

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml injekčný/infúzny roztok
Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml

Jeden ml roztoku obsahuje 100 mg heptahydrátu síranu horečnatého.
Jedna 10 ml ampulka obsahuje 1 000 mg heptahydrátu síranu horečnatého.

Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml

Jeden ml roztoku obsahuje 200 mg heptahydrátu síranu horečnatého.
Jedna 10 ml ampulka obsahuje 2 000 mg heptahydrátu síranu horečnatého.

1 g heptahydrátu síranu horečnatého = 98,6 mg alebo 8,1 mEq alebo 4,1 mmol horčíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok
Číry bezfarebný roztok, bez viditeľných častíc.
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 indikácie

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml a 200 mg/ml injekčný/infúzny roztok je určený

- na liečbu deficitu horčíka pri preukázanej hypomagneziémii (napr. deti s primárnou kongenitálnou hypomagneziémiou, dospelí s malaabsorpčným syndrómom po pretrvávajúcich hnačkách, pri chronickom alkoholizme alebo pri dlhodobej parenterálnej výžive);
- na prevenciu a liečbu hypomagneziémie u pacientov, ktorí dostávajú úplnú parenterálnu výživu;
- pri torsade de pointes;
- na zvládanie a prevenciu záchvatov pri závažnej preeklampsii;
- na zvládanie a prevenciu opakujúcich sa záchvatov pri eklampsii.

Liek je určený na použitie u dospelých, dospievajúcich a detí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Terapeutické hladiny sa dosahujú takmer okamžite pomocou vhodných intravenózných dávok a do 60 minút po intramuskulárnej injekcii.

Dospelí

Hypomagneziémia

Dávkovanie je prísne individuálne. Podľa všeobecného usmernenia sa počas prvých 24 hodín môže podávať 8-12 g síranu horečnatého s následnou dávkou 4-6 g/deň počas 3 alebo 4 dní na doplnenie zásob horčíka v tele. Maximálna rýchlosť infúzie nemá prekročiť 2 g/h. Cieľom je udržanie koncentrácie horčíka v sére nad 0,4 mmol/l.

Zvyčajne sa 10-20 ml lieku Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml alebo 200 mg/ml injekčný/infúzny roztok podáva pomaly intravenózne (rýchlosťou 150 mg/min alebo 300 mg/min, t.j. 1,5 ml/min), intramuskulárne alebo výnimočne subkutánne (bolestivosť), v prípade potreby opakovane.

Prevenia a liečba hypomagneziémie pri úplnej parenterálnej výžive

Dávkovanie je prísne individuálne. Podľa všeobecných odporúčaní môžu byť intravenózne podané 1-3 g síranu horečnatého denne.

Závažná preeklampsia alebo eklampsia

Počiatočná nasycovacia dávka 4 g zriedená na primeraný objem, napr. 4 g síranu horečnatého v 250 ml 5 % roztoku glukózy alebo 0,9 % roztoku chloridu sodného, môže byť podaná intravenózne infúziou pri maximálnej rýchlosti 4 ml/min (= 64 mg/min). Potom nasleduje udržiavací režim buď intravenózne infúzie 1-2 g/h, napr. 5 g síranu horečnatého zriedeného v 1 litri 5 % roztoku glukózy alebo 0,9 % roztoku chloridu sodného rýchlosťou 200 ml/h (= 1 g/h), alebo pravidelných intramuskulárnych injekcií (pozri časť 4.4), v závislosti od pretrvávajúcej prítomnosti patelárneho reflexu a adekvátnej respiračnej funkcie a množstva moču. Liečba má pokračovať až do vymiznutia záchvatov.

Je dôležité, aby sa pri podávaní síranu horečnatého podľa ktorejkoľvek z týchto schém uskutočnili pred každou injekciou určité klinické pozorovania:

- musia byť prítomné reflexy hlbokých šliach;
- dýchanie musí byť na úrovni najmenej 16 dychov za minútu; a
- od prechádzajúcej injekcie sa musí vylúčiť 100 ml moču.

Okrem toho má byť k dispozícii 1 g glukonátu vápenatého ako antidotum pri hypermagneziémii.

Torsade de pointes

Podľa všeobecných odporúčaní sa môže podať jednorazový intravenózne bolus 2 g počas 2 až 3 minút. Intravenózna infúzia horčíka sa má začať rýchlosťou 2-4 mg/min. Ak sa torsade de pointes opakuje, má sa podať ďalší bolus 2 g horčíka a rýchlosť intravenózne infúzie sa má zvýšiť na 6-8 mg/min. Výnimočne je potrebná tretia 2 g bolusová dávka.

Pediatrická populácia

Hypomagneziémia

Deťom sa môže podať Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml injekčný/infúzny roztok intravenózne. Pri intravenóznom použití u detí nemá rýchlosť podávania prekročiť 0,1 ml/kg/min (10 mg/kg/min) roztoku síranu horečnatého 100 mg/ml (čo odpovedá 0,04 mmol/kg/min = 0,001 g/kg/min horčíka).

Prevenia a liečba hypomagneziémie pri úplnej parenterálnej výžive

Dávkovanie je prísne individuálne. Podľa všeobecných odporúčaní môžu byť podané nasledujúce dávky síranu horečnatého intravenózne:

Tabuľka 1 Dávkovanie u detí pri úplnej parenterálnej výžive

Vek	Horčík (mg/kg/deň)
Predčasne narodené deti počas prvých dní života	2,5-5
Staršie predčasne narodené deti	5-7,5

0-6 mesiacov	2,4-5
7-12 mesiacov	4
1-18 rokov	2,4

Renálna insuficiencia

Pacientom s renálnou insuficienciou má byť podaných 25-50 % počiatočnej dávky odporúčanej pre pacientov s normálnou funkciou obličiek. Pri vysokých dávkach a u starších pacientov sa odporúča monitorovanie EKG.

Porucha funkcie pečene

Z dôvodu nedostatočných údajov neexistujú žiadne odporúčané osobitné pokyny na dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

Pre dávkovanie u starších pacientov neexistujú žiadne osobitné odporúčania. Avšak u starších pacientov sa má parenterálny síran horečnatý používať s opatrnosťou, pretože v tejto vekovej skupine sú častejšie ochorenia obličiek a/alebo pečene a tolerancia k nepriaznivým účinkom môže byť nižšia.

Spôsob podávania

Intravenózne, intramuskulárne a subkutánne použitie, v súlade s informáciami poskytnutými pre každú indikáciu.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na horčík a jeho soli alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Hypermagneziémia.
- Závažná porucha funkcie obličiek alebo renálne zlyhanie, ak dialýza alebo iné metódy čistenia krvi nie sú realizovateľné.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zvýšené riziko hypotenzie a bradykardie

Počas podávania síranu horečnatého je potrebné monitorovať vitálne funkcie, pretože sa zvyšuje riziko výraznej hypotenzie a bradykardie.

Ako antidotum má byť okamžite k dispozícii 1 g injekčného roztoku glukonátu vápenatého.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa majú soli horčíka podávať s opatrnosťou a dávka má byť primerane znížená (pozri časť 4.2).

Diatéza kameňov z fosforečnanu amónno-horečnato-vápenatého

V týchto prípadoch sa má liek používať s opatrnosťou, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Myasténia gravis

U jedincov s myasténiou gravis sa má parenterálny horčík podávať s opatrnosťou, aby sa zabránilo zhoršeniu stavu alebo rozvoju myastenickej krízy. Pred začatím liečby sa má v individuálnych prípadoch vykonať posúdenie prínosu a rizík.

Porucha funkcie pečene

Ochorenia pečene sú často sprevádzané hypoalbuminémiou, ktorá sama o sebe môže mať vplyv na hladinu celkového horčíka v sére. Avšak pacienti s ochorením pečene spojeným s alkoholizmom boli liečení zvyčajnými dávkami intravenózneho a perorálneho síranu horečnatého bez pozorovaných prejavov predávkovania horčíkom.

Známe zvýšené riziko srdcovej blokády/srdcová blokáda

Horčík môže spôsobiť srdcovú blokádu, riziko je vyššie u pacientov užívajúcich antagonisty vápnika alebo beta-blokátory. Pacientom s už existujúcou srdcovou blokádou alebo pacientom so zvýšeným rizikom srdcovej blokády sa liek môže podávať iba po starostlivom zvážení prínosov a rizík, s veľkou opatrnosťou a pri prijatí vhodných bezpečnostných opatrení.

U pacientov dostávajúcich síran horečnatý sa majú pravidelne monitorovať hladiny vápnika v sére. Počas liečby sa majú monitorovať hladiny horčíka v sére.

Monitorovanie absencie respiračnej depresie: rýchlosť dychu nemá byť nižšia ako 16 dychov/min.

Vylučovanie moču nemá byť nižšie ako 25 ml/h, pretože môže dôjsť k hypermagneziémii.

Je potrebné kontrolovať prítomnosť patelárneho reflexu.

Látky tlmiace CNS

Ak sa spolu s horčíkom majú podávať barbituráty, narkotiká alebo iné hypnotiká (alebo systémové anestetiká), ich dávka sa má upraviť s opatrnosťou kvôli aditívnym tlmiacim účinkom horčíka a riziku respiračnej depresie (pozri časť 4.5).

Monitorovanie absencie respiračnej depresie: rýchlosť dychu nemá byť nižšia ako 16 dychov/min.

Spôsob podania

Ak sa objavia návaly tepla a potenie, liek sa má podávať s opatrnosťou.

V súvislosti s injekciami síranu horečnatého boli v literatúre popísané bolesti, sčervenanie, opuch alebo teplo v mieste vpichu, výtok v mieste vpichu, predĺžené krvácanie, celulitída, sterilný absces, prejavy alergickej reakcie ako sú ťažkosti s dýchaním alebo opuch tváre, poškodenie okolitých štruktúr (cievy, kosti alebo nervy), neúmyselná intravaskulárna alebo intraoseálna injekcia, nekróza tkaniva, slabá absorpcia v dôsledku veľkého objemu injekcie.

Príliš rýchle podanie môže viesť k rýchlemu rozvoju vazodilatácie a zníženiu krvného tlaku.

Ako všetky parenterálne lieky môžu injekcie síranu horečnatého dráždiť žily; extravazácia môže spôsobiť poškodenie tkaniva.

Intramuskulárne injekcie

Liek sa nemá podávať do svalov, ktoré sú vychudnuté alebo atrofované. Pri intramuskulárnom podaní sa treba vyhnúť svalu v dorzogluteálnej oblasti a sedaciemu nervu. Ak celková dávka, ktorá sa má podať, presiahne 5 ml, má sa objem injekcie rozdeliť na viac ako jedno miesto hlbokého vpichu do svalu.

Intramuskulárne injekcie sú bolestivé a v 0,5 % prípadov sú komplikované tvorbou lokálneho abscesu. Preto je preferované intravenózne podanie. Intramuskulárne podanie sa však stáva lepšou možnosťou, keď nie sú k dispozícii intravenózne infúzne pumpy, nie je možné nepretržité monitorovanie alebo ak pacient musí byť presunutý do iného zariadenia.

Opatrnosť je potrebná u starších alebo chudých pacientov, ktorí môžu tolerovať najviac 2 ml v jednej injekcii. Miesto vpichu, ktoré vykazuje známky infekcie alebo poranenia, sa nesmie pri aplikácii použiť. Ak sa intramuskulárna dávka opakuje, je potrebné vystriedať miesta vpichu, aby sa zabránilo poraneniu alebo bolestivosti svalov.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Myorelaxancia

Parenterálne soli horčička zosilňujú a predlžujú účinok nedepolarizujúcich myorelaxancií a síran horečnatý zvyšuje účinok nedepolarizujúceho myorelaxacia vekurónia na nikotínový acetylcholinový typ receptora vo svale dospelých *in vitro*.

Nifedipin

Boli hlásené prípady výraznej hypotenzie.

Blokátory vápnikového kanála alebo diuretiká

Pri podaní intravenózneho síranu horečnatého spolu s blokátormi vápnikového kanála alebo diuretikami (ako sú tiazidy a furosemid) existuje riziko kardiopulmonálnych príhod.

Soli vápnika

Soli vápnika môžu znižovať účinnosť horčička. Niekoľko enzýmov aktivovaných horčičkom je inhibovaných vápnikom.

Náprstníkové glykozidy

Soli horčička sa majú podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí dostávajú náprstníkové glykozidy. Bolo preukázané, že horčičik blokuje vstup vápnika do bunky, ktorý vyvolávajú náprstníkové glykozidy. Avšak síran horečnatý podávaný intravenózne v adekvátnom množstve (2 až 3 g za minútu a potom 2 g/h počas 4 až 5 hodín) je účinný pri kontrole ventrikulárnej dráždivosti spôsobenej toxickými hladinami náprstníkových liekov.

Neuromuskulárne blokátory

Parenterálne podávanie solí horčička môže zosilniť účinky neuromuskulárnych blokátorov.

Antibakteriálne látky

Neuromuskulárne blokujúce účinky parenterálneho horčička a aminoglykozidových antibakteriálnych látok môžu byť aditívne.

Látky tlmiace CNS

Ak sa spolu s horčičkom majú podávať barbituráty, narkotiká alebo iné hypnotiká (alebo systémové anestetiká), ich dávka sa má upraviť s opatrnosťou kvôli aditívnym tlmiacim účinkom horčička a riziku respiračnej depresie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov o gravidných ženách (výsledky od viac ako 1000 exponovaných žien) nenaznačuje žiadnu malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

V prípade potreby sa počas tehotenstva môže zväziť použitie lieku Magnesium sulfate Kalceks.

U matiek liečených vysokými dávkami, napr. pri preeklampsii, horčičik prechádza placentou, čo spôsobuje hypotóniu a útlm dýchania u novorodencov. Pri použití u gravidných žien treba sledovať srdcovú frekvenciu plodu a je potrebné vyhnúť sa použitiu 2 hodiny pred pôrodom.

Hladiny horčička v sére u predčasne narodených detí sú vyššie ako u dospelých.

Dojčenie

Síran horečnatý sa vylučuje do ľudského mlieka, ale pri terapeutických dávkach lieku Magnesium sulfate Kalceks sa neočakávajú žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Magnesium sulfate Kalceks môže byť počas dojčenia používaný.

Fertilita

Na základe dlhodobých skúseností sa neočakávajú žiadne účinky horčička na plodnosť mužov a žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Parenterálny síran horečnatý pravdepodobne neovplyvní schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak na základe potenciálnych nežiaducich účinkov môžu niektorí ľudia po podaní parenterálneho síranu horečnatého pociťovať závraty alebo ospalosť. Pacientov treba poučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Časť nežiaducich účinkov nie je známa (z dostupných údajov sa nedá odhadnúť).

Poruchy imunitného systému

Reakcie z precitlivenosti.

Poruchy metabolizmu a výživy

Hypermagneziémia (pozri časť 4.9).

Abnormality elektrolytov/tekutín (hypofosfatémia, hypertonická dehydratácia). Pri vysokých dávkach síranu horečnatého boli ojedinele hlásené prípady hypokalcémie u matky a plodu.

Poruchy nervového systému

Respiračná depresia.

Nauzea, vracanie, ospalosť a zmätenosť.

Kóma.

Nezrozumiteľná reč, dvojité videnie.

Vymiznutie šľachových reflexov v dôsledku neuromuskulárnej blokády.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Srdcová arytmia, zástava srdca.

Abnormálne EKG (predĺžené intervaly PR, QRS a QT), bradykardia.

Poruchy ciev

Sčervenanie kože a hypotenzia v dôsledku periférnej vazodilatácie.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Svalová slabosť.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Smäd.

Najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek môže dôjsť k akumulácii síranu horečnatého dostačujúcej na vyvolanie toxických účinkov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Aj pri normálnej funkcii obličiek môžu intravenózne infúzie horčička viesť k hypermagneziémii. Klinické prejavy predávkovania sú tie, ktoré sú spájané s hypermagneziémiou.

U pacientov so zlyhaním obličiek a metabolickými poruchami sa toxicita prejaví pri nižších dávkach. Vymiznutie reflexu hlbokých šliach je užitočným klinickým prejavom na detekciu nástupu intoxikácie horčičkom. Intoxikácia horčičkom sa prejavuje prudkým poklesom krvného tlaku a respiračnou paralýzou. Možné príznaky hypermagneziémie sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Potenciálne príznaky hypermagneziémie

Hladiny horčíka			Prejavy príznakov predávkovania
mg/dl	mEq/l	mmol/l	
<1,2	<1	<0,5	Tetánia Záchvaty Arytmia
1,2-1,8	1,0-1,5	0,5-0,75	Neuromuskulárna dráždivosť Hypokalcémia Hypokaliémia
1,8-2,5	1,5-2,1	0,75-1,05	Normálna hladina horčíka
2,5-5,0	2,1-4,2	1,05-2,1	Zvyčajne asymptomatické
5,0-7,0	4,2-5,8	2,1-2,9	Letargia Ospalosť Návaly horúčavy Nauzea a vracanie Oslabený reflex hlbokých šliach
7,0-12	5,8-10	2,9-5	Spavosť Vymiznutie reflexu hlbokých šliach Hypotenzia Zmeny EKG
>12	>10	>5	Úplná zástava srdca Apnoe Paralýza Kóma

Liečba

U pacientov s miernou hypermagneziémiou je na obnovenie normálnych koncentrácií horčíka zvyčajne dostačujúce prerušenie liečby horčíkom.

Pri závažnej hypermagneziémii môžu hypotenziu a útlm dýchania zvrátiť soli vápnika. Pacientom sa zvyčajne podáva 100-200 mg elementárneho vápnika (10 až 20 ml 10 % glukonátu vápenatého) intravenózne počas 5 až 10 minút.

Alternatívne môže byť pacientom so závažnou intoxikáciou horčíkom podaný 1 g intravenózneho glukonátu vápenatého. Potom má nasledovať infúzia 150-100 mg vápnika v priebehu 5 až 10 minút. Ak je funkcia obličiek adekvátna, mali by sa na podporu renálneho klírensu horčíka podať tekutiny. Toto sa môže zvýšiť použitím furosemidu.

U pacientov so závažnou renálnou dysfunkciou alebo u ktorých sa iné metódy ukázali ako neúčinné, sa ako spôsob rýchleho zníženia hladín horčíka môže využiť dialýza bez horčíka. Pri znižovaní hladín horčíka sú účinné peritoneálna dialýza aj hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné minerálne doplnky, síran horečnatý, ATC kód: A12CC02

Horčík je kofaktorom viac ako 300 enzymatických reakcií, kedy pôsobí buď na substrát (najmä pri reakciách zahŕňajúcich ATP, kde jeho väzba na nukleotid indukuje adekvátnu konformáciu a pomáha oslabiť terminálnu väzbu ATP O-P, čím uľahčuje prenos fosfátu) alebo na samotný enzým ako štruktúrna alebo katalytická zložka. Pretože využitie ATP sa podieľa na mnohých metabolických dráhach, je horčík nevyhnutný v intermediálnom metabolizme na syntézu sacharidov, lipidov, nukleových kyselín a proteínov, ako aj na špecifické pôsobenie v rôznych orgánoch, ako je neuromuskulárny alebo kardiovaskulárny systém.

Horčík môže na úrovni membrány interferovať s vápnikom alebo sa viazať na membránové fosfolipidy, a tak modulovať priepustnosť membrány a elektrické vlastnosti. Vďaka svojej úlohe v štruktúre kryštálov hydroxyapatitu v kosti má horčík vplyv na zdravie kostí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Približné množstvo horčíka: 1 g heptahydrátu síranu horečnatého poskytne 4,1 mmol horčíka.

Absorpcia

Intramuskulárne podanie

Nasycovacia dávka 4 g i.v. a 10 g i.m. a udržiavacia dávka 5 g i.m. každé 4 hodiny (dávkovanie podľa Pritcharda): V štúdiu sa hladiny horčíka v sére po nasycovacej dávke prudko zvýšili z východiskovej hodnoty na najmenej dvojnásobok po 0,5 hodine. Po počiatočnom zvýšení bol po 1 hodine zaznamenaný mierny pokles sérového horčíka, ale zaznamenali sa relatívne stabilné hladiny počas až 12 hodín udržiavacích injekcií. Sérová hladina dosiahla maximum za 1,5 hodiny po začatí liečby. Celkovo údaje o sérovej koncentrácii kolísali pri tomto režime oveľa viac ako pri režimoch kontinuálnej infúzie.

Nasycovacia dávka 10 g i.m. a udržiavacia dávka 5 g i.m. každé 4 hodiny: V štúdiu boli pozorované priemerné hladiny sérového horčíka 1,36 mmol/l za 1 hodinu, 1,56 mmol/l za 2 hodiny a 1,48 mmol/h za 4 hodiny. V inej štúdiu bola uvedená iba rovnovážna hladina 1,83 mmol/l.

Iba nasycovacia dávka 3 g i.v. a 10 g i.m. (13 g): Pri tomto režime jedna štúdia uvádzala východiskovú hladinu sérového horčíka 2,10 mmol/l. Priemerné hladiny horčíka sa zvýšili za 1 hodinu liečby na 2,25 mmol/l a za 2 hodiny liečby na 2,30 mmol/l. V inej štúdiu bola uvedená iba rovnovážna hladina 1,83 mmol/l.

Subkutánne podanie

Existuje iba jedna prípadová štúdia u ľudí, v ktorej bola farmakokinetika kontinuálnej subkutánnej infúzie (0,3 mmol/h síranu horečnatého) porovnaná s krátkymi i.v. infúziami. Aj keď išlo o kontinuálnu subkutánnu infúziu, v počiatočnej fáze liečby nebol medzi subkutánnymi a intravenóznymi infúziami síranu horečnatého žiadny rozdiel v rýchlosti absorpcie.

Distribúcia

Horčík je približne rovnomerne distribuovaný v kostiach a mäkkých tkanivách, menej ako 1 % je prítomné v zložkách krvi. Koncentrácie horčíka v bunkách sú konštantne v rozsahu 17-20 mmol/l, napriek rýchlemu prechodu cez bunkové membrány prostredníctvom viacerých nosičov a kanálov. Bolo pozorované, že vnútrobunkové koncentrácie lineárne klesajú so stúpajúcim vekom, bez paralelných zmien v plazmatickej koncentrácii horčíka.

Celkový obsah horčíka v tele zdravého dospelého je okolo 20-28 g. Približne 99 % celkového obsahu horčíka v tele je intracelulárnych. Z toho asi 60 % je v kostiach, buď silne viazaných na apatit, kde je ťažko ho mobilizovať, alebo sa voľne adsorbuje na povrchu minerálnych kryštálov, kde sa môže ľahko mobilizovať ako reakcia na zmeny v strave. Asi 25 % horčíka v tele je vo svaloch, kde sú za intracelulárne úložné miesto považované mitochondrie.

Asi 20-33 % sa viaže na proteíny, zvyšných asi 80 % je neviazaných. Fyziologicky aktívny je iba ionizovaný horčík.

Kompartmentová analýza s použitím stabilných izotopov ukázala existenciu najmenej dvoch hlavných kompartmentov extraplazmy v celom tele: prvý kompartment predstavuje 80 % rýchlo vymeniteľnej zložky s rýchlosťou výmeny 48 mg/h; druhá zložka má vyššiu rýchlosť výmeny 179 mg/h. Súhrn týchto rýchlo vymeniteľných kompartmentov predstavuje asi 25 % množstva horčíka v tele.

Najdôležitejším transportným systémom do tkanív sa zdá byť iónový kanál TRPM7 (transient receptor potential melastatin 7).

Biotransformácia

Síran horečnatý nie je metabolizovaný.

Eliminácia

Hlavnú úlohu pri homeostáze horčíka a udržiavaní sérových koncentrácií hrajú obličky. Približne 80 % horčíka v sére je ultrafiltrateľných cez glomerulus, ale iba asi 3 % filtrovanej frakcie sa v dôsledku účinnej reabsorpcie, ktorá sa vyskytuje hlavne v hrubej vzostupnej časti Henleho slučky (60-70 %), objavuje v moči.

Hlavnými stimulmi, ktoré zvyšujú vylučovanie horčíka močom, sú vysoká natriuréza, osmotická záťaž a metabolická acidóza; vylučovanie znižujú metabolická alkalóza, paratyroidný hormón a prípadne kalcitonín. Zostávajúca časť reabsorpcie sa uskutočňuje aktívnym transcelulárnym mechanizmom v distálnom stočenom tubule, ktorý nakoniec reguluje množstvo vylúčené močom.

Eliminácia stolicou je veľmi obmedzená. Endogénne cesty eliminácie absorbovaného horčíka tráviacim traktom sú žľčové, pankreatické a črevné šťavy a črevné bunky; časť týchto endogénnych strát môže byť znovu absorbovaná. Použitím stabilných izotopov bola u šiestich zdravých mužov vo veku 26 až 41 rokov stanovená endogénna exkrécia stolicou 49 ± 11 mg/deň, u chlapcov a dievčat vo veku 9 až 14 rokov okolo 15 mg/deň (0,1-0,9 mg/kg telesnej hmotnosti/deň) a u piatich dievčat vo veku 12 až 14 rokov od 4,7 do 21,7 mg/deň, bez vplyvu príjmu vápnika.

Straty horčíka potením sú pravdepodobne nízke, v rozmedzí 1-5 mg/deň, na základe denného objemu potu okolo 0,5 l/deň.

Straty horčíka menštruáciou sú u žien zanedbateľné.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Farmakokinetika intravenózneho síranu horečnatého sa skúmala u detí vo veku 2-14 rokov. Kovariančná analýza zistila, že významným parametrom predpovedajúcim koncentrácie horčíka u detí je **iba telesná hmotnosť**. Odhadované modelové parametre naznačujú, že horčík u detí vykazuje krátky polčas v sére (2,7 h).

U detí nie sú k dispozícii žiadne intramuskulárne alebo subkutánne farmakokinetické údaje.

Staršie osoby

U starších osôb sa neuskutočnili žiadne špecifické farmakokinetické štúdie pre parenterálny (i.v., i.m. alebo s.c.) síran horečnatý.

Porucha funkcie pečene

Ochorenia pečene sú často sprevádzané hypoalbuminémiou, ktorá sama o sebe môže mať vplyv na hladinu celkového horčíka v sére. Pomer ionizovaný/celkový horčík v sére nepriamo súvisí so sérovým albumínom. Podľa štúdie majú pacienti s najnižšími hladinami sérového albumínu väčšiu časť svojho sérového horčíka vo voľnej biologicky aktívnej forme, ako ionizovaný horčík.

U pacientov s alkoholovou hepatopatiou boli priemerné koncentrácie celkového aj ionizovaného horčíka v sére nižšie ako zvyčajne.

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek môže dôjsť k akumulácii horčíka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina sírová (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Síran horečnatý je inkompatibilný so soľami vápnika (gluceptát, glukonát), alkalickými uhličitanmi (tvoriacimi nerozpustný uhličitan horečnatý), hydrogenuhličitanmi, alkalickými hydroxidmi (tvoriacimi nerozpustný hydroxid horečnatý), fosfátmi, salicylátmi, polymyxín-sulfátom B, tobramycín-sulfátom, streptomycín-sulfátom, amfotericínom B, tetracyklínmi, aminoglykozidmi, klindamycínom, benzylpenicilínom, nafcilínom, dobutamínom, hydrokortizón-sukcinátom sodným, prokaínom, lipidovými emulziami.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená ampulka: 5 rokov

Čas použiteľnosti po prvom otvorení

Liek musí byť po otvorení ampulky použitý okamžite (pozri bod 6.6).

Čas použiteľnosti po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení pred použitím sa preukázala počas 72 hodín pri 30 °C a pri 2 °C – 8 °C po zriedení s 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, a zvyčajne to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po zriedení alebo prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml roztoku v ampulke z bezfarebného borosilikátového skla hydrolytickej triedy I s označením bodu zlomu.

Ampulky sú označené farebným krúžkom špecifickým pre každú silu lieku.

Ampulky sú balené v polyvinylchloridovej fólii. Fólie sú balené v škatuľke.

Veľkosť balenia:

5, 10 alebo 100 ampuliek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na jednorazové použitie.

Môže sa riediť s 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy (pozri časť 4.2).

Liek musí byť po otvorení ampulky použitý okamžite. Všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Liek sa nesmie používať, ak vykazuje viditeľné znaky zníženej kvality (napr. prítomnosť častíc).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml: 39/0385/19-S

Magnesium sulfate Kalceks 200 mg/ml: 39/0386/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. januára 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022