-4,2	1,05-2,1	Généralement asymptomatique
5,0-7,0	4,2-5,8	2,1-2,9	Léthargie Somnolence Bouffées vasomotrices Nausée et vomissements Diminution des réflexes tendineux profonds
7,0-12	5,8-10	2,9-5	Somnolence Perte des réflexes tendineux profonds Hypotension Anomalies de l'ECG

> 12	> 10	> 5	Arrêt cardiaque complet Apnée Paralysie Coma
------	------	-----	---

Traitement

Chez les patients avec hypermagnésémie légère, il suffit généralement d'arrêter le traitement par magnésium pour rétablir des concentrations normales de magnésium.

En cas d'hypermagnésémie sévère, les sels de calcium peuvent inverser l'hypotension et la dépression respiratoire. Les patients sont généralement traités par 100–200 mg de calcium élémentaire (10 à 20 ml de gluconate de calcium à 10 %) par voie intraveineuse pendant 5 à 10 minutes.

Les patients souffrant d'intoxication sévère par le magnésium peuvent également recevoir 1 g de gluconate de calcium par voie intraveineuse. Il faut ensuite perfuser 150–100 mg de calcium sur 5 à 10 minutes. Si la fonction rénale est adéquate, des solutions doivent être administrées pour favoriser l'élimination rénale du magnésium. L'élimination peut être augmentée par l'administration de furosémide.

Chez les patients avec dysfonction rénale sévère ou chez qui d'autres méthodes se révèlent inefficaces, une dialyse sans magnésium est une manière d'éliminer rapidement le magnésium. La dialyse péritonéale et l'hémodialyse sont toutes deux méthodes efficaces pour diminuer les taux de magnésium.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres suppléments minéraux, sulfate de magnésium.

Code ATC : A12CC02

Le magnésium est un cofacteur de plus de 300 réactions enzymatiques, agissant soit sur le substrat (en particulier pour les réactions impliquant l'ATP, où sa liaison au nucléotide induit une conformation adéquate et contribue à affaiblir la liaison O–P terminale de l'ATP, facilitant ainsi le transfert du phosphate) ou sur l'enzyme elle-même comme composant structurel ou catalytique. Comme l'utilisation de l'ATP est impliquée dans de nombreuses voies métaboliques, le magnésium est essentiel dans le métabolisme intermédiaire pour la synthèse des glucides, des lipides, des acides nucléiques et des protéines, ainsi que pour des actions spécifiques dans divers organes comme le système neuromusculaire ou cardiovasculaire.

Le magnésium peut interférer avec le calcium au niveau de la membrane ou se lier aux phospholipides membranaires, modulant ainsi la perméabilité de la membrane et ses propriétés électriques. Le magnésium a un impact sur la santé osseuse par son rôle dans la structure des cristaux d'hydroxyapatite dans l'os.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Quantité approximative de magnésium : 1 g de sulfate de magnésium heptahydraté fournit 4,1 mmol de magnésium.

Absorption

Administration intramusculaire

Dose de charge de 4 g par voie IV et de 10 g par voie IM, et dose d'entretien de 5 g par voie IM toutes les 4 heures (protocole de Pritchard) : Dans une étude, après l'administration de la dose de charge, les concentrations sériques de magnésium ont fortement augmenté par rapport à la ligne de base, jusqu'au moins le double en ½ heure. Après l'augmentation initiale, on a signalé une légère baisse du taux sérique de magnésium à 1 heure, mais des taux relativement stables jusqu'à 12 heures après l'injection d'entretien. Le pic du taux sérique était atteint 1½ heure après le début du traitement. Globalement, les

données de concentration sérique variaient beaucoup plus avec ce protocole que lors de protocoles intraveineux continus.

Dose de charge de 10 g IM et dose d'entretien de 5 g IM toutes les 4 heures : Dans une étude, les concentrations sériques moyennes de magnésium à 1, 2 et 4 heures valaient respectivement 1,36, 1,56 et 1,48 mmol/l. Une autre étude a rapporté un taux de 1,83 mmol/l à l'état d'équilibre.

3 g par voie IV et 10 g par voie IM (13 g) uniquement en dose de charge : Avec ce protocole, une étude rapportait un taux sérique de magnésium de 2,10 mmol/l à la ligne de base. Le taux moyen de magnésium montait à 2,25 et 2,30 mmol/l, respectivement 1 et 2 heures après le traitement. Une autre étude a rapporté un taux de 1,83 mmol/l à l'état d'équilibre.

Administration sous-cutanée

Une seule étude de cas chez l'humain a comparé la pharmacocinétique d'une perfusion sous-cutanée continue (0,3 mmol/h de sulfate de magnésium) à celle de courtes perfusions IV. Bien qu'il s'agissait d'une perfusion sous-cutanée continue, on n'observait pas de différence de vitesse d'absorption du sulfate de magnésium entre les perfusions sous-cutanées et intraveineuses pendant la phase initiale du traitement.

Distribution

Le magnésium est distribué à peu près également dans les os et les tissus mous, moins de 1 % étant présent dans les compartiments sanguins. La concentration cellulaire en magnésium se situe constamment entre 17 et 20 mmol/l, malgré des mouvements rapides au travers des membranes cellulaires via plusieurs transporteurs et canaux. On a observé que la concentration intracellulaire diminue linéairement en fonction de l'âge, sans changement parallèle de la concentration plasmatique en magnésium.

La teneur totale en magnésium du corps d'un adulte en bonne santé est d'environ 20–28 g. Environ 99 % du magnésium total du corps sont intracellulaires. Environ 60 % de cette quantité sont contenus dans l'os, soit fortement liés à l'apatite, où ils sont difficiles à mobiliser, soit lâchement adsorbés en surface de cristaux minéraux, où ils peuvent être facilement mobilisés en réponse aux variations de l'apport alimentaire. Environ 25 % du magnésium corporel sont contenus dans les muscles, où les mitochondries sont considérées comme le site de stockage intracellulaire.

Environ 20–33 % du magnésium sont liés à des protéines, les 80 % restants sont libres. Seul le magnésium ionisé est physiologiquement actif.

Dans l'ensemble du corps, l'analyse compartimentale utilisant des isotopes stables a montré l'existence d'au moins deux compartiments extraplasmatiques majeurs : le premier compartiment représente 80 % du stock rapidement échangeable, avec un taux d'échange de 48 mg/h ; le second stock présente un taux d'échange plus rapide de 179 mg/h. La somme de ces compartiments rapidement échangeables représente environ 25 % du stock corporel en magnésium.

Le système de transport le plus important vers les tissus semble être le récepteur à potentiel transitoire de la mélastatine 7 (TRPM7).

Biotransformation

Le sulfate de magnésium n'est pas métabolisé.

Élimination

Le rein joue un rôle majeur dans l'homéostasie du magnésium et le maintien de la concentration sérique. Environ 80 % du magnésium sérique est ultrafiltrable au travers du glomérule, mais seulement 3 % environ de la fraction filtrée se retrouvent dans l'urine, grâce à une réabsorption efficace qui se déroule principalement (60-70 %) dans la partie épaisse ascendante de l'anse de Henlé.

Les principaux stimuli qui augmentent l'excrétion urinaire de magnésium sont une natriurèse élevée, une charge osmotique et une acidose métabolique ; les conditions qui la réduisent sont l'alcalose métabolique, l'hormone parathyroïdienne et, éventuellement, la calcitonine. La partie résiduelle de la

réabsorption s'effectue dans le tubule contourné distal via un mécanisme transcellulaire actif qui contrôle finalement la quantité excrétée dans l'urine.

L'élimination fécale est très limitée. Les voies endogènes d'élimination du magnésium absorbé par le tractus digestif sont la bile, les sécrétions pancréatiques et intestinales et les cellules intestinales ; une partie de ces pertes endogènes peut être réabsorbée. En utilisant des isotopes stables, l'excrétion fécale endogène a été mesurée à 49 ± 11 mg/jour chez six hommes en bonne santé âgés de 26-41 ans, à environ 15 mg/jour (0,1-0,9 mg/kg de poids corporel/jour) chez les garçons et les filles de 9-14 ans, et de 4,7-21,7 mg/jour chez cinq filles de 12-14 ans, sans influence de l'apport en calcium.

Les pertes de magnésium par la transpiration sont susceptibles d'être faibles, de l'ordre de 1-5 mg/jour, sur la base d'un volume quotidien de sueur d'environ 0,5 l/jour.

Chez les femmes, les pertes de magnésium via les menstruations sont négligeables.

Populations spéciales

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du sulfate de magnésium par voie intraveineuse a été étudiée chez des enfants âgés de 2-14 ans. L'analyse des covariables a révélé que **seul le poids** était un prédicteur significatif des concentrations de magnésium chez les enfants. L'estimation des paramètres du modèle suggère que le magnésium présente une demi-vie sérique courte (2,7 h) chez les enfants.

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique pour les voies intramusculaire et sous-cutanée chez l'enfant.

Patients âgés

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été effectuée sur l'administration parentérale (IV, IM ou SC) de sulfate de magnésium chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique

Les maladies du foie s'accompagnent souvent d'une hypoalbuminémie qui peut elle-même avoir un effet sur le taux sérique total de magnésium. Le rapport magnésium sérique ionisé/magnésium sérique total est inversement lié au taux d'albumine sérique. Selon une étude, les patients présentant les taux les plus bas d'albumine sérique ont une plus grande partie de leur magnésium sérique sous forme libre biologiquement active, comme le magnésium ionisé. Chez les patients atteints d'hépatopathie alcoolique, les concentrations moyennes de magnésium sérique total et ionisé étaient inférieures à la normale.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale peut mener à une accumulation de magnésium.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études classiques de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administrations répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité pour la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide sulfurique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Le sulfate de magnésium est incompatible avec les médicaments suivants : sels de calcium (gluceptate, gluconate), carbonates alcalins (formant du carbonate de magnésium insoluble), bicarbonates, hydroxydes alcalins (formant de l'hydroxyde de magnésium insoluble), phosphates, salicylates, sulfate de polymyxine B, tobramycine, sulfate de streptomycine, amphotéricine B, aminoglycosides, clindamycine, benzylpénicilline, nafcilline, dobutamine, succinate sodique d'hydrocortisone, procaïne, émulsions lipidiques.

6.3 Durée de conservation

Ampoule non ouverte : 5 ans

Durée de conservation après la première ouverture

Le médicament doit être utilisé immédiatement après l'ouverture de l'ampoule (voir rubrique 6.6).

Durée de conservation après dilution

La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 72 heures à 30 °C et à une température de 2° à 8 °C après dilution dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou dans une solution de glucose à 5 %.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le médicament dilué n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2° et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution ou première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml de solution dans des ampoules en verre borosilicate incolore de classe hydrolytique de type I avec un point de cassure.

Les ampoules sont marquées d'une bague colorée spécifique de chaque concentration.

Les ampoules sont conditionnées dans un film de polychlorure de vinyle. Les films sont emballés dans une boîte en carton.

Taille du conditionnement :

5, 10 ou 100 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Exclusivement à usage unique.

Peut être dilué dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou dans une solution de glucose à 5 % (voir rubrique 4.2).

Le médicament doit être utilisé immédiatement après l'ouverture de l'ampoule. Toute partie inutilisée doit être éliminée.

Ce médicament ne doit pas être utilisé s'il présente des signes visibles de détérioration (comme des particules).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettonie

Tél. : +371 67083320

E-mail : kalceks@kalceks.lv

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

100 mg/ml: BE548364

200 mg/ml: BE548373

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 28/10/2019

Date de dernier renouvellement: 24/04/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2024

Date d'approbation du texte: 04/2025