

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Magnesiumsulfat Kalceks 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Magnesiumsulfat Kalceks 200 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Magnesiumsulfat Kalceks 100 mg/ml

1 ml Lösung enthält 100 mg Magnesiumsulfat-Heptahydrat.
Jede 10 ml Ampulle enthält 1000 mg Magnesiumsulfat-Heptahydrat.

Magnesiumsulfat Kalceks 200 mg/ml

1 ml Lösung enthält 200 mg Magnesiumsulfat-Heptahydrat.
Jede 10 ml Ampulle enthält 2000 mg Magnesiumsulfat-Heptahydrat.

Magnesiumsulfat-Heptahydrat 1 g = 98,6 mg oder 8,1 mEq oder 4,1 mmol Magnesium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung
Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.
Der pH-Wert beträgt 5,5 – 7,0
Osmolalität:
Magnesiumsulfat Kalceks 100 mg/ml: 400-450 mOsmol/kg
Magnesiumsulfat Kalceks 200 mg/ml: 875-925 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Magnesiumsulfat Kalceks 100 mg/ml und 200 mg/ml Injektions-/Infusionslösung wird angewendet:

- i) zur Behandlung von Magnesiummangel bei nachgewiesener Hypomagnesiämie (z.B. Kinder mit primärer kongenitaler Hypomagnesiämie, Erwachsene mit Malabsorptionssyndrom nach anhaltender Diarrhoe, chronischem Alkoholismus oder längerfristiger parenteraler Ernährung);
- ii) zur Vorbeugung und Behandlung von Hypomagnesiämie bei Patienten, die vollständig parenteral ernährt werden;
- iii) bei Torsade de pointes;
- iv) zur Kontrolle und Vorbeugung von Krampfanfällen bei schwerer Präeklampsie;
- v) zur Kontrolle und Vorbeugung von wiederkehrenden Krampfanfällen bei Eklampsie.

Das Arzneimittel ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Therapeutische Spiegel werden fast sofort mit geeigneten intravenösen Dosen und innerhalb von 60 Minuten nach intramuskulärer Injektion erreicht.

Erwachsene

Hypomagnesiämie

Die Dosierung ist streng einzelfallbezogen. Allgemein gelten folgende Dosierungsrichtlinien: 8-12 g Magnesiumsulfat können in den ersten 24 Stunden verabreicht werden, anschließend kann eine Gabe von 4-6 g/Tag für 3 oder 4 Tage erfolgen, um die Körperdepots zu füllen. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit soll 2 g/h nicht überschreiten. Ziel sollte sein, die Magnesiumkonzentration im Serum über 0,4 mmol/l zu halten.

In der Regel werden 10-20 ml Magnesiumsulfat Kalceks 100 mg/ml oder 200 mg/ml Injektions-/Infusionslösung langsam intravenös (mit einer Rate von 150 mg/Minute oder 300 mg/Minute, d.h. 1,5 ml/Minute), intramuskulär oder ausnahmsweise subkutan (schmerzhaft) verabreicht. Bei Bedarf kann die Gabe wiederholt werden.

Vorbeugung und Behandlung von Hypomagnesiämie bei totaler parenteraler Ernährung

Die Dosierung ist streng einzelfallbezogen. Als allgemeine Empfehlung gilt 1-3 g/Tag Magnesiumsulfat intravenös.

Schwere Präeklampsie oder Eklampsie

Intravenös kann eine Anfangsdosis von 4 g, verdünnt auf ein geeignetes Volumen, z.B. 4 g Magnesiumsulfat in 250 ml 5% Glucose- oder 0,9% Natriumchlorid-Lösung bei maximal 4 ml/min (= 64 mg/min), infundiert werden. Danach folgt entweder ein Erhaltungsregime als intravenöse Infusion von 1-2 g/h, z.B. 5 g Magnesiumsulfat, gelöst in 1 Liter 5% Glucose- oder 0,9% Natriumchlorid-Lösung bei 200 ml/h (= 1 g/h) oder als regelmäßige intramuskuläre Injektionen (siehe Abschnitt 4.4), vorausgesetzt die Patellarsehnenreflexe sind weiter vorhanden und die Atemfunktion und Urinproduktion sind ausreichend. Die Therapie sollte fortgesetzt werden, bis die Krampfanfälle aufhören.

Es ist wichtig, dass bei der Verabreichung von Magnesiumsulfat nach einem dieser Schemata bestimmte klinische Beobachtungen vor jeder Injektion vorgenommen werden:

- tiefe Sehnenreflexe müssen vorhanden sein;
- die Atemfrequenz muss mindestens 16 Atemzüge/Minute betragen und
- 100 ml Urin müssen seit der vorangegangenen Injektion ausgeschieden worden sein.

Darüber hinaus muss 1 g Calciumgluconat als Antidot bei Hypermagnesiämie verfügbar sein.

Torsade de pointes

Als allgemeine Empfehlung kann ein einzelner intravenöser Bolus von 2 g über einen Zeitraum von 2 bis 3 Minuten verabreicht werden. Eine intravenöse Infusion von Magnesium soll mit einer Geschwindigkeit von 2-4 mg/min begonnen werden. Falls die Torsade de pointes erneut auftreten, soll ein weiterer Bolus von 2 g Magnesium verabreicht werden und die intravenöse Infusionsgeschwindigkeit auf 6-8 mg/min erhöht werden. Selten wird ein dritter Bolus von 2 g benötigt.

Kinder und Jugendliche

Hypomagnesiämie

Magnesiumsulfat Kalceks 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung kann Kindern intravenös verabreicht werden. Bei der intravenösen Verabreichung bei Kindern soll die Geschwindigkeit der Verabreichung 0,1 ml/kg/Minute (10 mg/kg/Minute) Magnesiumsulfat 100 mg/ml Lösung (entspricht 0,04 mmol/kg/Minute = 0,001 g/kg/Minute Magnesium) nicht überschreiten.

Vorbeugung und Behandlung von Hypomagnesiämie bei totaler parenteraler Ernährung

Die Dosis ist streng einzelfallbezogen. Als allgemeine Empfehlung können die folgenden intravenösen Magnesiumsulfat-Dosen verabreicht werden:

Tabelle 1 Dosierung bei totaler parenteraler Ernährung bei Kindern

Alter	Magnesium (mg/kg/Tag)
Frühgeborene in den ersten Lebenstagen	2,5-5
Wachsende Frühgeborene	5-7,5
0-6 Monate	2,4-5
7-12 Monate	4
1-18 Jahre	2,4

Niereninsuffizienz

Patienten mit Niereninsuffizienz sollen 25-50% der für Patienten mit normaler Nierenfunktion empfohlenen Anfangsdosis erhalten. Eine EKG-Überwachung wird bei hohen Dosen und bei älteren Patienten empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion liegen, aufgrund unzureichender Daten, keine besonderen Dosierungsempfehlungen vor.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten liegen keine besonderen Dosierungsempfehlungen vor. Parenterales Magnesiumsulfat soll jedoch mit Vorsicht bei älteren Patienten eingesetzt werden, da Nieren- und/oder Lebererkrankungen in dieser Altersgruppe häufiger auftreten und die Toleranz gegenüber unerwünschten Wirkungen geringer sein kann.

Art der Anwendung

Intravenöse, intramuskuläre, subkutane Anwendung gemäß den für die jeweilige Indikation angegebenen Informationen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Magnesium und seine Salze oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hypermagnesiämie.
- Schwere Nierenfunktionsstörung oder Nierenversagen, wenn die Dialyse oder andere Blutreinigungsverfahren nicht durchführbar sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erhöhtes Risiko für Hypotonie und Bradykardie

Während der Verabreichung von Magnesiumsulfat ist eine Überwachung der Vitalfunktionen erforderlich, da das Risiko einer schweren Hypotonie und Bradykardie erhöht ist. Injizierbare 1 g Calciumgluconat-Lösung als Antidot muss unmittelbar verfügbar sein.

Nierenfunktionsstörung

Magnesiumsalze sind bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden und eine entsprechende Dosisreduktion ist vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Kalzium-Magnesium-Ammonium-Phosphat-Stein-Diathese

In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Myasthenia gravis

Parenterales Magnesium soll bei Personen mit Myasthenia gravis mit Vorsicht angewendet werden, um eine Exazerbation der Erkrankung oder die Auslösung einer myasthenischen Krise zu verhindern. Im Einzelfall sollte vor Beginn der Behandlung eine Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden.

Leberfunktionsstörung

Lebererkrankungen gehen oft mit einer Hypoalbuminämie einher, die per se einen Einfluss auf den Gesamt-Serum-Magnesiumspiegel haben kann. Allerdings wurden Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung mit normalen Dosen von intravenösem und oralem Magnesiumsulfat ohne Anzeichen einer Magnesiumüberdosierung behandelt.

Bekanntes erhöhtes Risiko eines AV-Blocks

Magnesium kann einen AV-Block verursachen, wobei das Risiko bei Patienten, die bereits Calcium- oder Beta-Rezeptor-Antagonisten erhalten, höher ist. Das Arzneimittel darf bei Patienten mit bereits bestehendem AV-Block oder erhöhtem Risiko eines AV-Blocks nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risiko-Abwägung mit großer Vorsicht verabreicht werden, und es müssen geeignete Sicherheitsmaßnahmen ergriffen werden.

Die Calciumwerte im Serum sollen bei Patienten, die Magnesiumsulfat erhalten, routinemäßig überwacht werden.

Die Magnesiumwerte im Serum sind während der Behandlung zu überwachen.

Überwachung der Abwesenheit einer Atemdepression: die Atemfrequenz soll nicht unter 16 Atemzüge pro Minute liegen.

Die Urinausscheidung soll 25 ml/h nicht unterschreiten, da es sonst zu einer Hypermagnesiämie kommen kann.

Das Vorhandensein des Patellarsehnenreflexes soll geprüft werden.

ZNS-Depressoren

Wenn Barbiturate, Narkotika oder andere Hypnotika (oder systemische Anästhetika) in Verbindung mit Magnesium verabreicht werden sollen, muss deren Dosierung wegen der additiven depressiven Wirkung von Magnesium und des Risikos einer Atemdepression mit Vorsicht angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung des Fehlens einer Atemdepression: Die Atemfrequenz soll nicht unter 16 Atemzügen/min liegen.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel ist mit Vorsicht zu verabreichen, wenn Hitzewallungen und Schwitzen auftreten. Schmerz, Rötung, Schwellungen oder Wärme an der Injektionsstelle, Flüssigkeitsaustritt an der Injektionsstelle, verlängerte Blutungszeit, Zellulitis, steriler Abszess, Anzeichen einer allergischen Reaktion, wie Atemschwierigkeiten oder Anschwellen des Gesichts, Verletzung angrenzender Bereiche (Blutgefäße, Knochen oder Nerven), unbeabsichtigte intravasale oder intraostale Injektion, Gewebenekrose und schlechte Resorption aufgrund hoher Injektionsvolumina wurden in der Literatur im Zusammenhang mit Magnesiumsulfat-Injektionen berichtet.

Eine zu schnelle Verabreichung kann zu einer sich schnell entwickelnden Vasodilatation und zu einem verringerten Blutdruck führen.

Wie alle parenteralen Arzneimitteln können Magnesiumsulfat-Injektionen Reizungen der Venen hervorrufen; Extravasation kann Gewebeschäden verursachen.

Intramuskuläre Injektionen

Das Arzneimittel soll nicht in abgemagerte oder atrophische Muskeln verabreicht werden. Bei der intramuskulären Verabreichung sind der *Musculus gluteus maximus* und der *Nervus ischiadicus* zu meiden.

Sollte die zu verabreichende Gesamtdosis 5 ml überschreiten, wird empfohlen das Injektionsvolumen auf mehr als eine tiefe muskuläre Injektionsstelle aufzuteilen.

Intramuskuläre Injektionen sind schmerzhaft und werden in 0,5% der Fälle durch lokale Abszessbildung kompliziert. Daher wird der intravenöse Verabreichungsweg bevorzugt. Die intramuskuläre Verabreichung wird jedoch zur besseren Option, wenn keine intravenösen Infusionspumpen zur Verfügung stehen, eine kontinuierliche Überwachung nicht möglich ist oder wenn der Patient in eine andere Einrichtung verlegt werden muss.

Seien Sie bei älteren oder dünnen Patienten, die möglicherweise nur Einzelinjektionen mit bis zu 2 ml vertragen, vorsichtig. Verwenden Sie keine Injektionsstelle, die Anzeichen einer Infektion oder Verletzung zeigt. Wechseln Sie die Injektionsstellen, wenn Sie die Gabe einer intramuskulären Dosis wiederholen, um Verletzungen oder ein unangenehmes Gefühl an den Muskeln zu vermeiden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Muskelrelaxanzien

Die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch parenterale Magnesiumsalze verstärkt und verlängert. Magnesiumsulfat verstärkt die Wirkung des nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans Vecuronium am adulten Muskeltyp-nAChR (nikotinischer Acetylcholinrezeptor) *in vitro*.

Nifedipin

Es wurde über schwere Hypotonie berichtet.

Calciumkanalblocker und Diuretika

Es besteht ein Risiko für kardiopulmonale Nebenwirkungen, wenn intravenöses Magnesiumsulfat zusammen mit Calciumkanalblockern oder Diuretika (wie Thiazide und Furosemid) gegeben wird.

Calciumsalze

Calciumsalze können die Wirksamkeit von Magnesium vermindern. Mehrere durch Magnesium aktivierte Enzyme werden durch Calcium gehemmt.

Digitalisglykoside

Magnesiumsalze sollen bei Patienten, die Digitalisglykoside erhalten, ebenfalls mit Vorsicht verabreicht werden. Magnesium blockiert nachweislich den transienten Einstrom von Calcium, den die Digitalisglykoside erzeugen. Magnesiumsulfat, das intravenös in ausreichender Menge (2 bis 3 g in einer Minute gefolgt von 2 g/h für 4 bis 5 Stunden) verabreicht wird, ist jedoch wirksam bei der Kontrolle der ventrikulären Erregbarkeit, die durch toxische Spiegel von Digitalispräparaten verursacht wird.

Neuromuskulär blockierende Wirkstoffe

Die parenterale Verabreichung von Magnesiumsalzen kann die Wirkung neuromuskulär blockierender Wirkstoffe verstärken.

Antibakterielle Wirkstoffe

Die neuromuskulär blockierende Wirkung von parenteralem Magnesium und antibakteriellen Aminoglykosiden kann additiv sein.

ZNS-Depressoren

Wenn Barbiturate, Narkotika oder andere Hypnotika (oder systemische Anästhetika) in Verbindung mit Magnesium verabreicht werden sollen, soll deren Dosierung wegen der additiven depressiven Wirkung von Magnesium und des Risikos einer Atemdepression mit Vorsicht angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Menge an Daten von Schwangeren (mehr als 1000 exponierte Verläufe) zeigen keine zu Fehlbildungen führende oder fetale/neonatale Toxizität. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Die Verwendung von Magnesiumsulfat Kalceks kann bei Bedarf während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Magnesium passiert die Plazenta bei Müttern, die mit hohen Dosen behandelt wurden, z.B. bei Präeklampsie, die bei Neugeborenen Hypotonie und Atemdepression verursacht. Bei schwangeren Frauen soll die fetale Herzfrequenz überwacht und eine Verwendung innerhalb von 2 Stunden nach der Entbindung vermieden werden.

Der Magnesiumspiegel im Serum bei Frühgeborenen ist höher als bei Erwachsenen.

Stillzeit

Magnesiumsulfat wird in die Muttermilch ausgeschieden, bei therapeutischen Dosen von Magnesiumsulfat Kalceks sind jedoch keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge zu erwarten.

Magnesiumsulfat Kalceks kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Aufgrund von langzeitiger Erfahrung wird kein Einfluss von Magnesium auf die männliche und weibliche Fertilität erwartet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Magnesiumsulfat die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Manche Patienten können sich aufgrund der möglichen Nebenwirkungen, nachdem sie parenterales Magnesiumsulfat erhalten haben, schwindelig oder schläfrig fühlen. Der Patient soll darauf hingewiesen werden, kein Fahrzeug zu fahren und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypermagnesiämie (siehe Abschnitt 4.9).

Elektrolyt- und Flüssigkeitsanomalien (Hypophosphatämie, hypertonische Dehydration) Bei hohen Dosierungen von Magnesiumsulfat wurde über Einzelfälle von maternaler und fetaler Hypokalzämie berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Atemdepression.

Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit und Verwirrtheit.

Koma.

Undeutliche Sprache, Doppeltsehen.

Verlust der Sehnenreflexe aufgrund einer neuromuskulären Blockade.

Herzkrankungen

Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand.

EKG anomal (verlängerte PR-, QRS- und QT-Intervalle), Bradykardie.

Gefäßerkrankungen

Hitzegefühl auf der Haut, Hypotonie aufgrund peripherer Vasodilatation.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Muskelschwäche.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Durst.

Insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion kann es zu einer hinreichenden Akkumulation von Magnesiumsulfat kommen, die toxische Wirkungen hervorrufen kann.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Intravenöse Magnesiuminfusionen können auch bei normaler Nierenfunktion zu einer Hypermagnesiämie führen. Die klinischen Anzeichen einer Überdosierung entsprechen der Hypermagnesiämie.

Patienten mit Nierenversagen und metabolischem Ungleichgewicht zeigen bereits bei niedrigeren Dosierungen Anzeichen einer Intoxikation.

Das Ausbleiben der tiefen Sehnenreflexe ist ein hilfreiches klinisches Anzeichen, um den Beginn einer Magnesium-Intoxikation zu erkennen. Eine Magnesiumvergiftung macht sich durch einen starken Abfall des Blutdrucks und eine Atemlähmung bemerkbar. Die möglichen Symptome einer Hypermagnesiämie sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Die möglichen Symptome einer Hypermagnesiämie

Magnesium-Konzentrationen			Manifestation von Überdosierungssymptomen
mg/dl	mEq/l	mmol/l	
<1,2	<1	<0,5	Tetanie Krampfanfälle Arrhythmien
1,2-1,8	1,0-1,5	0,5-0,75	Neuromuskuläre Erregbarkeit Hypokalzämie Hypokaliämie
1,8-2,5	1,5-2,1	0,75-1,05	Normaler Magnesiumspiegel
2,5-5,0	2,1-4,2	1,05-2,1	Gewöhnlich asymptomatisch
5,0-7,0	4,2-5,8	2,1-2,9	Lethargie Schläfrigkeit Hitzewallung Übelkeit und Erbrechen Verringerte tiefe Sehnenreflexe

7,0-12	5,8-10	2,9-5	Somnolenz Verlust der tiefen Sehnenreflexe Hypotonie EKG-Veränderungen
>12	>10	>5	Vollständiger Herzstillstand Apnoe Paralyse Koma

Behandlung

Bei Patienten mit leichter Hypermagnesiämie reicht es oft aus, die Magnesiumtherapie einfach abzusetzen, um normale Magnesiumkonzentrationen wiederherzustellen.

Bei schwerer Hypermagnesiämie können Calciumsalze Hypotonie und Atemdepression rückgängig machen. Die Patienten erhalten üblicherweise 100-200 mg elementares Calcium (10 bis 20 ml 10% Calciumgluconat) intravenös über 5 bis 10 Minuten.

Alternativ kann Patienten mit schwerer Magnesiumintoxikation 1 g intravenöses Calciumgluconat gegeben werden. Danach sollte eine Infusion von 150-100 mg Calcium über 5 bis 10 Minuten folgen.

Wenn die Nierenfunktion ausreichend ist, sollte Flüssigkeit gegeben werden, um die Magnesium-Clearance der Nieren zu fördern. Diese kann durch die Verwendung von Furosemid gesteigert werden.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei denen sich andere Methoden als unwirksam erweisen, bietet eine magnesiumfreie Dialyse eine Möglichkeit, Magnesium schnell zu entfernen. Sowohl die Peritoneal- als auch die Hämodialyse sind geeignet, um den Magnesiumspiegel zu senken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mineralstoffe, Andere Mineralstoffe, Magnesiumsulfat
ATC-Code: A12CC02

Magnesium ist ein Kofaktor von mehr als 300 enzymatischen Reaktionen, die entweder auf das Substrat (insbesondere bei Reaktionen mit ATP, bei denen seine Bindung an das Nukleotid eine adäquate Konformation induziert und dazu beiträgt, die terminale O-P-Bindung von ATP zu schwächen und damit den Phosphattransfer zu erleichtern) oder auf das Enzym selbst als strukturelle oder katalytische Komponente wirken. Da die ATP-Verwertung an vielen Stoffwechselwegen beteiligt ist, ist Magnesium im intermediären Stoffwechsel für die Synthese von Kohlenhydraten, Lipiden, Nukleinsäuren und Proteinen sowie für spezifische Prozesse in verschiedenen Organen wie dem neuromuskulären oder kardiovaskulären System unerlässlich.

Magnesium kann mit Calcium auf Membranebene interferieren oder an Membranphospholipide binden und so die Membranpermeabilität und die elektrischen Eigenschaften modulieren. Magnesium hat einen Einfluss auf die Knochengesundheit durch seine Rolle bei der Struktur der Hydroxylapatitkristalle im Knochen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die ungefähre Menge an Magnesium, die jedes Gramm Magnesiumsulfat-Heptahydrat bereitstellt, beträgt 4,1 mmol.

Resorption

Intramuskuläre Verabreichung

4 g i.v. und 10 g i.m. Anfangsdosis und 5 g i.m. Erhaltungsdosis alle 4 Stunden (Pritchard-Schema): In einer Studie stieg der Serum magnesiumspiegel nach der Anfangsdosis von der Baseline nach einer halben Stunde steil auf mindestens das Zweifache an. Nach dem anfänglichen Anstieg wurden ein leichter Rückgang des Serum magnesiums nach 1 Stunde, aber relativ konstante Spiegel bis 12 Stunden

nach der Erhaltungsinjektion berichtet. Der Serumspiegel erreichte 1½ Stunden nach Behandlungsbeginn das Maximum. Insgesamt schwankten die Serumkonzentrationsdaten bei diesem Schema viel stärker als bei kontinuierlichen intravenösen Schema.

10 g i.m. Anfangsdosis und 5 g i.m. Erhaltungsdosis alle 4 Stunden: In einer Studie betragen die mittleren Serum-Magnesiumspiegel nach 1, 2 und 4 Stunden 1,36, 1,56 bzw. 1,48 mmol/l. Eine andere Studie berichtete eine Steady-State-Konzentration von 1,83 mmol/l.

3 g i.v. und 10 g i.m. (13 g) nur Anfangsdosis: Mit diesem Schema berichtete eine Studie über ein Baseline-Serum-Magnesium von 2,10 mmol/l. Die mittleren Magnesiumspiegel stiegen nach 1 bzw. 2 Stunden Behandlung auf 2,25 bzw. 2,30 mmol/l. Eine andere Studie berichtete eine Steady-State-Konzentration von 1,83 mmol/l.

Subkutane Verabreichung

Es liegt nur eine humane Fallstudie vor, bei der die Pharmakokinetik einer kontinuierlichen subkutanen Infusion (0,3 mmol/h Magnesiumsulfat) mit kurzen intravenösen Infusionen verglichen wurde. Es handelte sich zwar um eine kontinuierliche subkutane Infusion, aber in der Anfangsphase der Behandlung gab es keinen Unterschied in der Resorptionsgeschwindigkeit zwischen der subkutanen und intravenösen Magnesiumsulfat-Infusion.

Verteilung

Magnesium ist in etwa gleichmäßig in Knochen und Weichteilen verteilt, weniger als 1% sind in den Blutkompartimenten vorhanden. Die zellulären Magnesiumkonzentrationen liegen konstant im Bereich von 17-20 mmol/l; trotz schneller Bewegung durch Zellmembranen hindurch aufgrund zahlreicher Träger und Kanäle. Es wurde beobachtet, dass die intrazellulären Konzentrationen mit zunehmendem Alter, ohne parallele Änderungen der Plasmamagnesiumkonzentration, linear abnehmen.

Der Gesamtmagnesiumgehalt des Körpers bei einem gesunden Erwachsenen beträgt ca. 20-28 g. Etwa 99% des gesamten Magnesiums des Körpers sind intrazellulär. Davon befinden sich etwa 60% im Knochen, entweder stark an Apatit gebunden, wo es schwierig ist zu mobilisieren, oder lose an der Oberfläche von Mineralkristallen adsorbiert, wo es als Reaktion auf Schwankungen der Nahrungszufuhr leicht mobilisiert werden kann. Etwa 25% des Körpermagnesiums befinden sich in der Muskulatur, in denen Mitochondrien als intrazellulärer Speicherort angenommen werden.

Etwa 20-33% sind an Proteine gebunden, die restlichen etwa 80% sind ungebunden.
Nur das ionisierte Magnesium ist physiologisch aktiv.

Im ganzen Körper zeigte die Kompartimentanalyse mit stabilen Isotopen die Existenz von mindestens zwei großen extraplasmatischen Kompartimenten: Das erste Kompartiment entspricht 80% des schnell austauschbaren Pools mit einer Austauschrate von 48 mg/h; der zweite Pool hat eine schnellere Austauschrate von 179 mg/h. Die Summe dieser schnell austauschbaren Kompartimente macht rund 25% des Magnesiumkörperpools aus.

Das wichtigste Transportsystem zu den Geweben scheint das Transient Receptor Potential Melastatin 7 (TRPM7) zu sein.

Biotransformation

Magnesiumsulfat wird nicht metabolisiert.

Elimination

Die Niere spielt eine wichtige Rolle bei der Magnesium-Homöostase und der Aufrechterhaltung der Serumkonzentration. Etwa 80% des Serummagnesiums sind durch den Glomerulus ultrafiltrierbar, aber nur etwa 3% der filtrierte Fraktion erscheinen im Urin, da eine effiziente Rückresorption hauptsächlich (60-70%) im dicken aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife stattfindet.

Die wichtigsten Stimuli, die die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen, sind hohe Natriurese, osmotische Belastung und metabolische Azidose; diejenigen, die sie reduzieren, sind metabolische

Alkalose, Parathyroidhormon und möglicherweise Calcitonin. Der restliche Teil der Rückresorption erfolgt im distal gewundenen Tubulus über einen aktiven transzellulären Mechanismus, der schließlich die im Urin ausgeschiedene Menge steuert.

Der fäkale Verlust ist sehr gering. Die endogenen Eliminationswege des über den Verdauungstrakt resorbierten Magnesiums sind Gallen-, Pankreas- und Darmsäfte sowie Darmzellen; ein Teil dieser endogenen Verluste kann wieder rückresorbiert werden. Mit Hilfe von stabilen Isotopen wurde bei sechs gesunden Männern im Alter von 26-41 Jahren eine endogene fäkale Ausscheidung von 49 ± 11 mg/Tag, bei 9- bis 14-jährigen Jungen und Mädchen von rund 15 mg/Tag (0,1-0,9 mg/kg Körpergewicht/Tag) und bei fünf Mädchen im Alter von 12-14 Jahren von 4,7 bis 21,7 mg/Tag bestimmt, auf die die Calciumzufuhr keinen Einfluss hatte.

Die Magnesiumverluste durch Schweiß im Bereich von 1-5 mg/Tag dürften bei einem täglichen Schweißvolumen von etwa 0,5 Liter pro Tag gering sein.

Magnesiumverluste durch die Menstruation bei Frauen sind vernachlässigbar.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von intravenösem Magnesiumsulfat wurde bei 2- bis 14-jährigen Kindern untersucht. Die Kovarianzanalyse ergab, dass **nur das Gewicht** ein signifikanter Prädiktor für Magnesiumkonzentrationen bei Kindern war. Geschätzte Modellparameter deuten darauf hin, dass Magnesium bei Kindern eine kurze Serumhalbwertszeit (2,7 h) aufweist.

Bei Kindern liegen keine intramuskulären oder subkutanen pharmakokinetischen Daten vor.

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien mit parenteralem (i.v., i.m. oder s.c.) Magnesiumsulfat bei älteren Patienten durchgeführt.

Leberfunktionsstörung

Lebererkrankungen gehen oft mit einer Hypoalbuminämie einher, die per se einen Einfluss auf den Gesamt-Serum-Magnesiumspiegel haben kann. Das Verhältnis von ionisiertem Serum zu Gesamtmagnesium ist umgekehrt proportional zum Serumalbumin. Einer Studie zufolge liegt bei Patienten mit den niedrigsten Serumalbuminspiegeln ein größerer Teil ihres Serummagnesiums in freier biologisch aktiver Form, als ionisiertes Magnesium, vor. Bei Patienten mit alkoholischer Hepatopathie waren die mittleren Konzentrationen sowohl des Gesamtserum-Magnesiums als auch des ionisierten Magnesiums niedriger als normal.

Nierenfunktionsstörung

Bei Nierenfunktionsstörung kann es zu einer Akkumulation von Magnesium kommen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum karzinogenen Potential und zur Toxizität für Reproduktion und Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Schwefelsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Magnesiumsulfat ist inkompatibel mit Calciumsalzen (Gluceptat, Gluconat), Alkalicarbonaten (bildet unlösliches Magnesiumcarbonat), Bicarbonaten, Alkalihydroxiden (bildet unlösliches Magnesiumhydroxid), Phosphaten, Salicylaten, Polymyxin-B-sulfat, Tobramycinsulfat, Streptomycinsulfat, Amphotericin B, Tetracyclinen, Aminoglykosiden, Clindamycin, Benzylpenicillin, Nafcillin, Dobutamin, Hydrocortison-Natriumsuccinat, Procain, Lipidemulsionen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampulle: 5 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Nach Anbruch der Ampulle ist das Arzneimittel sofort zu verwenden (siehe Abschnitt 6.6).

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 72 Stunden bei 30 °C und bei 2° bis 8 °C nach Verdünnung mit 0,9% Natriumchlorid- und 5% Glucose-Lösung nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2° bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung oder Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung in farblosen Ampullen aus Borosilikatglas der hydrolytischen Klasse Typ I mit einem One-Point-Cut.

Die Ampullen sind mit einem spezifischen Farbringcode gekennzeichnet.

Die Ampullen sind in Polyvinylchloridfilm-Linern verpackt. Die Liner sind in einem Umkarton verpackt.

Packungsgröße:

5, 10 oder 100 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Kann mit 0,9% Natriumchlorid- oder 5% Glucose-Lösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Anbruch der Ampulle ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Nicht verbrauchte Lösung ist zu entsorgen.

Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn sichtbare Anzeichen einer Qualitätsverschlechterung (z.B. Partikel) erkennbar sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Magnesiumsulfat Kalceks 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.: 139218
Magnesiumsulfat Kalceks 200 mg/ml Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.: 140377

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Magnesiumsulfat Kalceks 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Datum der Erteilung der Zulassung: 4.11.2019

Magnesiumsulfat Kalceks 200 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Datum der Erteilung der Zulassung: 29.10.2020

10. STAND DER INFORMATION

04/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig