

Anhang II

Osmolalität (mosmol/kg H₂O)

Deklarierungs-Chaos bei pharmazeutischen Unternehmen (Beispiele)

Im Folgenden werden Fachinformationen von Infusionslösungen (mit dem Stand der Information) von pharmazeutischen Unternehmen *wörtlich* zitiert, die aus dem Internet, www.Fachinformationen.de, Rote Liste, Gelbe Liste oder medikamio (Österreich) stammen.

Erläuterungen:

- Die mit diesem Symbol ***** gekennzeichneten Lösungen sind in der Liste betroffener intravenöser Lösungen aus dem Rote Hand Brief des BfArM vom 04.06.2018 genannt.
- Kommentare sind mit **K** gekennzeichnet.
- Es gibt kein Argument, mOsmol / mOsm / mosml / mosm statt mosmol zu verwenden.
- Wenn eine Lösung zusätzlich zu Elektrolyten auch Glukose enthält, wird diese bei der Osmolalitäts-Berechnung bis 5 mosmol/kg H₂O gestrichen, weil dies im Plasma verbleibt.

A. Kristalloide Elektrolyt- oder Glukose-Lösungen (Beispiele)

- **Baxter Deutschland GmbH**
 - Isotonische Kochsalzlösung Baxter 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung (September 2016)
... ist eine isotonische Lösung mit einer Osmolarität von ca. 308 mOsm/l.
K Die Osmolarität des Plasmas beträgt 291 mosmol/l, also ist sie nun isoton oder hypertone?
 - Glucose Baxter 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung (Dezember 2015)
Osmolarität: ca. 278 mOsm/l.
Glucose Baxter 50 mg/ml (5%) Infusionslösung ist eine isoosmotische Lösung.
K Mit 278 mosmol/l wäre diese Lösung im Vergleich zur isotonen 0,9 % NaCl mit 308 mosmol/l eine um 10 % sehr stark hypotone Lösung.
Beim Vergleich mit der Plasma-Osmolarität von 291 mosmol/l eine um 4 % hypotone Lösung. Wie bereits oben dargelegt ist diese Lösung aber mit 290 mosmol/kg H₂O eindeutig isoton, aber nur in vitro, während sie in vivo wie reines Wasser erscheint, also in vivo Osmolalität von ≈ 0 mosmol/kg H₂O.
 - Pädiafusin I (Juli 2014)
Theoretische Osmolarität: 390 mOsm/l
Reale Osmolalität: 385,3 mosmol/kg H₂O

K Diese Umrechnung aus der Osmolarität ist unklar.

Osmolarität in vitro (mosmol/l):

Elektrolyte 114,5 (incl. 20 Azetat⁻ und 3 Malat²⁻) + Glucose 277,5 = 392

Osmolarität (mosmol/l) in vivo: Malat setzt zusätzlich 3 mmol/l HCO₃⁻ frei, Glucose metabolisiert bis auf 5 mmol/l.

Elektrolyte 114,5 + 3 HCO₃⁻ + 27,8 Glucose = 145,3 mmol/l.

Osmolalität in vivo: 135 mosmol/kg H₂O – extrem hypoton.

○ Pädiafusin II (August 2014)

Theoretische Osmolarität: 465 mOsm/l

Reale Osmolalität: 454,8 mosmol/kg H₂O

K Diese Umrechnung aus der Osmolarität ist unklar.

Osmolarität in vitro (mosmol/l):

Elektrolyte 185 (incl. 26,5 Azetat⁻ und 3 Malat²⁻) + Glucose 277,5 = 462,5

Osmolarität (mosmol/l) in vivo: Malat setzt zusätzlich 3 mmol/l HCO₃⁻ frei, Glucose metabolisiert bis auf 5 mmol/l.

Elektrolyte 185 + 3 HCO₃⁻ + 27,8 Glucose = 215,8 mmol/l.

Osmolalität in vivo: 200 mosmol/kg H₂O – extrem hypoton.

○ Pädiafusin OP

Theoretische Osmolarität: 495 mOsm/l

Reale Osmolalität: 480,69 mosmol/kg H₂O

K Diese Umrechnung aus der Osmolarität ist unklar.

Osmolarität in vitro (mosmol/l):

Elektrolyte 215 + Glucose 277,5 = 492,5

Osmolarität (mosmol/l) in vivo: Glucose metabolisiert bis auf 5 mmol/l.

Elektrolyte 215 + 27,8 Glucose = 242,8 mmol/l.

Osmolalität in vivo: 225,5 mosmol/kg H₂O – extrem hypoton.

Zum Vergleich:

Baxter Healthcare GmbH, Wien

○ Plasmalyt – Infusionslösung (April 2017)

Zusammensetzung (mmol/l): 140 Na⁺, 5 K⁺, 1,5 Mg⁺⁺, 98 Cl⁻, 27 Acetat, 23 Gluconat.

Osmolarität: ca. 295 mosmol/l.

K Osmolalität 274 mosmol/kg H₂O, also um 5 % hypoton.

Baxter International Inc.

○ Plasma-Lyte 148 (pH 7.4) Solution for Infusion (04/2017)

Austria, Belgium, Luxemburg, Croatia, Czech Republic, Cyprus, Spain, Denmark, Finland, France, Greece, Iceland, Ireland, Italy, Lithuania, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Slovenia, Slovakia, Sweden, United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd. United Kingdom SPC (Summary of product characteristics)

- Plasma-Lyte 148 (pH 7.4) solution for infusion (07/04/2017)
Osmolarity: 295 mOsm/l (approx.)
- **B. Braun Melsungen AG**
 - Isotone Kochsalz-Lösung 0,9 % Braun Infusionslösung (Februar 2016)
Theoretische Osmolarität: 308 mOsmol/l.
 - ***** Glucose 5 % B. Braun Infusionslösung (11.2013)
Theoretische Osmolarität: 278 mOsmol/l.
K Mit 290 mosmol/kg H₂O eindeutig in vitro isoton, in vivo ≈ 0 mosmol/kg H₂O.
 - ***** Ringer-Acetat-Lösung B. Braun Infusionslösung (Januar 2016)
Theoretische Osmolarität: 276 mOsm/l
K Klingt harmlos im Vergleich zu 291 mosmol/l für Plasma, also - 5 %.
Beim Vergleich von 256,6 zu 288 mosmol/kg H₂O für Plasma sind dies aber – 11 %, wenn man die richtige Einheit verwendet.
 - ***** Sterofundin BG-5 Infusionslösung (10.2014)
Theoretische Osmolarität 444 mOsmol/l
K Osmolarität in vitro (mosmol/l): Elektrolyte 166,1 + Glucose 277,5 = 443,6
Osmolarität (mosmol/l) in vivo: Glucose metabolisiert bis auf 5 mmol/l.
Elektrolyte 166,1 + 27,8 Glucose = 193,9 mmol/l.
Osmolalität in vivo: 180 mosmol/kg H₂O – extrem hypoton.
 - ***** Sterofundin HEG-5 Infusionslösung (07.2014)
Theoretische Osmolarität 427 mOsmol/l
K Osmolarität in vitro (mosmol/l): Elektrolyte 149,8 + Glucose 277,5 = 427,3
Osmolarität (mosmol/l) in vivo: 10 mmol/l Äpfelsäure setzen 20 mmol/l HCO₃⁻ frei,
Glucose metabolisiert bis auf 5 mmol/l.
Elektrolyte 149,8 + 10 Äpfelsäure + 27,8 Glucose = 187,6 mmol/l.
Osmolalität in vivo: 174 mosmol/kg H₂O – extrem hypoton.
 - ***** Normofundin G-5 Infusionslösung (06.2014)
Theoretische Osmolarität 530 mOsmol/l
K Osmolarität in vitro (mosmol/l): Elektrolyte 251 + Glucose 277,5 = 528,5
Osmolarität (mosmol/l) in vivo: Glucose metabolisiert bis auf 5 mmol/l.
Elektrolyte 251 + 27,8 Glucose = 278,8 mmol/l.
Osmolalität in vivo: 259 mosmol/kg H₂O – sehr hypoton.
 - ***** Normofundin OP Infusionslösung (04.2014)
Theoretische Osmolarität: 211 mOsm/l
K Osmolarität in vitro (mosmol/l): Elektrolyte 211 (incl. 32 Azetat)
Osmolalität in vivo: 196 mosmol/kg H₂O – extrem hypoton.

- **Berlin-Chemie AG**

- Isotonische Natriumchlorid Berlin-Chemie 9 mg/ml (0,9%) Infusionslösung (Oktober 2013)

Theoretische Osmolarität: 309 mosm/l.

- * Glucose-Lösung 5 % BC, Infusionslösung (September 2018)

Theoretische Osmolarität: 278 mosm/l.

K Mit 290 mosmol/kg H₂O in vitro eindeutig isoton, in vivo ≈ 0 mosmol/kg H₂O.

- * Ringer-Acetat-Lösung Berlin-Chemie Infusionslösung (August 2018)

Theoretische Osmolarität: 276 mosm/l

K Klingt mit 276,3 harmlos im Vergleich zu 291 mosmol/l für Plasma, also - 5 %.

Beim Vergleich von 256,6 zu 288 mosmol/kg H₂O für Plasma sind dies aber - 11 %, wenn man die richtige Einheit verwendet.



- **Deltamedica GmbH**

- Isotonische Natriumchlorid-Lösung 0,9 % DELTAMEDICA (11/2017)

Theoretische Osmolarität 309 mOsm/l.

- GLUCOSE 5 % DELTAMEDICA Infusionslösung

Keine Fachinformation auffindbar.

- **Fresenius Kabi Deutschland GmbH**

- Isotonische Kochsalzlösung, Injektionslösung* (Juli 2016)

* Maximale Gebinde: Glasflaschen mit 100 ml Injektionslösung

Eine 0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung entspricht der Plasmaosmolarität.

K Die Plasmaosmolarität beträgt aber 291 mosmol/l, dann wäre also die isotonische NaCl-Lösung mit 308 mosmol/l stark hyperten?

- ***** Glucosteril 5 %, Infusionslösung (Januar 2018)

theor. Osmolarität 277 mosm/l.

K Mit 290 mosmol/kg H₂O in vitro eindeutig isoton, in vivo ≈ 0 mosmol/kg H₂O.

Letzte News zum Präparat



**Neue Dosierungshinweise
Glucosteril® 5%-70%
Infusionslösung**

20.07.2018 - Für Glucosteril® 5%-70% Infusionslösung gibt es neue Dosierungshinweise. Der Hersteller informiert.



**Rote-Hand-Brief zu
Elektrolyt- und/oder
kohlenhydrathaltigen
intravenösen Flüssigkeiten**

07.06.2018 - Über das Risiko einer schweren Hyponatriämie bei Anwendung von bestimmten Elektrolyt- und/oder kohlenhydrathaltigen intravenösen Flüssigkeiten informieren die Hersteller betroffener Arzneimittel in einem Rote-Hand-Brief.

- ***** Ringer-Lactat-Lösung Infusionslösung (Januar 2018)

Theor. Osmolarität 278 mosm/l

K Klingt harmlos im Vergleich zu 291 mosmol/l für Plasma, also - 4,5 %.

Beim Vergleich von 258 zu 288 mosmol/kg H₂O für Plasma sind dies aber - 10 %, wenn man die richtige Einheit verwendet.

- Jonosteril Infusionslösung (Juli 2013)

Theor. Osmolarität 291 mosm/l

K 270 mosmol/kg H₂O: Eine um 6 % hypotone Lösung, bei Einsatz der richtigen Einheit, mit 36,8 mmol/l Azetat in vitro und in vivo.

- ***** Jonosteril Na 100 kaliumfrei mit Glucose, Infusionslösung (Mai 2018)

theor. Osmolarität 490 mosm/l.

K Osmolarität in vitro (mosmol/l):

Elektrolyte 212,9 (incl. 20 Azetat⁻ und 7,9 Malat²⁻) + Glucose 277,5 = 490,4

Osmolarität (mosmol/l) in vivo:

7,9 Malat²⁻ setzen 2 HCO₃⁻ frei, Glucose metabolisiert bis auf 5 mmol/l.

Elektrolyte 212,9 + 7,9 HCO₃⁻ + 27,8 Glucose = 248,6 mmol/l.

Osmolalität in vivo: 235,6 mosmol/kg H₂O – extrem hypoton.

Letzte News zum Präparat

 **Neue Dosierungshinweise
Jonosteril® Na 100
kohlenhydratfrei,
Infusionslösung und Jonosteril® NA 100
kaliumfrei mit Glucose**

20.07.2018 - Für Jonosteril® Na 100 kohlenhydratfrei, Infusionslösung und Jonosteril® NA 100 kaliumfrei mit Glucose gibt es neue Dosierungshinweise. Der Hersteller informiert.

 **Rote-Hand-Brief zu
Elektrolyt- und/oder
kohlenhydrathaltigen
intravenösen Flüssigkeiten**

07.06.2018 - Über das Risiko einer schweren Hyponatriämie bei Anwendung von bestimmten Elektrolyt- und/oder kohlenhydrathaltigen intravenösen Flüssigkeiten informieren die Hersteller betroffener Arzneimittel in einem Rote-Hand-Brief.

- **★** Jonosteril Na 100 kohlenhydratfrei, Infusionslösung (Januar 2018)

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Theor. Osmolarität 251 mosm/l

K Osmolarität in vitro (mosmol/l): Elektrolyte 250,5 (incl. 20 Azetat- und 5,5 Malat²⁻)

Osmolarität (mosmol/l) in vivo: 5,5 Malat²⁻ setzen 2 HCO₃⁻ frei,

Elektrolyte 250,5 + 5,5 HCO₃⁻ = 256 mmol/l.

Osmolalität in vivo: 238 mosmol/kg H₂O – extrem hypoton.

Letzte News zum Präparat

 **Neue Dosierungshinweise
Jonosteril® Na 100
kohlenhydratfrei,
Infusionslösung und Jonosteril® NA 100
kaliumfrei mit Glucose**

20.07.2018 - Für Jonosteril® Na 100 kohlenhydratfrei, Infusionslösung und Jonosteril® NA 100 kaliumfrei mit Glucose gibt es neue Dosierungshinweise. Der Hersteller informiert.

 **Rote-Hand-Brief zu
Elektrolyt- und/oder
kohlenhydrathaltigen
intravenösen Flüssigkeiten**

07.06.2018 - Über das Risiko einer schweren Hyponatriämie bei Anwendung von bestimmten Elektrolyt- und/oder kohlenhydrathaltigen intravenösen Flüssigkeiten informieren die Hersteller betroffener Arzneimittel in einem Rote-Hand-Brief.

- Jonosteril D 5 (Juni 2005)

Theor. Osmolarität 568 mosm/l

Elektrolyte 290,7 mosmol/l

K Osmolarität in vitro (mosmol/l): Elektrolyte 290,7 + Glucose 278 = 568 mosmol/l.

Osmolarität (mosmol/l) in vivo: Glucose metabolisiert bis auf 5 mmol/l.

Elektrolyte 290,7 + 5 Glucose = 295,7 mmol/l.

Osmolalität in vivo: 274,6 mosmol/kg H₂O – um 4,7 % hypoton.

- Benelyte Infusionslösung (September 2016)
Theor. Osmolarität: 351 mosm/l
K Die Addition aller Elektrolyte in mmol/l ergibt eine Osmolarität von 294 mosmol/l und die Addition der 55,5 mmol/l Glukose einen Wert von 349,5 mosmol/l (nicht 351).
Bei richtiger Deklaration ergibt dies (aus $294 + 5 = 299$ mosmol/l) eine *in vivo* Osmolalität von 278 mosmol/kg H₂O, nachdem die Glukose *in vivo* schnell bis auf 5 mosmol/kg H₂O metabolisiert wurde, also eine um 3,5 % leicht hypotone Lösung, Identisch mit ELO-MEL paediatric Infusionslösung s.u.).

Zum Vergleich

Fresenius Kabi (Schweiz) AG

- Ringer-Acetat Fresenius (Mai 2016)
Theoretische Osmolarität 291 mosm/l.
(Andere Zusammensetzung als bei B. Braun).
K Klingt optimal im Vergleich zu 291 mosmol/l für Plasma, also scheinbar isoton.
Beim Vergleich von tatsächlich 270 zu 288 mosmol/kg H₂O für Plasma sind dies aber - 6 %, wenn man die richtige Einheit verwendet.

Fresenius Kabi Austria GmbH

- ELO-MEL isoton (Oktober 2015)
Osmolarität: 302 mosmol/l
K Bei richtiger Deklaration ergibt dies eine Osmolalität von 280 mosmol/kg H₂O, d.h. „gerade noch isoton“.
- ELO-MEL paediatric Infusionslösung (Mai 2016)
Theor. Osmolarität: 351 mosm/l. Identisch mit Benelyte Infusionslösung (s.o.)

• Serag Wiessner GmbH & Co. KG

- Isotonische Kochsalzlösung 0,9% Infusionslösung (Oktober 2013)
Theor. Osmolarität: 308 mOsm/l.
- Glucose-Lösung 5% Infusionslösung (Juli 2014)
Theoretische Osmolarität in [mosm/l] 278.
K Mit 290 mosmol/kg H₂O *in vitro* eindeutig isoton, *in vivo* ≈ 0 mosmol/kg H₂O.

• Serumwerk Bernburg

- Isotonische Kochsalz-Lösung 0,9% Bernburg (05/2014)
Theoretische Osmolarität 309 mOsmol/l
- ***** Glucose-Infusionslösung 5 (02/2014)
Theoretische Osmolarität: 278 mOsmol/l.
K Mit 290 mosmol/kg H₂O *in vitro* eindeutig isoton, *in vivo* ≈ 0 mosmol/kg H₂O.

- E 148 G1 PÄD
ELEKTROLYT-INFUSIONSLÖSUNG 148 mit Glucose 1 PÄD (06/2016)
Theoretische Osmolarität: 351 mOsmol/l.
K Diese scheinbar hypertone Lösung bedarf einer Erläuterung (148 steht für mval/l):
Zusammensetzung (mmol/l): Na⁺ 140; K⁺ 4; Ca²⁺ 1; Mg²⁺ 1; Cl⁻ 118; Acetat 30;
Glucose 55,5.
Osmolarität: In vitro 349,5 mosmol/l incl. 55,5 mosmol/l Glucose,
in vivo nach Metabolisierung der Glucose bis auf 5 mmol/l dann 294 + 5 = 299 mosmol/l
= 278 mosmol/kg H₂O also eine um 3,5 % leicht hypotone Lösung,

B. Kolloidale Volumenersatz-Lösungen (Beispiele)

- **B. Braun Melsungen AG**
 - Gelafundin ISO 40 mg/ml Infusionslösung (11/2011)
Theoretische Osmolarität: 284 mOsm/l
K Mit 284 mosmol/l wäre diese Lösung um immerhin 8 % stark hypoton,
gemessen an 308 mosmol/l für 0,9 % NaCl. Vermutlich wurde die falsche Einheit
gewählt, damit die Bezeichnung „ISO“ gerechtfertigt wäre.
Die theoretische Osmolarität beträgt 284 mosmol/l, multipliziert mit dem osmotischen
Koeffizienten für NaCl von 0,926 und dividiert durch den Wassergehalt von 96,3 %
(Mitteilung des Herstellers) ergibt dies eine Osmolarität von 273 mosmol/kg H₂O,
eine um 5 % hypotone Lösung.
 - Sterofundin ISO Infusionslösung (Dezember 2014)
Eingesehen bei Rote Liste.
Theoretische Osmolarität: 309 mosmol/l
K Die theoretische Osmolarität beträgt 309 mosmol/l, multipliziert mit dem osmotischen
Koeffizienten für NaCl von 0,926 und dividiert durch den Wassergehalt von 99,7 % ergibt
eine Osmolarität von 287 mosmol/kg H₂O, also optimal isoton daher „ISO“.
 - Tetraspan 6 % Infusionslösung (Juli 2018)
Eingesehen bei B.Braun
Theoretische Osmolarität: 296 mOsm/l
K Die theoretische Osmolarität beträgt 294,5 mosmol/l, multipliziert mit dem osmotischen
Koeffizienten für NaCl von 0,926 und dividiert durch den Wassergehalt von 95,5 % ergibt
eine Osmolarität von 286 mosmol/kg H₂O (gerundet), also optimal isoton.
- **Fresenius Kabi**
 - Volulyte® 6 % Infusionslösung (August 2018)
Theoretische Osmolarität 286,5 mosmol/l

K Mit 286,5 mosmol/l wäre diese Lösung um immerhin 7 % stark hypoton, gemessen an 308 mosmol/l für 0,9 % NaCl.

Die Umrechnung in die Osmolalität ergibt: $286,5 \times 0,926$ (osmot. Koeff.) / 0,956 (Wassergehalt) ergibt 278 mosmol/kg H₂O, also mit 3,5 % leicht hypoton.

- GELOPLASMA Infusionslösung (Januar 2018)

Osmolalität: 295 mosm/kg

K Dieser Wert der Osmolalität (etwa isoton) kann nicht bestätigt werden:

Bei einer (nicht deklarierten) Osmolarität von 286,5 mosmol/l ergibt dies eine Osmolalität von 274 mosmol/kg H₂O, also eine deutlich um 4,9 % hypotone Lösung ($286,5 \times 0,926$ (osmot. Koeff.) / 0,968 (interpolierter Wassergehalt)).

- **Serumwerk Bernburg**

- VITAFUSAL® 6% (08/2018)

Theoretische Osmolarität: 277 mOsmol/l

K Mit 277 mosmol/l wäre diese Lösung um immerhin 10 % stark hypoton, gemessen an 308 mosmol/l für 0,9 % NaCl.

Die Umrechnung in die Osmolalität ergibt: $277 \times 0,926$ (osmot. Koeff.) / 0,952 (Wassergehalt) ergibt 269 mosmol/kg H₂O, also mit 6,6 % hypoton.

- GELAFUSAL (11/2016)

Theoretische Osmolarität: 279 mOsm/l

K Mit einer vom Hersteller in der Fachinformation angegebenen Osmolarität von 279 mosmol/l ergibt sich eine berechnete Osmolalität von 268 mosmol/kg H₂O ($279 \times 0,926$ (osmot. Koeff.) / 0,963 (Wassergehalt)), eine um 7 % hypotone Lösung.

Legt man hingegen die wahre Osmolarität von 249 mosmol/l (Addition der Osmole) zugrunde, beträgt die Osmolalität nur noch 239 mosmol/kg H₂O, eine um 17 % stark hypotone Lösung.