

1. Bezeichnung des Arzneimittels
Inzolen®

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht
Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Mineralstoff- und Spurenelementpräparat

3.2 Bestandteile nach der Art und arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge
in 10 ml sind enthalten:

• **arzneilich wirksame Bestandteile**

500,083 mg	Kaliumhydrogenaspartat-Hemihydrat	=	2,775	mmol K ⁺
499,431 mg	Magnesiumbis(hydrogen-DL-aspartat) · 4 H ₂ O	=	1,385	mmol Mg ²⁺
5,051 mg	Kupfer(II)-hydrogen-DL-aspartat 0,5 H ₂ O	=	15	µmol Cu ²⁺
2,966 mg	Zinkbis(hydrogen-DL-aspartat)	=	9	µmol Zn ²⁺
1,821 mg	Mangan(II)-hydrogen-DL-aspartat 2,5 H ₂ O	=	5	µmol Mn ²⁺
2,066 mg	Cobalt(II)-hydrogen-DL-aspartat 5 H ₂ O	=	5	µmol Co ²⁺

• **sonstige Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke

Osmolalität: 700 - 850 mosmol/kg H₂O
pH-Wert: 6,60 – 7,10

4. Anwendungsgebiete

Zur Elektrolyt- und Spurenelementsubstitution.

5. Gegenanzeigen

Hochgradige Niereninsuffizienz mit Anurie, AV-Block, Hyperkaliämie und Hypermagnesiämie. Kupferspeicherkrankheit. Erhöhte Plasmaspiegel der in INZOLEN® enthaltenen Spurenelemente.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von INZOLEN® bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, insbesondere mit Cholestase, da Mangan fast ausschließlich biliär ausgeschieden wird. Bei einem Anstieg von Mangan in potentiell toxische Bereiche muss INZOLEN® abgesetzt werden.

Für Neugeborene und Kleinkinder nicht geeignet.

Schwangerschaft und Stillzeit

Zu einer möglichen Reproduktionstoxizität von INZOLEN® sind nur begrenzte Informationen verfügbar. Dennoch scheint es, dass INZOLEN® kein Risiko darstellt, wenn es in therapeutischen Dosen während Schwangerschaft und Stillzeit angewendet wird. Eine Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses unter den aktuellen klinischen Bedingungen sollte jedoch erfolgen, bevor INZOLEN® angewendet wird.

6. Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung nicht bekannt. In seltenen Fällen treten an der Injektionsstelle Intimareize auf, die mit einem erhöhtem Wärmegefühl einhergehen. Eine veränderte Positionierung der Kanüle kann Abhilfe schaffen, die Injektion muß

nicht abgebrochen werden.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Gabe von Calciumsalzen ist die Wirkung von Magnesium DL-hydrogenaspartat reduziert. Muskelrelaxantien vom Curaretyp verstärken die Magnesiumwirkung an der motorischen Endplatte. Bei gleichzeitiger Gabe von Suxamethonium und Kalium können erhebliche Hyperkaliämien ausgelöst werden, die sich ihrerseits negativ auf den Herzrhythmus auswirken können.

8. Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch

Da in den Zubereitungsformen 50 ml und 250 ml 14 mmol K⁺ respektive 70 mmol K⁺ enthalten sind, ist streng darauf zu achten, dass innerhalb von 60 Minuten nicht mehr als 20 mmol K⁺ appliziert werden.

9. Inkompatibilitäten

Inzolen® ist inkompatibel mit Natrium- und Kaliumphosphat-Lösungen oder anderen Zubereitungen, die anorganisches Phosphat enthalten, da es bei Vermischung innerhalb kurzer Zeit zu Ausfällungen schwerlöslicher Phosphatsalze kommen kann.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Über die genaue Dosierung entscheidet der Arzt. Soweit nicht anders verordnet: 1 – 2 Ampullen (10 -20 ml INZOLEN®) täglich.

Empfohlene Tagesdosis der in INZOLEN® enthaltenen Elektrolyte:

(basaler bzw. gesteigerter Bedarf)

Kalium	0,7	2,0	mmol/kg KG
Magnesium	0,04	0,2	mmol/kg KG
Kupfer	7,0	23,0	µmol
Zink	21,0	75,0	µmol
Mangan	3,0	14,0	µmol

Der Mangel an einzelnen Elektrolyten und Spurenelementen sollte selektiv korrigiert werden.

Kontrollen des Serumionogramms und des Säure-Basen-Haushaltes sind erforderlich.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Applikation erfolgt stets intravenös. Bei einer Behandlungsdauer über mehrere Wochen ist die Überprüfung des Kupfer- und Manganspiegels erforderlich.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Entfällt.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung

erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Energiestoffwechsel:

Die Ursachen organischer Erkrankungen sind Infektionen, Traumen oder Stoffwechsellentgleisungen unterschiedlicher Genese. Die Restitution setzt nicht nur die Beseitigung des Infektherdes oder anderer ursächlicher Zusammenhänge voraus, sondern viel-mehr die Wiederherstellung der Homö-ostase der Elektrolyte in allen Kom-partimenten. Neben der ausreichenden Versorgung mit kalorischen Substraten und für metabolische Prozesse un-entbehrlichen Proteinen, sind zur Verstoffwechslung dieser organischen Substanzen ebenso Elektrolyte und Spurenelemente erforderlich.

Dies gilt im besonderen Maße für den Energiestoffwechsel mit hoher "turn-over" Rate. Ein defizitärer Energiestoffwechsel verursacht z.B. die Verringerung der Reserveleistung des Herzmuskels. So kommt es bei einem Myokardinfarkt zu erheblichen Störungen des Energie-stoffwechsels, nicht nur in der infarzierten Zone, sondern im gesamten restlichen Myokard: Die Stoffwechselprodukte der Glykolyse sind angehäuft, die Kon-zentration der energiereichen Phosphate ist extrem reduziert, die Aktivitäten der oxidativ-phosphorylierenden Enzyme sind signifikant vermindert und die Fettsynthese steigt im umgekehrten Verhältnis zur ATP-Konzentration an; es kommt zu tiefgreifenden intrazellulären Elektrolyt-veränderungen, d.h. zu ausgeprägten Kalium- und Magnesium-Verlusten, was zwangsläufig zu einer Ausweitung der hypoxämischen Schädigungen führt.

Umfangreiche quantitative Analysen haben gezeigt, daß das von uns erstmals in die Herztherapie eingeführte Kalium- und Magnesium-Aspartat in der Lage ist, auf physiologischem Wege den ATP-Spiegel auch unter chronischer Belastung optimal zu stabilisieren, schädliche glykolytische Stoffwechsellentgleisungen (unphysiologischer Anstieg von Milchsäure, Beeinträchtigung des Brenztraubensäure-Metabolismus) rasch zu normalisieren und intrazelluläre Elektrolytdefizite anhaltend zu beseitigen. Darüber hinaus übt Inzolen® eine stabilisierende Wirkung auf die elektrostatische Ladung der Erythrozyten und Thrombozyten aus, d.h. es ver-

mindert das Ausmaß des "Sludge"-Effektes bzw. der Plättchenaggregation. Der besondere Stellenwert für die Elektrolyt- und Spurenelementsubstitution mit Inzolen® ergibt sich aus den synergistischen Effekten der Asparaginsäure und ihrer komplexen Verbindungen mit Magnesium. An erster Stelle ist die Aktivierung des Energiestoffwechsels zu nennen, eine Grundvoraussetzung, zahlreiche metabolische- und katabole Stoffwechselprozesse zu initiieren. Magnesium als Coenzym von ca. 300 Enzym-systemen katalysiert z.B. folgende Stoffwechselprozesse: Glykolyse, oxidative Phosphorylierung, Transaminierung, Redoxreaktionen, Transport-mechanismen etc.

Die Asparaginsäure nimmt im Ausgangspunkt des Zitratzyklus eine besondere Stelle ein und wird nach einer oxidativen Desaminierung als Oxalessigsäure in den Zitronensäurezyklus eingeschleust.

Morphologie: Mit zahlreichen klinischen Arbeiten wird belegt, daß z.B. die intrazelluläre Kalium-anreicherung effizienter nach einer Substitution mit Inzolen® erfolgt als mit einer entsprechenden KCl-Lösung. Dadurch wird die Morphologie der hypoxisch geschädigten Zelle, insbesondere die der Zellmembran, wieder restauriert und die physiologischen Prozesse durch gesteigerte ATP-Synthese wieder in Gang gesetzt.

Spurenelemente: Neben der Bedeutung von Natrium und Kalium zur Aufrechterhaltung der Morphologie, der Bedeutung von Magnesium im Bereich des Energiestoffwechsels und der calciumabhängigen Reizvermittlung (Magnesium ist ein physiologischer Calciummodulator), ist der besondere Stellenwert von Zink, Kupfer, Mangan und Kobalt nicht zu vernachlässigen. Die synergistischen Effekte oben genannter biochemischer Abläufe sind nur möglich, wenn die daran beteiligten Enzymsysteme im erforderlichen Maße funktionieren. Die in Inzolen® enthaltenen Übergangselemente sind wichtige essentielle Coenzyme; die Voraussetzung für das Funktionieren der katalytischen Eigenschaft des Gesamtzyms. In den vergangenen Jahren sind zu diesen elementaren biochemischen Prozessen zahlreiche Erkenntnisse gewonnen worden. Ebenso konnten verschiedene Krankheitsbilder eindeutig mit dem Mangel eines bestimmten Übergangselementes in strenge Verbindung gesetzt werden. Daher werden im Rahmen der Substitutionstherapie diese grundlegenden Zusammenhänge beachtet und entsprechend berücksichtigt. Der Bedarf an Spurenelementen ist durch diätetische Krankenhauskost im allg. nicht gedeckt und erfordert insbesondere bei der parenteralen Ernährung ein zusätzliches Angebot.

Seit Einführung von Inzolen® sind Fragen einer denkbaren Überdosierung der darin enthaltenen Spurenelemente im Sinne einer kritischen Situation niemals aufgetreten. Da es sich hierbei um physiologische Substanzen handelt, ist davon

auszugehen, daß der Organismus über einen Regelmechanismus verfügt, diese in relativ geringen Mengen angebotenen Übergangselemente nach Bedarf aufzunehmen bzw. zu eliminieren. Da nicht in allen Kliniken Serumanalysen der einzelnen Übergangselemente zur Routine gehören, wird häufig ex juvantibus ein Mangel festgestellt, nachdem die Symptome bzw. das klinische Bild im Anschluss an eine Substitutionstherapie mit Inzolen® beseitigt werden konnten.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Obwohl systematische Studien nicht durchgeführt wurden, sollte Inzolen® in therapeutischen Dosierungen keine gefährlichen Wirkungen ausüben. Dennoch können isolierte Vergiftungen z.B. mit Kalium, Magnesium, Zink, Mangan und Kupfer nicht völlig ausgeschlossen werden; typische Fallreferate liegen vor. Die eingesetzten Dosierungen sollte die tatsächlichen Erfordernisse des Organismus erfüllen. Eine Überdosierung sollte durch die Überwachung der Hauptparameter des Wasser-Elektrolyt-, Mineralstoff-, Spurenelement- und Säure-Basen-Haushaltes ausgeschlossen werden. Im Falle einer Reduktion der Leber- und/oder Nierenfunktion kann Inzolen® kontraindiziert sein. Es wird nicht ausgeschlossen, dass einige Komponenten von Inzolen® sensibilisierende Eigenschaften haben können. Inzolen® sollte praktisch weder ein mutagenes noch ein karzinogenes Potential haben.

13.3 Pharmakokinetik

Durch die komplexe Bindung der Elektrolyte und Spurenelemente mit der Asparaginsäure (Chelate) wird der Transport dieser Metalle durch Membranen begünstigt und erfolgt in dieser präformierten Verbindung ökonomisch. Der lipophobe Charakter "nackter" Ionen ist durch die Komplexbindung mit der Asparaginsäure aufgehoben.

14. Sonstige Hinweise

Inzolen® kann in jeder Phase der Schwangerschaft zur Anwendung kommen.

15. Dauer der Haltbarkeit

Ampullen 4 Jahre, Flaschen 3 Jahre. Diese Konservierungsmittelfreie Lösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung des Behältnisses erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht schützen, die äußere Verpackung für Flaschen/Ampullen (Karton) ist erst vor Gebrauch zu entfernen. Nicht über 25°C lagern!

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Packungen mit 5 Ampullen à 10 ml Injektionslösung (N1)
Packungen mit 25 Ampullen à 10 ml Injektionslösung
Packungen mit 10 Flaschen à 50 ml Injektionslösung (N2)
Packungen mit 10 Flaschen à 250 ml Infusionslösung (N2)

18. Stand der Information

September 2005

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmens

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

Neue Bergstraße 3-7
64665 Alsbach-Hähnlein
Tel.: 06257/509-0
Fax: 06257/509-46
eMail: info@koehler-chemie.de