POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Manitol HZTM 200 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 200 mg (1,098 mmol) manitola.
250 ml raztopine vsebuje 50 g (274,5 mmol) manitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje
Zdravilo Manitol HZTM 200 mg/ml raztopina za infundiranje je brezbarvna ali skoraj brezbarvna raztopina.
Teoretična osmolarnost: približno 1098 mOsm/l
pH: 4,5 - 7,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Manitol HZTM 200 mg/ml raztopina za infundiranje je indicirano za uporabo kot osmozni diuretik v naslednjih primerih:

- zvečanje diureze v preventivi in/ali zdravljenju oligurične faze akutne ledvične odpovedi pred nastopom ireverzibilne ledvične odpovedi;
- zmanjšanje intrakranialnega tlaka in možganskega edema ob neprizadeti možgansko-žilni pregradi;
- zmanjšanje zvečanega intraokularnega tlaka, ki se ga ne da zmnanjšati na drugačen način;
- pospešitev izločanja toksičnih snovi, ki se pri zastrupitvi izločajo skozi ledvice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

<u>Odmerjanje</u>

Odmerek je potrebno prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku, odvisno od starosti, telesne mase, o kliničnem in biološkem stanju, o sočasnem zdravljenju spremljajočih bolezni ter o količini izločanja urina.

Odrasli in mladostniki:
Običajni odmerki so od 250 do 1000 ml na dan (50 do 200 g manitola v 24 urah). Odmerjanje je omejeno na 250 ml (50 g manitola) naenkrat. V večini primerov se

doseže želeni učinek pri odmerkih od 250 do 500 ml na dan (50 do 100 g manitola na dan).
Običajna hitrost infundiranja je 30 do 50 ml/uro.

Največja hitrost infundiranja je lahko do 70 ml/uro 5 minut, vendar le v nujnih primerih (glejte tudi testno odmerjanje). Po 5 minutah je potrebno odmerjanje prilagoditi običajnemu obsegu 30 do 50 ml/uro z največjim odmerkom 200 g v 24 urah.

Testni odmerek
Bolniki z izrazito oligurijo ali sumom na nezadostno delovanje ledvic morajo najprej prejeti testni odmerek 1 ml/kg telesne mase (200 mg/kg telesne mase) manitola v času 3 do 5 minut. Odgovor na testni odmerek je ustrezen v primeru, ko se v 2 - 3 urah izloči vsaj 30 - 50 ml urina na uro. Če se tudi z drugim testnim odmerkom ne doseže ustreznega odgovora, je potrebno zdravljenje z manitolom prekiniti. Bolnika je potrebno ponovno pregledati, saj je lahko prisotna ledvična odpoved.

Zmanjšanje intrakranialnega tlaka, volumna možganov in intraokularnega tlaka
Običajni odmerek je 7,5 do 10 ml/kg telesne mase, apliciran v 30 do 60 minutah. Pri predoperativni aplikaciji je potrebno odmerek - da se doseže optimalni učinek - aplicirati 1 do 1,5 ure pred posegom.

Pospešitev izločanja toksičnih snovi, ki se pri zastrupitvi izločajo skozi ledvice
Pri sprožitvi forsirane diureze, kot dodatnega zdravljenja pri hudih zastrupitvah z zdravili, je potrebno odmerek manitola prilagoditi izločanju urina. Izločanje urina naj bo vsaj 100 ml/uro, pozitivna tekočinska bilanca pa 1 - 2 litra. Lahko se aplicira začetni 125 ml odmerek.

Pediatrična populacija:
Za začetno zdravljenje ledvične odpovedi mora biti testni odmerek 1 ml/kg telesne mase (200 mg/kg telesne mase) manitola v času 3 do 5 minut. Odmerek za zdravljenje je od 2,5 ml/kg telesne mase do 7,5 ml/kg telesne mase (od 0,5 do 1,5 g/kg telesne mase). Odmerek lahko po potrebi ponovite enkrat ali dvakrat v presledku od 4 do 8 ur.

Kakor pri odraslih, se pri možganskem in očesnem edemu ta odmerek lahko daje v času od 30 do 60 minut.

Za zdravljenje edema in ascitesa se lahko zgoraj navedeni odmerek daje v času 2 - 6 ur.

Za zdravljenje zastrupitev se lahko manitol aplicira po potrebi v obliki 50 mg/ml ali 100 mg/ml raztopine.

Starostniki:
Kakor pri odraslih, je tudi pri starostnikih odmerjanje odvisno od telesne mase, o kliničnem in biološkem stanju bolnika ter o sočasnem zdravljenju spremljajočih bolezni. Običajni odmerki so, kakor pri odraslih, med 250 in 1000 ml/dan (50 do 200 g manitola v času 24 ur), pri čemer je vsak posamezen odmerek omejen na 250 ml (50 g manitola). Glede na to, da je v tej starostni skupini večja verjetnost za začetni stadij ledvičnega popuščanja, je potrebna še posebna previdnost pri oceni statusa bolnika pred določitvijo odmerka in začetek zdravljenja z manjšimi odmerki.

Način uporabe
Aplikacija je intravenska z uporabo sterilnega in apirogenega pribora. Set za aplikacijo mora vsebovati filter.

Previdnostni ukrepi pred ravnanjem in uporabo zdravila
Hipertonične raztopine je potrebno aplicirati v veliko periferno ali – še bolje – centralno veno.
Omejeno samo na uporabo v bolnišnici. Ko se uporablja preventivno in/ali za zdravljenje oligurične faze akutne ledvične odpovedi, mora zdravilo, pred nastopom ireverzibilne ledvične odpovedi, aplicirati specialist nefrolog ali zdravnik z izkušnjami v zdravljenju ledvičnih bolezni, s hkratnim skrbnim kliničnim spremljanjem bolnika.
Za podrobnosti o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih za uporabo preberite poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Manitol HZTM 200 mg/ml raztopina za infundiranje je kontraindicirano pri:
- preobčutljivosti na učinkovine ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1
- pomanjkanju odgovora na testni odmerek (glejte poglavje 4.2)
- hudi kongestiji pljuč ali pljučnem edemu
- hudem srčnem popuščanju
- hudi dehidraciji
- aktivni možganski krvavitvi (razen med kraniotomijo)
- hiperosmolarnosti plazme
- potrjeni anuriji
- motnjah v delovanju možgansko-žilne pregrade
- progresivni prizadetosti ledvic ali disfunkciji po začetku zdravljenja z manitolom, vključno z rastočo oligurijo in azotemijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Ob uporabi manitola so zabeležene anafilaktične/anafilaktoidne reakcije vključno z anafilaktičnim šokom, kakor tudi nekatere druge reakcije preobčutljivosti. Prav tako je poročana reakcija s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).
Če opazimo razvoj katerih koli znakov ali simptomov preobčutljivosti, je potrebno infundiranje manitola takoj ustaviti in uporabiti ustrezne terapevtske ukrepe.
Manitol se nahaja v naravi (na primer v sadju in v zelenjavi) in se pogosto uporablja kot pomožna snov pri proizvodnji zdravil in kozmetike, zato lahko bolnik postane preobčutljiv na manitol še preden se začne pri njem z infundiranjem manitola.

Toksičnost na osrednji živčni sistem (OŽS)
Toksičnost na OŽS, ki se manifestira na primer z zmedenostjo, otopelostjo in komo, je zabeležena pri bolnikih, ki se zdravijo z manitolom, še posebej pri tistih, ki imajo okvaro ledvične funkcije. Prav tako so prijavljene reakcije s smrtnim izidom.
Toksičnost na OŽS je lahko posledica:
- visoke koncentracije manitola v serumu

- hiperosmolarnosti seruma, kar rezultira z intracelularno dehidracijo v OŽS
- hiponatriemije ali nekih drugih motenj elektrolitov oziroma acido-baznega ravnovesja, po uporabi manitola

Pri visokih koncentracijah lahko manitol preide možgansko žilno pregrado in vpliva na sposobnost možganov, da vzdržujejo pH možgansko-hrbtenjačne tekočine, še posebej ob pojavu acidoze.
Nekaj ur po uporabi manitola lahko ponovno pride do hitrega povečanja znotrajlobanjskega pritiska. Večje tveganje za tovrsten pojav je pri bolnikih z motnjami v delovanju možgansko žilne pregrade.

Tveganje za zaplete pri delovanju ledvic
Reverzibilno akutna oligoanurijska ledvična odpoved se zgodi pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem normalno delovanje ledvic, po tem pa so intravensko prejeli velik odmerek manitola.
Čeprav je osmozna nefroza povezana z uporabo manitola v glavnem reverzibilna, je na splošno znano, da se le ta lahko razvije do kroničnega ali pa celo do končnega stadija odpovedi delovanja ledvic.
Pri bolnikih z obstoječo boleznijo ledvic ali bolnikih, ki prejemajo potencialno nefrotoksična zdravila (na primer ciklosporin), je po uporabi manitola povečano tveganje za odpoved levic.
Če se po aplikaciji manitola pojavi zmanjšano izločevanje urina, se mora bolnikovo klinično stanje pozorno nadzorovati zaradi možne motnje delovanja ledvic in, če je to potrebno, ustaviti infundiranje manitola (glejte poglavje 4.3).

Manitol se mora z izjemno pozornostjo uporabljati pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja ledvic. Zdravljenje je potrebno začeti s testnim odmerkom in nadaljevati samo v primeru, če je doseženo ustrezno izločevanje urina (glejte poglavje 4.2).
Osmolarna vrzel in ledvično delovanje se morata z izjemno pozornostjo nadzorovati, v primeru znakov poslabšanja delovanja ledvic pa se mora nemudoma ustrezno ukrepati.
Uporaba zdravila Manitol je pri progresivni prizadetosti ledvic ali disfunkciji po začetku zdravljenja z manitolom, vključno z rastočo oligurijo in azotemijo, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so v šoku in imajo motnje delovanja ledvic, je potrebno aplicirati manitol šele po nadomestilu volumna (tekočina, kri) in elektrolitov.

Tveganje za hipervolemijo
Pred uporabo manitola je potrebno oceniti srčno žilno stanje bolnika.
Visoki odmerki in/ali velike hitrosti infundiranja manitola, kakor tudi kopičenje manitola (kot posledica nezadostnega izločanja manitola preko ledvic), lahko privede do hipervolemije prekomernega povečanja volumna zunajcelične tekočine, kar lahko privede do poslabšanja že obstoječega popuščanja srca.
Če pri bolnikih pride do poslabšanega delovanja srca ali pljuč, je potrebno ustaviti uporabo manitola.

Tveganje za neravnovesje vode in elektrolitov ter hiperosmolarnost
Potrebno je upoštevati volumen vode in skupno količino natrija vsebovana v zdravilu Manitol z elektroliti HZTM 100 mg/ml raztopina za infundiranje. V času uporabe zdravila je potrebno redno preverjati klinični status bolnika, delovanje ledvic,

ravnovesje tekočine, elektrolite v serumu, osmolarnost krvne plazme in urina ter druge parametre odvisno od kliničnega statusa bolnika in o pridruženih boleznih.
Osmozna diureza povzročena z manitolom lahko povzroči ali poslabša dehidracijo/hipovolemijo in hemokoncentracijo. Uporaba manitola lahko prav tako povzroči hiperosmolarnost.
Odvisno od odmerka in trajanja uporabe lahko uporaba manitola privede tudi do acido-baznega neravnovesja, kakor tudi do neravnovesja elektrolitov, zaradi transcelularnega premika vode in elektrolitov z osmozno diurezo in/ali z drugimi mehanizmi. Tovrstna neravnovesja so lahko huda in potencialno usodna.
Neravnovesja, ki lahko nastanejo kot posledica uporabe manitola:

- hipernatriemija, dehidracija in hemokoncentracija (zaradi velike izgube vode)
- hiponatriemija (zaradi povečanega izločanja natrija v času osmozne diureze povzročene z manitolom ali zaradi premika znotrajcelične tekočine v zunajcelični prostor).

Hiponatriemija lahko povzroči glavobol, slabost, mišično krčenje, otopelost, komo, možganski edem in končno smrt. Akutna simptomatska hiponatriemična encefalopatija se obravnava kot nujno medicinsko stanje.
Tveganje za razvoj hiponatriemije je večje pri otrocih, starejših bolnikih, ženskah, osebah v postoperativnem obdobju in pri osebah s psihogeno polidipsijo.
Tveganje za razvoj encefalopatije kot zapleta pri hiponatriemiji je povečano pri:

- otrocih (≤ 16 leta starosti)
- ženskah (posebej v predmenopavzi)
- bolnikih s hipoksemijo
- bolnikih, ki imajo bolezni OŽS

- hipokaliemiji
- hiperkaliemiji
- neravnovesju drugih elektrolitov
- presnovni acidozi
- presnovni alkalozi

Ker manitol pospešuje diurezo, lahko uporaba manitola zakrije in intenzivira neustrezno hidracijo in hipovolemijo.

Reakcije na mestu infundiranja
Ob uporabi manitola se lahko pojavijo reakcije na mestu infundiranja, kar vključuje draženje in vnetje na mestu uporabe, kakor tudi hujše reakcije povezane z ekstravazacijo (prekatni sindrom in bulozne erupcije).

<u>Previdnosti ukrepi pri uporabi</u>
Nadomestilo volumna in elektrolitov pred uporabo
Manitol se ne sme uporabiti pri bolnikih s hipovolemijskim šokom ali motnjami v delovanju ledvic preden se ne nadomesti volumen in elektroliti.
Spremljanje stanja
Za pravočasno ukrepanje pri premiku prevelikega volumna tekočine in elektrolitov in za odkritje ledvičnih in srčnih zapletov ter morebitnih zapletov pri drugih organih, je nujno spremljati:

- osmolarnost seruma,
- acido-bazno ravnovesje in ravnovesje elektrolitov v serumu,
- znake dehidracije ali hipervolemije in
- delovanje ledvic, srca in pljuč.

Če se osmolarnost seruma pri bolniku v času zdravljenja poveča, so lahko učinki manitola na diurezo in znižanje znotrajlobanjskega oziroma znotrajočesnega pritiska slabši.

Sočasna transfuzija krvi
Manitol se ne sme aplicirati hkrati, pred ali po aplikaciji krvi z uporabo iste infuzijske opreme, saj lahko to privede do aglutinacije in kopičenja krvnih celic (glejte poglavje 6.2).

Kristalizacija
Raztopine manitola lahko kristalizirajo, če jih hranimo pri nizkih temperaturah. Pred uporabo je obvezno potrebno pregledati raztopino v steklenici (glejte poglavje 6.6).

Interference z laboratorijskimi preiskavami
Manitol lahko povzroči lažno nizke rezultate pri nekaterih laboratorijskih preiskavah koncentracij anorganskega fosforja v krvi.
Manitol povzroča lažno pozitivne rezultate pri preverjanju koncentracij etilen glikola v krvi, pri katerem je prišlo do oksidacije manitola v aldehid.

Starostniki
Potrebno je izjemno pozorno določiti odmerek manitola pri starejših bolnikih, saj moramo upoštevati povečano pogostnost oslabljenega delovanja jeter, ledvic in srca, kakor tudi druge pridružene bolezni ter zdravila, ki jih mora bolnik jemati (glejte poglavje 4.2)..
Premik znotrajcelične tekočine, ki ne vsebuje natrija, v zunajcelični prostor po infundaciji manitola lahko zniža raven natrija v krvi in poslabša že prisotno hiponatriemijo. Natrij se lahko izgublja tudi z urinom. Manitol lahko zakrije, pa tudi okrepi nezadostno hidracijo in hipovolemijo..
Dodajanje drugih zdravil ali uporaba neustreznih tehnik uporabe lahko izzove vročinske reakcije zaradi možnih prisotnih pirogenov. V primeru neželenih učinkov se mora infundiranje ustaviti. Za več informacij glejte poglavji 6.2 in 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Okrepitev učinkov
Sočasna uporaba drugih diuretikov lahko okrepi delovanje manitola, zato je lahko potrebna prilagoditev odmerkov.

Zaviranje učinkov
Manitol pospešuje izločevanje urina, kar lahko vpliva na zdravila, ki se v večini reabsorbirajo preko ledvic, oziroma lahko poveča njihov klirens in zmanjša njihovo biološko uporabnost.
Manitol povečuje izločanje litija z urinom, zaradi česar lahko sočasna uporaba manitola zmanjša terapevtski učinek litija.

<u>Nefrotoksičnost zdravil zaradi neravnovesja tekočin povzročenega z manitolom</u>
Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo ciklosporine in aminoglikozide je potrebno z izjemno pozornostjo spremljati morebitne znake nefrotoksičnosti, čeprav obstaja majhna verjetnost, da bi se ta interakcija zgodila pri ljudeh.

Nevrotoksične snovi
Sočasna uporaba nevrotoksičnih snovi (npr. aminoglikozida) in manitola lahko poveča toksičnost nevrotoksičnih snovi (glejte poglavje 4.4).

Snovi, na katere vpliva neravnovesje elektrolitov
Razvoj neravnovesja elektrolitov (na primer hiperkaliemije, hipokaliemije) zaradi uporabe manitola lahko spremeni učinke snovi, ki so občutljive na tovrstna neravnovesja (npr. digoksin, snovi, ki lahko povzročijo podaljšanje QT intervalov, mišični relaksanti) (okrepitev njihovega delovanja z manitolom). Če po zdravljenju z manitolom nastopi hipokaliemija, obstaja tveganje za toksičnost digoksina.

4.6 Plodnost, Nnosečnost in dojenje

Nosečnost
Ne obstaja dovolj objavljenih podatkov o učinkih manitola na nosečnost, embrionalni oziroma fetalni razvoj, porod ali postnatalni razvoj.
Manitola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje
Ustrezni podatki o izločanju manitola z materinim mlekom ne obstajajo.
Manitola se ne sme uporabljati pri doječih materah, razen če je to nujno potrebno.

Plodnost
Ni podatkov o vplivu manitola na plodnost pri ljudeh.
Študije na živalih niso razkrile škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).'

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Manitol HZTM nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, opaženi v času trženja zdravila, so v tabeli 1 navedeni po organskih sistemih (razvrstitev MedDRA). Neželeni učinki so razvrščeni po naslednjem pravilu: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (>1/100 do 1/10), občasni (>1/1.000 do 1/100), redki (>1/10.000 do 1/1.000), zelo redki (≤ 1/10.000 vključno s posameznimi prijavami), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1. Preglednica neželenih učinkov

MedDRA – klasifikacija organskih sistemov	**Neželeni učinek**	**Pogostnost**
Bolezni imunskega sistema	Alergična reakcija	neznana
	Anafilaktična reakcija vključno z anafilaktičnim šokom*	

Presnovne in prehranske motnje	Motnje ravnovesja tekočin in elektrolitov**	neznana
	Dehidracija	
	Edem	
	Presnovna acidoza	
Bolezni živčevja	Glavobol	neznana
	Omotica	
	Ponovno povečanje znotrajlobanjskega pritiska	
	Toksičnost na OŽS, ki se kaže kot:	
	mišični krči	
	koma	
	zmedenost	
	otopelost	
Očesne bolezni	Zamegljen vid	neznana
Srčne bolezni	Srčne aritmije	neznana
	Zastojna srčna odpoved	
	Palpitacije	
Žilne bolezni	Hipotenzija	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pljučni edem	neznana
	Rinitis	
Bolezni prebavil	Suha usta	neznana
Bolezni kože in podkožja	Nekroza kože	neznana
	Koprivnica	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Krči	neznana
Bolezni sečil	Čezmerna diureza	neznana
	Osmozna nefroza	
	Zastoj urina	
	Akutna ledvična odpoved	
	Azotemija	
	Anurija	
	Hematurija	
	Oligurija	
	Poliurija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Mrzlica	neznana
	Bolečina v prsih (podobna angini pektoris)	
	Vročina	
	Astenija	
	Izčrpanost	
	Spremembe na mestu infundiranja vključno s tromboflebitisom na mestu infundiranja	

	Vnetje na mestu infundiranja	
	Bolečina na mestu infundiranja	
	Izpuščaji na mestu infundiranja	
	Pordelost na mestu infundiranja	
	Srbenje na mestu infundiranja	
	Prekomerni sindrom (povezan z ekstravazacijo in oteklino na mestu injekcije)	

*lahko se pokaže na koži, prebavilih, obtoku (hipotenzija) in dihalih (npr. težko dihanje). Ostale reakcije preobčutljivosti vključujejo povišan krvni pritisk, vročino, mrzlico, potenje, kašelj, otrplost mišično-skeletnega sistema in mišične bolečine, koprivnico/izpuščaje, srbečico, splošno bolečino, nelagodje, slabost, bruhanje in glavobol. Huda anafilaksa se lahko kaže s srčnim zastojem in smrtnim izidom.
**vključuje hipervolemijo, periferni edem, dehidracijo, hiponatriemijo, hipernatriemijo, hiperkaliemijo, hipokaliemijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ob sumu na preveliko odmerjanje je potrebno nemudoma prekiniti zdravljenje z manitolom.
Ob dolgotrajni aplikaciji ali hitrem infundiranju velikih volumnov hiperosmolarnih raztopin lahko pride do preobremenitve krvnega obtoka in acidoze. Začetni znaki ali simptomi so lahko glavobol, slabost in mrzlica brez vročine. Sledijo lahko zmedenost, letargija, stupor in koma.
Zdravljenje je simptomatsko in podporno, s spremljanjem ravnovesja tekočin in elektrolitov. Pomaga lahko dializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nadomestki krvi in perfuzijske raztopine; raztopine za spodbudo osmozne diureze.
Oznaka ATC: B05BC01.
Teoretična osmolarnost: približno 1098 mOsm/l
Manitol, ogljikohidrat, se zadržuje v zunajceličnem prostoru. Ima osmozni učinek, ki povzroči, da tekočina preide iz celic v zunajcelični prostor. Manitol se prosto filtrira v ledvičnih glomerulih. Manj kot 10% se ga reabsorbira v ledvičnih tubulih.
S svojim osmoznim delovanjem v ledvičnih tubulih preprečuje reabsorpcijo glomerularnega filtrata in povzroči diurezo. Tako spodbuja izločanje urina pri oliguriji/anuriji ali v primerih, ko bolniku grozi akutna ledvična odpoved.
Manitol tudi povečuje izločanje elektrolitov, zlasti natrija, kalija in klorida. Zveča tudi izločanje toksičnih snovi, ki se izločajo skozi ledvice, kot so acetilsalicilna kislina in barbiturati.
Manitol pod običajnimi pogoji ne prehaja možgansko-žilne pregrade. Zadržuje se v plazmi in s svojim osmoznim tlakom povleče tekočino iz možganskega tkiva, s čimer se zmanjšata volumen možganov in intrakranialni tlak.
Manitol ne prehaja v oko. Spodbuja izločanje očesne vodice in tako zmanjša intraokularni tlak.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Po intravenskem odmerjanju je manitol razpoložljiv v sistemskem krvnem obtoku.

Porazdelitev
Kadar se uporablja intravensko, manitol doseže osmotski učinek kot topljenec s sorazmerno majhnimi molekulami, ki so omejene predvsem na zunajcelični prostor. Zdravilo ne prehaja skozi možgansko-žilno pregrado razen, če so v plazmi prisotne zelo visoke koncentracije ali če ima bolnik acidozo. Za razliko od sečnine manitol ne prodre v oko.

Biotransformacija
Natančen mehanizem reabsorpcije manitola iz proksimalnih tubulov v krvni obtok ni znan, vendar je posrednik najverjetneje prenašalec glukoze, odvisen od kemijskega potenciala Na^+. Manitol prodre v jetrne mikrosome, kjer se z dehidrogenacijo pretvori v fruktozo. Majhna količina fruktoze se presnovi v glukozo, kar spodbudi sintezo glikogena v jetrih. Ko se jetrna zaloga glikogena obnovi, se fruktoza presnovi v gliceraldehid in glicerol, kar vodi v nastajanje maščobnih kislin in trigliceridov v jetrih.

Izločanje
Zdravilo se prosto filtrira v glomerulih in tubulna reabsorpcija je manj kot 10-odstotna. Tubulne sekrecije ni. Razpolovni čas izločanja je pri odraslih približno 100 minut. V 3 urah po vnosu se približno 80 % 100-gramskega odmerka izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Kadar se daje v velikih odmerkih, na primer pri forsirani diurezi, lahko zdravilo zastaja v telesu. Če je prisotna bolezen ledvic, pri kateri je glomerulna filtracija poslabšana, ali bolezen, ki je vzrok motenega pretoka v majhnih žilah, na

primer kongestivno popuščanje srca, ciroza z ascitesom, šok ali dehidracija, je očistek manitola manjši kot običajno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost
Odkrili so, da je pri podganah in miših peroralni LD_{50} 13.500 mg/kg ali več. Intravenske vrednosti LD_{50} so bile pri miših okoli 7500 - 16.800 mg/kg in pri podganah okoli 9700 mg/kg, po posameznem intraperitonealnem odmerku, ki so ga dobile miši, pa je bil razpon vrednosti LD_{50} med 14.000 in 16.000 mg/kg.

Kratkoročne študije
Miši. Skupini miši seva $B6C3F_1$ (5 samcem in 5 samicam) so 14 dni dajali hrano z vsebnostjo 0,6 - 10,0 % manitola. Kontrolne skupine ni bilo. Vse živali so preživele do konca obdobja odmerjanja in povečanje telesne mase je bilo med skupinami podobno. Med 16. in 20. dnem so živali usmrtili in opravili avtopsije. Opazili niso nobenih učinkov, povezanih z raziskovano spojino.
Podgane. Tri mesece so skupino 20 podganjih samcev hranili s 35-odstotno saharozo in 5-odstotnim D-manitolom oziroma s 40-odstotno saharozo (kontrolna skupina). Krivulje rasti so pokazale, da je D-manitol prehrambeno manj kakovosten od saharoze. Ti rezultati se ujemajo s preteklimi odkritji, po katerih je manitol manj učinkovit od saharoze, kar so ocenili s primerjavo pridobljene telesne mase pri podganah.
Opice. Tri opice Rhesus so tri mesece dobivale po 3 g D-manitola dnevno. Dve živali so uporabili za kontrolo. Niso opazili nobenih znakov škodljivih učinkov ne patoloških sprememb.

Dolgotrajne študije (na podganah)
V študiji, kjer so tri seve podganjih samic vse življenje hranili z manitolom, ni imel poliol nobenega učinka na umrljivost, splošno zdravje in vedenje, terminalno maso organov in terminalno telesno maso.

Kancerogenost
V zgodnji študiji, v kateri so podganam seva Wistar 94 tednov dajali 1-, 5- ali 10-odstotni manitol, so pri samicah odkrili nizko incidenco benignih tumorov. Vendar pa v poznejši študiji, v kateri so podganam sevov Sprague-Dawley, Fischer in Wistar vse življenje dajali podobne odmerke, ni bilo dokazov o kancerogenosti.
Preskus kancerogenosti *in ovo*, v katerem so uporabili jetra puranjega zarodka in D-manitol, ni razkril nobenih histoloških sprememb, kar je skladno z odkritji pri glodavcih.

Mutagenost
V nizu preskusnih sistemov *in vitro* in *in vivo* manitol ni deloval mutageno.

Teratogenost
Študije teratogenosti, opravljene na miših, podganah in kuncih s peroralnimi odmerki do 1600 mg/kg, niso razkrile nobenih poškodb plodu ali škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja, ki bi nastali zaradi dajanja manitola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavo pH)
natrijev hidroksid (za uravnavo pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopina manitola se zaradi tveganja psevdoaglutinacije ne sme aplicirati hkrati, pred ali po aplikaciji krvi z uporabo iste infuzijske opreme.
Morebitne inkopatibilnosti z zdravili je potrebno oceniti pred dodajanju raztopini manitola. Upoštevati je potrebno navodila za uporabo zdravil, ki se jih želi dodati. Pred dodajanjem je potrebno preveriti ali je zdravilo stabilno v vodni raztopini pri pH raztopine manitola (4,5 do 7,0).
Cefepim, imipenem, cilastin in filgrastim niso kompatibilni z manitolom, vendar pa velja ta informacija le kot vodilo, saj ne pokriva vseh morebitnih inkompatibilnosti.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju:
Zdravilo je potrebno uporabiti takoj po prvem odprtju.
Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo po odprtju/rekonstituciji/redčenju uporabiti takoj, razen če način odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.
Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.
Za pogoje shranjevanja po prvem predrtju/odprtju zdravila glejte v poglavju 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica z 250 ml raztopine za infundiranje, s klorobutilnim zamaškom ter aluminijasto zaporko s plastičnim pokrovčkom.

Pakiranji:
- 1 steklenica z 250 ml raztopine
- 10 steklenic z 250 ml raztopine v škatli

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopino smete uporabiti samo, če je popolnoma bistra, brez vidnih delcev in če je vsebnik nepoškodovan.

Pri nižjih temperaturah lahko manitol tvori kristale. Pred uporabo preverite, ali so prisotni kristali. Če jih vidite, znova raztopite kristalizirani manitol, tako da steklenico z raztopino potopite v vodno kopel, segreto na 50 - 70 °C.
Navodila za raztopitev kristalov:

1. Vodno kopel najprej segrejte na 50 - 70 °C.
2. Steklenico z raztopino potopite v vodno kopel, tako da je v pokončnem položaju. Prepričajte se, da voda sega do 2/3 višine potopljene steklenice ali da se gladini vode in raztopine v steklenici ujemata.
3. V presledkih močno pretresajte raztopino, dokler se kristali ne raztopijo.
4. Preden raztopino uporabite, jo ohladite na 37 °C.
5. Znova preverite, ali so v njej prisotni kristali.
6. Če vsi kristali niso popolnoma izginili, raztopine ne smete uporabiti.

Postopek raztapljanja kristalov se lahko opravi v bolnišničnem oddelku oz. oddelčni ambulanti, če je na voljo vodna kopel, drugače ga je treba opraviti v bolnišnični lekarni.

Če hranimo zdravilo na temperaturi 20 do 25 °C, zmanjšamo možnost pojava kristalov.

V zdravilo Manitol HZTM 200 mg/ml raztopino za infundiranje se lahko dodajo zdravila, za katera je dokazana združljivost. Dodajanje zdravil se opravi aseptično. Za podatke o nezdružljivosti zdravil glejte poglavje 6.2.

Uporablja se intravensko s sterilno infuzijsko opremo.

Raztopina se mora uporabiti s pomočjo sterilnega pribora in v aseptičnih delovnih pogojih. Pribor se mora predhodno oprati z raztopino, da se prepreči vstop zraka v sistem.

Zavrzite po enkratni uporabi. Ni posebnih zahtev za odlaganje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HRVATSKI ZAVOD ZA TRANSFUZIJSKU MEDICINU
Petrova 3, 10 0000 Zagreb, Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/00963/002
H/94/00963/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08.04.1994
Datum zadnjega podaljšanja: 19.07.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.04.2023