

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH  
Werner-von-Siemens-Str. 14-28  
64625 Bensheim

**INZOLEN®**  
Injektions-/Infusionslösung

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INZOLEN Injektions-/Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG.**

10 ml Lösung enthalten:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektions-/Infusionslösung  
Osmolalität: 700 - 850 mosmol/kg H<sub>2</sub>O  
pH-Wert: 6,60 – 7,10

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Elektrolyt- und Spurenelementsubstitution.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

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.

*Kinder und Jugendliche*

Für Neugeborene und Kleinkinder nicht geeignet.

Art der Anwendung

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

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Hochgradige Niereninsuffizienz mit Anurie, AV-Block, Hyperkaliämie und Hypermagnesiämie. Kupferspeicherkrankheit. Erhöhte Plasmaspiegel der in INZOLEN enthaltenen Spurenelemente.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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.

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

Herzrhythmusstörungen und andere Symptome einer Hyperkaliämie können bei Überdosierungen auftreten und lebensbedrohlich sein, wenn die Plasmakonzentration von K<sup>+</sup> über 6,5 mmol/l ansteigt.

Neugeborene und Kleinkinder

Für Neugeborene und Kleinkinder nicht geeignet.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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.

**4.6 Fertilität, 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.

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

Nicht zutreffend.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100, <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
- Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
- Sehr selten (<1/10.000)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufigkeit nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Intimareize an der Injektionsstelle, die mit einem erhöhten Wärmegefühl einhergehen. *

\*Eine veränderte Positionierung der Kanüle kann Abhilfe schaffen, die Injektion muss nicht abgebrochen werden.

## 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Bei Überdosierung kann es zu einer Störung des Elektrolythaushalts und des Säure-Basen-Haushaltes sowie zu einer erhöhten Osmolarität (Hyperosmolarität) kommen.  
Gegenmaßnahmen:  
Zufuhrstopp, Gabe von rasch wirksamen Diuretika, Korrektur der Elektrolytstörung und der Störungen im Säure-Basen-Haushalt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Mineralstoff-haltige Zubereitungen,  
ATC-Code: A12CX

### Energiestoffwechsel:

Die Ursachen organischer Erkrankungen sind Infektionen, Traumen oder Stoffwechselentgleisungen unterschiedlicher Genese. Die Restitution setzt nicht nur die Beseitigung des Infektionsherdes oder anderer ursächlicher Zusammenhänge voraus, sondern vielmehr die Wiederherstellung der Homöostase der Elektrolyte in allen Kompartimenten. Neben der ausreichenden Versorgung mit kalorischen Substraten und für metabolische Prozesse unentbehrlichen 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 Energiestoffwechsels, nicht nur in der infarzierten Zone, sondern im gesamten restlichen Myokard: Die Stoffwechselprodukte der Glykolyse sind angehäuft, die Konzentration 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 Elektrolytveränderungen, d.h. zu ausgeprägten Kalium- und Magnesiumverlusten, 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 Stoffwechselentgleisungen (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 vermindert 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 Enzymsystemen katalysiert z.B. folgende Stoffwechselprozesse: Glykolyse, oxidative Phosphorylierung, Transaminierung, Redoxreaktionen, Transportmechanismen etc.

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

In tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen über die Wirkung von Kalium- Magnesium-aspartat auf die restitutiven Reglermechanismen bei gestörten Stoffwechselprozessen ist gezeigt worden, dass unter dem Einfluss dieser Wirkstoffe nicht nur der energieliefernde Zitronensäurezyklus eine Reaktivierung erfährt und der entgiftende Krebs-Henseleit-Kreislauf (Eliminierung der harnpflichtigen Substanzen) intensiv stimuliert wird, sondern auch die Resynthese des ATP ein markantes Ausmaß erreicht und damit die zellbildenden Strukturen erhalten bleiben. Aus quantitativen Analysen geht hervor, dass die Chelate der Asparaginsäure funktionell geschädigte Zellmembranen zu restaurieren vermögen, so dass auch auf diesem Wege das Potential der Polarisationsregler der Zelle wieder in das Gleichgewicht der geordneten Vitalität kommt. Die selektive Anreicherung der Asparaginsäure im intrazellulären Raum ermöglicht es, die biochemisch-physiologischen Störungen, die durch massive Depletion der Zelle an lebensnotwendigen Spurenelementen entstehen, aufzuhalten, wenn diese in Form ihrer asparaginsäuren Chelate intrazellulär eingeschleust werden. Ausführliche Literaturunterlagen liegen hierzu vor. INZOLEN übt auf den Thrombozytenstoffwechsel eine signifikante Schutzwirkung aus. Es vermindert das durch ADP induzierte Ausmaß der Thrombozytenaggregation und ist daher bei erhöhter Thrombosegefahr angezeigt.

### Morphologie:

Mit zahlreichen klinischen Arbeiten wird belegt, dass z.B. die intrazelluläre Kaliumanreicherung 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 Reiz-

vermittlung (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 Allgemeinen 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.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 sollten 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.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

#### 6.2 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.

#### 6.3 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.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

INZOLEN ist eine hellblaue, klare Injektions-/Infusionslösung in Ampullen und Flaschen aus Glas.

Packungen mit 5 Ampullen à 10 ml Injektionslösung (N1)  
Packungen mit 10 Ampullen à 10 ml Injektionslösung  
Packungen mit 25 Ampullen à 10 ml Injektionslösung  
Packungen mit 2x25 Ampullen à 10 ml Injektionslösung (AP)  
Packungen mit 4x25 Ampullen à 10 ml Injektionslösung (AP)  
Packungen mit 10x25 Ampullen à 10 ml Injektionslösung (AP)  
Packungen mit 10 Flaschen à 50 ml Infusionslösung (N2)  
Packungen mit 10 Flaschen à 250 ml Infusionslösung (N2)  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH  
Werner-von-Siemens-Str. 14 - 28  
64625 Bensheim  
Tel.: 06251/ 1083 - 0  
Fax: 06251 / 1083 - 146  
E-Mail: [info@koehler-chemie.de](mailto:info@koehler-chemie.de)

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

6072873.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.Juni 2005

### 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

### VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig