

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju

INN: manitol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Manitol 20 IMUNA ENVIBAG

1000 mL rastvora sadrži

manitola	200 g
teorijski osmolaritet	1250 mOsmol/kg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan ili najviše blago žućkast rastvor, bez mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, rastvor za infuziju, koristi se kao osmotski diuretik u sledećim situacijama:

- Pospešivanje diureze u prevenciji i/ili lečenju oligurične faze akutne bubrežne insuficijencije pre nego što nastupi ireverzibilna bubrežna insuficijencija
- Snižavanje intrakranijalnog pritiska i smanjenje cerebralnog edema, ukoliko je krvno-moždana barijera intaktna.
- Snižavanje povišenog intraokularnog pritiska koji se ne može sniziti na drugi način.
- Pospešivanje eliminacije toksičnih supstanci (koje se izlučuju preko bubrega) kod trovanja.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Izbor određene koncentracije manitola, doziranja i brzina primene, zavise od uzrasta, telesne mase, kliničkog i biološkog stanja pacijenta, kao i od istovremeno primenjene terapije.

Odrasli i adolescenti:

Akutna bubrežna insuficijencija

Uobičajeni raspon doza iznosi 50 do 200 g manitola tokom 24 sata (250 do 1000 mL/dan), sa ograničenjem pojedinačne doze na maksimalno 50 g manitola (250 mL). U većini slučajeva, odgovarajući terapijski odgovor postiže se dozom od 50 do 100 g manitola/dan (250 do 500 mL/dan).

Brzina davanja infuzije se obično prilagođava tako da se održi protok urina od najmanje 30-50 mL/h.

Samo u hitnim situacijama, maksimalna brzina davanja infuzije može da iznosi i 200 mg/kg, datih tokom 5 minuta (videti deo o test dozi). Posle 5 minuta, brzinu davanja infuzije treba ponovo podesiti tako da se održi protok urina od najmanje 30-50 mL/h, uz maksimalnu dozu od 200 g/24 h.

Primena kod pacijenata sa oligurijom ili oštećenjen funkcije bubrega

Pacijentima sa izraženom oligurijom, kao i kod onih kod kojih se sumnja na oštećenje bubrežne funkcije, prvo treba dati tzv. test dozu od približno 200 mg manitola/kg telesne mase (1 mL/kg telesne mase) tokom 3 do 5 minuta. Na primer, kod odraslog pacijenta sa telesnom masom od 70 kg: približno 75 mL 20% rastvora manitola. Smatra se da je terapijski odgovor na test dozu adekvatan ako se najmanje 30 – 50 mL/h urina ekskretuje tokom 2-3 sata. Ukoliko izostane adekvatan odgovor, može se primeniti naknadna test doza. U slučaju da ni na naknadnu test dozu nema adekvatnog odgovora, terapiju manitolom treba prekinuti i ponovo izvršiti procenu stanja pacijenta, jer postoji mogućnost da je bubrežna insuficijencija već nastupila.

Snižavanje intrakranijalnog pritiska, cerebralnog volumena i intraokularnog pritiska

Uobičajena doza je 1,5 do 2 g/kg telesne mase (7,5 do 10 mL/kg telesne mase), u infuziji tokom 30 do 60 min. Kod preoperativne primene, infuziju treba dati 1 do 1,5 sat pre hirurške intervencije radi postizanja maksimalnog efekta.

Pospešivanje eliminacije toksičnih supstanci (koje se izlučuju preko bubrega) kod trovanja

Kod izazivanja forsirane diureze, u okviru dodatne terapije teške intoksikacije lekovima, doza manitola treba da bude tako podešena da održava diurezu od najmanje 100 mL/h kao i pozitivni bilans tečnosti od 1-2 L. Može se dati inicijalna udarna doza od približno 25 g manitola (125 mL).

Pedijatriska populacija

Kod bubrežne insuficijencije treba dati test dozu od 200 mg manitola/kg telesne mase (1 mL/kg telesne mase) tokom 3 do 5 minuta. Terapijska doza je u rasponu od 0,5 do 1,5 g/kg telesne mase (2,5 do 7,5 mL/kg telesne mase). Ova doza se, ukoliko je potrebno, može ponoviti jednom ili dva puta u intervalu od 4 do 8 sati.

Kod povišenog intrakranijalnog i intraokularnog pritiska, ova doza može da se da tokom 30 do 60 minuta, kao kod odraslih.

Stariji pacijenti

Kao i kod odraslih, doziranje zavisi od telesne mase, kliničkog i biološkog stanja pacijenta i istovremeno primenjene terapije. Uobičajeni raspon doza je isti kao i kod odraslih i iznosi 50 do 200 g manitola tokom 24 sata (250 do 1000 mL/dan), sa ograničenjem pojedinačne doze na maksimalno 50 g manitola (250 mL). Zbog mogućnosti postojanja početnog stadijuma bubrežne insuficijencije, pre određivanja doze potreban je poseban oprez pri proceni stanja pacijenta.

Način primene

Rastvor je za intravensku primenu i to samo kroz sterilni i aseptični infuzioni set, koji na kraju koji je do pacijenta ima ugrađen filter, zbog mogućnosti stvaranja kristala manitola, kao i uz primenu aseptične tehnike. Set treba prethodno ispuniti rastvorom (prajmirati) kako bi se sprečio prodor vazduha u sistem.

Rastvor treba pre primene vizuelno pregledati na prisustvo čestica i promenu boje. Koristiti samo ako je rastvor bistar, bez vidljivih čestica i ako je ambalaža neoštećena, a rastvor ne curi. Primeniti odmah nakon postavljanja infuzionog seta.

Hiperosmolarni rastvori manitola mogu da dovedu do oštećenja vena. Potrebno je proveriti osmolarnost leka pre primene. Ovaj hipertonični rastvor treba dati u veće periferne vene ili najbolje centralnim venskim putem. Brzo davanje infuzije u periferne vene, može da dovede do oštećenja.

Rastvori manitola mogu da kristalizuju na niskoj temperaturi. Rastvori viših koncentracija imaju veću sklonost ka kristalizaciji. Pre primene, rastvor pregledati na postojanje kristala.

Ukoliko su kristali vidljivi, potrebno je ponovo izvršiti rastvaranje grejanjem rastvora do temperature od 70°C, pri čemu je rastvor potrebno mućkati. Rastvori se ne smeju zagrevati u vodi niti u mikrotalasnoj pećnici zbog mogućnosti kontaminacije proizvoda ili oštećenja. Rastvor je potrebno ohladiti do sobne ili telesne temperature pre ponovnog pregleda na postojanje kristala i upotrebe. Videti odeljke 4.4 i 6.6.

Za podatke o inkompatibilnosti i pripremi leka i dodavanje dodatnih lekova u rastvor, videti odeljke 6.2 i 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, rastvor za infuziju je kontraindikovano kod pacijenata kod kojih postoji:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Već postojeća hiperosmolarnost plazme
- Teška dehidracija
- Izražena anurija
- Teška srčana insuficijencija
- Teška plućna kongestija ili plućni edem
- Akutno intrakranijalno krvarenje osim tokom kraniotomije
- Narušena krvno-moždana barijera
- Izostanak terapijskog odgovora na primenu test doze (videti odeljak 4.2)
- Progresivno oštećenje ili disfunkcija bubrega nakon terapije manitolom, uključujući razvoj oligurije i azotemije

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

Preosetljivost

Zabeležene su anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući anafilaksu, kao i druge reakcije preosetljivosti i reakcije na infuziju. Prijavljen je jedan smrtni ishod (videti u odeljku 4.8).

Ukoliko se pojave bilo kakvi znaci ili simptomi koji navode na sumnju na reakciju preosetljivosti, infuzija se odmah mora obustaviti. Adekvatne terapijske protivmere moraju odmah da se uvedu, u skladu sa kliničkim preporukama.

Manitola ima u prirodi (npr. u nekim vrstama voća i povrća) i u širokoj je upotrebi kao pomoćna supstanca u lekovima i kozmetici. Iz tog razloga, pacijenti mogu da budu senzibilisani, a da prethodno nisu primali intravensku terapiju koja u svom sastavu sadrži manitol.

Toksični uticaj na centralni nervni sistem (CNS)

Zabeležen je toksični uticaj na CNS koji se ispoljava npr. konfuzijom, letargijom, komom kod pacijenata koji su lečeni manitolom, a pogotovu kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega. Prijavljeni su i smrtni ishodi.

CNS toksičnost može da nastane kao posledica:

- visoke koncentracije manitola u serumu,
- hiperosmolarnosti seruma usled intracelularne dehidracije unutar CNS-a,
- hiponatremije ili drugih poremećaja elektrolita i acido-bazne ravnoteže nastalih po primeni manitola.

Pri visokim koncentracijama, manitol može da prođe krvno-moždanu barijeru i da dovede do poremećaja sposobnosti mozga da održava pH cerebrospinalne tečnosti, pogotovu kod postojeće acidoze.

Kod pacijenata kod kojih je krvno-moždana barijera već narušena, individualno se mora proceniti rizik od pogoršanja cerebralnog edema (generalizovanog ili fokalnog), udruženog sa ponovljenom ili kontinuiranom primenom manitola, imajući u vidu očekivane koristi po pacijenta.

Nekoliko sati po primeni manitola, može da dođe do *rebound* povećanja intrakranijalnog pritiska, pri čemu su pacijenti sa narušenom krvno-moždanom barijerom pod povećanim rizikom.

Rizik od renalnih komplikacija

Kod pacijenata kod kojih je pre terapije manitolom funkcija bubrega bila normalna, a koji su primili velike intravenske doze ovog leka, zabeležena je reverzibilna, akutna oligoanurična bubrežna insuficijencija.

Iako je osmotska nefroza koja je povezana sa primenom manitola u principu reverzibilna, za osmotsku nefrozu je, uopšteno govoreći, poznato da može da napreduje do hronične bubrežne insuficijencije ili čak do njenog završnog stadijuma.

Pacijenti sa već postojećim oboljenjem bubrega, ili oni koji primaju potencijalno nefrotoksične lekove, su pod povećanim rizikom od bubrežne insuficijencije kao posledica primanja manitola.

Manitol treba davati uz oprez pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega.

Videti Doziranje i način primene.

Ukoliko diureza opadne tokom davanja infuzije manitola, potrebno je pažljivo razmotriti stanje pacijenta u smislu razvoja poremećaja funkcije bubrega i uz obustavu infuzije ovog leka, ukoliko je potrebno.

Rizik od hipervolemije

Pre primene manitola treba izvršiti procenu kardiovaskularnog statusa pacijenta.

Primena visokih doza i/ili brze infuzije, kao i akumulacija manitola (usled nedovoljne renalne ekskrecije ovog leka), za posledicu mogu da imaju hipervolemiju i prekomerno nakupljanje ekstracelularne tečnosti, što dalje može da dovede do kongestivne srčane insuficijencije ili do njenog pogoršanja ukoliko je već postojala.

Ukoliko kod pacijenata dođe do pogoršanja rada srca ili pluća, terapiju treba obustaviti.

Rizik od disbalansa vode i elektrolita, hiperosmolarnost

Osmotska diureza izazvana manitolom može da prouzrokuje ili pogorša dehidraciju/hipovolemiju i hemokoncentraciju. Primena manitola može takođe da izazove i pojavu hiperosmolarnosti.

Dodatno, u zavisnosti od doziranja i trajanja primene, elektrolitni i acido-bazni disbalans mogu da nastanu kao posledica pomeranja vode i elektrolita među ćelijama, osmotske diureze i/ili drugim mehanizmima. Takvi disbalansi mogu da budu teški i da dovedu do smrtnog ishoda.

Disbalansi do kojih može da dođe tokom terapije manitolom su sledeći:

- Hipernatremija, dehidracija i hemokoncentracija (kao posledica prekomernog gubitka vode)
- Hiponatremija (usled povećanog izlučivanja natrijuma tokom osmotske diureze izazvane manitolom ili zbog pomeranja intracelularne tečnosti u ekstracelularni prostor).

Hiponatremija može da izazove glavobolju, mučninu, epileptičke napade, letargiju, komu, cerebralni edem i smrt. Akutna simptomatska hiponatremijska encefalopatija smatra se hitnim stanjem.

Rizik od razvoja hiponatremije je povećan, npr. kod:

- dece,
- starijih pacijenata,
- žena,
- postoperativno,
- osoba sa psihogenom polidipsijom.

Rizik za nastanak encefalopatije kao komplikacije hiponatremije, povećan je npr. kod:

- pedijatrijskih pacijenata (≤ 16 godina),
- žena (posebno premenopauzalno),
- pacijenata sa hipoksemijom,
- pacijenata sa postojećim oboljenjem centralnog nervnog sistema.

- Hipokalemija
- Hiperkalemija
- Disbalansi drugih elektrolita
- Metabolička acidoza
- Metabolička alkalozna

Održavanjem diureze, primena manitola može da prikrije i intenzivira neadekvatnu hidrataciju ili hipovolemiju.

Reakcije na mestu davanja infuzije

Prilikom upotrebe manitola, zabeležena je pojava reakcija na mestu davanja infuzije, koje uključuju znake i simptome iritacije i inflamacije, kao i teške reakcije (kompartiment sindrom i bulozna erupcija) kada su povezane sa ekstravazacijom.

Videti odeljak Postmarketinške neželjene reakcije.

Manitol treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa teškim poremećajem bubrežne funkcije. U tim slučajevima treba dati test dozu i terapiju manitolom nastaviti samo ukoliko se postigne adekvatna diureza (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa već postojećim oboljenjem bubrega ili oni koji primaju potencijalno nefrotoksične lekove, su pod povećanim rizikom od pojave bubrežne insuficijencije nakon primene manitola. Pažljivo treba pratiti osmolalni gap i bubrežnu funkciju i preduzeti adekvatne mere ukoliko se jave znaci pogoršanja bubrežne funkcije.

Kod pacijenata sa šokom i poremećajem funkcije bubrega, manitol ne treba davati pre postizanja potpune nadoknade volumena (tečnost; krv) i elektrolita.

Mere opreza

Nadoknada volumena i elektrolita pre primene

Manitol ne treba primenjivati kod pacijenata sa hipovolemijskim šokom ili poremećajem funkcije bubrega, pre potpune nadoknade volumena i elektrolita.

Kontrolisanje pacijenata

U cilju identifikacije prekomernih pomeranja tečnosti i elektrolita, kao i za rano otkrivanje bubrežnih, srčanih i drugih komplikacija, neophodno je pratiti:

- osmolaritet seruma,
- serumske elektrolite i acido-baznu ravnotežu,
- eventualnu pojavu znakova dehidratacije ili hipervolemije i
- funkciju bubrega, srca i pluća.

Inkompatibilnost sa transfuzijom krvi

Manitol ne treba davati zajedno sa transfuzijom krvi, jer može da dovede do aglutinacije i skupljanja (smežuranja) ćelija krvi.

Kristalizacija

Pri izlaganju rastvora manitola niskim temperaturama, može da dođe do njihove kristalizacije. Pre primene, proveriti da li su prisutni kristali. Ukoliko su kristali vidljivi, potrebno je ponovo izvršiti rastvaranje grejanjem rastvora na 70°C, pri čemu je rastvor potrebno mućkati. Videti Doziranje i način primene.

Interferencije sa laboratorijskim testovima

Manitol može da prouzrokuje lažno niske rezultate u nekim sistemima testova za određivanje koncentracije neorganskog fosfora u krvi.

Manitol dovodi do lažno pozitivnih rezultata u testovima za određivanje koncentracije etilenglikola u krvi, gde se manitol na početku oksidiše u jedan aldehid.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost u pedijatrijskoj populaciji, nisu utvrđene u kliničkim ispitivanjima.

Stariji pacijenti

Opšta preporuka kod starijih osoba je da treba biti oprezan pri izboru doze, imajući u vidu češću zastupljenost smanjene funkcije jetre, bubrega i srca, kao i udružene bolesti ili terapiju drugim lekovima.

Rizik od vazdušne embolije

- Ne koristite serijski povezane plastične kese. Takva primena može dovesti do vazdušne embolije usled rezidualnog vazduha koji se izvlači iz primarne kese.
- Pritiskanje fleksibilne plastične kese sa intravenskim rastvorom da bi se ubrzao protok može dovesti do pojave vazdušne embolije ukoliko rezidualni vazduh nije potpuno uklonjen pre primene.
- Upotreba intravenskog seta za primenu sa ventilom, u slučaju kad je ventil otvoren, može dovesti do vazdušne embolije. Intravenski setovi sa ventilom, kad je ventil u otvorenom položaju, ne smeju se koristiti sa fleksibilnim plastičnim kesama.

Prilikom davanja manitola, treba pažljivo pratiti acido-baznu ravnotežu, bubrežnu funkciju i serumski osmolaritet.

U slučaju da se tokom terapije kod pacijenta javi povećanje serumskog osmolariteta, efekat manitola na diurezu i snižavanje intrakranijalnog i intraokularnog pritiska, može biti oslabljena.

Pacijente koji primaju manitol treba kontrolisati da ne dođe do pogoršanja funkcije bubrega, srca ili pluća, pri čemu u slučaju pojave neželjenih događaja treba obustaviti terapiju.

Pre brzog davanja Manitol 20 IMUNA ENVIBAG rastvora za infuziju treba pažljivo proceniti kardiovaskularni status pacijenta, pošto naglo nakupljanje ekstracelularne tečnosti može da dovede do naglog razvoja kongestivne srčane insuficijencije.

Premeštanje intracelularne tečnosti koja ne sadrži natrijum u ekstracelularni odeljak, kao rezultat infuzije manitola, može da snizi koncentraciju natrijuma u serumu i pogorša već postojeću hiponatremiju. Može doći do gubitka natrijuma urinom. Manitol može da prikrije i intenzivira neadekvatnu hidrataciju i hipovolemiju.

Pažljivo treba pratiti diurezu, balans tečnosti, centralni venski pritisak i elektrolitni balans (pogotovu nivo natrijuma i kalijuma u serumu).

Ukoliko diureza nastavi da opada tokom primene manitola, može da dođe do njegove akumulacije, što može da intenzivira već postojeću ili latentnu kongestivnu srčanu insuficijenciju.

Ne koristiti serijski povezane plastične kese. Takva primena može dovesti do vazdušne embolije usled rezidualnog vazduha koji se izvlači iz primarne kese pre nego što je primena tečnosti iz sekundarne kese završena.

Pri nižim temperaturama, manitol može da kristalizuje. Čuvanje rastvora manitola na temperaturi između 20°C i 30°C svodi na minimum mogućnost stvaranja kristala. Ukoliko su kristali manitola prisutni u rastvoru, ponovo izvršiti rastvaranje umerenim zagrevanjem proizvoda u vodenom kupatilu, pri čemu je rastvor potrebno povremeno blago promućkati.

VODITI RAČUNA DA RASTVOR PRE PRIMENE BUDE OHLAĐEN DO 37°C.

Dodavanje drugih lekova ili nepravilna tehnika prilikom davanja infuzije, može da prouzrokuje febrilnu reakciju usled mogućeg unošenja pirogena. Ukoliko dođe do neke neželjene reakcije, primena infuzije se mora odmah obustaviti. Za informacije o inkompatibilnosti videti odeljke 6.2 i 6.6.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pojačavanje dejstva

Istovremena primena manitola sa drugim diureticima može da pojača njegovo dejstvo, pri čemu može biti potrebno podešavanje doze.

Inhibicija dejstva

Manitol povećava protok urina, što prvenstveno utiče na lekove koji u većoj meri podležu renalnoj reapsorpciji. Na taj način manitol povećava klirens ovih lekova i smanjuje izloženost organizma njihovom dejstvu.

Manitol povećava renalnu eliminaciju litijuma pa istovremena primena ova dva leka može da umanja terapijski odgovor na litijum.

Nefrotoksičnost lekova usled disbalansa tečnosti povezanog sa primenom manitola

Iako se kod ljudi ne očekuje pojava takve interakcije, pacijente koji uz manitol primaju ciklosporin i aminoglikozid, treba pažljivo pratiti na pojavu znakova nefrotoksičnosti.

Neurotoksični lekovi

Istovremena primena neurotoksičnih lekova (npr. aminoglikozida) i manitola može da pojača toksičnost neurotoksičnih lekova (videti i odeljak 4.4.).

Lekovi na koje utiče elektrolitni disbalans

Razvoj elektrolitnog disbalansa (npr. hiperkalemije, hipokalemija) povezan sa primenom manitola, može da izmeni dejstvo lekova koji su osetljivi na takve disbalanse (npr. digoksin, lekovi koji mogu da dovedu do produženja QT intervala, neuromišićni blokatori).

Druge interakcije mogu da se jave pri istovremenoj primeni sa tubokurarinom i depolarizujućim neuromišićnim blokatorima (manitol pojačava njihovo dejstvo), oralnim antikoagulansima (manitol može da umanja njihov efekat povećanjem koncentracije faktora koagulacije usled dehidracije) i digoksinom (ako posle terapije manitolom nastupi hipokalemija, postoji rizik od ispoljavanja toksičnog dejstva digoksina).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi manitola kod trudnica koji su objavljeni u relevantnoj literaturi.

Nema podataka iz studija na životinjama o upotrebi manitola, a koji su objavljeni u relevantnoj literaturi, koji se odnose na uticaj manitola na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj i/ili porođaj i/ili postnatalni razvoj.

Manitol ne treba koristiti za vreme trudnoće, osim ukoliko je to zaista neophodno.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju manitola u majčino mleko.

Manitol ne treba koristiti za vreme dojenja, osim ukoliko je to zaista neophodno.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema podataka o uticaju manitola na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena u postmarketinškom praćenju primene manitola. Učestalost neželjenih dejstava je nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klase sistema organa prema rečniku MedDRA	Neželjene reakcije (prema MedDRA terminologiji)	Učestalost pojavljivanja
Poremećaji imunskog sistema	Alergijske reakcije	nepoznata učestalosti
	Anafilaktička reakcija – uključujući i anafilaktički šok*	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Disbalans tečnosti i elektrolita**	nepoznata učestalosti
	Dehidracija	
	Edem	
	Metabolička acidoza	

Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	nepoznata učestalosti
	Vrtoglavica	
	Porast intrakranijalnog pritiska usled <i>rebound</i> fenomena	
	CNS toksičnost koja se ispoljava kao: - konvulzije, - koma, - konfuzija, - letargija	
Poremećaji oka	Zamućen vid	nepoznata učestalosti
Kardiološki poremećaji	Srčane aritmije	nepoznata učestalosti
	Kongestivna srčana insuficijencija	
	Palpitacije	
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	nepoznata učestalosti
Respiratorni, torakalni, i medijastinalni poremećaji	Plućni edem	nepoznata učestalosti
	Rinitis	
Gastrointestinalni poremećaji	Suvoća usta	nepoznata učestalosti
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nekroza kože	nepoznata učestalosti
	Urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi	nepoznata učestalosti
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Prekomerna diureza	nepoznata učestalosti
	Osmotska nefroza	
	Retencija urina	
	Akutna bubrežna insuficijencija	
	Azotemija	
	Anurija	
	Hematurija	
	Oligurija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Jeza	nepoznata učestalosti
	Bol u grudima (bol sličan anginoznom)	
	Groznica	
	Astenija	
	Loše opšte stanje	
	Reakcije na mestu primene: - infuzioni tromboflebitis, - inflamacija na mestu primene, - bol na mestu primene, - osip na mestu primene, - eritem na mestu primene, - pruritus na mestu primene, - Kompartment sindrom (udružen sa ekstravazacijom i otokom na mestu primene).	

*Može da se ispolji na koži, gastrointestinalnom traktu, zatim u vidu teških cirkulatornih (hipotenzija) i respiratornih manifestacija (npr. dispneja). Druge reakcije preosetljivosti, odnosno reakcije vezane za davanje infuzije uključuju: hipertenziju, pireksiju, jezu, znojenje, kašalj, mišićno-koštanu ukočenost i mialgiju, urtikariju/osip, pruritus, generalizovani bol, osećaj nelagodnosti, mučninu, povraćanje i glavobolju.

**uključujući hipervolemiju, periferne edeme, dehidraciju, hiponatremiju, hipernatremiju,

hiperkalemiju, hipokalemiju.

Druge neželjene reakcije

Teška anafilaksa sa srčanim zastojem i smrtnim ishodom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ukoliko postoji sumnja da je došlo do predoziranja, neophodno je odmah obustaviti primenu leka.

Produžena primena ili brza infuzija velikih zapremina hiperosmotskih rastvora može da dovede do cirkulatornog preopterećenja i acidoze. Kao prvi znaci/simptomi, mogu se javiti glavobolja, mučnina i drhtavica bez promene telesne temperature. Zatim mogu da uslede konfuzija, letargija, konvulzije, stupor i koma.

Terapija je simptomatska i suportivna i obuhvata kontrolu balansa tečnosti i elektrolita. Manitol se može ukloniti dijalizom. Hemodijaliza može biti od pomoći.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Sredstva za zamenu krvi i perfuzioni rastvori, rastvori za osmotsku diurezu.

ATC šifra: B05BC01

Manitol je ugljeni hidrat koji se raspoređuje samo po ekstracelularnom prostoru. Posедуje osmotski efekat koji prouzrokuje prelazak tečnosti iz intracelularnog u ekstracelularni prostor.

Manitol se slobodno filtrira u burežnim glomerulima i manje od 10% se reapsorbuje nazad iz bubrežnih tubula. Zadržan u bubrežnim tubulima, manitol ispoljava svoje osmotsko dejstvo, čime sprečava reapsorpciju tečnosti iz glomerularnog filtrata i izaziva diurezu. Na taj način podstiče protok urina kod oligurije/anurije ili u situacijama gde kod pacijenta postoji rizik od nastanka akutne bubrežne insuficijencije. Manitol takođe povećava izlučivanje elektrolita, posebno natrijuma, kalijuma i hlorida. Povećano je i izlučivanje toksičnih supstanci koje se inače izlučuju putem bubrega, kao što su acetilsalicilna kiselina i barbiturati.

Manitol pod normalnim okolnostima ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Zadržan u plazmi, manitol stvara osmotski pritisak, uzrokujući povlačenje tečnosti iz moždanog tkiva čime smanjuje zapreminu mozga i snižava intrakranijalni pritisak.

Manitol ne prodire u oko. Manitol podstiče izlučivanje očne vodice i tako snižava intraokularni pritisak.

5.2. Farmakokinetički podaci

Kada se primeni intravenski, manitol se u najvećoj meri eliminiše preko glomerula, nemetabolisan. Slobodno se filtrira u glomerulima, sa manje od 10% tubularne reapsorpcije i tubularne ćelije ga ne sekretuju. Poluvreme eliminacije kod odraslih je približno 2 sata, ali je u slučaju bubrežne insuficijencije duže. 80% intravenski primenjene doze se izlučuje nepromenjeno unutar 3 sata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička procena bezbednosti manitola, rastvora za infuziju 10% i 20%, kod životinja nije relevantna, jer je manitol supstanca sa već dobro poznatom primenom kod pacijenata, što je potkrepljeno adekvatnim referencama iz farmakopeje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Pri mešanju sa drugim medicinskim proizvodima treba razmotriti moguće inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

18 meseci kada se lek čuva na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Pri čuvanju zaštititi kese od svetlosti.

Ne zamrzavati.

Pri čuvanju na temperaturama ispod 20°C proizvod može kristalisati. Kristalizovani manitol se mora zagrejati u vodenom kupatilu i ohladiti do temperature primene pošto su se kristali rekonstituisali.

Za jednokratnu upotrebu.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kesa koja ne sadrži PVC (ENVIBAG) sa injekcionim i infuzionim portom..

Kese su dostupne u sledećim pakovanjima:

Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 1 x 100 mL

Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 1 x 250 mL

Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 1 x 500 mL

Unutrašnje pakovanje je plastična kesa sa injekcionim i infuzionim portom (100mL, 250mL i 500mL). Unutrašnje pakovanje je istovremeno i spoljašnje pakovanje. Uputstvo za lek je pričvršćeno za plastičnu kesu gumicom.

Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 40 x 100 mL

Unutrašnje pakovanje je plastična kesa sa injekcionim i infuzionim portom (100mL).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 40 plastičnih kesa i Uputstvo za lek.

Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 18 x 250 mL

Unutrašnje pakovanje je plastična kesa sa injekcionim i infuzionim portom (250mL).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 18 plastičnih kesa i Uputstvo za lek.

Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 10 x 500 mL
Unutrašnje pakovanje je plastična kesha sa injekcionim i infuzionim portom (500mL).
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 plastičnih kesha i Uputstvo za lek.

Sva navedena pakovanja ne moraju se naći na tržištu.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Koristiti samo ako je rastvor bistar, čist od bilo kakvih vidljivih čestica, i ako je pakovanje neoštećeno. Primeniti odmah po povezivanju sa setom za infuziju.

Ne koristiti serijski povezane plastične keshe. Takva primena može dovesti do vazdušne embolije usled rezidualnog vazduha koji se izvlači iz primarne keshe pre nego što je primena tečnosti iz sekundarnog pakovanja završena. Pritiskanje intravenskog rastvora koji je u fleksibilnoj plastičnoj keshi, da bi se ubrzala brzina protoka, može dovesti do vazdušne embolije ako preostali vazduh u keshi nije potpuno uklonjen pre primene.

Rastvor mora da poštuje mere asepe, upotrebom sterilnog infuzionog seta. Kako bi se sprečilo da vazduh uđe u sistem, set mora biti ispunjen sa rastvorom.

Drugi medicinski proizvodi se mogu dodati pre ili tokom primene infuzije preko venske linije.

Ako se dodaje drugi medicinski proizvod rastvoru mora se proveriti kompatibilnost pre pareneteralne primene. Svi dodati medicinski proizvodi se moraju temeljno i pažljivo promešati, u aseptičnim uslovima . Rastvori koji sadrže druge dodate medicinske proizvode se moraju odmah koristiti i ne smeju se čuvati za kasniju upotrebu.

Za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišćeni rastvor se mora odbaciti.

Ne treba ponovo koristiti delimično upotrebene keshe.

Keshe koje ne sadrže PVC su spakovane u providnu foliju. Uzmite kesu koja ne sadrži PVC iz providne folije neposredno pre upotrebe. Kesha sadrži sterilan medicinski proizvod.

Ovaj lek se ne sme koristiti posle roka trajanja koji je naveden na kartonu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

Uputstvo za upotrebu kesha sa injekcionim i infuzionim portom

Slika 1: Kesha



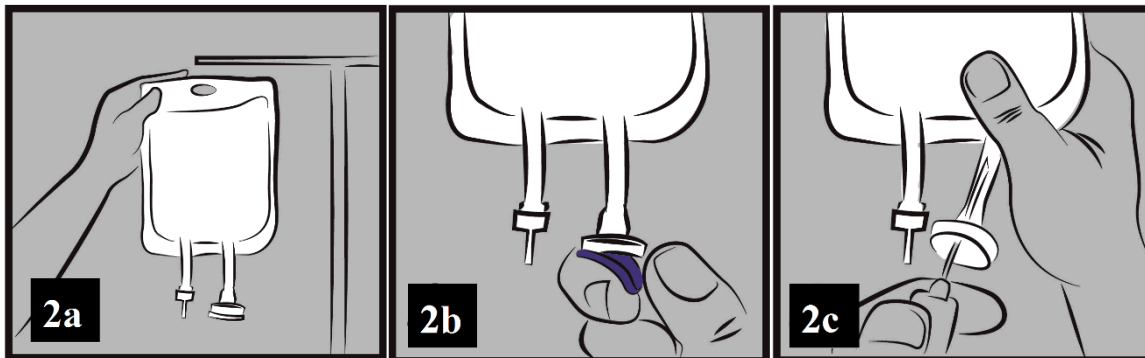
1. PREGLED PRE PRIMENE

- Proverite da li iz kesu curi tečnost. Ako vidite da je kesu oštećena, odbacite kesu koja sadrži rastvor, jer sterilnost rastvora može biti narušena.
- Vizuelno proverite da li rastvor odgovara karakteristikama navedenim u delu 3 Sažetka karakteristika leka. Ukoliko ne odgovara, rastvor treba odbaciti. Za pripremu i primenu koristite sterilne materijale.

2. PRIPREMA ZA PRIMENU

- Okačite kesu na stalak ili je spustite na horizontalnu površinu (Slika 2a).
- Izvučite plavi plastični poklopac sa izlaznog otvora (infuzioni port) (Slika 2b).
- Gumeni čep na otvoru je sterilan pa nije potrebna dezinfekcija. Povežite debelu perforacijsku iglu sa infuzionog seta za infuzioni otvor (Slika 2c).
- Nastavite kao što je opisano u Uputstvu za upotrebu koje se nalazi u infuzionom setu (priprema seta i primena rastvora).

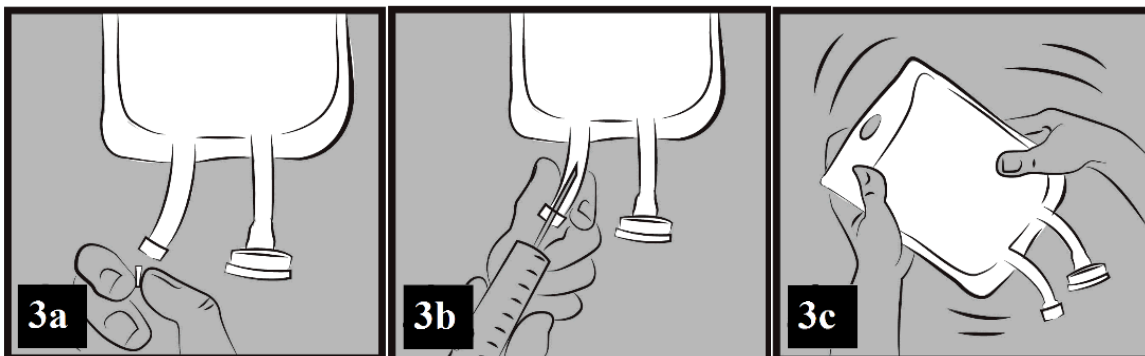
Slika 2:



3. DODATAK LEKA RASTVORU

- Skinite providni poklopac na injekcionom portu. Gumeni čep je sterilan, pa nije potrebna dezinfekcija (Slika 3a).
- Probušite injekcioni otvor i dodajte lek. Preporučena veličina igle: 19 G (1,10 mm), do 22 G (0,70 mm) (Slika 3b).
- Dobro promešajte sadržaj kesu (Slika 3c).

Slika 3:



Upozorenje: Poštujte instrukcije za odlaganje kesu (sadržaj dodatog leka).

Kesa može biti napunjena maksimalnim količinama drugih lekova:

100 mL kesu	maks. 70 mL
250 mL kesu	maks. 75 mL
500 mL kesu	maks. 115 mL

7. NOSILAC DOZVOLE

CORAPHARM D.O.O., Venac Stepe Stepanovića 22, Sombor

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 1 x 100 mL: 515-01-01310-18-001
Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 1 x 250 mL: 515-01-01303-18-001
Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 1 x 500 mL: 515-01-01304-18-001
Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 40 x 100 mL: 515-01-01307-18-001
Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 18 x 250 mL: 515-01-01306-18-001
Manitol 20 IMUNA ENVIBAG, 200 g/L, rastvor za infuziju 10 x 500 mL: 515-01-01305-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

04.11.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2020.