SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Manitol, Na-Laktat HF 10%; 50 g/500 mL + 3,36 g/500 mL; rastvor za infuziju

INN: manitol, natrijum-laktat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

500 mL rastvora sadrži

Manitol	50 g
Natrijum (S)-laktat, rastvor 50%	6,72 g (odgovara 3,36 g natrijum-laktata)

pH	5,0 – 7,0
Teorijski osmolaritet	669 mOsm/L ±20%

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor, slabo slatkog ukusa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Manitol, Na-Laktat HF 10% rastvor za infuziju, koristi se kao osmotski diuretik u sledećim situacijama:

- Pospešivanje diureze u prevenciji i/ili lečenju oligurične faze kod akutne insuficijencije bubrega pre nego što nastupi ireverzibilna insuficijencija bubrega.
- Snižavanje povišenog intrakranijalnog pritiska i terapija cerebralnog edema, ukoliko je krvno-moždana barijera intaktna.
- Snižavanje povišenog intraokularnog pritiska koji se ne može sniziti na drugi način.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Odrasli i adolescenti

Akutna insuficijencija bubrega
Uobičajeni raspon doza iznosi 50 do 200 g manitola tokom 24 sata (500 do 2000 mL na dan), sa ograničenjem pojedinačne doze na maksimalno 50 g manitola (500 mL). U većini slučajeva odgovarajući terapijski odgovor postiže se dozom od 50 do 100 g manitola/dan (500 do 1000 mL/dan).

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

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

Primena kod pacijenata sa oligurijom ili oštećenjem funkcije bubrega
Pacijentima sa izraženom oligurijom, kao i kod onih kod kojih se sumnja na oštećenje funkcije bubrega, prvo treba dati tzv. test dozu od približno 200 mg manitola/kg telesne mase (2 mL/kg telesne mase) tokom 3 do 5 minuta. Na primer, kod odraslog pacijenta sa telesnom masom od 70 kg: približno 140 mL 10% rastvora manitola ili 75 mL 20% rastvora manitola. Smatra se da je terapijski odgovor na test dozu odgovarajuć ako se barem 30 do 50 mL/sat urina ekskretuje tokom 2-3 sata. Ukoliko izostane odgovarajući odgovor, može se primeniti naknadna test doza. U slučaju da ni na drugu test dozu nema odgovarajućeg odgovora, terapiju manitolom treba prekinuti i ponovo izvršiti procenu stanja pacijenta, jer postoji mogućnost da je insuficijencija bubrega već nastupila.

Snižavanje povišenog intrakranijalnog pritiska, cerebralnog volumena i intraokularnog pritiska
Uobičajena doza je 1,5 do 2 g/kg telesne mase (15 do 20 mL/kg telesne mase), u infuziji tokom 30-60 minuta. Kod preoperativne primene, infuziju treba dati 1 do 1,5 sat pre hirurške intervencije radi postizanja maksimalnog dejstva.

Pedijatrijska populacija

Kod insuficijencije bubrega treba dati test dozu od 200 mg manitola/kg telesne mase (2 mL/kg telesne mase) data tokom 3 do 5 minuta. Terapijska doza je u rasponu od 0,5 do 1,5 g/kg telesne mase (5 do 15 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 kod odraslih i iznosi 50 do 200 g manitola tokom 24 sata (500 do 2000 mL/dan), sa ograničenjem pojedinačne doze na maksimalno 50 g manitola (500 mL). Zbog mogućnosti postojanja početnog stadijuma insuficijencije bubrega, pre određivanja doze potreban je poseban oprez pri proceni stanja pacijenta.

Način primene

Rastvor je za intravensku primenu i to samo kroz sterilni i apirogeni 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 37°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, videti odeljke 6.2 i 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Lek Manitol, Na-Laktat HF 10% rastvor za infuziju, kontraindikovan je kod pacijenata kod kojih je prisutna:

- preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- već postojeća hiperosmolarnost plazme,
- teška dehidratacija,
- potvrđena anurija,
- teška srčana insuficijencija,
- teška plućna kongestija ili plućni edem,
- akutno intrakranijalno krvarenje, osim tokom kraniotomije,
- narušena krvno-moždana barijera
- metabolička alkaloza
- teška metabolička acidoza
- stanje povezano sa povećanom koncentracijom laktata (hiperlaktatemija), uključujući laktatnu acidozu ili smanjeno iskorišćenje laktata, kao u slučaju teške insuficijencije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Zabeležene su anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući anafilaktički šok, kao i druge reakcije preosetljivosti i reakcije na infuziju. Prijavljen je reakcija sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

Ukoliko se pojave bilo kakvi znaci ili simptomi koji navode na sumnju na reakciju preosetljivosti, infuzija se odmah mora obustaviti. Odgovarajuće 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 poremećajem funkcije bubrega. Prijavljeni su i smrtni ishodi.

CNS toksičnost može da nastane kao posledica:
- velike koncentracije manitola u serumu,
- hiperosmolarnosti seruma što rezultira intracelularnom dehidratacijom unutar CNS-a,
- hiponatremije ili drugih poremećaja elektrolita i acido-bazne ravnoteže, nastalih po primeni manitola.

Pri velikim 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 komplikacija bubrega

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

Opisana su i progresivna oštećenja ili disfunkcije bubrega nakon uvođenja terapije manitolom, uključujući povećanje oligurije i azotemije.

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 insuficijencije bubrega ili čak do njenog završnog stadijuma.

Pacijenti sa već postojećim oboljenjem bubrega, ili oni koji primaju potencijalno nefrotoksične lekove su pod povećanim rizikom od insuficijencije bubrega kao posledica primanja manitola.
Pažljivo treba pratiti osmolalni zjap i funkciju bubrega i preduzeti odgovarajuće mere ukoliko se jave znaci pogoršanja funkcije bubrega.

Manitol treba davati uz oprez pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Treba primeniti test dozu, a terapija manitolom može biti nastavljena samo ako je postignut odgovarajući protok urina (videti odeljak 4.2).

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

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 dehidrataciju/hipovolemiju i hemokoncentraciju. Primena manitola može takođe da izazove i pojavu hiperosmolarnosti.

Osim toga, 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, dehidratacija i hemokoncentracija (kao posledica prekomernog gubitka vode)
- Hiponatremija (pomeranje intracelularne tečnosti u ekstracelularni prostor nakon infuzije manitola može dovesti do smanjenja koncentracije natrijuma u serumu i do pogoršanja već postojeće hiponatremije. Moguć je gubitak natrijuma putem urina).

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 i metabolička alkaloza

Primena manitola može da prikrije i intenzivira neodgovarajuću hidrataciju ili hipovolemiju.

Reakcije na mestu primene infuzije

Prilikom upotrebe manitola, zabeležena je pojava reakcija na mestu primene infuzije, koje uključuju znake i simptome iritacije i inflamacije, kao i teške reakcije (kompartment sindrom) kada su povezane sa ekstravazacijom. Videti odeljak 4.8.

Dodavanje drugih lekova ili primena pogrešne tehnike davanja može izazvati febrilne reakcije zbog mogućeg uvođenja pirogena. U slučaju neželjene reakcije, infuzija se mora odmah obustaviti. Informacije o inkompatibilnosti videti odeljke 6.2 i 6.6.

Nadoknada volumena i elektrolita pre primene

Manitol ne treba primenjivati kod pacijenata sa šokom i poremećajem funkcije bubrega, pre potpune nadoknade volumena (tečnost, krv) i elektrolita.

Kontrolisanje pacijenata

Pri primeni manitola neophodno je pratiti acido-baznu ravnotežu, funkciju bubrega i osmolalnost seruma. Pacijente koji primaju manitol treba kontrolisati da ne dođe do pogoršanja funkcije bubrega, srca ili pluća, pri čemu u slučaju pojave neželjenih dejstava treba obustaviti terapiju.
Treba pažljivo pratiti diurezu, ravnotežu tečnosti, centralni venski pritisak i ravnotežu elektrolita (posebno koncentracije natrijuma i kalijuma u serumu) i acido-baznu ravnotežu.

Inkompatibilnost sa transfuzijom krvi

Manitol ne treba davati zajedno sa transfuzijom krvi, jer može da dovede do aglutinacije i skupljanja (smežuravanja) 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 37°C, pri čemu je rastvor potrebno mućkati. Videti odeljak 4.2.

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 pacijenata je da treba biti oprezan pri izboru doze, vodeći računa o većoj zastupljenosti smanjene funkcije jetre, bubrega i srca, kao i udružene bolesti ili terapiju drugim lekovima.

Upozorenja vezana za prisustvo laktata

Lek Manitol, Na-Laktat HF 10% treba oprezno primenjivati kod pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja alkaloze.

Kako se laktat metaboliše do bikarbonata, njegova primena može uzrokovati ili pogoršati metaboličku alkalozu. Alkaloza izazvana laktatom može uzrokovati epileptične napade, ali se to dešava povremeno.

Laktati su supstrat za glukoneogenezu. Zbog toga, kod pacijenata sa dijabetes mellitusom kojima se daje lek Manitol, Na-Laktat HF 10% treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi.

Laktat seruma treba pažljivo pratiti i ako dođe do njegove kumulacije tokom infuzije, doziranje i brzinu infuzije treba smanjiti ili eventualno prekinuti primenu rastvora.

Ovaj rastvor za infuziju sadrži 0,06 mmol/mL natrijuma, odnosno 30 mmol (690 mg) natrijuma u 500 mL rastvora.
Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

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 oraganizma njihovom dejstvu.

Manitol povećava renalnu eliminaciju litijuma pa istovremena primena ova dva leka može da umanji 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 aminoglikozide, 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, hipokalemije) 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, mišićni relaksansi).

Druge interakcije mogu da se javje pri istovremenoj primeni sa tubokurarinom i depolarizujućim mišićnim relaksansima (manitol pojačava njihovo dejstvo), oralnim antikoagulansima (manitol može da umanji njihovo dejstvo povećanjem koncentracije faktora koagulacije usled dehidratacije) i digoksinom (ako posle terapije manitolom nastupi hipokalemija, postoji rizik od ispoljavanja toksičnog dejstva digoksina), iako postoje mali dokazi da se takve interakcije mogu javiti kod ljudi.

Interakcije vezane za prisustvo laktata (metabolisanog u bikarbonat)

Savetuje se oprez prilikom primene leka Manitol, Na-Laktat HF 10% kod pacijenata koji su na terapiji lekovima čija je renalna eliminacija zavisna od pH. S obzirom na alkalinizirajuće delovanje laktata (stvaranje bikarbonata), lek Manitol, Na-Laktat HF 10% može uticati na eliminaciju tih lekova preko bubrega.

- Renalni klirens kiselih lekova (kao što su salicilati, barbiturati i litijum), može se povećati zbog alkalizovanja urina bikarbonatima nastalim metabolisanjem laktata.
- Renalni klirens alkalnih lekova, kao što su simpatikomimetici (npr. efedrin, pseudoefedrin) i stimulansi (npr. deksamfetamin sulfat, fenfluramin hidrohlorid) može biti smanjen.

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, koje se odnose na uticaj manitola na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj i/ili rođenje i/ili postnatalni razvoj.

Lek Manitol, Na-Laktat HF 10% ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ukoliko je to zaista neophodno.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju manitola u mleko dojilje.
Lek Manitol, Na-Laktat HF 10% 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 vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U tabeli su navedena neželjena dejstva koja su prijavljivana u postmarketinškom praćenju, a grupisane po MedDRA-klasifikaciji sistema organa i rangirane prema učestalosti: veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100); retko (≥ 1/10000 do < 1/1000); veoma retko (< 1/10000); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa sistema organa	**Neželjena dejstva**	**Učestalost**
Poremećaji imunskog sistema	Alergijske reakcije	Nepoznato
	Anafilaktička reakcija – uključujući i anafilaktički šok koji može da se ispolji na koži, gastrointestinalnom traktu, i u vidu teških cirkulatornih (hipotenzija) i respiratornih manifestacija (npr. dispneja).	
	Druge reakcije preosetljivosti/reakcije vezane za davanje infuzije uključuju: - hipertenziju, - pireksiju, - jezu, - znojenje, - kašalj, - mišićno-koštanu ukočenost i mijalgiju, - urtikariju/osip, - pruritus, - generalizovani bol, - osećaj nelagodnosti, - mučninu, - povraćanje - glavobolju.	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Disbalans tečnosti i elektrolita uključuje: - hipervolemiju, - periferne edeme, - dehidrataciju, - hiponatremiju, - hipernatremiju, - hiperkalemiju, - hipokalemiju	Nepoznato
	Metabolička acidoza	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Nepoznato
	Vrtoglavica	
	Porast intrakranijalnog pritiska usled *rebound* fenomena	
	CNS toksičnost koja se ispoljava kao: - konvulzije, - koma, - konfuzija, - letargija.	
Poremećaji oka	Zamućen vid	Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Srčane aritmije	Nepoznato
	Kongestivna srčana insuficijencija	
Respiratorni, torakalni, i medijastinalni poremećaji	Edem pluća	Nepoznato
	Rinitis	
Gastrointestinalni poremećaji	Suvoća usta	Nepoznato
	Žeđ	
	Mučnina	
	Povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nekroza kože	Nepoznato
	Urtikarija	

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi	Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Prekomerna diureza	Nepoznato
	Osmotska nefroza	
	Retencija urina	
	Akutna insuficijencija bubrega	
	Azotemija	
	Anurija	
	Oligurija	
	Poliurija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Jeza	Nepoznato
	Bol u grudima (bol sličan anginoznom)	
	Povišena telesna temperatura	
	Astenija	
	Malaksalost	
	Reakcije na mestu primene (infuzije), uključujući tromboflebitis na mestu primene	
	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)	

Druge neželjene reakcije
Teška anafilaksa sa srčanim zastojem i smrtnim ishodom.

Tokom primene drugih rastvora koji sadrže natrijim-laktat spontano su prijavljivana sledeća neželjena dejstva:
• preosetljivost: laringealni edem (*Quincke*-ov edem), otečenost kože, zapušen nos, kijanje
• narušena homeostaza elektrolita
• hipervolemija
• panični napad
• druge reakcije na mestu primene infuzije: lokalizovana infekcija, ekstravazacija, utrnulost mesta primene infuzije.

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. U ovom slučaju terapija je simptomatska i suportivna i obuhvata kontrolu balansa tečnosti i elektrolita. Hemodijaliza može biti od pomoći.

Prekomerna primena laktata može dovesti do metaboličke alkaloze. Metaboličku alkalozu može da prati razvoj hipokalemije. Kao simptomi se mogu javiti promene raspoloženja, umor, kratak dah, mišićna slabost i aritmije. Može se razviti i hipertoničnost mišića, trzanje i tetanija i to naročito kod onih pacijenata sa hipokalcemijom. Lečenje metaboličke alkaloze povezane sa predoziranjem bikarbonatima uglavnom se sastoji od korekcije statusa tečnosti i elektrolita. Od naročite važnosti je nadoknada kalcijuma, hlorida i kalijuma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Rastvori za intravensku primenu; rastvori za osmotsku diurezu
ATC kod: B05BC01

Mehanizam delovanja:
Manitol je ugljeni hidrat koji se raspoređuje samo po ekstracelularnom odeljku. Poseduje osmotski uticaj koji dovodi do prelaska tečnosti iz intracelularnog u ekstracelularni odeljak.

Manitol se slobodno filtrira u bubrežnim glomerulima, a manje od 10% se reapsorbuje natrag iz bubrežnih tubula. Pošto bude zadržan u 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 insuficijencije bubrega. 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.

Natrijum-laktat je so mlečne kiseline. Laktati se metabolišu do bikarbonata, uglavnom u jetri i dovode do alkalizacije plazme, zbog čega je njihova primena posebno pogodna kod pacijenata koji imaju tendenciju ka acidozi.

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, a tubularne ćelije ga ne sekretuju. Poluvreme eliminacije kod odraslih je približno 2 sata, ali je u slučaju insuficijencije bubrega duže. 80% intravenski primenjene doze se izlučuje nepromenjeno unutar 3 sata.

Farmakokinetika D-laktata i L-laktata je slična. Laktati se metabolišu i putem oksidacije i putem glukoneogeneze, uglavnom u jetri, a bikarbonati se stvaraju tokom oba procesa za 1 do 2 sata.
Poremećaj metabolizma laktata se javlja u stanjima hipoksije i insuficijencije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička procena bezbednosti manitola, rastvora za infuziju 10%, kod životinja, nije relevantna, jer je manitol supstanca sa već dobro poznatom primenom kod pacijenata, što je potkrepljeno odgovarajućim referencama iz farmakopeje.
Laktat je normalan sastojak organizma, te se ne očekuju toksična dejstva pri njegovoj kliničkoj primeni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH),
- (S)-mlečna kiselina (za podešavanje pH),
- Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Lek Manitol, Na-Laktat HF 10% rastvor za infuziju ne sme se davati istovremeno, pre ili posle davanja krvi kroz isti infuzioni set, zbog rizika od pseudoaglutinacije.

Budući da ispitivanja kompatibilnosti nisu rađena, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Lek ne treba primenjivati posle datuma označenog na pakovanju.
Nakon otvaranja, rastvor se mora odmah iskoristiti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.
Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca, staklena (hidrolitičke otpornosti tip II) sa gumenim zatvaračem (brombutil elastomer) i flip kapicom, koja sadrži 500 mL bistrog, bezbojnog rastvora za parenteralnu primenu.
Unutrašnje pakovanje je istovremeno i spoljašnje pakovanje, uz koje je priloženo i Uputstvo za lek.

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

Lek se čuva pod strogo kontrolisanim uslovima; izlaganje leka nižim temperaturama može prouzrokovati formiranje kristala. Ukoliko su kristali vidljivi, potrebno je ponovo izvršiti rastvaranje grejanjem rastvora do 37°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.

Rastvor se sme koristiti samo ukoliko je bistar (bez vidljivih čestica) i u neoštećenoj boci.

Neupotrebljeni lek se uništava prema važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC,
Beogradski put bb,
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00598-21-002

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

Datum prve dozvole: 21.12.2005.
Datum poslednje obnove dozvole: 08.02.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2022.