

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕНА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

MANITOL 20 % Alkaloid®/МАНИТОЛ 20 % Алкалоид®  
200 g/1000 ml раствор за инфузија

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1000 ml раствор содржат 200 g манитол.  
Теоретска осмоларност: 1098 mOsm/L.  
За целосната листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инфузија  
Бистар и безбоен раствор.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

- Предизвикување диуреза за превенција и/или за лекување олигурија кај акутна бубрежна инсуфициенција пред нарушувањето на бубрежната функција да стане ирреверзибилно.
- Форсирана осмотска диуреза при труење со барбитурати со долго дејство и со салицилати.
- Намалување покачен интракранијален притисок и терапија на церебрален едем.
- Намалување покачен интраокуларен притисок којшто не може да се регулира со други лекови.
- Стимулација на уринарната екскреција на токсини.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Пред употребата и за време на употребата можно е да се јави потреба да се следат рамнотежата на течности, серумските електролити и ацидо-базната рамнотежа, со особено внимание на серумските концентрации на натриум кај пациентите со зголемено неосмотско ослободување на вазопресин (синдром на несоодветна секреција на антидиуретичниот хормон, eng. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) и кај пациентите кои земаат агонисти на вазопресин, поради ризик од хипонатремија стекната во болнички услови (видете ги деловите 4.4, 4.5 и 4.8).

Следењето на серумските концентрации на натриум е особено важно за хипотоничните раствори.

Тоницитет на растворот за инфузија Манитол 20 % Алкалоид: хипертоничен.

Дозата (количеството) и брзината на инфузијата зависат од возраста, од телесната тежина, како и од клиничката слика на болниот (на пр. изгореници, хируршка интервенција, повреда на главата, инфекции) и од истовремената терапија.

Кај деца терапијата треба да ја одреди докторот кој е искусен во педијатриска интравенска терапија со инфузиони раствори (видете ги деловите 4.4 и 4.8).



### Дозирање

Инфузиониот раствор Манитол 20 % Алкалоид треба да се користи исклучиво како раствор за инфузија. Вкупната доза, концентрацијата и начинот на дозирање зависат од природата и од сериозноста на лекуваните состојби, од потребата за хидрација и од реналната елиминација. Вообичаената доза кај возрасни варира од 20 до 100 g на ден, но во најголем број од случаите терапискиот одговор се постигнува со доза од 50 до 100 g на ден. Начинот на дозирање е обично приспособен на одржувањето на уринарниот проток од барем 30 – 50 ml/h. Ваковиот начин на дозирање и големината на дозата се во склад со општо прифатените тераписки водичи.

Тест-доза: тест-доза се користи на почетокот на терапијата. Манитол кај пациентите со потврдена олигурија и кај оние кај кои постои сомневање за нарушена бубрежна функција. Тест-дозата се дозира во концентрација од 0,2 g/kg телесна маса (околу 75 ml 20 % раствор) во инфузија во период од 3 до 5 минути за предизвикување на диуреза од барем 30 – 50 ml/h. Додатна тест-доза може да се примени ако со првата доза не се постигне форсирана диуреза. Доколку не се постигне тераписки одговор, ќе биде потребен додатен преглед на пациентот.

Превенција на акутна бубрежна инсуфициенција (олигурија): манитол во форма на инфузионен раствор 10 % или 20 % може да се користи за време на кардиоваскуларни и на други типови на операции во концентрација од 50 до 100 g. Концентрацијата зависи од потребата за хидратација и од терапискиот одговор на пациентот.

Терапија на олигурија: Вообичаената доза за терапија на олигурија е 100 g манитол во форма на 20 % раствор.

Намалување на интраокуларен притисок: растворот Манитол 20 % Алкалоид (7,5 – 10 ml/kg) во доза од 1,5 до 2 g/kg телесна маса може да се дозира во период пократок од 30 минути заради постигнување на моментален и максимален ефект. При преоперативна примена лекот се дозира од еден до половина час пред операцијата за да се постигне максимално намалување на интраокуларниот притисок.

Намалување на интракранијален притисок: максимално намалување на интракранијалниот притисок кај возрасни се постигнува со доза од 0,25 g/kg на секои 6 – 8 часа. Осмотскиот градиент помеѓу крвта и цереброспиналната течност од 10 mOsm/L придонесува за задоволително намалување на интракранијалниот притисок.

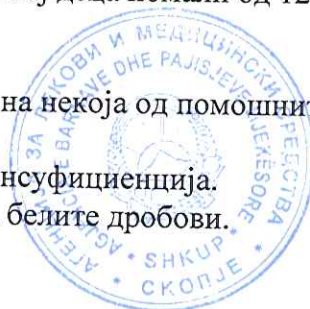
Додатна терапија поради интоксикација: растворите за инфузија Манитол, 10 % Алкалоид и Манитол 20 % Алкалоид се индицирани за форсирана диуреза во случај на труење. Концентрацијата зависи од состојбата на пациентот, од потребата за хидратација и од уринарниот проток. За одредување на дозата може да биде корисно мерење на степенот на гломеруларната филтрација со клиренсот на креатининот.

### Педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста на примената на растворите на манитол кај деца помали од 12 години не е утврдена. Поради тоа, тие не се употребуваат кај деца помали од 12 години.

### **4.3 Контраиндикации**

- Преосетливост на активната супстанција на лекот или на некоја од помошните состојки наведени во делот 6.1.
- Изразена анурија како последица на тешка бубрежна инсуфициенција.
- Тешка белодробна конгестија или манифестен едем на белите дробови.



- Акутно интракранијално крварење освен за време на краниотомија.
- Тешка дехидратација.
- Прогресивно бубрежно оштетување или дисфункција по терапија со манитол, вклучувајќи и развој на олигурија и на азотемија.
- Прогресивна срцева инсуфициенција или белодробна конгестија по водеување терапија со манитол.

#### 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување

##### *Предупредувања*

Кај пациентите со срцева и со респираторна слабост и кај пациентите со неосмотско ослободување на вазопресинот (вклучително и SIADH), голем волумен на инфузија мора да се користи со внимателно следење, поради ризик од хипонатремија стекната во болнички услови (видете подолу).

- Хипонатремија: Пациентите со неосмотско ослободување на вазопресинот (на пр. при акутни болести, болка, постоперативен стрес, инфекции, изгореници и при болести на ЦНС), пациентите со болести на срцето, на црниот дроб и на бубрезите и пациентите кои се изложени на агонисти на вазопресинот (видете го делот 4.5) се изложени на зголемен ризик од акутна хипонатремија по инфузија на хипотонични раствори. Акутната хипонатремија може да предизвика акутна хипонатремична енцефалопатија (мозочен едем), карактеризиран со главоболка, наузеја, епилептични напади, летаргија и со повраќање. Пациентите со мозочен едем се изложени на зголемен ризик од тешко иреверзибилно оштетување на мозокот. Деца, жени во плодна возраст и пациенти со намалена церебрална комплијанса (на пр. менингитис, интракранијално крварење, церебрална контузија и мозочен едем) се изложени на зголемен ризик од тешко и животозагрозувачко отекување на мозокот предизвикано од акутна хипонатремија.
- Кај пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција е неопходно да се искористи тест-дозата (видете го делот Дозирање и начин на примена). Додатна тест-доза се применува доколку не се постигне адекватен тераписки одговор, при што не смее да се користат повеќе од две-тест дози.
- Задолжителната диуреза по инфузија на 20 % раствор на манитол може додатно да ја влоши веќе постоечката нарушена хемоконцентрација. Наглото губење вода и електролити доведува до сериозен дисбаланс. Неопходно е следење на концентрациите на натриум и на калиум во крвта за време на терапијата со манитол.
- Во случај на понатамошно намалување на уринарниот проток за време на терапијата со манитол, неопходно е повторно разгледување на клиничката состојба на пациентот и, по потреба, прекинување на терапијата со манитол. Акумулацијата на манитол може да доведе до прекумерен пораст на притисокот на екстрацелуларната течност којшто може да ја влоши постоечката или скриената конгестивна срцева инсуфициенција.
- Наглото губење електролити доведува до сериозен дисбаланс. Со продолжувањето на терапијата со манитол губењето вода со прекумерно зголемување на електролитите може да доведе до хипернатремија. Следењето на електролитниот статус, особено на натриум и на калиум, е од витално значење за време на терапијата со манитол.
- Осмотска нефроза, реверзна вакуолизација на тубулите од незначително клиничко значење, може да доведе до тешка иреверзибилна нефроза. Поради тоа, од исклучително значење е да се следи бубрежната функција за време на терапијата со инфузија на манитол.
- Не се препорачува примена на додатни препарати.



### *Мерки на претпазливост*

- Неопходна е внимателна процена на кардиоваскуларниот статус пред брза примена на манитол, со оглед дека наглиот пораст на притисокот на екстрацелуларната течност може да доведе до фулминантна конгестивна срцева инсуфициенција.
- Преоѓањето на слободниот натриум од интрацелуларната течност во екстрацелуларната течност за време на инфузијата на манитол ги намалува серумските концентрации на натриум и ја влошува веќе постоечката хипонатремија.
- Одржувајќи ја диурезата, дозирањето на манитол може да доведе до нејасна и нагласена неадекватна хидрација или хиповолемија.
- Растворот на манитол без електролити не смее да се дава истовремено со инфузија на крв. Доколку постои потреба истовремено да се дава и крв, за да се избегне псевдоаглутинацијата, неопходно е на секој литар раствор на манитол да се додадат барем 20 mEq натриум хлорид.
- При излагање на ниски температури, растворот на манитол може да кристализира. Неопходен е преглед на растворот пред неговата примена.
- Лабораториски тестови: иако е можно да се одреди нивото на манитол во крвта, во праксата реално постои мала потреба за тоа. Меѓутоа, соодветното следење на нивото на натриум и на калиум, степенот на хемоконцентрацијата и на хемодилуцијата, индексот на реналната, на кардијалната и на белодробната функција претставуваат параметри со цел да се избегне прекумерната размена на течности и на електролити.
- Бременост: студии за репродуктивноста кај животните не се спроведени со манитол. Исто така, не е познато дали манитолот може да доведе до оштетување на плодот кога се применува во текот на бременоста или дали има влијание на репродуктивната способност. Манитол се применува во текот на бременоста само во случаите кога тоа е неопходно.
- Доење: не е познато дали лекот се излучува во мајчиното млеко. Со оглед на тоа дека повеќето лекови се излучуваат во млекото на доилката, се советува особена претпазливост при употреба на манитол во текот на доењето.

### Педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста на примената на растворите на манитол кај деца помали од 12 години не е утврдена. Поради тоа, тие не се употребуваат кај деца помали од 12 години.

### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

#### Стимулирачко дејство

Истовремената примена на други диуретици може да ги зголеми ефектите на манитол при што е потребно приспособување на дозата.

#### Лекови што доведуваат до зголемен ефект на вазопресин

Долунаведените лекови доведуваат до зголемување на ефектот на вазопресин, водејќи до намалена бубрежна екскреција на електролити и на слободна вода, и може да го зголемат ризикот од добивање хипонатремија стекната во болнички услови по несоодветно избалансиран третман со интравенозни течности (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 4.8).

- Лекови што го стимулираат ослободувањето на вазопресинот: хлорпропамид, клофибрат, карбамазепин, винкристин, селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRIs), 3,4-метилендиокси-N-метамфетамин, ифосфамид, антипсихотици, наркотици.
- Лекови што го потенцираат дејството на вазопресинот: хлорпропамид, НСАИЛ, циклофосфамид.
- Аналоги на вазопресин: дезмопресин, окситоцин, вазопресин, терлипресин.



Други лекови што го зголемуваат ризикот од хипонатремија вклучуваат диуретици и антиепилептици како што е оксарбазепин.

#### Инхибирачко дејство

Манитол ја зголемува елиминацијата на некои лекови преку урината (на пр. литиум и метотрексат), при што истовременото дозирање може да влијае на дејството на овие лекови.

#### Кумулативна нефротоксичност на лекови поради електролитен дисбаланс настанат поради примена на манитол

Пациентите кои се на истовремена терапија со циклоспорин мора континуирано да се следат во поради знаци за нефротоксичност. Мозни се интеракции со аминокликозидите (зголемување на нивната ототоксичност со манитол), со миорелаксантиите (зголемување на нивниот ефект под дејство на манитол), со оралните антикоагуланти (манитол може да го ослаби нивното дејство со зголемување на факторите на коагулација по дехидратација) и со дигоксин (доколку настане хипокалемија по терапија со манитол, постои ризик од токсичност на дигоксин), иако постојат ограничени искуства за овие интеракции кај човечката популација.

### **4.6 Плодност, бременост и доење**

#### Бременост

Нема податоци за употребата на манитол во текот на бременоста. Не постојат податоци од студии спроведени кај животни коишто се однесуваат на влијанието на манитол на бременоста и/или на ембрионалниот/феталниот развој и/или на породувањето и/или на постнаталниот развој.

Манитол не треба да се користи за време на бременоста, освен доколку тоа е навистина неопходно.

Растворот за инфузија Манитол 20 % Алкалоид треба да се применува со особена претпазливост кај бремени жени за време на породувањето, ако се користи во комбинација со окситоцин, поради опасност од развој на хипонатремија (видете ги деловите 4.4, 4.5 и 4.8).

#### Доење

Нема податоци за степенот на излучување на манитол во мајчиното млеко.

Манитол не треба да се користи за време на доењето, освен во колку тоа е навистина неопходно.

### **4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини**

Податоците за влијанието врз способноста за возење и за ракување со машини не се од значење за овој препарат.

### **4.8 Несакани дејства**

Повремено се забележани следните несакани дејства: електролитен дисбаланс при повисоки дози на манитол, хипотензија и тромбофлебитис.

За време на и по примањето на инфузијата на манитол, ретко се забележани следните несакани дејства: белодробна конгестија или белодробен едем при високи дози, хипотензија, сува уста, жед, дехидратација, засилена диуреза, фокална осмотска нефроза, ретенција на урина, главоболка, замаглен вид, конвулзии, мачнина, повраќање, ринитис, грчеви во мускулите, едеми, некроза на кожата, треска, вртоглавица, алергиски реакции како што се исип или анафилактичен шок, срцеви аритмии, грозница и ангинозна болка.

При комбинирана примена на манитол се забележани изолирани случаи на ренална и на конгестивна срцева инсуфициенција. Манитол во високи дози ја поминува крвно-мозочната бариера и доведува до зголемување на интракранијалниот притисок.



Несаканите дејства се рангирани според органските системи и според фреквенција на појавување на следниот начин: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10\ 000$  и  $1/1\ 000$ ), многу ретки ( $< 1/10\ 000$ ) и несакани дејства чија фреквенција на појавување не е позната (не може да се процени врз основа на расположивите податоци).

Органски систем	Помалку често	Ретко	Многу ретко	Непозната фреквенција
Метаболични и нутритивни нарушувања	Електролитен дисбаланс	Дехидратација, едеми		Хипонатремија стекната во болнички услови*
Нарушувања на нервниот систем				Акутна хипонатремична енцефалопатија*
Васкуларни нарушувања	Хипотонија, тромбоза	Хипертонија		
Нарушувања на имунолошкиот систем		Алергиски реакции, анафилактичен шок		
Нарушувања на видот		Замаглен вид		
Кардиоваскуларни нарушувања		Аритмии	Конгестивна срцева инсуфициенција	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Белодробна конгестија, едем на белите дробови, ринитис		
Гастроинтестинални нарушувања		Сува уста, жед, мачнина, повраќање		
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво		Некроза на кожата, исип		
Мускулноскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		Мускулни грчеви		
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем		Засилена диуреза, осмотска нефроза, ретенција на урината		
Опити нарушувања и нарушувања на		Треска, ангинозна		

местото на апликација		болка, грозница		
--------------------------	--	--------------------	--	--

\* Хипонатремијата стекната во болнички услови може да предизвика иреверзибилно оштетување на мозокот и смрт поради развој на акутна хипонатремична енцефалопатија (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 4.5).

#### Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или електронски, преку веб-страницата на Агенцијата, на <http://malmed.gov.mk/>.

#### 4.9 Презодирање

По појавата на првите знаци на презодирање, неопходно е да се прекине понатамошната примена на инфузиониот раствор на манитол. Доколку се пречекори времетраењето на терапијата или брзината на инфузија или доколку се примени голем волумен хиперосмотски инфузионен раствор на манитол, може да дојде до циркулаторен колапс и до ацидоза. Како први симптоми може да се појават главоболка, мачнина и треска без промени на телесната температура. Потоа, може да следат конфузија, летаргија, тремор, ступор и кома. Терапијата е симптоматска и супортивна и опфаќа контрола на електролитниот статус. Хемодијализата исто така може да биде од корист.

## 5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: раствор за осмотска диуреза.  
АТС код: B05BC01

#### Механизам на дејство

Манитол е јак осмотски диуретик којшто слободно се филтрира преку бубрежните гломерули и практично не се ресорбира во бубрежните тубули. Фармаколошки, манитолот е инертна супстанција, односно не манифестира фармакодинамски ефекти на ткивата.

Натриумовите соли се главни јони во гломеруларниот филтрат кој доаѓа во проксималните тубули, каде што натриумовите соли се ресорбираат и повлекуваат со себе вода. Ако во гломеруларниот филтрат се најде манитол којшто не може да се ресорбира преку епителот на бубрежните каналчиња, тој со себе повлекува големо количество вода која заедно со манитолот се излачува со урината. Меѓутоа, и покрај тоа, вкупното количество ресорбиран натриум опаѓа од повеќе причини. Пред сè, концентрацијата на натриум во тубуларната течност се намалува, така што навлегувањето на натриум во клетките на тубулите е намалено; потоа, зголемен е ефлуксот на натриум од перитубуларниот флуид назад во луменот како резултат на зголемениот концентрациски градиент. На крај, манитол го зголемува протокот на крвта во бубрезите со активација на простагландини. Сето ова доведува до намалување на физиолошката медуларна хипертоничност, а како последица на тоа се намалува вкупната реасорбција на натриум во асцендентниот дел на Хенлеовата петелка. Последици од овие настани во бубрезите под дејство на манитол се: вкупно зголемување на волуменот на урина со малку помало зголемување на губењето соли, зголемување на осмотскиот притисок на плазмата и зголемување на екстрацелуларната течност и намалување на течноста во ткивата.

### 5.2 Фармакокинетски својства



По интравенска примена манитол останува во непроменет облик во екстрацелуларната течност. Волуменот на дистрибуција изнесува 0,16 – 0,27 l/kg. Манитол се задржува во екстрацелуларната течност, не ја поминува хематоенцефалната и хематоокуларната бариера. Незначително се метаболизира во црниот дроб, и тоа во гликоген.

Се излачува во непроменет облик преку гломеруларна филтрација, но не подлежи на механизам на тубуларна реапсорбција. Кај возрасни лица полувремето на елиминација на манитол изнесува околу 100 минути. Околу 80 % од дозата од 100 g се елиминира со урината, во непроменет облик, во тек на 3 часа.

Во случај на заболување на бубрезите, конгестивна срцева инсуфициенција, тешки заболувања на црниот дроб, шок или дехидратација, клиренсот на манитол е помал од физиолошките вредности.

### 5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

#### Тератогеност и влијание на репродукцијата

Не е испитувано влијанието на растворот за инфузија Манитол 20 % Алкалоид врз тератогеноста и врз репродукцијата кај експериментални животни.

#### Канцерогеност и мутагеност

Студии за канцерогеност не се изведени со манитол, имајќи ја предвид групата на лекот и време траењето на неговата примена. Истото се однесува и на испитувањето на мутагеноста на овие раствори.

## 6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Листа на помошни супстанции

- Хлороводородна киселина, концентрирана
- Натриум хидроксид
- Вода за инјекции

### 6.2 Инкомпатибилности

Растворите на манитол не смее да се мешаат со крв во инфузиониот систем, ниту да се даваат низ инфузиони системи кои претходно служеле за трансфузија на крв (растворот на манитол доведува до аглутинација на еритроцитите кога се меша со крв *in vitro*).

### 6.3 Рок на траење

Три (3) години.

### 6.4 Посебни мерки за чување

Лекот треба да се чува на температура од 20 °C до 30 °C.

Изложување на лекот на пониска температура може да предизвика формирање на кристали во растворот.

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

### 6.5 Природа и содржина на амбалажата

Стаклено (тип II) шише за инфузии, со гумен затворач и „flip“ капаче.

Шише со 250 ml раствор и упатство за здравствените работници.



**6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и при употреба на лекот**

Неупотребеното количество од лекот или отпадниот материјал по употребата треба да се отстрани според важечките прописи.

**7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски 12,

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

[www.alkaloid.com.mk](http://www.alkaloid.com.mk)

**8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО**

**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Септември, 2021

