

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения РК
от «22» июля 2019 г.
№N022581

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

МАННИТОЛ

Торговое название

Маннитол

Международное непатентованное название

Маннитол

Лекарственная форма

Раствор для инфузий 15 % 200 мл и 400 мл

Состав

1 мл препарата содержит:

активного вещества - маннитола 150.0 мг,

вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор

Фармакотерапевтическая группа

Плазмозамещающие и перфузионные растворы. Растворы для внутривенного введения. Осмодиуретики. Маннитол.

Код АТХВ05ВС01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Маннитол представляет собой шестивалентный спирт, который плохо всасывается при приеме внутрь из-за высокой полярности своей молекулы, что обуславливает единственно возможный 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 внутривенного введения применяется как диуретическое средство в следующих случаях:

- форсированный диурез при профилактике и/или лечении острой почечной недостаточности в олигурической стадии до постановки окончательного диагноза необратимой почечной недостаточности;
- снижение внутричерепного давления и отека головного мозга при неповрежденном гематоэнцефалическом барьере;
- снижение повышенного внутриглазного давления, которое не удается снизить другими средствами;

- форсированное выведение через почки токсических веществ при отравлении.

Способ применения и дозы

Дозировка:

Маннитол вводят внутривенно медленно струйно или капельно. Лечебная доза раствора маннитола 15 % составляет 1,0-1,5 г/кг. Суточная доза маннитола не должна превышать 140-180 г.

Взрослым вводят 50-100 г маннитола/сут (от 330 до 660 мл) со скоростью, обеспечивающей уровень диуреза не меньше 30-50 мл/ч.

При отравлениях у взрослых вводят 50-200 г со скоростью инфузии в течение 5 минут. Через 5 минут скорость инфузии вновь корректируют таким образом, что поддерживать поток мочи по крайней мере, 30-50 мл в час, при максимальной дозе 200 г / 24 ч.

Использование у пациентов с олигурией или почечной недостаточностью:

Пациентам с выраженной олигурией или подозрением на нарушение функции почек следует предварительно ввести внутривенно капельно пробную дозу маннитола (200 мг/кг массы тела или 1.3 мл/кг) в течение 3-5 минут. Например, взрослому человеку весом 70 кг вводится приблизительно 100 мл 15% раствора маннитола. Ответ на пробную дозу считается адекватным, если в течение 2-3 часов моча выводится со скоростью не ниже 30-50 мл/час. Если такого адекватного ответа не удастся добиться, пациенту можно ввести дополнительную пробную дозу. Если и при повторном введении маннитола нужный ответ не получен, лечение препаратом прекращают и проводят повторное обследование пациента на предмет наличия у него почечной недостаточности.

Снижение внутричерепного давления, отека головного мозга и внутриглазного давления:

Стандартная доза составляет 1.5-2 г/кг массы тела (10-13 мл/кг) внутривенно капельно в течение 30-60 минут. Если инфузию вводят перед операцией, то для получения максимального эффекта дозу следует ввести за 1-1.5 часа до начала хирургического вмешательства.

Форсированное выведение через почки токсических веществ при отравлениях:

При форсированном диурезе доза маннитола корректируется таким образом, чтобы скорость выведения мочи поддерживалась на уровне не ниже 100 мл/час. Цель терапии – достижение положительного водного баланса в 1-2 литра. Пациентам можно вводить начальную нагрузочную дозу приблизительно в 25 мг (165 мл).

Применение в педиатрии:

При почечной недостаточности пробная доза в 200 мг маннитола/кг (1.3 мл/кг) вводится внутривенно капельно в течение 3-5 минут. Терапевтический диапазон дозировок составляет 0.5-1.5 г/кг массы тела (3-10 мл/кг). При необходимости, пробную дозу можно вводить однократно или дважды с интервалом 4-8 часов.

При лечении повышенного внутричерепного или внутриглазного давления дозу можно вводить в течение 30-60 минут также, как и у взрослых пациентов.

Применение у пожилых людей:

Как и у взрослых пациентов, дозировка зависит от массы тела пациента, клинического и биологического состояния, совместно принимаемых препаратов. Стандартный диапазон доз такой же, как и у взрослых, т.е. 50-200 г маннитола в течение суток (330-1320 мл/сут), при этом разовая доза не может превышать 50 г маннитола (330 мл). Учитывая возможность наличия у пациентов почечной недостаточности при подборе дозы следует соблюдать осторожность.

Длительное применение Маннитола не рекомендуется.

Способы применения

Раствор вводится внутривенно через стерильную и апиrogenную инфузионную систему.

Следует обращать внимание на осмолярность раствора. Чрезмерно высокая осмолярность может приводить к повреждению вен.

Этот гипертонический раствор следует вводить через крупную периферическую или, желательнее, центральную вену. Быстрая скорость вливания через периферические вены может нанести вред здоровью пациента.

Так как существует риск образования кристаллов маннитола, используйте инфузионные системы со встроенным конечным фильтром и применяйте асептические методы работы. Во избежание попадания воздуха в систему, ее следует предварительно промывать инфузионным раствором.

Извлекайте инфузионный набор из пленочной упаковки непосредственно перед использованием. Внутренний пакет поддерживает стерильность продукта.

Используйте раствор только в том случае, если он прозрачен, не имеет видимых посторонних частиц, не наблюдается изменения окраски, и герметичность контейнера не нарушена. Перед применением убедитесь в герметичности контейнера. Не используйте контейнеры, имеющие повреждения. Вливание проводится непосредственно после подключения к контейнеру инфузионной системы.

Под воздействием низкой температуры растворы маннитола могут кристаллизоваться. Чем выше концентрация маннитола, тем больше риск кристаллизации раствора. Перед введением инфузии осмотрите раствор на предмет наличия в нем кристаллов. Если кристаллы обнаружены, повторно растворите их путем нагрева раствора до температуры не выше 37 °С и его легкого встряхивания. Для нагрева используйте только сухой жар, например, тепловой шкаф. Дайте раствору остыть до комнатной температуры или температуры тела перед тем, как вновь осмотреть его на предмет наличия кристаллов и ввести пациенту.

Побочные действия

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательная реакция (предпочтительный термин MedDRA)	Частота
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергическая реакция	Неизвестно
	Анафилактическая реакция, включая анафилактический шок *	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Жидкостный и электролитный дисбаланс**	
	Дегидратация	
	Отек	
	Метаболический ацидоз	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Неизвестно
	Головокружение	
	Повторное повышение внутричерепного давления	
	Токсичность со стороны ЦНС: <ul style="list-style-type: none"> • Конвульсии • Кома • Спутанность сознания • Летаргия 	
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткое зрение	Неизвестно
Нарушения со стороны сердца	Сердечная аритмия	Неизвестно
	Застойная сердечная недостаточность	
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия	Неизвестно
	Гипертензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Отек легких	Неизвестно
	Ринит	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Сухость во рту	Неизвестно
	Жажда	
	Тошнота	
	Рвота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Некроз кожи	Неизвестно
	Крапивница	

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Судороги	Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Избыточный диурез	Неизвестно
	Осмотический нефроз	
	Задержка мочи	
	Острая почечная недостаточность	
	Азотемия	
	Анурия	
	Олигурия	
	Полиурия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Озноб	Неизвестно
	Боль в груди (как при стенокардии)	
	Лихорадка	
	Астения	
	Плохое самочувствие	
	Инфузионные реакции: • инфузионный тромбофлебит • воспаление в месте введения инфузии • боль в месте введения инфузии • сыпь в месте введения инфузии • эритема в месте введения инфузии • зуд в месте введения инфузии	
	Компартмент-синдром (на фоне экстравазации и отека в месте введения инфузии)	

*может проявляться в виде нарушений со стороны кожи, ЖКТ, тяжелых сосудистых реакций (гипотензия) и реакций со стороны органов дыхания (одышка). К другим реакциям гиперчувствительности/инфузионным реакциям относятся гипертензия, повышение температуры тела, озноб, повышенное потоотделение, кашель, мышечно-скелетная ригидность и миалгия, крапивница/сыпь, зуд, генерализованная боль, ощущение дискомфорта, тошнота, рвота и головная боль.

** в том числе гиперволемиа, периферический отек, дегидратация, гипонатриемия, гипернатриемия, гиперкалиемия, гипокалиемия.

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата
- тяжелая почечная недостаточность с нарушением процесса фильтрации с анурией
- геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние (кроме кровотечений при выполнении трепанации черепа)
- отек легких на фоне острой левожелудочковой недостаточности
- декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность
- тяжелая степень дегидратации
- гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия
- посттравматическое повышение внутричерепного давления с опасностью кровоизлияния
- активное внутричерепное кровотечение (кроме кровотечений при выполнении трепанации черепа)
- нарушение гематоэнцефалического барьера

Лекарственные взаимодействия

Усиление эффектов

Совместное использование с другими диуретиками может усиливать эффекты маннитола и требовать снижения дозы препарата.

Ингибирование эффектов

Маннитол стимулирует выведение мочи, что в основном влияет на препараты, подвергающиеся значительной повторной абсорбции в почках, тем самым увеличивая их клиренс и снижая экспозицию.

Маннитол усиливает выведение лития с мочой, поэтому совместное применение маннитола и лития может снижать эффективность последнего.

Нефротоксичность препаратов по причине нарушения жидкостного баланса, обусловленного приемом маннитола

Несмотря на то, что вероятность такого взаимодействия у людей маловероятна, пациенты, получающие совместно циклоспорин и аминогликозид, должны внимательно наблюдаться на предмет появления признаков почечной токсичности.

Нейротоксические препараты

Совместное использование маннитола и нейротоксических средств (например, аминогликозида) может усиливать токсическое действие последних.

Препараты, на эффективность которых влияет электролитный дисбаланс

Развитие электролитного дисбаланса (например, гиперкалиемии, гипокалиемии) на фоне терапии маннитолом может влиять на эффективность препаратов, чувствительных к подобному дисбалансу (дигоксин, препараты, способные удлинять интервал QT, нервно-мышечные блокаторы).

Другие возможные взаимодействия включают в себя совместное использование с тубокуранином и деполяризующими миорелаксантами (маннитол усиливает их эффект), пероральными антикоагулянтами (маннитол может снижать их эффект)

благодаря повышению концентрации факторов свертывания на фоне дегидратации) и дигоксином, если терапия маннитолом ведет к развитию гипокалиемии, существует риск токсического действия дигоксина.

Особые указания

Гиперчувствительность

В связи с применением маннитола сообщалось о развитии анафилактических/анафилактоидных реакций, включая анафилаксию, а также о других реакциях гиперчувствительности, в том числе с летальным исходом.

В случае появления любых признаков или симптомов реакции гиперчувствительности вливание следует немедленно прекратить и провести терапевтическое вмешательство в зависимости от конкретных клинических показаний. Маннитол встречается в природе в естественном виде (например, в некоторых овощах и фруктах) и широко используется в качестве вспомогательного вещества в лекарственных и косметических средствах. Поэтому реакции сенсибилизации возможны и у пациентов, не получающих внутривенные вливания раствора маннитола.

Реакции со стороны ЦНС

У пациентов, получавших маннитол, особенно при сопутствующем нарушении функции почек, токсичность со стороны ЦНС проявлялась в виде спутанности сознания, летаргии и комы. Также сообщалось о летальных случаях.

Причиной токсических реакций со стороны ЦНС может быть:

- высокая концентрация маннитола в сыворотке крови
- гиперосмолярность сыворотки, приводящая к внутриклеточной дегидратации нервных клеток
- гипонатриемия или другие нарушения электролитного и щелочно-кислотного баланса после внутривенного вливания маннитола.

В высоких концентрациях маннитол может проникать через гематоэнцефалический барьер, тем самым нарушая функцию мозга по регулированию уровня рН спинномозговой жидкости, особенно при наличии ацидоза.

У пациентов с уже существующим нарушением гематоэнцефалического барьера необходимо в каждом конкретном случае оценить риск усиления отека головного мозга (очагового или генерализованного) относительно ожидаемой пользы от терапии маннитолом.

Через несколько часов после введения маннитола возможен повторный скачок внутричерепного давления. Этот риск особенно высок у пациентов с нарушенным гематоэнцефалическим барьером.

Риск осложнений со стороны почек

У пациентов, функция почек которых перед началом терапии была в норме, после получения больших внутривенных доз маннитола наблюдались случаи обратимой острой олигоанурической почечной недостаточности.

Несмотря на то, что осмотический нефроз, связанный с введением маннитола, обычно имеет обратимый характер, хорошо известно, что он способен прогрессировать до хронической или даже терминальной стадии почечной недостаточности.

Пациенты с уже существующими заболеваниями почек или больные, получающие потенциально нефротоксические препараты, имеют повышенный риск развития почечной недостаточности после введения маннитола. Необходимо тщательно контролировать осмолярность сыворотки и функцию почек и предпринимать необходимые меры в случае появления признаков ухудшения функции почек.

Маннитол следует назначать с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью. Таким пациентам необходимо вводить пробную дозу раствора и продолжать терапию маннитолом только в случае достижения у них адекватного уровня выведения мочи.

Если скорость выведения мочи снижается во время внутривенного вливания раствора маннитола, необходимо оценить клиническое состояние пациента на предмет возможного развития у него почечной недостаточности; при необходимости, инфузию нужно приостановить.

Риск гиперволемии

Перед введением 15% раствора Маннитола с быстрой скоростью необходимо тщательно оценить состояние сердечно-сосудистой системы пациента.

Высокие дозы и/или высокая скорость вливания, а также накопление маннитола в организме (по причине его недостаточного выведения через почки) может привести к гиперволемии - чрезмерному увеличению объема внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, может привести к возникновению или усугублению уже существующей застойной сердечной недостаточности.

Накопление маннитола в организме может происходить в случае снижения скорости выведения мочи во время вливания, что может усугубить существующую или латентную застойную сердечную недостаточность.

При ухудшении сердечной или легочной функции у пациента лечение следует полностью прекратить.

Риск нарушения водно-электролитного баланса, гиперосмолярность

Осмотический диурез, вызванный приемом маннитола, может приводить к развитию или усугублению дегидратации/гиповолемии и сгущению крови. Введение маннитола также может вызывать гиперосмолярность.

Если во время терапии у пациента повышается осмолярность сыворотки, это может указывать на недостаточную эффективность маннитола по форсированию диуреза, снижению внутричерепного и внутриглазного давления.

Помимо этого, в зависимости от дозировки и продолжительности вливания, изменение уровней трансцеллюлярных жидкостей (воды и электролитов), осмотический диурез и/или другие механизмы могут служить причиной нарушения электролитного и/или кислотно-щелочного баланса. Такие нарушения могут иметь тяжелые и даже летальные последствия.

Нарушения электролитного и/или кислотно-щелочного баланса в результате терапии маннитолом

- Гипернатриемия, дегидратация и сгущение крови (по причине избыточной потери воды).
- Гипонатриемия - перемещение безнатриевой внутриклеточной жидкости во внеклеточную область после вливания маннитола может снижать концентрацию натрия в сыворотке и усугублять уже существующую гипонатриемию, при этом повышается потеря натрия и калия в моче.

Гипонатриемия может приводить к головной боли, тошноте, эпилептическим припадкам, летаргии, коме, отеку головного мозга и смерти. Состоянием, имеющим угрозу для жизни и требующем срочной медицинской помощи, является острая симптоматическая энцефалопатия на фоне гипонатриемии.

Риск развития гипонатриемии повышен у следующих категорий пациентов:

- дети;
- пожилые люди;
- женщины;
- пациенты после операции;
- пациенты с психогенной полидипсией.

Риск развития энцефалопатии, как осложнения гипонатриемии, повышен у следующих категорий пациентов:

- дети (≤ 16 лет)
- женщины (особенно, в предменопаузальном периоде)
- пациенты с гипоксемией
- пациенты с основным заболеванием центральной нервной системы.

- Гипокалиемия
- Гиперкалиемия
- Другие нарушения электролитов
- Метаболический ацидоз
- Метаболический алкалоз

Способствуя диурезу, вливания маннитола могут вуалировать и усиливать неадекватную гидратацию или гиповолемию.

Инфузионные реакции

В связи с использованием маннитола сообщалось о развитии инфузионных реакций, включая раздражение и воспаление в месте введения инфузии, а также тяжелые реакции (компармент-синдром) на фоне экстравазации.

Параллельное использование других препаратов или применение неправильного способа введения может стать причиной развития фебрильных реакций по причине возможного попадания пирогенных веществ. В случае возникновения нежелательной реакции инфузию необходимо немедленно остановить.

Восполнение объемов жидкостей и электролитов перед использованием

У пациентов с шоком и дисфункцией почек введение маннитола нельзя проводить до восполнения объемов жидкостей и электролитов.

Мониторинг

При использовании маннитола необходимо тщательно контролировать кислотно-щелочной баланс, функцию почек и осмолярность сыворотки.

Пациенты, получающие маннитол, должны наблюдаться на предмет снижения у них функции почек, сердца или легких; в случае возникновения нежелательных явлений терапия полностью прекращается.

Также предметом тщательного контроля должны стать скорость выведения мочи, жидкостный баланс, центральное венозное давление и баланс электролитов (в частности, уровни натрия и калия).

Несовместимость с препаратами крови

Маннитол нельзя вводить одновременно с препаратами крови, так как это может приводить к агглютинации клеток крови и приобретению ими зазубренных очертаний.

Кристаллизация

Под воздействием низкой температуры растворы маннитола могут кристаллизоваться. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет наличия в нем кристаллов. Если кристаллы обнаружены, повторно растворите их путем нагрева раствора до температуры не выше 37 °С и его легкого встряхивания.

Отклонения лабораторных показателей

Маннитол может давать некорректно низкие результаты при использовании некоторых систем анализа на содержание неорганического фосфора в крови.

Маннитол дает ложноположительные результаты анализов крови на этиленгликоль, при которых маннитол первоначально окисляется до альдегида.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата у детей не изучались в рамках клинических исследований.

Использование у пожилых людей

Как правило, к подбору дозы для пациентов пожилого возраста следует подходить с особой осторожностью, учитывая более высокую частоту пониженной функции печени, почек и сердца, а также частоту сопутствующих патологий и лекарственной терапии.

Риск воздушной эмболии

Не используйте пластиковые контейнеры при последовательных подключениях. Это может привести к воздушной эмболии в результате попадания остаточного воздуха из первичного контейнера перед завершением введения жидкости из вторичного контейнера.

Повышение давления внутривенных растворов, находящихся в гибких пластиковых контейнерах, с целью увеличения расхода может также приводить к воздушной эмболии в том случае, если остаточный воздух в контейнере не полностью выведен перед введением препарата.

Использование вентилируемой инфузионной системы с открытым вентиляционным отверстием может привести к воздушной эмболии. Подобные инфузионные системы нельзя использовать вместе с гибкими пластиковыми контейнерами.

Передозировка

Симптомы: признаки обезвоживания (тошнота, рвота, галлюцинации), мышечная слабость, судороги, потеря сознания.

Лечение: введение препарата прекратить. Проведение симптоматической терапии.

Форма выпуска и упаковка

По 200 мл и 400 мл препарата разливают в полипропиленовый контейнер с одним или двумя портами.

Контейнеры упаковывают в коробку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках.

Условия хранения

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

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Порядок отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

ТОО «НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ», Республика Казахстан

Держатель регистрационного удостоверения

ТОО «НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ», Республика Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:

ТОО «НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ», Республика Казахстан, 050000,

г. Алматы, Жетысуский район, мкр. Кемел, ул. Аксуат, д. 76.

тел: + 7 (727) 2603974

e-mail: office@nm-pharm.kz

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ», Республика Казахстан, 050000,

г. Алматы, Жетысуский район, мкр. Кемел, ул. Аксуат, д. 76.

тел: + 7 (727) 2603747

e-mail: safety@nm-pharm.kz