

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Osmofundin 15 % N Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1000 ml Lösung enthalten 150,0 g Mannitol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose wässrige Lösung

Physikochemische Eigenschaften

Theoretische Osmolarität	825 mOsm/l
Titrationssäuretität (ad pH 7,4)	< 0,2 mmol/l
pH-Wert	4,5 – 7,0

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Prophylaxe eines akuten Nierenversagens (nach Probeinfusion)
- Hirndrucksenkung bei intakter Blut-Hirn-Schranke
- Augeninnendrucksenkung (bei Glaukom-anfall)

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**Empfohlene Dosierung

Dosierung und Frequenz der intravenösen Infusionen von Mannitollösungen richten sich nach der jeweiligen Indikation, dem klinischen und biologischen Zustand des Patienten, dem Körpergewicht und der Begleittherapie.

Es sollte die kleinste effektive Dosis verabreicht werden.

Erwachsene und ältere Menschen

In der Regel werden 25–100 g Mannitol pro Tag verabreicht, entsprechend ca. 165–700 ml Osmofundin 15 % N.

Falls der verordnende Arzt es für erforderlich hält, können höhere Dosen von bis zu 200 g Mannitol pro Tag, entsprechend 1333,3 ml Osmofundin 15 % N, verabreicht werden.

– **Prophylaxe eines akuten Nierenversagens (nach positivem Ansprechen auf eine Probeinfusion)**

In der Regel werden 1–1,5 g Mannitol pro kg Körpergewicht (KG) über 1,5–4 Stunden verabreicht, entsprechend ca. 6,7–10 ml/kg KG Osmofundin 15 % N.

Die Dosis wird üblicherweise so angepasst, dass eine Diurese von mindestens 30–50 ml/Stunde erreicht wird.

Probeinfusion

Bei Patienten mit ausgeprägter Oligurie oder Verdacht auf inadäquate Nierenfunktion muss vor Behandlung eine infundierte Testdosis von etwa 0,2 g Mannitol/kg KG, entsprechend 1,3 ml Osmofundin 15 % N, über 3–5 Minuten eine Diurese von mindestens 30–50 ml/Stunde während der folgenden 2–3 Stunden bewirken. Sollte keine adäquate Diurese erreicht werden, kann die Probeinfusion nochmals wieder-

holt werden. Sollte die Diurese anschließend wiederum unzureichend sein, ist die weitere Infusion von Mannitollösungen kontraindiziert.

– **Hirndrucksenkung bei intakter Blut-Hirn-Schranke**

– In der Regel werden 1,5–2 g Mannitol pro kg KG, entsprechend ca. 10–13,5 ml/kg KG Osmofundin 15 % N, über 30–60 Minuten infundiert.

Zur raschen Hirndrucksenkung können auch 1–1,5 g Mannitol/kg KG, entsprechend ca. 6,5–10 ml Osmofundin 15 % N, über 10 Minuten infundiert werden.

Bei präoperativer Anwendung sollte die Dosis 1 bis 1,5 Stunden vor der Operation verabreicht werden, um eine maximale Wirkung zu erzielen.

Bei geringem Körpergewicht und geschwächten Patienten kann eine Dosis von 0,5 g/kg KG, entsprechend ca. 3,3 ml/kg KG Osmofundin 15 % N, ausreichend sein.

Das übliche Intervall zwischen den einzelnen Infusionen beträgt 4–6 Stunden. Es ist jedoch auf die Serumosmolalität zu achten, die 320 mOsm/l nicht überschreiten darf. Bei höheren Werten der Serumosmolalität ist keine adäquate Hirndrucksenkung erreichbar, aber die Häufigkeit der Nebenwirkungen nimmt deutlich zu.

– **Augeninnendrucksenkung (bei Glaukomanfall)**

In der Regel werden ca. 1,5 g Mannitol pro kg KG, entsprechend ca. 10 ml/kg KG Osmofundin 15 % N, über 30–60 Minuten infundiert.

Kinder und Jugendliche

Die erforderliche Dosierung von Mannitol für Patienten bis zu 12 Jahren wurde noch nicht endgültig festgelegt. In der Literatur wird die gleiche Testdosis wie für Erwachsene empfohlen und therapeutische Dosen von 0,25 g bis 2 g Mannitol/kg KG, entsprechend 1,7–13 ml Osmofundin 15 % N, werden für ausreichend gehalten.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Die Lösung muss streng intravenös infundiert werden, da bei paravenöser Infusion Gewebereizungen auftreten können. Bei 15- und 20%igen Lösungen kann es wegen ihrer hohen Osmolarität sogar zu Gewebenekrosen und/oder Kompartmentsyndrom kommen.

Die Verwendung eines Filterinfusionsbestecks wird empfohlen.

In der Regel wird die Lösung als intravenöse Kurzinfusion verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Osmofundin 15 % N darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Mannitol
- anhaltender Oligurie/Anurie nach Probeinfusion von Osmofundin 15 % N
- akuter kardialer Dekompensation
- Störungen an der Blut-Hirn-Schranke
- Lungenödem
- Hyperhydratation

- Dehydrationszuständen
- Abflusshindernissen im Bereich der ableitenden Harnwege
- Hyperosmolarität (Serumosmolalität > 320 mOsm/kg)
- intrakraniellen Blutungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungBesondere Warnhinweise

Diese Lösung ist nur zur Osmotherapie bestimmt.

Die Lösung ist bei Hypervolämie mit Vorsicht zu verabreichen.

Bei Oligo- oder Anurie sollte die Osmotherapie mit Mannitollösungen nur nach einer erfolgreichen Probeinfusion erfolgen.

Bei kompensierter Herzinsuffizienz sollte die Lösung mit besonderer Vorsicht verabreicht werden, da eine rasche Expansion des Extrazellulärraums zu Herzversagen führen kann.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der kardiovaskuläre Zustand des Patienten sollte vor Beginn der Osmotherapie sorgfältig untersucht und während der Therapie überwacht werden.

Vor Beginn der Osmodiurese muss eine ausreichende Hydratation des Patienten gewährleistet sein. Eine Dehydratation muss daher vor Beginn der Therapie korrigiert werden.

Wenn während der Osmotherapie Unregelmäßigkeiten der Nierenfunktion auftreten, die auf eine reversible Vakuolenbildung hinweisen können, ist die Behandlung umgehend zu beenden, um das Fortschreiten zu einer irreversiblen Nephrose zu vermeiden.

Zur klinischen Überwachung während der Osmotherapie gehören die Kontrolle des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, der Serumosmolalität, der Nierenfunktion, der Herzfunktion und des Blutdrucks.

Die Wirksamkeit aller Osmotherapeutika lässt bei wiederholter Therapie nach, da das osmotische Gefälle z. B. zwischen Blut und Augen oder Hirngewebe abnimmt.

Da Mannitol langsam in das Hirngewebe austritt, kann es insbesondere nach wiederholten Dosen zu einer intrakraniellen Rebound-Hypertonie kommen.

Zur Überwachung der Harnausscheidung empfiehlt sich ein geschlossenes Harnableitungssystem.

Mannitollösungen dürfen wegen der Gefahr der Pseudoagglutination nicht gleichzeitig mit sowie vor oder nach der Transfusion von Blut über dasselbe Infusionssystem infundiert werden.

Beeinflussung von Laborwerten

Mannitol beeinträchtigt die Bestimmung von

- anorganischem Phosphat, was zu hohe oder zu niedrige Werte zur Folge haben kann, und
- Ethylenglycol.

Osmofundin 15 % N Infusionslösung

B | BRAUN

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ciclosporin

Bei Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterzogen und mit Ciclosporin behandelt werden, wurde nach Gabe von Mannitollösungen eine Vakuolenbildung in der Niere beobachtet.

Diuretika

Bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Diuretika behandelt werden, muss die Dosis der Lösung sorgfältig angepasst werden.

Herzglykoside

Da die Osmotherapie zu erhöhten Kaliumverlusten führen kann, müssen Patienten unter Digitalistherapie sorgfältig überwacht werden. Dies ist umso wichtiger, wenn die Patienten zusätzlich Diuretika erhalten.

Andererseits kann die Digitalisausscheidung unter der Osmotherapie mit Mannitol erhöht sein, so dass auch die Digitalisdosierung sorgfältig kontrolliert werden muss.

Lithium

Mannitol steigert die renale Ausscheidung von Lithium. Deshalb muss bei Patienten, die Lithium-haltige Arzneimittel erhalten, die Serumkonzentration von Lithium überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Mannitol passiert die Plazentaschranke. Zur Anwendung von Mannitol bei schwangeren Frauen liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung und klinische Berichte über derartige Wirkungen sind bisher nicht bekannt. Dennoch ist bei der Verabreichung von Mannitollösungen an Schwangere Vorsicht geboten und die Dosen sollten so gering wie möglich sein.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mannitol/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Deshalb sollte die Lösung stillenden Frauen mit gebotener Vorsicht verabreicht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten der unten aufgeführten Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können daher als Symptome einer Intoxikation angesehen werden (siehe auch Abschnitt 4.9). Die genannten Häufigkeiten wurden unter Bezugnahme auf die üblichen klinischen Dosen geschätzt.

Hauptsächlich können in Abhängigkeit von der Dosis und dem klinischen Zustand des Patienten Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts mit Hyper- oder Hyponatriämie, Hyper- oder Hypokaliämie und Hyper- oder Dehydratation auftreten (Einzelheiten siehe unten).

Bei den in diesem Abschnitt verwendeten Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ der behandelten Patienten)

Sehr selten ($< 1/10.000$ der behandelten Patienten)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, entweder lokale Reaktionen, wie Rhinitis, Urtikaria, Hautausschlag, oder systemische anaphylaktische Reaktionen wie Fieber, Ödeme, Atembeschwerden, Hypotonie, Tachykardie oder anaphylaktischer Schock.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Azidose, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hyperhydratation, insbesondere zu Beginn der Osmotherapie und bei Überdosierung.

Sehr selten: Hypernatriämie, Hypokaliämie, Dehydratation infolge einer Polyurie, die in einem späteren Stadium nach länger dauernder Verabreichung von Mannitollösungen auftritt.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Krämpfe.

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommensehen.

Herzkrankungen

Selten: Akute Volumenüberlastung des kardiovaskulären Systems (besonders nach zu rascher Infusion oder bei Überdosierung von Mannitol und speziell unter den Bedingungen einer unzureichenden Harnbildung).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Vorübergehende Muskelrigidität.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Harnretention, Polyurie, die rasch in eine Oligurie übergeht, Urikose.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Schüttelfrost, Fieber, Armschmerzen, Rückenschmerzen, Angina-pectoris-ähnlicher Brustschmerz, Durst. Bei Infusion in kleine Venen Venenreizung und Phlebitis, Hautnekrose.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu Lungenödem kommen.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Aufgrund des osmotischen Effektes: Verwirrheitszustände.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine zu rasche Infusion oder Überdosierung von Mannitol kann zu einer akuten Volumenüberlastung des kardiovaskulären Systems führen, insbesondere bei unzureichender Harnbildung.

Durch eine überschießende Osmotherapie kann es zu größeren Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten mit entsprechenden Kreislaufstörungen kommen.

Bei nierengesunden Patienten wurden Mannitol-Intoxikationen bei über 2 Tage verabreichten Dosierungen von 400–1200 g beobachtet.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz führten Dosierungen von 100–400 g über 1–3 Tage zu schweren Intoxikationen.

Aufgrund der osmotischen Wirkung von Mannitollösungen können sich Intoxikationen als akute Flüssigkeitsüberlastung, Elektrolytentgleisungen und zentralnervöse Störungen manifestieren. Klinische Manifestationen einer Intoxikation sind Hypertonie, Stauungsinsuffizienz, Lungenödem, periphere Ödeme, Verwirrheitszustände, Lethargie, Stupor, gelegentlich Koma, Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen und Polyurie, evtl. gefolgt von Oligo- oder Anurie infolge des Flüssigkeitsverlustes, Hypotonie und Tachykardie.

Bei Azidose können hohe Dosen von Mannitol eine toxische Schädigung des Zentralnervensystems hervorrufen.

Hohe Dosen von Mannitol können zu akutem Nierenversagen führen. Es gibt Hinweise, dass die gleichzeitige Verabreichung von Diuretika oder eine vorbestehende Einschränkung der Nierenfunktion die Wahrscheinlichkeit eines akuten Nierenversagens erhöhen kann. Nierenversagen kann durch Hämodialyse rückgängig gemacht werden.

Therapie

Sofortige Beendigung der Infusion, Korrektur der Entgleisungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts, Hämodialyse zum Schutz der Nierenfunktion und zur Elimination von Mannitol, um insbesondere bei Oligo- oder Anurie die Serumosmolarität zu senken.

Die Flüssigkeits- und Elektrolytverluste sind durch Infusion von Elektrolytlösungen zu korrigieren. Ein spezifischer Elektrolytersatz kann durch Elektrolytkonzentrate erfolgen, die der Infusionslösung hinzugefügt werden können. Elektrolytlösungen müssen getrennt von Mannitollösungen, z.B. über einen mehrlumigen Katheter, verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Osmo-
diuretika, Mannitol, ATC-Code: B05BC01

Wirkmechanismus, therapeutische Wirkung
Der therapeutisch wirksame Bestandteil in Osmofundin 15 % N ist das Polyol Mannit (Molekulargewicht: 182 Dalton).

Aufgrund seiner osmotischen Wirkung verursacht es einen Übertritt von Flüssigkeit vom Intrazellularraum in den Extrazellularraum.

Wirkung in der Niere

Mannitol gelangt durch glomeruläre Filtration in die renalen Tubuli und nur ein geringer Teil wird in den Tubuli rückresorbiert. In den Tubuli entfaltet es seine osmodiuretische Wirkung durch Steigerung des osmotischen Drucks, was eine Blockade der Resorption von Wasser aus dem glomerulären Filtrat zur Folge hat. Infusionen von Mannitol führen zu einer Zunahme der renalen Perfusion und als Folge zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate.

Aufgrund der positiven Wirkung von Mannitol auf Harnbildung und -ausscheidung kann Mannitol vor einem funktionellen Nierenversagen schützen bzw. einen Übergang des funktionellen Nierenversagens in einen organischen Nierenschaden verhindern.

Mannitol steigert die Ausscheidung von Natrium, was von einer relativ höheren Ausscheidung von Wasser begleitet ist; die Ausscheidung von Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat, Lithium, Magnesium, Harnstoff und Harnsäure wird ebenfalls gesteigert.

Wirkung im Gehirn

Mannitol passiert nicht die Blut-Hirnschranke, außer bei sehr hohen Mannitol-Plasmaspiegeln oder einer Azidose. Bei intakter Blut-Hirn-Schranke wird ein osmotisches Gefälle zwischen Blut und Hirngewebe aufgebaut und dem Hirngewebe Flüssigkeit entzogen. Dadurch wird ein bestehendes Hirnödem verringert und der intrakranielle Druck gesenkt.

Ist die Blut-Hirn-Schranke jedoch geschädigt, wie z.B. bei Azidose, tritt Mannitol langsam in das Hirngewebe über, wodurch sich das osmotische Gefälle umkehren kann. Dies führt zu einem Einstrom von Flüssigkeit in das Hirngewebe, so dass letztlich

der intrakranielle Druck wieder ansteigen kann (Rebound-Effekt).

Wirkung im Auge

Mannitol senkt den intraokulären Druck durch Aufbau eines osmotischen Gefälles. Dadurch wird der vorderen Augenkammer Flüssigkeit entzogen und der intraokuläre Druck gesenkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Da die Lösung intravenös verabreicht wird, beträgt die Bioverfügbarkeit 100 Prozent.

Verteilung

Nach intravenöser Infusion wird Mannitol ausschließlich im Extrazellularraum, d. h. in Plasma und Interstitium verteilt.

Die osmotische Diurese tritt ca. 1–3 Stunden nach Infusion der Mannitollösung ein. Die Senkung des intrakraniellen Drucks ist 15 Minuten nach der Infusion zu erwarten. Die Wirkung dauert etwa 3–8 Stunden an. Die Abnahme des intraokulären Drucks beginnt ca. 30–60 Minuten nach der Infusion und hält etwa 4–6 Stunden an.

Biotransformation

Mannitol wird kaum metabolisiert. Nur ein sehr geringer Anteil wird in der Leber zur Glykogensynthese genutzt.

Elimination

In den Nieren wird Mannitol glomerulär filtriert und nur 10 % werden in den Tubuli in den Kreislauf rückresorbiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 100 Minuten. Bei Niereninsuffizienz ist sie länger (bis zu 36 Stunden). Unter den Bedingungen der Hämodialyse beträgt die Halbwertszeit 6 Stunden und bei Patienten unter Peritonealdialyse bis zu 21 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei wiederholter Gabe nehmen Wirksamkeit und Wirkdauer von Mannitollösungen ab (Tachyphylaxie).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Lösungen zur Osmotherapie sollten aufgrund ihrer Wirkstoffkonzentration und der besonderen Umstände der klinischen Anwendung grundsätzlich nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit**Ungeöffnet**

Polyethylenbehältnisse: 3 Jahre
Flaschen aus farblosem Glas: 3 Jahre

Nach Anbruch des Behältnisses

Nicht zutreffend. Die Verabreichung sollte direkt nach Verbindung des Behältnisses mit dem Infusionssystem beginnen. Gebrauchte Behältnisse dürfen nicht zur Wiederverwendung aufbewahrt werden.

Nach vorschriftsmäßiger Verdünnung und Rekonstitution

Nicht zutreffend

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 20 °C bis 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Flaschen aus farblosem Glas (Typ II Ph. Eur.) mit Gummistopfen, Inhalt: 250 ml, lieferbar in Packungen mit 10 × 250 ml.
- Falschen aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE), Inhalt: 100 ml, 250 ml, 500 ml, lieferbar in Packungen mit 10 × 100 ml, 20 × 100 ml, 10 × 250 ml, 10 × 500 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Das Präparat sollte bei Temperaturen zwischen 20 °C und 30 °C gelagert werden, da es bei niedrigeren Temperaturen zur Bildung von Kristallen kommen kann.

Die Lösung wird in Behältnissen zur Einmalanwendung geliefert. Nicht verbrauchter Inhalt eines einmal geöffneten Behältnisses ist zu verwerfen.

Die Lösung nur verwenden, wenn sie klar und farblos ist und das Behältnis und sein Verschluss unbeschädigt sind.

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1,
34212 Melsungen

Postanschrift:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen

Tel.-Nr.: 05661-71-0
Fax-Nr.: 05661-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6723833.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31.03.2005

10. STAND DER INFORMATION

07.2014