

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Combisteril® GX 24, Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1000 ml Infusionslösung enthalten:

Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)	176,0 g
≙ wasserfreie Glucose	160 g
Xylitol	80,0 g

Gehalt an Kohlenhydraten	160 g Glucose 80 g Xylitol
Gesamtenergie	4200 kJ/l ≙ 1000 kcal/l
pH-Wert	3,0–5,0
Titrationssacidität	< 1 mmol NaOH/l
theoret. Osmolarität	1414 mosm/l

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Substitution von Energie in Form von Kohlenhydraten im Rahmen einer parenteralen Ernährung.

Combisteril® GX 24 wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Dauertropf entsprechend dem Kalorien- und Flüssigkeitsbedarf.

Erwachsene:

Soweit nicht anders verordnet, 1,0 ml/kg KG und Stunde ≙ 70 ml/Stunde bei 70 kg KG.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit: 0,25 g Kohlenhydrate/kg KG und Stunde. ≙ 1,04 ml/kg KG und Stunde

Maximale Tagesdosis:

ca. 21,5 ml/kg KG ≙ 1500 ml bei 70 kg KG
 ≙ 5,1 g Kohlenhydrate/kg KG
 ≙ 3,4 g Glucose/kg KG
 ≙ 1,7 g Xylitol/kg KG
 ≙ 360 g Kohlenhydrate bei 70 kg KG
 ≙ 240 g Glucose bei 70 kg KG
 ≙ 120 g Xylitol bei 70 kg KG.

Die allgemeinen Grundsätze für die Anwendung und Dosierung von Kohlenhydraten sowie die Richtlinien zur Flüssigkeitszufuhr sind zu beachten. Eine Gesamtlüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg KG und Tag sollte im Rahmen einer parenteralen Ernährungstherapie nur in Ausnahmefällen überschritten werden.

Unter normalen Stoffwechselbedingungen ist die Gesamtzufuhr von Kohlenhydraten auf 5–6 g/kg KG und Tag zu beschränken. Die Limitierung ergibt sich aus der Ausschöpfung der möglichen Oxidationsrate. Bei Überschreiten dieser Dosis treten unerwünschte Wirkungen, z. B. eine Leberverfettung, auf.

Unter eingeschränkten Stoffwechselbedingungen, z. B. im Postaggressionsstoffwechsel, bei hypoxischen Zuständen oder Organinsuffizienz, ist die Tagesdosis auf 3 g/kg

KG zu reduzieren; die individuelle Adaption der Dosierung erfordert ein adäquates Monitoring.

Wenn Kohlenhydrate in Lösung einzeln oder in Kombination verwendet werden, sind folgende Dosisbeschränkungen strikt einzuhalten:

Gesamtkohlenhydratzufuhr: bis zu 5–6 g/kg KG und Tag.

Glucose: 0,250 g/kg KG und Stunde und bis zu 6,0 g/kg KG und Tag.

Xylitol: 0,125 g/kg KG und Stunde und bis zu 3,0 g/kg KG und Tag.

Kohlenhydrathaltige Lösungen stellen im Rahmen einer parenteralen Ernährung nur einen Baustein dar. Für die vollständige parenterale Ernährung ist die gleichzeitige Substitution von Aminosäuren, Fetten, Elektrolyten, Vitaminen und Spurenelementen erforderlich.

Kinder und Jugendliche:

Es liegen noch keine ausreichenden Daten über die Verträglichkeit von Xylitol bei Kindern unter 14 Jahren vor.

Eine Anwendung von Combisteril® GX 24 ist bei diesen Patienten bis zum Vorliegen neuer Erkenntnisse nicht zu empfehlen.

Art und Dauer der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung. Zur zentralvenösen Infusion.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Anweisung des Arztes.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akute oder chronische Nierenfunktionsstörungen
- Hyperhydratationszustände
- untherapierte Hyperglykämie
- hypotone Dehydratation
- Acidosen
- Hypokaliämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Combisteril® GX 24 soll nur mit Vorsicht angewendet werden bei

- Hyponatriämie
- hyperosmolaren Zuständen.

Bei Verabreichung von Kohlenhydratlösungen, gleich welcher Konzentration, sind Blutzuckerkontrollen dringend anzuraten.

Wasserbilanz und Serumionogramm sind zu kontrollieren.

Eine gezielte Elektrolytsubstitution anhand laborchemischer Kontrollen ist erforderlich. Auf eine ausreichende Kaliumzufuhr ist zu achten.

Kinder und Jugendliche

Wegen des Gehaltes an Xylitol soll Combisteril® GX 24 nicht bei Kindern angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen bekannt.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen noch keine ausreichenden Daten über die Verträglichkeit von Combisteril® GX 24 in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Eine Anwendung von Combisteril® GX 24 ist bei diesen Patienten bis zum Vorliegen neuer Erkenntnisse nicht zu empfehlen.

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

Combisteril® GX 24 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
 Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
 Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
 Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
 Sehr selten (< 1/10.000)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Während der Glucosezufuhr können folgende Nebenwirkungen auftreten (häufig bis sehr häufig):

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
– HyperglykämieErkrankungen der Nieren und Harnwege
– Polyurie

Nebenwirkungen, insbesondere von Xylitol, können als Symptome von Überdosierung auftreten (siehe Abschnitt 4.9).

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung kann es zu Hyperhydratationszuständen, Störungen im Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalt, Hyperglykämie, Hyperosmolarität und hyperosmolarem, hyperglykämischen Koma kommen. Die genannten Störungen können durch Insulingabe und Elektrolytzufuhr behandelt werden.

Überdosierung von Xylitol kann zu Oxalatbildung und Ablagerung von Oxalatkristallen in den Nierentubuli und Hirngefäßen führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lösungen zur parenteralen Ernährung, Kohlenhydrate, ATC-Code: B05BA03

Glucose und Xylitol sind Kalienträger. Bei ihrem Abbau über die Glykolyse wird die freiwerdende Energie in Form energiereicher Phosphate zur Verfügung gestellt.

Die Metabolisierung von Glucose als Energielieferant ist hinreichend bekannt und dokumentiert.

Das Pentit Xylitol kommt in kleineren Mengen in zahlreichen Nahrungsbestandteilen wie z. B. Früchten, Gemüse oder Pilzen vor.

Es ist ein normales Intermediärprodukt im Glucuronsäure-Xylulose-Zyklus und wird über den Pentosephosphatzyklus in den Glucosestoffwechsel eingeschleust. Die Reaktionen des Pentosephosphatzyklus sind von vitaler Bedeutung, da sie u. a. Pentose als Baustein der Nukleinsäuren liefern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei der Infusion verteilt sich Glucose zunächst im intravasalen Raum, um dann in den Intrazellularraum aufgenommen zu werden.

An der hormonellen Regulation des Blutzuckerspiegels sind im Wesentlichen Insulin, Glucagon, Glucocorticoide und Catecholamine beteiligt. Bei Gesunden wird Glucose praktisch nicht renal eliminiert. In pathologischen Stoffwechselsituationen (z. B. Diabetes mellitus, Postaggressionsstoffwechsel), die mit Hyperglykämien einhergehen, wird beim Überschreiten der maximalen Transportkapazität Glucose auch über die Nieren ausgeschieden (Glucosurie). Voraussetzung für eine optimale Utilisation von zugeführter Glucose ist ein normaler Elektrolyt- und Säuren-Basen-Status. Die Verwertung von Glucose geht mit einem erhöhten Kaliumbedarf einher.

Xylitol wird zu 70 bis 80 % in der Leber verstoffwechselt. Der restliche Umsatz verteilt sich auf Niere, Erythrozyten, Lunge und Fettgewebe. Der Brennwert von Xylitol beträgt ca. 4,06 kcal/g. Bei exogener Zufuhr wird Xylitol in einem ersten Stoffwechselschritt insulinunabhängig in die Leberzelle aufgenommen und durch eine NAD-abhängige Polyoldehydrogenase zu D-Xylulose dehydriert. Dieser Schritt ist zugleich geschwindigkeitsbestimmend für den gesamten Xylitolumsatz, der nach Phosphorylierung der D-Xylulose über die Reaktionen des Pentosephosphatzyklus weiterläuft. Bei intravenöser Zufuhr beträgt die Kapazität des Menschen zur Xylitolverwertung ca. 0,3 bis 0,4 g pro kg KG und Stunde. Dabei entsteht z. T. Glucose, deren Verwertung insulinabhängig verläuft.

Nach Stresssituationen wie z. B. Operationen, Erkrankungen, Trauma und Sepsis kommt es in allen Geweben mit gesteigerter Proteinsynthese zu einem vermehrten Substratumsatz im Pentosephosphatzyklus, wobei die maximale Syntheserate von Xylitol nahezu verdoppelt wird, wohingegen die Utilisation von Glucose wegen der in diesen Situationen herabgesetzten Insulinwirksamkeit deutlich absinkt. Bedingt durch die unterschiedliche Metabolisierung von Xylitol führt dieses Substrat bei äquikalischer Applikation in Stressstoffwechselzuständen zu deutlich geringeren Anstiegen des Blutglucosespiegels. Darüber hinaus führt Xylitol in der Leber zu einer verstärkten endogenen Fettoxidation und einer Hemmung der Gluconeogenese aus Aminosäuren.

Bei der Synthetisierung von Glucose aus Xylitol resultiert eine positive Energiebilanz in einer Größenordnung von 2,4 Mol ATP/Mol Glucose, d. h. beim Abbau von Xylitol zu Glucose wird Energie frei, so dass im Postaggressionsstoffwechsel im Gegensatz zu anderen Substraten, die in der Gluconeogenese

nese verstoffwechselt werden, keine energetische Belastung der Leber resultiert.

Im Postaggressionsstoffwechsel führt die exogene Zufuhr von Xylitol in einer Größenordnung der empfohlenen maximalen Zufuhraten zu dosisabhängigen Steady-State-Konzentrationen im Plasma. Die Ausscheidung über den Urin ist ebenfalls dosisabhängig und beträgt unter den o.g. Voraussetzungen ca. 5 bis 8 % der zugeführten Menge.

Zu einem geringen Anteil kann Xylitol über Glycolat in den Oxalatstoffwechsel eingeschleust werden, welches Literaturberichten zufolge bei hohen Dosierungen zu Oxalatkristallablagerungen, insbesondere in Niere und Gehirn, führen kann. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosisrichtlinien ist bei intakter Nierenfunktion keine vermehrte Oxalatbildung zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Combisteril® GX 24 wurden keine präklinischen Sicherheitsstudien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Wasser für Injektionszwecke
- Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Bei Zugabe von Arzneimitteln ist auf hygienisch einwandfreies Zuspritzen, gute Durchmischung und Kompatibilität zu achten. Auf keinen Fall darf Combisteril® GX 24 nach dem Zusatz anderer Komponenten aufbewahrt werden.

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, dass Combisteril® GX 24 einen pH-Wert von 3,0–5,0 aufweist, was zu Ausfällungen oder anderen Inkompatibilitäten in der Mischung führen kann.

Glucosehaltige Lösungen dürfen nicht im selben System zusammen mit Erythrozytenpräparaten gegeben werden, da dies zur Pseudoagglutination führen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Zur einmaligen Anwendung, nach Anbruch Reste verwerfen.

Unmittelbar nach dem Öffnen des Behältnisses verwenden.

Nach Infusion nicht aufgebrauchte Lösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflaschen:

1 × 250 ml, 10 × 250 ml, 1 × 500 ml,
10 × 500 ml, 1 × 1000 ml, 6 × 1000 ml,
1 × 1000 ml mit 500 ml Inhalt, 6 × 1000 ml mit 500 ml Inhalt

Polyethylenflaschen:

1 × 250 ml, 10 × 250 ml, 20 × 250 ml,
30 × 250 ml, 1 × 500 ml, 10 × 500 ml,
20 × 500 ml, 1 × 1000 ml, 10 × 1000 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nur verwenden, wenn Lösung klar und Behälter unbeschädigt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v.d.H.
Tel.: 06172/686-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

6072695.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
29. November 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
09. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

01.2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin