

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Magnesiumsulfaat Teva 100 mg/ml, oplossing voor injectie
Magnesiumsulfaat Teva 150 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Magnesiumsulfaat Teva 100 mg/ml, oplossing voor injectie bevat 100 mg magnesiumsulfaat (7-water) per ml oplossing voor injectie.
Magnesiumsulfaat Teva 150 mg/ml, oplossing voor injectie bevat 150 mg magnesiumsulfaat (7-water) per ml oplossing voor injectie.
1 gram magnesiumsulfaat (7-water) komt overeen met 4,06 mmol magnesium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes
pH van oplossing is 5,0 - 7,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Magnesiumsulfaat Teva is geïndiceerd bij

- Ernstige magnesiumdeficiëntie.
- Profylaxe en behandeling van convulsies bij ernstige pre-eclampsie of bij eclampsie, en bij kinderen bij convulsies ten gevolge van acute nefritis.

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

Ernstige magnesiumdeficiëntie

De dosis is strikt individueel. Als algemene richtlijn kan 8-12 g magnesiumsulfaat worden toegediend

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

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 Magnesiumsulfaat Teva 100 mg/ml oplossing voor injectie langzaam intraveneus toegediend (met een snelheid van 150 mg/minuut, dwz. 1,5 ml/minuut), of intramusculair of in uitzonderlijke gevallen subcutaan (pijnlijk), en zo nodig wordt dit herhaald.

Ernstige pre-eclampsie en eclampsie

Intraveneus kan een initiële oplaaddosis van 4 g verdund tot een geschikte 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% natriumchloride-oplossing, met een snelheid van 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, en bij continue infusie regelmatig, 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.

Pediatrische patiënten

Ernstige magnesiumdeficiëntie

Magnesiumsulfaat Teva kan intraveneus aan kinderen worden toegediend. Voor het intraveneuze gebruik bij kinderen dient de toedieningssnelheid niet hoger te zijn dan 10 mg/kg/minuut (overeenkomend met 0,04 mmol/kg/minuut = 0,001 g/kg/minuut magnesium).

Convulsies door acute nefritis

Bij kinderen intramusculair 20-40 mg magnesiumsulfaat per kg lichaamsgewicht als 15% oplossing (150 mg/ml).

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

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

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 één 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 calciumgluconaat-oplossing 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

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

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.

Monitoren op de afwezigheid van ademhalingsdepressie: de ademhalingsnelheid mag niet onder de 16 ademhalingen/minuut zijn. De toediening moet worden gestaakt als de ademhalingsfrequentie vermindert.

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. De toediening moet worden gestaakt als de ademhalingsfrequentie vermindert.

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.

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Net als andere parenterale geneesmiddelen kunnen magnesiumsulfaatinjecties irriterend 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 ischiaszenuw 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Spijerrelaxantia

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

Voorzichtigheid is geboden bij gedigitaliseerde patiënten. Het effect van suxamethonium en mogelijke andere perifeerwerkende spierrelaxantia wordt versterkt.

Nifedipine

Er is ernstige 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

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

digitalisglycosiden gebruiken. Er is aangetoond dat magnesium de door digitalisglycosiden gegenereerde tijdelijke calcium-instroom blokkeert. 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 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.

Alcohol

De werking van alcohol kan worden versterkt.

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 Magnesiumsulfaat Teva kan indien nodig tijdens de zwangerschap worden overwogen. Magnesium passeert de placenta bij moeders die worden behandeld met hoge doses. Wanneer magnesiumsulfaat door middel van continue infusie, met name gedurende 24 uur of meer voor de partus, aan de moeder wordt toegediend, neemt het risico voor de neonaat toe.

Magnesiumsulfaat dient daarom niet gedurende 2 uur voor de partus toegediend te worden.

Bij toepassing tijdens de zwangerschap (pre-eclampsie/eclampsie), vlak voor de partus, kan er bij de neonaat een transiente depressie van het centraal zenuwstelsel optreden, leidend tot hypotensie en ademhalingsstoornissen en intra-uterine hypoxie. Daarbij wordt aangegeven dat gedurende 1-2 dagen de neonaat daarom nauwkeurig moet worden geobserveerd. Bij gebruik langer dan 7 dagen infusie kunnen ook afwijkingen aan botweefsel ontstaan door stoornissen in de mineraalhuishouding (hypo/hypercalciëmie) van de foetus.

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

Borstvoeding

Magnesiumsulfaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

gebruik van magnesiumsulfaat tijdens de lactatie. Bij therapeutische doses Magnesiumsulfaat Teva worden geen effecten op de pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

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 bindweefselaandoeningen

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Spierswakte.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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 1.

Tabel 1 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

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

			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, nucleïnezuuren 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.

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

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 spiegels waren tussen de onderhoudsinjecties relatief stabiel tot 12 uur na de start van de onderhoudsinjecties. 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, 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 plasmaplasma-magnesiumconcentratie.

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 geadsorbeerd aan het oppervlak van minerale kristallen, waar het gemakkelijk kan worden gemobiliseerd in reactie op variatie

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

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 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, alvleesklier- 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 ± 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

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

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

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,

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

streptomycinesulfaat, amfotericine B, tetracyclinen, aminoglycosiden, clindamycine, benzylpenicilline, nafcilline, dobutamine, hydrocortisonnatriumsuccinaat, procaïne, vetemulsies.

6.3 Houdbaarheid

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

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden 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

Droog en bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaren in de goed gesloten verpakking. Op deze wijze bewaard kan dit geneesmiddel worden gebruikt tot de op de verpakking vermelde datum.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Magnesiumsulfaat Teva 100 mg/ml, oplossing voor injectie is verkrijgbaar

- in ampullen, kleurloos glas, à 5 ml en 10 ml.
- in flacons, kleurloos glas, 6R (5 ml), met butylrubber stop en aluminium felscapsule met snap-cap.
- in flacons, kleurloos glas, 10R (10 ml), met butylrubber stop en aluminium felscapsule met snap-cap.

Magnesiumsulfaat Teva 150 mg/ml, oplossing voor injectie is verkrijgbaar

- in ampullen, kleurloos glas, à 5 ml.
- in flacons, kleurloos glas, 6R (5 ml), met butylrubber stop en aluminium felscapsule met snap-cap.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

MAGNESIUMSULFAAT TEVA 100 mg/ml – 150 mg/ml
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 augustus 2020

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

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/flacon 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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 51948 Magnesiumsulfaat Teva 100 mg/ml, oplossing voor injectie
RVG 52332 Magnesiumsulfaat Teva 150 mg/ml, oplossing voor injectie

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 december 1992
Datum van verlenging van de vergunning: 31 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 17 augustus 2023

0820.2v.FN