

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от « 29 » января 2020 г.
№ N026460

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Маннитол-Келун-Казфарм

Торговое название

Маннитол-Келун-Казфарм

Международное непатентованное название

Маннитол

Лекарственная форма

Раствор для инфузий 15%

Состав

1 мл препарат содержит:

активное вещество – маннитол 150.0 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид 9.0 мг

вода для инъекций до 1.0 мл

Фармакотерапевтическая группа

Кровь и органы кроветворения. Кровезаменители и перфузионные растворы. Растворы для внутривенного введения. Осмодиуретики. Маннитол.

Код АТХ В05ВС01

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Маннитол представляет собой шестивалентный спирт, который плохо всасывается при приеме внутрь из-за высокой полярности своей молекулы, что обуславливает единственно возможным способ применения -

парентеральное введение (в/в). Объем распределения маннитола соответствует объему экстрацеллюлярной жидкости, поскольку он распределяется только во внеклеточном секторе. Препарат не проникает через клеточные мембраны и тканевые барьеры (например, гематоэнцефалический, плацентарный). Маннитол может подвергаться незначительному метаболизму в печени с образованием гликогена.

Период полувыведения маннитола составляет около 100 мин. Препарат выводится почками. Выведение маннитола регулируется клубочковой фильтрацией, без существенного участия канальцевой реабсорбции и секреции. Если ввести внутривенно 100 г маннитола, то 80 % его определяется в моче в течение 3-х часов.

У пациентов с почечной недостаточностью период полувыведения маннитола может увеличиваться до 36 часов.

Фармакодинамика

Маннитол повышает осмолярность плазмы, вызывает перемещение жидкости из тканей в сосудистое русло. Маннитол оказывает сильное мочегонное действие. Принцип диуретического действия маннитола состоит в том, что он хорошо фильтруется в почечных клубочках, создает высокое осмотическое давление в просвете почечных канальцев (маннитол мало подвергается обратному всасыванию) и снижает реабсорбцию воды. Действует он, в основном, в проксимальных канальцах, хотя эффект в какой-то степени сохраняется в нисходящей петле нефрона и в собирательных трубочках. В отличие от других осмотических диуретиков маннитол способен выводить большое количество свободной воды. Диурез сопровождается значительным выделением натрия и хлора без существенного влияния на выведение калия. Следует иметь в виду, что возникающий при назначении маннитола натрийурез меньше по величине чем водный, что иногда приводит к гипернатриемии. На кислотно-основное состояние маннитол существенно не влияет.

Мочегонный эффект маннитола зависит от количества препарата, профильтровавшегося через почки. Эффект тем более выражен, чем выше концентрация препарата и скорость его введения. При нарушении фильтрационной функции почечных клубочков диуретический эффект раствора маннитола может отсутствовать.

Показания к применению

Маннитол 15% раствор для инфузий показан для использования в качестве осмотического диуретика для:

- стимуляции диуреза с целью профилактики и/или лечения олигурической фазы острой почечной недостаточности до возникновения необратимых олигурических изменений почечной недостаточности
- снижения внутричерепного давления и отека мозга при неповрежденном гематоэнцефалическом барьере
- снижения повышенного внутриглазного давления, когда оно не может быть снижено с помощью других средств

- стимулирования элиминации из организма, посредством ренальной экскреции, токсичных веществ при отравлении.

Способ применения и дозы

Дозировка:

Выбор определенной концентрации, дозы и скорости введения маннитола зависят от возраста, массы тела, клинического состояния пациента и сопутствующей терапии.

Взрослые и подростки:

Острая почечная недостаточность

Обычная доза для взрослых составляет от 50 до 200 г маннитола (от 330 до 1320 мл) в течение 24 часов с изменением дозы в 50 г маннитола (330 мл) в ту или другую сторону. В большинстве случаев, адекватный ответ достигается при дозе от 50 до 100 г маннитола/сут (от 330 до 660 мл). Скорость введения обычно регулируется для поддержания потока мочи, по крайней мере, 30-50 мл в час.

Только в экстренных случаях, максимальная скорость введения препарата может быть очень высокой и достигать 200 мг/кг в течение 5 минут. Через 5 минут скорость инфузии следует настроить таким образом, чтобы поддерживать поток мочи в пределах 30-50 мл в час, при максимальной суточной дозе препарата 200 г.

Олигурия или нарушение функции почек

У пациентов с выраженной олигурией или предполагаемой почечной недостаточностью следует сначала ввести пробную дозу приблизительно 200 мг маннитола/кг массы тела (1,3 мл/кг) в течение 3-5 минут.

Например, для взрослого пациента с массой тела 70 кг доза составит приблизительно 100 мл 15%-ного раствора. Реакция на тест-дозу считается адекватной, если выводится из организма 30-50 мл/час мочи в течение 2-3 часов. Если адекватный результат не будет достигнут, возможно, введение повторной пробной дозы. При отсутствии клинического ответа при введении второй тестовой дозы следует прекратить применение маннитола, а состояние пациента следует переоценить на факт установленной почечной недостаточности.

Снижение внутричерепного давления, церебрального объема и внутриглазного давления

Рекомендуемая доза составляет от 1,5 до 2 г/кг массы тела (от 10 до 13 мл/кг массы тела), в течение 30-60 минут. При использовании перед операцией, дозу следует вводить 1-1,5 часа до оперативного вмешательства, чтобы получить максимальный эффект.

Стимулирование ренальной экскреции вредных веществ при интоксикации

При форсированном диурезе дозу маннитола следует корректировать для поддержания скорости выделения мочи не менее 100 мл/час.

Положительный баланс жидкости в 1-2 л свидетельствует о достижении цели данной процедуры. Начальная нагрузочная доза препарата может составить, примерно, 25 г (165 мл).

Дети

При почечной недостаточности пробная доза должна составлять 200 мг маннитола/кг массы тела (1,3 мл/кг массы тела) в течение 3-5 минут. Детская доза для лечения составляет от 0,5 до 1,5 г/кг массы тела (3-10 мл/кг массы тела). В случае необходимости данная доза может повторно вводиться один или два раза с интервалом от 4 до 8 часов. При повышении внутричерепного и внутриглазного давления доза может вводиться на протяжении 30-60 минут, также как и у взрослых.

Пожилые пациенты

Дозировка зависит от веса, клинического и биологического состояния пациента и сопутствующей терапии. Общая доза такая же, как для взрослых, от 50 до 200 г маннитола в течение 24 часов (от 330 до 1320 мл в сутки), с изменением дозы по 50 г маннитола (330 мл) в ту или другую сторону. Поскольку может присутствовать начинающаяся почечная недостаточность, следует соблюдать осторожность при рассмотрении состояния пациента до выбора дозы.

Способ применения

Раствор для внутривенного введения должен вводиться через стерильную и апиrogenную систему. Осмолярность раствора следует контролировать. Гиперосмолярный раствор маннитола может привести к повреждению вен. Данный гипертонический раствор следует вводить через большую периферическую или, что более предпочтительно, центральную вену. Быстрая инфузия препарата в периферические вены может быть очень вредной.

Следует использовать систему введения препарата в организм, являющейся асептической и включающей фильтр в линии подачи, так как маннитол способен кристаллизироваться. Система должна быть предварительно заполнена раствором для предотвращения попадания воздуха.

Использовать только прозрачный раствор без видимых включений, изменения цвета и видимых повреждений упаковки. Раствор Маннитола может кристаллизироваться при воздействии низких температур. Также растворы препарата более высоких концентраций имеют тенденцию к кристаллизации. Рекомендуется проверять наличие кристаллов перед введением. При образовании кристаллов следует нагреть раствор до 37° С с последующим осторожным перемешиванием. Растворы не следует нагревать в воде или в микроволновой печи из-за потенциального загрязнения продукта или повреждения. Для нагрева рекомендуется использовать только сухое тепло (например, сухожаровой шкаф). Перед использованием следует дать раствору остыть до комнатной температуры или температуры тела и убедиться в отсутствии кристаллов.

Побочные действия

Побочные действия, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$);

часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить частоту появления реакций по имеющимся данным).

Частота неизвестна

- аллергическая реакция, анафилактическая реакция, включая анафилактический шок
- нарушение баланса жидкости и электролитов, включая обезвоживание (сухость кожи, мышечная слабость, сухость во рту, жажда, судороги, галлюцинации, снижение артериального давления), отеки, гипо- или гипернатриемию, гипо- или гиперкалиемию
- метаболический ацидоз
- головная боль, головокружение, повышение внутричерепного давления
- нейротоксичность (судороги, кома, спутанность сознания, сонливость)
- ухудшение зрения
- аритмия, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия
- гипертензия
- отек легких, ринит
- тошнота, рвота
- крапивница, некроз кожи
- нарушение функции почек (полиурия, олигоурия, анурия, гематурия, азотемия, задержка мочи, осмотический нефроз, острая почечная недостаточность)
- озноб, лихорадка
- боль в груди
- астения, недомогание
- реакции в месте введения препарата (боль, сыпь, зуд, эритема, инфузионный тромбофлебит)

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата
- предсуществующая гиперосмолярность плазмы
- тяжелая почечная недостаточность с нарушением процесса фильтрации, с анурией более 12 часов
- геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние (кроме кровотечений при выполнении трепанации черепа)
- нарушение гематоэнцефалического барьера
- отек легких на фоне острой левожелудочковой недостаточности
- декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность
- тяжелая степень дегидратации
- гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия
- посттравматическое повышение внутричерепного давления с опасностью кровоизлияния
- прогрессирующее почечное повреждение или дисфункция после начала терапии маннитолом, включая увеличение олигурии и азотемии

Лекарственные взаимодействия

Эффект потенцирования

Совместное использование других диуретических средств способно усиливать действие маннитола и соответственно следует корректировать его дозу.

Эффект ингибирования

Маннитол способствует выделению мочи, что в основном влияет на препараты, которые в значительной степени реабсорбируются почками - тем самым увеличивая их клиренс и уменьшая их воздействие.

Маннитол увеличивает экскрецию лития с мочой и, следовательно, одновременный прием маннитола может ухудшить реакцию на литий.

Нефротоксичность препаратов из-за дисбаланса жидкости, обусловленного применением маннитола

Хотя взаимодействие в организме человека вряд ли возможно, у пациентов, получающих сопутствующую терапию циклоспоринами и аминогликозидами, следует внимательно следить за признаками нефротоксичности.

Нейротоксические препараты

Одновременное применение нейротоксических препаратов (например, аминогликозиды) и маннитола может потенцировать нейротоксичность.

Агенты, обусловленные электролитным дисбалансом

Развитие электролитного дисбаланса (например, гиперкалиемия, гипокалиемия) связанные с применением маннитола, могут изменить эффекты препаратов, являющихся чувствительными к подобным дисбалансам (например, дигоксин, средства, вызывающие пролонгацию интервала QT, миорелаксанты).

Другие потенциальные взаимодействия с тубокурарином и деполяризующими нейромышечными блокирующими препаратами (усиление их эффектов при применении маннитола), с пероральными антикоагулянтами (маннитол может уменьшить их влияние за счет увеличения концентрации факторов свертывания крови, что является вторичным по отношению к обезвоживанию) и дигоксина (если гипокалиемия развилась вследствие лечения маннитолом, есть риск токсичности дигоксина).

Особые указания

Гиперчувствительность

Анафилактические / анафилактоидные реакции, угрожающие жизни, включая анафилаксию и другие реакции гиперчувствительности / инфузионные реакции были зарегистрированы при применении маннитола.

При развитии каких-либо признаков или симптомов подозреваемой реакции гиперчувствительности введение препарата должно быть немедленно остановлено. Соответствующие терапевтические манипуляции должны производиться согласно клиническим рекомендациям.

Маннитол встречается в природе (например, в некоторых фруктах и овощах) и широко используется в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах и косметических средствах. Таким образом, пациенты могут быть сенсibilизированы без применения препарата маннитол.

Токсичность для ЦНС

Нейротоксичность проявляющаяся, например, спутанностью сознания, летаргией, комой, была зарегистрирована у пациентов, получавших маннитол, в частности, при наличии нарушения функции почек. Сообщения о летальных исходах не имеются. Нейротоксичность может возникнуть в результате:

- высокой концентрации маннитола в сыворотке крови
- гиперосмолярности раствора, что приводит к внутриклеточной дегидратации в центральной нервной системе (ЦНС)
- гипонатриемии или других нарушениях электролитного и кислотно-щелочного баланса, что является вторичным по отношению к введению маннитола.

При высоких концентрациях, маннитол может проникать в гематоэнцефалический барьер и нарушать кислотно-щелочное равновесие в спинномозговой жидкости, особенно при наличии ацидоза.

У пациентов с нарушением гематоэнцефалического барьера, риск увеличения отека мозга (общего или очагового), связанного с повторным или продолжающимся использованием маннитола должен оцениваться индивидуально в сопоставлении с ожидаемыми преимуществами.

Увеличение внутричерепного давления может произойти через несколько часов после применения маннитола. Пациенты с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера подвергаются повышенному риску.

Риск почечных осложнений

Обратимая острая олигоанурическая почечная недостаточность наблюдалась у пациентов с проведенным предварительным лечением и восстановлением почечной функции, получавшим большие внутривенные дозы маннитола.

Несмотря на то, что осмотический нефроз, обусловленный применением маннитола, в принципе, обратим, как известно, потенциально может перейти в хроническую или даже терминальную стадию почечной недостаточности.

При применении маннитола пациенты с ранее перенесенными заболеваниями почек или получающие потенциально нефротоксичные препараты, подвергаются повышенному риску развития почечной недостаточности. Необходимо тщательно вести контроль за осмотическим давлением плазмы крови и функцией почек и принять меры при развитии признаков ухудшения функции почек или гематурии.

Маннитол следует назначать с осторожностью пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек. Пробное введение препарата необходимо

применять и продолжать терапию маннитолом только при наличии адекватного потока мочи.

Если во время инфузии маннитола отмечается снижение мочеиспускания или наблюдается гематурия, клиническое состояние пациента должно быть тщательно исследовано на предмет развития почечной недостаточности, и при необходимости следует приостановить инфузию маннитола.

Риск развития гиперволемии

Состояние сердечно-сосудистой системы пациента должно быть тщательно исследовано перед непосредственным введением Маннитола, 15% раствора для инфузий.

Высокие дозы и / или высокие темпы вливания, приводят к накоплению маннитола в организме (из-за недостаточной почечной экскреции маннитола), а это может привести к развитию гиперволемии, выходу внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, может привести или к обострению существующей застойной сердечной недостаточности. Кумуляция маннитола в организме может наблюдаться вследствие снижения выделения мочи во время лечения, что может ухудшить скрытую или латентно текущую застойную сердечную недостаточность. При нарастании признаков сердечно-сосудистой или легочной недостаточности необходимо прекратить лечение препаратом.

Риск развития водно-электролитного дисбаланса, гиперосмолярности

Маннитол-индуцированный осмотический диурез может вызвать или усугубить обезвоживание / гиповолемию и сгущение крови. Применение маннитола может также привести к развитию гиперосмолярности. При повышении осмолярности сыворотки крови в ходе лечения препаратом эффекты маннитола на диурез, а также на снижение внутричерепного и внутриглазного давления могут быть нарушены. Кроме того, в зависимости от дозы и продолжительности приема, электролитный и кислотно-щелочной дисбаланс может быть результатом трансцеллюлярного проникновения воды и электролитов, осмотического диуреза и / или других механизмов. Такие нарушения могут являться серьезными и нести потенциальную смертельную угрозу для жизни пациента.

Нарушения, которые могут возникнуть при лечении маннитолом, включают такие явления как:

- гипернатриемия, обезвоживание и сгущение крови (в результате чрезмерной потери воды)
- гипонатриемия представляет собой выход внутриклеточной жидкости в межклеточное пространство, вызывающее снижение концентрации натрия в сыворотке крови и при наличии существующей гипонатриемии происходит усугубление состояния. Далее происходит потеря натрия и калия с увеличением выделения мочи.

Гипонатриемия может привести к головной боли, тошноте, судорогам, вялости, коме, отеку мозга и смерти. Острая симптоматическая

гипонатриемическая энцефалопатия считается состоянием, требующим неотложной медицинской помощи.

Риск развития гипонатриемии повышается у следующих групп:

- у детей
- у пациентов пожилого возраста
- у женщин
- у лиц, перенесших оперативное вмешательство
- у лиц, страдающих психогенной полидипсией.

Риск развития энцефалопатии как осложнение гипонатриемии увеличивается у следующих групп:

- у пациентов детского возраста (младше 16 лет)
- у женщин (особенно у женщин в период пременопаузы)
- у пациентов с гипоксемией
- у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы.
- Гипокалиемия
- Гиперкалиемия
- Другие электролитные нарушения
- Метаболический ацидоз
- Метаболический алкалоз

При поддержании диуреза введение маннитола может маскировать и стимулировать обезвоживание или гиповолемию.

Инфузионные реакции

Имеются сообщения о возникновении местных реакций при введении препарата. Они включают в себя как признаки и симптомы местного раздражения и воспаления, так и генерализованные реакции, обусловленные экстравазальным кровоизлиянием.

Добавление в лечение других лекарственных препаратов или при использовании неправильной техники введения, может вызвать лихорадочные реакции из-за возможного попадания пирогенов. В случае такой реакции, введение препарата необходимо немедленно прекратить.

Нарушения объема и баланса электролитов

У пациентов с шоком и нарушением функции почек маннитол не следует вводить до восполнения объема (жидкость, кровь) и нормализации электролитного состояния.

Мониторинг

При применении маннитола необходимо тщательно контролировать кислотно-щелочной баланс, функции почек и осмолярность сыворотки крови.

Необходим тщательный контроль за состоянием пациентов, получающих маннитол, на предмет нарушений почечной, сердечной или легочной функций, в случае неблагоприятных явлений лечение должно быть прекращено. Следует тщательно контролировать диурез, баланс жидкости, центральное венозное давление и электролитный баланс (в частности, уровни сывороточного натрия и калия).

Несовместимость с кровью

Маннитол не следует назначать одновременно при переливании крови, так как это может привести к агглютинации и повреждению клеток крови.

Кристаллизация

При воздействии низких температур, раствор маннитола может кристаллизоваться. Рекомендуется проверять наличие кристаллов перед введением. При образовании кристаллов следует нагреть раствор до 37° С, и затем осторожно перемешать.

Лабораторные исследования

Маннитол может искажать результаты при определении в крови концентрации неорганического фосфора.

При применении маннитола возможны ложные положительные результаты в тестах на концентрацию этиленгликоля в крови за счет окисления маннитола до альдегида.

Дети

Безопасность и эффективность у детей не изучены в клинических условиях.

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам рекомендуется назначать препарат с осторожностью с учетом сопутствующих заболеваний и принимаемых лекарственных средств.

Беременность и период лактации

Данных о применении препарата при беременности и в период лактации нет. Применение при беременности и в период лактации возможно в случаях, когда предполагаемая польза превышает возможный риск.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Данные отсутствуют

Передозировка

Симптомы: острая почечная недостаточность, электролитный дисбаланс, признаки обезвоживания (тошнота, рвота, галлюцинации), мышечная слабость, судороги, потеря сознания, кома.

Лечение: введение препарата прекратить. Проведение симптоматической и поддерживающей терапии, с контролем баланса жидкости и электролитов.

Форма выпуска и упаковка

По 200, 400 мл препарата во флаконы из полипропилена с градуировкой 200, 250 (для объема 200 мл), 400, 500 (для объема 400 мл), с петлей-держателем, укупоренные полипропиленовыми крышками с резиновой подкладкой и снабженные колпачком с отрывным кольцом для вскрытия, наваренным на флакон.

По 30 или 40 флаконов вместе с инструкциями по медицинскому применению на казахском и русском языках в количестве, соответствующем числу флаконов, помещают в коробку групповую.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в сухом защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек

Держатель регистрационного удостоверения

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru