



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije



UPUTSTVO ZA LEK

MANITOL 20% rastvor za infuziju, boca staklena 1x250ml
(manitol)

Proizvođač: Hemomont d.o.o.
8. marta 55 a, Podgorica, sa mestom proizvodnje: ul. Ilije Plamenca bb,
Adresa: Podgorica
Podnosilac zahteva: Hemofarm A.D.
Adresa: Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija

MANITOL 20%,
INN: manitol
rastvor za infuziju

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.

Ako imate dodatnih pitanja obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek MANITOL i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre primene leka MANITOL
3. Kako se upotrebljava lek MANITOL
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek MANITOL
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK MANITOL I ČEMU JE NAMENJEN?

Manitol 20% rastvor za infuziju sadrži kao aktivni sastojak manitol koji pripada grupi lekova koji su poznati kao osmotski diuretici, a koji deluju na bubrege tako što povećavaju količinu izlučenog urina (mokraće). Manitol se snažno filtrira kroz bubrežne glomerule, praktično se ne reapsorbuje u bubrežnim kanalčićima, izlučuje se u mokraći, a pritom povlači i višak vode iz organizma koja se izlučuje iz organizma u velikim količinama. Soli natrijuma povlače vodu iz cirkulacije u bubrege, a zatim dovode i do izlučivanja vode putem mokraće.

Manitol rastvori za infuziju su namenjeni lečenju sledećih stanja:

- Izazivanje mokrenja u prevenciji i/ili lečenju oslabljenog mokrenja kod akutne bubrežne slabosti pre nego poremećaj funkcije bubrega postane trajan.
- Forsirano mokrenje kod trovanja barbituratima dugog dejstva i salicilatima.
- Snižavanje povišenog moždanog pritiska i terapija cerebralnog edema.
- Snižavanje povišenog očnog pritiska koji se ne može regulisati drugim lekovima.
- Stimulacija izbacivanja toksina pojačanim mokrenjem.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE PRIMENE LEKA MANITOL

Lek MANITOL se ne sme koristiti ukoliko imate:

- izraženi prestanak mokrenja usled teškog poremećaja funkcije bubrega,
- teško plućno oboljenje ili neprikriveni plućni edem,
- akutno moždano krvarenje osim za vreme kraniotomije (operacija na mozgu),
- tešku dehidraciju,
- progresivno oštećenje bubrega ili disfunkciju nakon terapije Manitolom uključujući razvoj oligurije (otežanog mokrenja) i azotemije (porast azotnih jedinjenja u krvi),
- progresivni srčani zastoj ili zastoj pluća nakon uvođenja manitolske terapije.
- preosetljivost na manitol ili neku od pomoćnih komponenti leka

Upozorenja i mere opreza

Upozorenja

1. Kod pacijenata sa teškom renalnom slabošću je neophodno iskoristiti test dozu (videti Doziranje i način primene). Naknadna test doza se primenjuje ukoliko se ne postigne odgovarajuću terapijski odgovor, pri čemu se ne smeju koristiti više od dve test doze.
2. Obavezno očekivano mokrenje nakon infuzije 20% rastvora manitola može naknadno pogoršati već postojeću narušenu hemokonzraciju. Nagli gubitak vode i elektrolita dovodi do ozbiljnog disbalansa. Neophodno je praćenje koncentracija natrijuma i kalijuma u krvi za vreme terapije manitolom.
3. U slučaju daljeg smanjivanja protoka mokraće za vreme terapije manitolom, neophodno je ponovno razmatranje pacijentovog kliničkog stanja i po potrebi prekid terapije manitolom. Akumulacija manitola može dovesti do prekomernog porasta pritiska ekstracelularne (vanćelijske) tečnosti koji može pogoršati već postojeći ili prikriveni kongestivni srčani zastoj.
4. Nagli gubitak vode i elektrolita dovodi do ozbiljnog disbalansa. Sa nastavkom terapije manitolom, gubitak vode uz prekomerno povećanje elektrolita može dovest do porasta natrijuma u krvi. Praćenje elektrolitnog statusa, naročito natrijuma i kalijuma je od vitalnog značaja za vreme terapije manitolom.
5. Oboljenje bubrega, neznatnog kliničkog značaja može dovesti do teškog poremećaja funkcije bubrega. Zbog toga je od izuzetnog značaja praćenje funkcije bubrega za vreme terapije infuzijama manitola.
6. Ne preporučuje se primena dodatnih preparata.

Mere opreza

1. Neophodna je pažljiva procena kardiovaskularnog statusa pre brze primene manitola, s obzirom na nagli porast pritiska ekstracelularne tečnosti koji može dovesti do ubrzanog kongestivnog srčanog zastoja.
2. Prelazak slobodnog natrijuma iz intracelularne (ćelijske) u ekstracelularnu tečnost za vreme infuzije manitolom snižava serum koncentraciju natrijuma i pogoršava već postojeću hiponatremiju (smanjen nivo natrijuma u krvi).
3. Održavajući diurezu (izlučivanje mokraće), doziranje manitola može dovesti do nejasne i naglašene neadekvatne hidracije (nadoknade tečnosti) ili hipovolemije (pada krvnog pritiska).
4. Rastvor manitola bez elektrolita se ne sme davati istovremeno sa infuzijama krvi. U slučaju potrebe za istovremenim davanjem krvi, da bi se izbegla pseudoaglutinacija, neophodno je u svaki litar manitol rastvora dodati bar 20 mEq natrijum hlorida.
5. Pri izlaganju niskim temperaturama, rastvor manitola može kristalizirati. Neophodan je pregled rastvora pre njegove primene.
6. Laboratorijski testovi: iako je moguće odrediti nivoe manitola u krvi, u praksi realno postoje male potrebe za tim. Međutim, odgovarajući monitoring (praćenje) nivoa natrijuma i kalijuma u krvi, stepen hemokoncentracije i hemodilucije, indeks bubrežne, srčane i plućne funkcije predstavljaju parametre u cilju izbegavanja prekomerne razmene tečnosti i elektrolita.
7. Trudnoća: studije reprodukcije na životinjama nisu sprovedjene sa manitolom. Takođe je nepoznato da li manitol može dovesti do oštećenja ploda kada se primenjuje u toku trudnoće ili ima uticaja na reproduktivnu sposobnost. Manitol se primenjuje u trudnoći samo u slučajevima kada je to neophodno.
8. Dojenje: nije poznato da li se lek izlučuje u majčno mleko. S obzirom da se većina lekova izlučuje u mleko dojilje, savetuje se poseban oprez pri primeni manitola u toku dojenja.
9. Primena kod dece: efikasnost i bezbednost primene preparata manitola kod dece mlađe od 12 godina nije utvrđena. Zbog toga se preparati manitola ne primenjuju deci mlađoj od 12 godina.

Primena drugih lekova

Kažite svom lekaru ili farmaceutu ako uzimate, ili ste do nedavno uzimali bilo koji drugi lek, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Manitol može povećati eliminaciju litijuma (za lečenje psihoza) i metotreksata (za lečenje malignih bolesti ili autoimunih bolesti) i smanjiti njihovu koncentraciju u krvi, što može dovesti do smanjenja terapijskog dejstva ovih lekova.

Istovremena primena drugih diuretika (lekova za izbacivanje viška tečnosti iz organizma) može pojačati efekte manitola pri čemu je potrebno podešavanje doze.

Pacijenti na istovremenoj terapiji sa ciklosporinom (lek za sprečavanje odbacivanja transplantata) moraju biti podvrgnuti stalnom monitoringu u potrazi za znacima bubrežne toksičnosti. Moguće su interakcije sa aminoglikozidima (antibiotici) -pojačavanje njihovog toksičnog dejstva na čulo sluha manitolom, miorelaksantima (za opuštanje muskulature) -pojačavanje njihovog efekta pod dejstvom manitola, oralnim antikoagulansima (lekovi za sprečavanje zgrušavanja krvi) manitol može oslabiti njihovo dejstvo povećanjem faktora koagulacije nakon dehidracije i digoksinom (za pojačavanje snage srčane kontrakcije)-ukoliko nastane hipokalijemija nakon terapije manitolom, postoji rizik od toksičnosti digoksinom, mada postoje ograničena iskustva o ovim interakcijama kod ljudi.

Primena leka MANITOL u periodu trudnoće i dojenja

Pre nego što počnete da uzimate neki lek, posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Ne preporučuje se primena ovog leka u periodu trudnoće, osim ukoliko Vaš lekar ne proceni drugačije. Ukoliko ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru. Bezbednost primene ovog leka u periodu dojenja nije utvrđena. U toku primene ovog preparata, dojenje se prekida.

Uticaj leka MANITOL na upravljanje motornim vozilom i rukovanje mašinama

Podaci o uticaju na sposobnost upravljanja mašinama i na sposobnost vožnje nisu od značaja za ovaj preparat, obzirom da se preparat primenjuje u zdravstvenoj ustanovi.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK MANITOL

Manitol infuzioni rastvor treba koristiti isključivo kao rastvor za infuziju. Ukupna doza, koncentracija i način doziranja zavise od prirode i ozbiljnosti lečenih stanja, potrebe za hidracijom i renalne eliminacije. Uobičajena doza kod odraslih varira od 20 – 100g/dan ali se u najvećem broju slučajeva terapijski odgovor postiže dozom od 50 – 100g dnevno. Način doziranja je obično prilagodjen održavanju urinarnog protoka od bar 30 – 50ml/h. Ovakav način doziranja i visina doze su u skladu sa opšteprihvaćenim terapijskim vodičem.

Test doza: test doza se koristi na početku terapije Manitolom kod pacijenata sa potvrđenim otežanim mokrenjem i onih kod kojih se sumnja na poremećenu funkciju bubrega. Test doza se dozira u koncentraciji od 0,2g/kg telesne mase (oko 75ml 20% rastvora) u infuziji u periodu od 3 – 5min za izazivanje diureze od bar 30 – 50ml/h. Naknadnu test dozu je moguće primeniti ukoliko se prvom ne postigne forsirana diureza. Ukoliko se ne postigne terapijski odgovor, potreban je naknadni pregled pacijenta.

Prevenција akutne bubrežne slabosti (otežanog mokrenja): Manitol u vidu infuzionog rastvora 10% ili 20% je moguće koristiti za vreme kardiovaskularnih i drugih tipova operacija u koncentraciji od 50 do 100g. Koncentracija zavisi od terapijskog odgovora pacijenta.

Terapija oligurije (otežanog mokrenja): Uobičajena doza za lečenje oligurije je 100g manitola u vidu 20% rastvora.

Snižavanje očnog pritiska: Manitol rastvor 20% (7,5 – 10ml/kg) u dozi od 1,5 do 2g/kg telesne mase se može dozirati u periodu kraćem od 30min radi postizanja trenutnog i maksimalnog efekta. Kod preoperativne primene, lek se dozira od jednog do pola sata pre operacije, kako bi se postiglo maksimalno smanjenje očnog pritiska.

Snižavanje moždanog pritiska: uglavnom se maksimalno smanjenje moždanog pritiska kod odraslih postiže dozom od 0,25gm/kg telesne mase na svakih 6 – 8 sati. Osmotski gradijent između krvi i cerebrospinalne tečnosti od 10 mOsm/L doprinosi zadovoljavajućem smanjenju moždanog pritiska.

Dodatna terapija usled trovanja: Manitol rastvor za infuziju, 10% i 20% je indikovano u forsiranju diureze u slučaju trovanja. Koncentracija će zavisi od stanja pacijenta i urinarnog protoka. Za određivanje doze može biti korisno merenje stepena bubrežne funkcije klirensom kreatinina.

Primena kod dece: efikasnost i bezbednost primene preparata manitola kod dece mlađe od 12 godina nije utvrđena. Zbog toga se preparati manitola ne primenjuju deci mlađoj od 12 godina.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i svi lekovi, i Manitol može imati povremeno neželjena dejstva kod nekih pacijenata.

Povremeno su zabeležena sledeća neželjena dejstva: poremećaj vode i elektrolita pri višim dozama manitola, pad krvnog pritiska i zapaljenje vena sa formiranjem krvnog ugruška.

Za vreme ili posle infuzije manitola, retko su zabeležena sledeća neželjena dejstva: zastoj pluća ili plućni edem pri visokim dozama, pad krvnog pritiska, suvoća usta, žeđ, dehidracija, pojačano mokrenje, fokalna osmotska nefroza, zadržavanje mokraće, glavobolja, zamućen vid, grčevi, mučnina, povraćanje, zapaljenje sluzokože nosa, grčevi u mišićima, otoci, nekroza kože, drhtavica, vrtoglavica, alergijske reakcije poput ospe ili anafilaktičnog šoka, srčane aritmije, groznica i bol u predelu grudne kosti.

Pri kombinovanoj primeni manitola, zabeleženi su izolovani slučajevi bubrežnog i srčanog zastoja. Manitol u visokim dozama prolazi krvno-moždanu barijeru i dovodi do povećanja moždanog pritiska.

Ukoliko se javi neko od sledećih neželjenih dejstava odmah se obratite Vašem lekaru ili farmaceutu.

Neželjena dejstva koja se javljaju povremeno (učestalost je manja od 1 na 100 pacijenata):

- poremećaj vode i elektrolita
- pad krvnog pritiska
- pojava krvnog ugruška

Neželjena dejstva koja se javljaju retko (učestalost je manja od 1 na 1000 pacijenata):

- dehidracija
- otoci
- porast krvnog pritiska
- alergijske reakcije
- glavobolja
- grčevi
- nesvestica
- porast moždanog pritiska
- zamućen vid
- poremećaj srčanog ritma
- zastoj pluća
- edem pluća
- zapaljenje sluzokože nosa
- suvoća usta
- žeđ
- mučnina
- povraćanje
- nekroza kože
- ospa
- mišićni grčevi
- pojačano mokrenje
- oboljenje bubrega
- zadržavanje mokraće
- drhtavica
- bol u predelu grudne kosti
- groznica

Neželjena dejstva koja se javljaju veoma retko (učestalost je manja od 1 na 10000 pacijenata):

- srčana slabost
- bubrežna slabost

Ukoliko primetite bilo koje simptome koji bi mogli biti neželjena reakcija na Manitol rastvore za infuziju, a nisu pomenute u uputstvu, obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta.

5. KAKO ČUVATI LEK MANITOL



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

Čuvati van domašaja i vidokruga dece!

Rok upotrebe:

3 (tri) godine. Nemojte koristiti MANITOL rastvore za infuziju posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Čuvanje:

MANITOL 20% rastvor za infuziju

Čuvati na temperaturi iznad 22 °C.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da otklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine. Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek MANITOL

Manitol 20% rastvor za infuziju (250 ml) sadrži 50 g manitola. Pored aktivnog sastojka, Manitol 20% rastvor za infuziju sadrži i dodatne sastojke (pomoćne supstance): natrijum-hidroksid, koncentrovanu hlorovodoničnu kiselinu i vodu za injekcije.

Kako izgleda lek MANITOL i sadržaj pakovanja

Manitol 20% rastvor za infuziju, 250 ml

Bistar, bezbojan rastvor u infuzionoj boci od bezbojnog stakla od 250ml, koja je zatvorena gumenim čepom i metalnom pertlom.

Staklena boca (staklo II hidrolitičke grupe) sa gumenim zatvaračem (bromobutil elastomer) i *flip* kapičicom.

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole:

Hemofarm A.D., Beogradski put bb, 26300 Vršac, Republika Srbija

Proizvođač:

Hemomont d.o.o., 8. marta 55a, Podgorica, Republika Crna Gora sa mestom proizvodnje: ul. Ilije Plamenca bb, Podgorica

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno: Maj 2011.

Režim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati u zdravstvenim ustanovama.

Broj i datum dozvole:515-01-5435-10-001

Sledeće informacije su namenjene isključivo zdravstvenim radnicima:
Terapijske indikacije

- Izazivanje diureze u prevenciji i/ili lečenju oligurije kod akutne renalne insuficijencije pre nego poremećaj renalne funkcije postane ireverzibilan.
- Forsirana osmotska diureza kod trovanja barbituratima dugog dejstva i salicilatima.
- Snižavanje povišenog intrakranijalnog pritiska i terapija cerebralnog edema.
- Snižavanje povišenog intraokularnog pritiska koji se ne može regulisati drugim lekovima.
- Stimulacija urinarne ekskrecije toksina

Doziranje i način primene

Manitol infuzioni rastvor treba koristiti isključivo kao rastvor za infuziju. Ukupna doza, koncentracija i način doziranja zavise od prirode i ozbiljnosti lečenih stanja, potrebe za hidratacijom i renalne eliminacije. Uobičajena doza kod odraslih varira od 20 – 100g/dan ali se u najvećem broju slučajeva terapijski odgovor postiže dozom od 50 – 100g dnevno. Način doziranja je obično prilagodjen održavanju urinarnog protoka od bar 30 – 50ml/h. Ovakav način doziranja i visina doze su u skladu sa opšteprihvaćenim terapijskim vodičem.

Test doza: test doza se koristi na početku terapije Manitolom kod pacijenata sa potvrđenom oligurijom i onih kod kojih se sumnja na poremećenu renalnu funkciju. Test doza se dozira u koncentraciji od 0,2g/kg telesne mase (oko 75ml 20% rastvora) u infuziji u periodu od 3 – 5min za izazivanje diureze od bar 30 – 50ml/h. Naknadnu test dozu je moguće primeniti ukoliko se prvom ne postigne forsirana diureza. Ukoliko se ne postigne terapijski odgovor, potreban je naknadni pregled pacijenta.

Prevenција akutne bubrežne insuficijencije (oligurija): Manitol u vidu infuzionog rastvora 10% ili 20% je moguće koristiti za vreme kardiovaskularnih i drugih tipova operacija u koncentraciji od 50 do 100g. Koncentracija zavisi od potrebe za hidratacijom i terapijskog odgovora pacijenta.

Terapija oligurije: Uobičajena doza za lečenje oligurije je 100g manitola u vidu 20% rastvora.

Snižavanje intraokularnog pritiska: Manitol rastvor 20% (7,5 – 10ml/kg) u dozi od 1,5 do 2g/kg telesne mase se može dozirati u periodu kraćem od 30 minuta radi postizanja trenutnog i maksimalnog efekta. Kod preoperativne primene, lek se dozira od jednog do pola sata pre operacije, kako bi se postiglo maksimalno smanjenje intraokularnog pritiska.

Snižavanje intrakranijalnog pritiska: uglavnom se maksimalno smanjenje intrakranijalnog pritiska kod odraslih postiže dozom od 0,25gm/kg na svakih 6 – 8 sati. Osmotski gradijent između krvi i cerebrospinalne tečnosti od 10 mOsm/L doprinosi zadovoljavajućem smanjenju intrakranijalnog pritiska.

Dodatna terapija usled intoksikacije: Manitol rastvor za infuziju, 10% i 20% je indikovano u forsiranju diureze u slučaju trovanja. Koncentracija će zavistiti od stanja pacijenta-potrebe za hidratacijom i urinarnog protoka. Za određivanje doze može biti korisno merenje stepena glomerularne filtracije klirensom kreatinina.

Primena kod dece: efikasnost i bezbednost primene preparata manitola kod dece mlađe od 12 godina nije utvrđena. Zbog toga se preparati manitola ne primenjuju deci mlađoj od 12 godina.

Kontraindikacije

- Izražena anurija usled teške renalne insuficijencije.
- Teška plućna kongestija ili neprikriveni plućni edem.
- Akutno intrakranijalno krvarenje osim za vreme kraniotomije.
- Teška dehidracija.
- Progresivno renalno oštećenje ili disfunkcija nakon terapije Manitolom uključujući razvoj oligurije i azotemije.
- Progresivna srčana insuficijencija ili pulmonarna kongestija nakon uvođenja manitolske terapije.
- Preosetljivost na aktivnu komponentu leka ili neku od pomoćnih supstanci.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

Kod pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom je neophodno iskoristiti test dozu (videti Doziranje i način primene). Naknadna test doza se primenjuje ukoliko se ne postigne odgovarajuću terapijski odgovor, pri čemu se ne smeju koristiti više od dve test doze.

Obavezna diureza nakon infuzije 20% rastvora manitola može naknadno pogoršati već postojeću narušenu hemokoncentraciju. Nagli gubitak vode i elektrolita dovodi do ozbiljnog disbalansa. Neophodno je praćenje koncentracija natrijuma i kalijuma u krvi za vreme terapije manitolom.

U slučaju daljeg opadanja urinarnog protoka za vreme terapije manitolom, neophodno je ponovno razmatranje pacijentovog kliničkog stanja i po potrebi prekid terapije manitolom.

Akumulacija manitola može dovesti do prekomernog porasta pritiska ekstracelularne tečnosti koji može pogoršati već postojeću ili prikrivenu kongestivnu srčanu insuficijenciju.

Nagli gubitak vode i elektrolita dovodi do ozbiljnog disbalansa. Sa nastavkom terapije manitolom, gubitak vode uz prekomerno povećanje elektrolita može dovesti do hipernatremije. Praćenje elektrolitnog statusa, naročito natrijuma i kalijuma je od vitalnog značaja za vreme terapije manitolom.

Osmotska nefroza, reverzna vakuolizacija tubula, neznatnog kliničkog značaja može dovesti do teške ireverzibilne nefroze. Zbog toga je od izuzetnog značaja praćenje renalne funkcije za vreme terapije infuzijama manitola.

Ne preporučuje se primena dodatnih preparata.

Mere opreza

Neophodna je pažljiva procena kardiovaskularnog statusa pre brze primene manitola, s obzirom na nagli porast pritiska ekstracelularne tečnosti može dovesti do fulminantne kongestivne srčane insuficijencije.

Prelazak slobodnog natrijuma iz intracelularne u ekstracelularnu tečnost za vreme infuzije manitolom snižava serum koncentraciju natrijuma i pogoršava već postojeću hiponatremiju.

Održavajući diurezu, doziranje manitola može dovesti do nejasne i naglašene neadekvatne hidracije ili hipovolemije.

Rastvor manitola bez elektrolita se ne sme davati istovremeno sa infuzijama krvi. U slučaju potrebe za istovremenim davanjem krvi, da bi se izbegla pseudoaglutinacija, neophodno je u svaki litar manitol rastvora dodati bar 20 mEq natrijum hlorida.

Pri izlaganju niskim temperaturama, rastvor manitola može kristalizirati. Neophodan je pregled rastvora pre njegove primene.

Laboratorijski testovi: iako je moguće odrediti nivoe manitola u krvi, u praksi realno postoje male potrebe za tim. Međutim, odgovarajući monitoring nivoa natrijuma i kalijuma u krvi, stepen hemokonzracije i hemodilucije, indeks renalne, kardijalne i pulmonarne funkcije predstavljaju parametre u cilju izbegavanja prekomerne razmene tečnosti i elektrolita.

Trudnoća: studije reprodukcije na životinjama nisu sprovedjene sa manitolom. Takođe je nepoznato da li manitol može dovesti do oštećenja ploda kada se primenjuje u toku trudnoće ili ima uticaja na reproduktivnu sposobnost. Manitol se primenjuje u trudnoći samo u slučajevima kada je to neophodno.

Dojenje: nije poznato da li se lek izlučuje u majčno mleko. S obzirom da se većina lekova izlučuje u mleko dojilje, savetuje se poseban oprez pri primeni manitola u toku dojenja.

Primena kod dece: efikasnost i bezbednost primene preparata manitola kod dece mlađe od 12 godina nije utvrđena. Zbog toga se preparati manitola ne primenjuju deci mlađoj od 12 godina.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Stimulišuće dejstvo

Istovremena primena drugih diuretika može pojačati efekte manitola pri čemu je potrebno podešavanje doze.

Inhibirajuće dejstvo

Manitol povećava eliminaciju određenih lekova urinom (npr. litijuma i metotreksata), pri čemu istovremeno doziranje može uticati na dejstvo ovih lekova.

Kumulativna nefrotoksičnost lekova usled elektrolitnog disbalansa nastalog primenom manitola

Pacijenti na istovremenoj terapiji sa ciklosporinom moraju biti podvrgnuti stalnom monitoringu u potrazi za znacima nefrotoksičnosti. Moguće su interakcije sa aminoglikozidima (pojačavanje njihove ototoksičnosti manitolom), miorelaksantima (pojačavanje njihovog efekta pod dejstvom manitola), oralnim antikoagulansima (manitol može oslabiti njihovo dejstvo povećanjem faktora koagulacije nakon dehidracije) i digoksinom (ukoliko nastane hipokalijemija nakon terapije manitolom, postoji rizik od toksičnosti digoksinom), mada postoje ograničena iskustva o ovim interakcijama kod ljudi.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi manitola kod trudnica. Ne postoje podaci u studijama na životinjama koje se tiču uticaja manitola na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj i/ili rođenje i/ili postnatalni razvoj. Manitol ne treba koristiti za vreme trudnoće, sem ukoliko je to zaista neophodno.

Dojenje

Nema podataka o stepenu izlučivanja manitola u mleko dojilje. Manitol ne treba koristiti za vreme dojenja, sem ukoliko je to zaista neophodno.

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Podaci o uticaju na sposobnost upravljanja mašinama i na sposobnost vožnje nisu od značaja za ovaj preparat.

Neželjena dejstva

Povremeno su zabeležena sledeća neželjena dejstva: elektrolitni disbalans pri višim dozama manitola, hipotenzija i tromboflebitis.

Za vreme ili posle infuzije manitola, retko su zabeležena sledeća neželjena dejstva: pulmonalna kongestija ili plućni edem pri visokim dozama, hipotenzija, suvoća usta, žedj, dehidracija, pojačana diureza, fikalna osmotska nefroza, retencija urina, glavobolja, zamućen vid, konvulzije, nauzeja, povraćanje, rinitis, grčevi u mišićima, edemi, nekroza kože, drhtavica, vrtoglavica, alergijske reakcije poput ospe ili anafilaktičnog šoka, srčane aritmije, groznica i anginozni bol.

Pri kombinovanoj primeni manitola, zabeleženi su izolovani slučajevi renalne i kongestivne srčane insuficijencije. Manitol u visokim dozama prolazi krvno-moždanu barijeru i dovodi do povećanja intrakranijalnog pritiska.

Neželjena dejstva su rangirana prema učestalosti javljanja i organskom sistemu na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10.000$) i ona čija učestalost nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Organski sistem	Povremeno	Retko	Veoma retko
<i>Metabolički i nutritivni poremećaji</i>	Elektrolitni disbalans	Dehidracija, edem	
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Hipotonija, tromboflebitis	Hipertonija	
<i>Poremećaji imunog sistema</i>		Alergijske reakcije, anafilaktički šok,	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Glavobolja, grčevi, nesvestica, porast intrakranijalnog pritiska	
<i>Poremećaji oka</i>		Zamućen vid	
<i>Kardiovaskularni poremećaji</i>		Aritmije	Kongestivna srčana insuficijencija
<i>Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma</i>		Plućna kongestija, edem pluća, rinitis	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		Suvoća usta, žedj, nauzeja, povraćanje	

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Nekroza kože, ospa	
<i>Poremećaji mišičnoskeletnog i gradivnog tkiva</i>		Mišićni grčevi,	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Pojačana diureza, osmotska nefroza, retencija urina	Akutna renalna insuficijencija
<i>Opšti poremećaji i poremećaji na mestu primene</i>		Drhtavica, anginozni bol, groznica	

Predoziranje

Posle pojave prvih znakova predoziranja neophodno je obustaviti dalju primenu infuzionog rastvora manitola. Ukoliko se prekorači vreme trajanja terapije ili brzina infuzije ili se primeni velika zapremina hiperosmotskog infuzionog rastvora manitola, može doći do cirkulatornog kolapsa i acidoze. Kao prvi simptomi, mogu se javiti glavobolja, nauzeja i drhtavica bez promena telesne temperature. Zatim mogu uslediti konfuzija, letargija, tremor, stupor i koma. Terapija je simptomatska i suportivna i obuhvata kontrolu elektrolitnog statusa. Hemodijaliza takodje može biti korisna.

FARMAKOLOŠKI PODACI

Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Rastvori za osmotsku diurezu

ATC kod: B05BC01

Mehanizam delovanja:

Manitol je snažan osmotski diuretik, koji se slobodno filtrira kroz bubrežne glomerule i praktično se ne reapsorbuje u bubrežnim tubulima. Farmakološki, manitol je inertna supstanca, odnosno ne ispoljava farmakodinamske efekte na tkiva.

Natrijumove soli su glavni joni u glomerularnom filtratu koji dospeva u proksimalne tubule, gde se natrijumove soli resorbuju povlačeći za sobom vodu. Ako se u glomerularnom filtratu nađe manitol, koji se ne može reapsorbovati kroz epitel bubrežnih kanalića, on za sobom povlači velike količine vode koje se zajedno sa manitolom izlučuju urinom. Pri tome se reapsorbuje više natrijuma nego vode i koncentracija natrijuma u lumenu tubula pada. Međutim, i pored toga, ukupna količina reapsorbovanog natrijuma opada iz više razloga. Pre svega, koncentracija natrijuma u tubularnoj tečnosti se smanjuje, tako da je ulazak natrijuma u ćelije tubula smanjen; zatim, povećan je efluks natrijuma iz peritubularnog fluida nazad u lumen kao rezultat povećanog koncentracijskog gradijenta. Najzad, manitol povećava protok krvi u bubrežima aktivacijom prostaglandina. Sve ovo dovodi do smanjenja fiziološke medularne hipertoničnosti, a kao posledica toga smanjuje se ukupna reapsorpcija natrijuma u ascendentnom delu Henleove petlje. Posledice ovih događaja u bubrežima pod dejstvom

manitola su: ukupno povećanje zapremine urina sa nešto manjim povećanjem gubitka soli, povećanje osmotskog pritiska plazme i ekstracelularne tečnosti i smanjenje tečnosti u tkivima.

Farmakokinetički podaci

Posle intravenske primene manitol ostaje u nepromenjenom obliku u ekstracelularnoj tečnosti. Volumen distribucije iznosi 0,16-0,27 l/kg. Manitol se zadržava u ekstracelularnoj tečnosti, ne prelazi hematoencefalnu i hematookularnu barijeru. Neznatno se metaboliše u jetri, i to u glikogen. Izlučuje se u nepromenjenom obliku glomerularnom filtracijom, ali ne podleže mehanizmu tubularne reapsorpcije. Kod odraslih osoba poluvreme eliminacije manitola iznosi oko 100 minuta. Oko 80 % doze od 100 g eliminiše se urinom, u nepromenjenom obliku, u toku 3 sata. U slučajevima oboljenja bubrega, kongestivne insuficijencije srca, teškog oboljenja jetre, šoka ili dehidracije, klirens manitola je manji od fizioloških vrednosti.

Preklinički podaci o bezbednosti leka

Teratogenost, uticaj na reprodukciju

Nije ispitivan uticaj rastvora za infuziju sa manitolom na teratogenost i reprodukciju kod eksperimentalnih životinja.

Kancerogenost, mutagenost

Studije karcinogenosti sa manitolom nisu izvedene, uzimajući u obzir vrstu leka i trajanje njegove primene. Isto se odnosi i na ispitivanje mutagenosti ovih rastvora.