

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mannitol Braun 150 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1000 ml infuusionestettä sisältää 150 g mannitolia.

Ominaisuudet:

Teoreettinen osmolarisuus	825 mOsm/l
Titraushappamuus (pH < 7,4)	< 0,2 mmol/l
pH	4,5 – 7,0

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Valmisteen kuvaus: kirkas, väritön, steriili liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin munuaisvaurion ehkäiseminen, virtsanerityksen aiheuttaminen munuaisten kautta erittyvien toksisten aineiden eliminaation edistämiseksi myrkytystiloissa, kallonsisäisen paineen alentaminen, äkillisen silmänpainetaudin tukihoido.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus ja antotiheys määritetään käyttöaiheen ja potilaan painon, kliinisen ja biologisen tilan mukaan sekä huomioiden muu samanaikainen lääkitys. Annosteltaessa tulee käyttää matalinta vasteen antavaa annostusta.

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Tavallinen annos on 25 - 100 g mannitolia päivässä. Tämä vastaa n. 165 - 700 ml Mannitol Braun 150 mg/ml infuusionestettä. Suuria annoksia voidaan annostella, jos hoitava lääkäri katsoo ne tarpeelliseksi. Päivittäisannos ei saisi kuitenkaan ylittää 200 g mannitolia, joka vastaa 1333,3 ml Mannitol Braun 150 mg/ml infuusionestettä.

Akuutin munuaisvaurion ehkäisy:

Koeinfuusion tulee antaa toivottu vaste. Tavallinen annos on 1 - 1,5 g mannitolia/painokilo (= 70 - 100 g mannitolia/70 kg) infusoituna 1,5 - 4 tunnin aikana. Tämä vastaa n. 6,7 - 10 ml Mannitol Braun 150

mg/ml infuusionestettä/painokilo (= 470 - 700 ml/70 kg). Yleensä annos tulee säätää siten, että virtsaneritys on vähintään 30-50 ml tunnissa.

Koeinfuusio:

Potilaille, joilla on oliguria tai joilla epäillään olevan munuaisten vajaatoiminta, tulisi infusoida 3-5 minuutin aikana 0,2 g mannitolia/painokilo (mikä vastaa 1,3 ml Mannitol Braun 150 mg/ml infuusionestettä/painokilo). Mikäli virtsaneritys ei lisäänty seuraavan 2-3 tunnin aikana 30-50 ml:aan tunnissa, annostellaan toinen koeinfuusio. Jos siltäkään ei saavuteta toivottua tulosta, valmistetta ei tule käyttää.

Pakotettu virtsaneritys munuaisten kautta erittyvien toksisten aineiden eliminaation edistämiseksi myrkytystiloissa :

Alkuannoksena annetaan 25 g mannitolia, mikä vastaa n. 165 ml Mannitol Braun 150 mg/ml infuusionestettä. Sen jälkeen infuusioliuosta annostellaan siten, että saavutetaan vähintään 100 - 150 ml virtsaneritys/tunti, suositeltava virtsaneritys on n. 500 ml/tunti. Nestetasapainosta on huolehdittava hoidon aikana.

Kallonsisäisen paineen alentaminen:

Tavallinen annos on 1,5 - 2 g mannitolia/painokilo (= 100 - 140 g/70 kg), joka vastaa n. 10 - 14 ml Mannitol Braun 150 mg/ml infuusionestettä/painokilo (= 700 - 980 ml/70 kg) infusoituna 30 - 60 minuutin aikana.

Kun kallonsisäinen paine on saatava nopeasti alenemaan, annostellaan 1 - 1,5 g mannitolia/painokilo (= 70 - 100 g/70 kg), mikä vastaa n. 6,7 - 10 ml Mannitol Braun 150 mg/ml infuusionestettä/painokilo (= 470 - 700 ml/70 kg) infusoituna 10 minuutin aikana.

Kun valmistetta käytetään preoperatiivisesti Mannitol Braun 150 mg/ml infuusioneste tulisi annostella 1 - 1,5 tuntia ennen leikkausta jotta saavutetaan maksimivaikutus.

Tavallinen infusointiväli on 4-6 tuntia. Poikkeustapauksissa väli voidaan lyhentää 2 tuntiin. Seerumin osmolalisuuteen on kiinnitettävä huomiota; se ei saa nousta yli 320 mOsm/l. Korkeammilla seerumin osmolalisuusarvoilla ei saavuteta tehokkaampaa kallonsisäisen paineen laskua, mutta haittavaikutusten esiintyvyys kasvaa huomattavasti.

Äkillisen silmänpainetaudin tukihoido:

Tavallinen annos on 1,5 g mannitolia/painokilo (=100 g/70 kg), mikä vastaa n. 10 ml Mannitol Braun 150 mg/ml infuusionestettä/painokilo (=n. 700 ml/70 kg) infusoituna 30 - 60 minuutin aikana.

Antotapa

Laskimonsisäiseen käyttöön.

Mannitol Braun 150 mg/ml infuusioneste annostellaan lyhytaikaisena laskimonsisäisenä infuusiona. Laskimon ulkopuolinen infusointi voi aiheuttaa kudosaärsytystä. 15 % ja 20 % liuokset voivat aiheuttaa jopa kudosaivuriota ja/tai lihasaitio-oireyhtymän, mitkä johtuvat infuusioliuoksen korkeasta osmolalisuudesta.

4.3 Vasta-aiheet

Valmistetta ei tule käyttää seuraavissa tapauksissa:

Koeinfuusion jälkeinen oliguria tai anuria, sydämen vajaatoiminta, keuhkopöhö, kuivuminen, seerumin hyperosmolalisuus (>320 mOsm/kg), kallonsisäinen verenvuoto tai tukos virtsateissä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypervolemia tapauksissa valmistetta on annosteltava erityisen varovasti.

Valmistetta on annosteltava varovaisesti, jos potilaalla on tasapainossa oleva sydämen vajaatoiminta, sillä äkillinen solunulkoisen tilavuuden kasvu voi aiheuttaa sydämen toimintahäiriön.

Liian voimakas osmoterapia voi aiheuttaa neste- ja elektrolyyttikatoa, mikä aiheuttaa häiriöitä sydän- ja verenkiertosysteemissä.

Kliinisen tilan seuranta edellyttää neste-, elektrolyytti- ja happo-emäs tasapainon seuraamista. Myös seerumin osmolalisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava.

Oliguria- ja anuria- tapauksissa valmistetta voidaan antaa vain, jos koeinfuusio on antanut positiivisen vasteen (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille valmistetta on annettava varoen.

Seerumin osmolarisuuden muutosta ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin potilailla, joilla on vaikea munuaissairaus tai jotka saavat munuaistoksia lääkkeitä.

Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ennen osmoottisen virtsanerityksen aloittamista. Tarvittavat elektrolyyttiliuokset on infusoitava erillään Mannitol Braun 150 mg/ml infuusionesteestä (esim. useampihaaraisen katetrin kautta).

Osmoottisten valmisteiden teho heikkenee hoidon jatkuessa, koska osmoottinen paine-ero heikkenee esim. veren ja silmän tai aivojen välillä.

Virtsan määrän seuraamiseksi suositellaan suljettua virtsanerityssysteemiä.

Mannitoli häiritsee epäorgaanisen fosfaatin määrittämistä verestä. Mannitol Braun 150 mg/ml infuusionestettä ei saa infusoida samalla infuusiolaitteella yhtä aikaa, ennen tai jälkeen verensiirron, pseudo-agglutinaatiovaaran vuoksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mannitoli lisää litiumin renaalista erittymistä. Tästä syystä litiumlääkitystä saavien potilaiden seerumin litiumpitoisuutta on seurattava.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Mannitoli läpäisee istukan. Haitallisia vaikutuksia sikiöön ei toistaiseksi tunneta.

Mannitolin erittymisestä äidinmaitoon ei ole toistaiseksi tietoa.

Raskaana olevia tai imettäviä äitejä tulee hoitaa valmisteella ainoastaan, mikäli saavutettu hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Erittäin yleinen:	>1/10
Yleinen:	>1/100 ja <1/10
Melko harvinainen:	>1/1000 ja <1/100
Harvinainen:	>1/10 000 ja < 1/1000
Erittäin harvinainen:	<1/10 000 mukaan lukien yksittäiset raportit

Immuunijärjestelmän häiriöt

Erittäin harvinainen: Anafylaktiset raktiot (esim. nenän tukkoisuus, ihottuma, turvotus, hengitysvaikeudet, alhainen verenpaine), anafylaktinen shokki.

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Harvinainen: Hyponatremia, hyperkalemia, hyperhydraatio.

Erittäin harvinainen: Hypernatremia, hypokalemia, kuivuminen.

Mannitolihoidon alussa ja erityisesti yliannostustapauksissa lisääntynyt nesteensaanti ja seerumin elektrolyyttipitoisuuden laimentuminen saattavat johtaa hyponatremiaan ja edelleen hyperkalemiaan.

Pitkään jatkuneesta mannitolin annosta johtuva runsasvirtsaus saattaa johtaa lisääntyneeseen veden menetykseen, mikä johtaa hypernatremiaan ja lopulta hypokalemiaan.

Hermoston häiriöt

Harvinainen: Päänsärky
Tällaisissa tapauksissa infuusionopeutta on alennettava.

Sydänhäiriöt

Harvinainen: Äkillinen sydän- ja verenkiertosysteemin tilavuuden kuormitus (varsinkin liian nopean infuusion tai mannitolin yliannostuksen jälkeen ja varsinkin, jos virtsaneritys on heikentynyt)

Verisuonistohäiriöt

Harvinainen: Laskimoiden ärtyminen, laskimotulehdus (pieniin laskimoihin infuusion jälkeen).

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Harvinainen: Pahoinvointi, oksentelu, ylävatsakivut.
Tällaisissa tapauksissa infuusionopeutta on alennettava.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Liian voimakas osmoterapia voi aiheuttaa laajaa neste- ja elektrolyyttikatoa, joka aiheuttaa verenkiertohäiriöitä.

Mannitolin osmoottisen vaikutuksen vuoksi yliannostus saattaa aiheuttaa nesteen kertymistä, elektrolyyttitasapainon häiriöitä (aluksi hyponatremia ja sen jälkeen hypernatremia) sekä keskushermostohäiriöitä. Yliannostuksen oireita ovat sekavuus, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu, kouristukset, alhainen verenpaine, sydämen tiheälyöntisyys, turvotus, keuhkopöhö ja runsasvirtsaus, jota seuraa mahdollinen oligo- tai anuria.

Yliannostus saattaa myös aiheuttaa akuutin munuaisten toimintahäiriön, erityisesti diureettien samanaikaisen annon tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Hoito:

Infuusion välitön lopettaminen, elektrolyytti- ja nestetasapainon korjaaminen ja hemodialyysi munuaisten toiminnan elvyttämiseksi (seerumin osmolarisuuden alentamiseksi) ja mannitolin poistamiseksi, erityisesti oligo- ja anuriatapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Osmoottiset diureetit, ATC-koodi: B05BC01.

Laskimonsisäisen infuusion jälkeen mannitoli jakaantuu ainoastaan solunulkoiseen tilaan eli plasmaan ja interstitiaalitilaan. Mannitolin osmoottinen vaikutus aiheuttaa nesteen siirtymisen intrasellulaaritalasta solunulkoiseen tilaan.

Vaikutus munuaisiin

Mannitoli siirtyy munuaistubuluksiin glomerulusfiltraation kautta, ja vain pieni osa imeytyy takaisin tubuluksista. Tubuluksissa se saavuttaa osmodiureettisen vaikutuksensa osmoottisen paineen lisääntyessä, mikä aiheuttaa nesteen absorption estymisen glomerulussuodoksesta. Mannitoli-infuusiot johtavat munuaisperfuusion lisääntymiseen ja tämän seurauksena glomerulusfiltraation nopeutumiseen. Koska mannitoli edistää virtsan muodostusta ja eritystä, se voi estää munuaisten toiminnanhäiriöitä ja vastaavasti orgaanista munuaisvauriota.

Mannitoli lisää natriumin erittymistä, josta seuraa lisääntynyt veden erityks, myös kaliumin, kloridin, kalsiumin, fosfaatin, litiumin, magnesiumin, urean ja virtsahapon erityks lisääntyy.

Vaikutus aivoihin

Mannitoli ei läpäise veri-aivo-estettä. Niin kauan kuin veri-aivo-esteen toiminta on tasapainossa, veren ja aivojen välillä on osmoottinen paine-ero ja neste poistuu aivokudoksesta. Näin olemassa oleva aivoödeema vähenee ja kallonsisäinen paine alenee. Kallonsisäinen paine alkaa laskea noin 15 minuuttia infuusion jälkeen. Vaikutus kestää noin 3-8 tuntia.

Jos veri-aivo-este kuitenkin vaurioituu, kulkeutuu mannitoli hitaasti aivokudokseen ja osmoottinen paine-ero muuttuu. Tämä aiheuttaa nesteen virtauksen aivokudokseen ja kallonsisäisen paineen nousun.

Vaikutus silmiin:

Mannitoli edistää silmän kammionesteen poistumista ja alentaa silmän sisäistä painetta. Silmänpaineen aleneminen alkaa noin 30-60 minuuttia infuusion jälkeen, ja vaikutus kestää keskimäärin 4-6 tuntia.

5.2 Farmakokinetiikka

Mannitoli ei metaboloidu juuri lainkaan. Maksa käyttää siitä pienen osan glykokeenin synteesiin. Munuaisissa mannitoli käy läpi glomerulusfiltraation ja vain 10% imeytyy takaisin tubulaariseen kiertoon. Eliminaation puoliintumisaika on noin 100 minuuttia. Munuaisten vajaatoiminnassa se on pitempi, jopa 36 tuntia. Hemodialyysin yhteydessä puoliintumisaika on 6 tuntia ja peritoneaalidialyysin yhteydessä jopa 21 tuntia.

Toistuva annostelu johtaa mannitoli-infuusion tehon ja vaikutuksen keston heikkenemiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, on havaittu mannitolin aiheuttamia myrkytysoireita mikäli annos on ollut 400 - 1200 g annettuna 2 vuorokauden aikana.

Vakavia myrkytysoireita on havaittu munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla kun annos on ollut 100 - 400 g annettuna 1-3 vuorokauden aikana.

Suuret mannitoliannokset saattavat aiheuttaa akuutin munuaisten toimintahäiriön. On viitteitä siitä, että samanaikainen diureettien käyttö tai jo olemassa oleva munuaisten toiminnan heikentyminen voivat lisätä akuutin munuaisvaurion todennäköisyyttä. Munuaisten toiminnan häiriö voidaan korjata hemodialyysillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Osmoterapiaan käytettäviä liuoksia ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa niiden pitoisuuden ja erityisen käyttötarkoituksen vuoksi.

Valmistetta ei saa infusoida samalla infuusiolaitteella yhtä aikaa, ennen tai jälkeen verensiirron, pseudo-agglutinaatiovaaran vuoksi.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Lasipullo: Säilytä alle 25 °C.

Polyetyleenimuovipullo: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lasipullo, jossa kumikorkki, 10 x 100 ml ja 10 x 500 ml.

Polyetyleenimuovipullo (Ecoflac plus) 10 x 100 ml, 20 x 100 ml, 10 x 250 ml, 10 x 500 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Valmistetta ei saa käyttää pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Käytä vain kirkasta liuosta. Varmista ennen avaamista, että pakkaus on vahingoittumaton. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Käyntiosoite:

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun Strasse 1
34212 Melsungen
Saksa

Postiosoite:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13336

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.9.1998/5.2.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.7.2014