FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Osmofundina concentrada 20% solución para perfusión
Manitol 200 mg/ml

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Manitol…….....……20 g
Concentración 200 mg/ml. Cada ml contiene 200 mg de manitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.
Solución acuosa límpida e incolora.

Osmolaridad teórica	1100 mOsm/l
Acidez (valorada en pH 7,4)	< 0,2 mmol/l
pH	4,5 – 7,0

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Está indicado en:

- Prevención de fallo renal agudo (después de respuesta positiva al test de perfusión).
- Reducción de la presión intracraneal y edema cerebral con la barrera hematoencefálica intacta.
- Forzar la diuresis para promover la excreción urinaria de sustancias tóxicas.
- Soporte de terapia sistémica del glaucoma agudo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La dosis y frecuencia de administración intravenosa de manitol se determinan según la indicación las condiciones clínicas y biológicas del paciente, peso y terapia concomitante.

Se utilizará la dosis más baja que produzca el efecto deseado.

Adultos:
Como norma general se administrará de 25 -100 g/día de manitol.
Se pueden administra dosis superiores a 200 g/día de manitol si es necesario por prescripción médica

- Prevención de fallo renal agudo (después de respuesta positiva al test de infusión).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después de la perfusión de prueba, se administrarán 50 – 100 g de peso corporal de manitol, durante 1,5 – 4 horas. Normalmente la dosis se ajusta para conseguir una diuresis no menor de 30 – 50 ml/hora.

Test de infusión
En pacientes con marcada oliguria o sospecha de función renal insuficiente, se administra una dosis de manitol de 0,2 g/Kg de peso corporal en forma de bolo. A los 3 – 5 minutos, debe haber una diuresis no menor de 30 – 50 ml /hora durante las siguientes 2 – 3 horas. Si no se produce una diuresis adecuada, se administra de nuevo la misma dosis de prueba. Si a pesar de ello, persiste la oliguria o la anuria estará contraindicado la administración posterior de manitol.

- Reducción de la presión intracraneal:
Se administrará 1,5 – 2 g/kg de peso corporal de manitol, durante 30 – 60 minutos.

Si se alcanza un a rápida reducción de la presión intracraneal, se administrará de 1 – 1,5 g /kg de peso corporal durante 10 minutos.

En pacientes debilitados y con bajo peso puede ser suficiente una dosis de 0,5 g/kg de peso corporal.

Cuando se usa antes de una intervención, se administra de 1 a 1,5 horas antes de la intervención para obtener el efecto máximo.

El intervalo más habitual entre administraciones es de 4 – 6 horas. Se debe tener cuidado con la osmolaridad del suero, que no debe exceder los 320 mOsm/l. La reducción adecuada de la presión intracraneal no se alcanza con valores elevados de osmolaridad sérica y la incidencia de efectos adversos se incrementa de forma marcada.

- Forzar la diuresis para promover la excreción urinaria de sustancias tóxicas:
Inicialmente, se administran 25 g de manitol en una dosis produciendo una diuresis no menor de 100 – 150 ml/hora manteniendo un balance positivo de fluido de 1 – 2 l.

- Soporte de terapia sistémica del glaucoma agudo:
Aproximadamente 1,5 g/kg de peso corporal de manitol durante 30 – 60 minutos.

Población pediátrica:
No se ha establecido los requerimientos para pacientes menores de 12 años. Se recomienda realizar el mismo test que para adultos y se considera adecuada una dosis entre 0,25 – 2 g/kg de peso corporal de manitol.

Forma de administración
La solución se administra estrictamente por vía intravenosa, de otra forma, la administración podría causar irritación en los tejidos. La administración de soluciones hiperosmóticas, como en el caso de manitol al 20%, debe realizarse en vías periféricas grandes o centrales. En caso de extravasación con soluciones de manitol al 20%, puede darse incluso necrosis tisular y/o síndrome compartimental debido a su elevada osmolaridad.

Si se expone a bajas temperaturas, la solución de manitol puede cristalizar (ver sección 6.6).

Utilizar un sistema de perfusión con filtro.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

Osmofundina concentrada no debe administrarse en las siguientes condiciones:
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Oliguria o anuria persistente tras la realización del test.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Edema pulmonar o congestión pulmonar grave.
- Deshidratación grave.
- Hiperosmolaridad del suero (superior a 320 mOsm/l).
- Hemorragia intracraneal (excepto si se produce durante una craneotomía).
- Obstrucción en trato urinario.
- Alteración de la barrera hematoencefálica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Esta solución está indicada solo para osmoterapia. Se recomienda monitorizar a los pacientes durante la administración del fármaco. La monitorización incluirá la cantidad de agua, electrolitos y balance acido-base, osmolaridad del suero, función renal y cardíaca y presión sanguínea.

La solución se administra con precaución en caso de hipervolemia.

En caso de oliguria o anuria, la terapia con manitol solo se debe utilizar si ha habido un resultado positivo en el test de infusión.

Los pacientes con problemas cardiovasculares serán estudiados cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitorizados durante la terapia.

La solución se debe administrar con precaución en caso de insuficiencia cardíaca compensada, ya que la rápida expansión del espacio extracelular puede causar fallo cardíaco.

Se debe garantizar una adecuada hidratación antes de que comience la diuresis osmótica. Se debe corregir la deshidratación antes de comenzar el tratamiento.

Si aparecen problemas renales, se suspenderá inmediatamente el tratamiento para evitar el progreso a una nefrosis irreversible.

La eficacia de todos los agentes disminuye después de la terapia de reposición, ya que disminuye el gradiente osmótico.

Como el manitol entra lentamente en el cerebro, puede producirse una hipertensión intracraneal de rebote, especialmente después de dosis repetidas.

No debe administrarse por medio de los mismos equipos de perfusión que se están utilizando, se han utilizado o se utilizarán para la administración de sangre, ya que existe la posibilidad de pseudoaglutinación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si se expone a bajas temperaturas, la solución de manitol puede cristalizar (ver sección 6.6).

Interferencias con ensayos de laboratorio
El manitol interfiere en la determinación de:
- fosfatos inorgánicos en sangre,
- etilen glicol.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso conjunto de manitol con otros medicamentos puede alterar la eficacia de ambos tratamientos:
- Ciclosporina: en pacientes con trasplante de riñón se ha observado la vacuolización del riñón.
- Diuréticos: debe ajustarse la dosis.
- Glucósidos cardíacos: el nivel de potasio en suero debe ser monitorizado ya que la osmoterapia puede aumentar la pérdida de potasio. Este efecto se incrementa si esos pacientes están recibiendo diuréticos.
  Por otro lado, puede aumentar la eliminación de los digitalicos; por lo que debe controlarse la dosis de estos.
- Litio: el manitol aumenta la eliminación renal de litio, por lo que deben monitorizarse los niveles de litio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
El manitol atraviesa la barrera placentaria.
No se dispone de datos en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos adversos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal, y no se tienen informes clínicos de estos efectos.

Sin embargo, se deben administrar con precaución durante el embarazo y elegir la dosis más baja posible.

Lactancia
No se sabe si el manitol o sus electrolitos se segregan con la leche materna. Por lo tanto debe administrase con la debida precaución a mujeres durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de manitol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas listadas a continuación son dosis dependientes y se pueden considerar síntomas de intoxicación.

Principalmente depende de la dosis y de las condiciones clínicas del paciente, equilibrio de fluidos y electrolitos con hiper- e hiponatremia, hiper- e hipocaliemia e hiperhidratación u deshidratación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

A continuación se incluyen las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes	(≥ 1/10)
Frecuentes	(≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes	(≥ 1/1.000 a < 1/100)
Raras	(≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raras	(<1/10.000)
Frecuencia no conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad: urticaria, rash cutáneo, como fiebre, edema, dificultad respiratoria, hipotensión, taquicardia o shock anafiláctico.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Hipernatremia, hipocaliemia, deshidratación, acidosis, hiponatremia, hipercaliemia.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Dolor de cabeza, vértigo convulsiones.
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Visión borrosa.
Trastornos cardiacos	Frecuencia no conocida	Sobrecarga del sistema cardiovascular, arritmia, insuficiencia cardiaca, palpitaciones.
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Hipo e hipertensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Edema pulmonar y rinitis.
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida	Sequedad de boca, náuseas, vómitos, molestias abdominales, sed.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida	Rigidez muscular.
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida	Retención urinaria, poliuria, oliguria, uricosuria, nefrosis osmótica, fallo renal agudo, azotenia, anuria, hematuria.
Trastornos generales y	Frecuencia no conocida	Frio, fiebre, dolor en brazos,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

alteraciones en el lugar de administración		dolor de espalda, dolor similar a la angina de pecho, astenia. Reacciones en el lugar de infusión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La infusión muy rápida o la sobredosis de manitol puede causar sobrecarga aguda del sistema cardiovascular, en particular en condiciones de insuficiente producción de orina.

El exceso puede conducir a una perdida mayor de fluidos y electrolitos con alteraciones circulatorias.

Se ha observado intoxicación en pacientes con riñones sanos con dosis de 400 – 1200 g administrados durante 2 días.

En pacientes con insuficiencia renal se ha observado intoxicación grave con dosis de 100 – 400 g administrados durante 1 – 3 días.

Como resultado de los efectos osmóticos del manitol la intoxicación se puede manifestar como sobrecarga circulatoria aguda, desequilibrio electrolítico, fallo cardíaco congestivo, edema pulmonar y periférico, estados de confusión, letargia, estupor, algunas veces coma, convulsiones, nauseas, vómitos y poliuria, posiblemente seguido de oliguria o anuria , como consecuencia de la pérdida de fluidos hipotensión y taquicardia.

Dosis elevadas de manitol en presencia de acidosis puede causar daños tóxicos en el sistema nervioso central. También puede provocar fallo renal agudo. Hay indicaciones de que la administración simultánea con diuréticos o cuando hay insuficiencia renal previa puede incrementar la probabilidad de fallo renal agudo. En principio, el fallo renal agudo puede ser reversible con hemodiálisis.

Tratamiento

Detener inmediatamente la administración, corregir los desequilibrios de agua y electrolitos, hemodiálisis para proteger la función renal y eliminar el manitos para reducir la osmolaridad del suero, en particular en cado de oliguria o anuria.

Las pérdidas de fluidos y electrolitos se corrigen por la administración de soluciones de electrolitos. Concretamente la sustitución de electrolitos se puede realizar por medio de concentrados de electrolitos que se puede adicionar a la solución de infusión. Las soluciones de electrolitos se administrarán separadas de la solución de manitol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Soluciones que producen diuresis osmótica.
Código ATC: B05BC01.

El principio activo de Osmofundina concentrada es el manitol (Peso molecular 182 Dalton).

Efecto en los riñones
El manitol llega a los túbulos renales mediante filtración glomerular y solo una pequeña cantidad es reabsorbida. En los túbulos fuerza un efecto de diuresis osmótica por incremento de la presión osmótica ocasionando el bloqueo de la absorción de agua de la filtración glomerular. Las soluciones de manitol conducen al incremento de la perfusión renal y, consecuentemente, al incremento del grado de filtración glomerular.

El manitol incrementa la excreción de sodio el cual se acompaña de una relativamente superior excreción de agua, la excreción de potasio, cloruro, calcio, fosfato, litio, magnesio, urea ya ácido úrico también se incrementa.

A consecuencia de este efecto positivo en la producción y excreción de orina, el manitol puede prevenir respectivamente el fallo renal y la transición a daño en los órganos del sistema renal. La mayor producción y excreción de orina también promueve la excreción urinaria de tóxicos que se eliminen por vía renal.

Efecto en el cerebro
El manitol no atraviesa la barrera hematoencefálica excepto cuando hay niveles plasmáticos de manitol muy elevados o en caso de acidosis. Mientras el funcionamiento de la barrera hematoencefálica está intacto, se establece un gradiente osmótico entre la sangre y el tejido cerebral, y el líquido se extrae del tejido cerebral. De este modo se reduciría un edema cerebral existente y disminuiría la presión intracraneal.
Sin embargo, si el funcionamiento de la barrera hematoencefálica está dañado, por ejemplo en caso de acidosis, el manitol pasaría lentamente al tejido cerebral, y consecuentemente se podría invertir el gradiente osmótico. Esto produciría un movimiento de líquido a los tejidos cerebrales, y eventualmente la presión intracraneal podría incrementarse de nuevo (efecto rebote).

Efecto en los ojos
El manitol disminuye la presión intra-ocular al establecer un gradiente osmótico. Así, el líquido es extraído de la cámara anterior del ojo y se reduce la presión intra-cular.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Dado que se administra por vía intravenosa la biodisponibilidad es del 100%.

Distribución

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después de la administración intravenosa el manitol se distribuye exclusivamente en el espacio extracelular, por ejemplo en la sangre y el espacio intersticial.

La diuresis osmótica comienza entre 1 a 3 horas después de la administración de la solución de manitol. La reducción la presión intracraneal se espera a los 15 minutos da la administración. El efecto dura unas 3 – 8 horas. La disminución de la presión intra-ocular comienza después de 30 – 60 minutos después de la administración y dura entre 4 – 6 horas.

Biotrasformación
El manitol no se degrada de forma significativa. Solo una cantidad muy pequeña se utiliza en la síntesis de glucógeno en el hígado.

Eliminación
El manitol sufre filtración glomerular en los riñones solo el 10% es reabsorbido en los túbulos. Tiene una semivida de aproximadamente 100 minutos. Encaso de insuficiencia renal se incrementa (a unas 36 horas). En condiciones de hemodiálisis la semivida es de 6 horas, en pacientes con diálisis peritoneal superior a 21 horas.

Linealidad/no-linealidad
La administración repetida conduce a una disminución de la intensidad y la duración de los efectos de las soluciones de manitol.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Las soluciones para osmoterapia no deberían ser mezcladas con otros medicamentos debido a su concentración de sustancia activa y los detalles de uso clínico.

La adición de potasio o cloruro de sodio a Osmofundina concentrada puede causar la precipitación del manitol. Por lo tanto las soluciones de electrólitos deberían ser administradas independientemente.

6.3. Periodo de validez

3 años

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de polietileno de baja densidad
Contenido: 250 ml, 500 ml
Disponible en cajas de:
20 x 250 ml, 10 x 500 ml, 1 x 250 ml
1 x 500 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El contenido de cada envase es para una sola perfusión. Debe desecharse la fracción no utilizada.
Debe inspeccionarse visualmente la solución para perfusión antes de su uso. La solución debe ser transparente, no contener precipitados y el envase debe estar intacto. No administrar en caso contrario.

En caso de que aparezcan cristales, sumergir el frasco en un baño maría a 50 ºC para que los cristales se redisuelvan. Infundir la solución solamente si es perfectamente clara y no presenta sedimentos.

Utilizar un procedimiento aséptico para administrar la solución y la adición de medicamentos si fuera necesario. Utilizar un sistema de perfusión con filtro.

Antes de adicionar medicamentos a la solución o de administrar simultáneamente con otros medicamentos, se debe comprobar que no existen incompatibilidades.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Medical, S.A.
Carretera de Terrassa, 121
08191 Rubí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

43.560

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

28 de Octubre de 1966

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2020

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios