ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MANNITOL B. BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mannitol..... 10 g

Pour 100 mL de solution pour perfusion.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion
Osmolarité: 549 mOsm/L
pH compris entre 4,5 et 6,5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Prévention de l'insuffisance rénale aiguë (après réponse positive à la perfusion-test),
- Réduction de la pression intracrânienne (réduction en urgence de certains œdèmes cérébraux),
- Diurèse forcée pour stimuler l'excrétion urinaire de substances toxiques,
- Traitement systémique du glaucome aigu.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Perfusion intraveineuse. Selon l'état du malade, en fonction du poids et des thérapeutiques complémentaires.

Il convient d'utiliser la plus petite dose produisant l'effet recherché.

Adultes et personnes âgées

En règle générale, les patients reçoivent 25 à 100 g de mannitol par jour, correspondant à 250 à 1000 mL de MANNITOL B.BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion. Des doses plus importantes, allant jusqu'à 200 g de mannitol par jour, soit 2000 mL de MANNITOL B.BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion, peuvent être administrées si le médecin prescripteur estime que cela est nécessaire.

Prévention de l'insuffisance rénale aiguë (après réponse positive à la perfusion-test) :

En principe, il convient de perfuser 1 à 1,5 g de mannitol par kg de poids corporel en 1,5 à 4 heures, correspondant à 10 à 15 mL/kg de poids corporel de MANNITOL B.BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion.

Habituellement, la dose est ajustée de manière à obtenir une diurèse d'au moins 30 à 50 mL/heure.

Perfusion-test

Chez les patients présentant une oligurie importante ou chez lesquels une insuffisance rénale est suspectée, la perfusion intraveineuse d'une dose-test d'environ 0,2 g de mannitol par kg de poids corporel, soit 2 mL de MANNITOL B.BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion, en 3 à 5 minutes, doit entraîner une diurèse d'au moins 30 à 50 mL par heure au cours des 2 à 3 heures suivantes. Si l'on n'obtient pas une diurèse appropriée, une seconde perfusion-test peut être réalisée. Si la diurèse est toujours insuffisante, la perfusion de solutions de mannitol est contre-indiquée.

Réduction de la pression intracrânienne :

En principe, il convient de perfuser 1,5 à 2 g de mannitol par kg de poids corporel, correspondant à 15 à 20 mL/kg de poids corporel de MANNITOL B.BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion, en 30 à 60 minutes.

Si l'on obtient une réduction rapide de la pression intracrânienne, il est possible de perfuser 1 à 1,5 g de mannitol par kg de poids corporel, soit 10 à 15 mL/kg de poids corporel de MANNITOL B.BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion, en 10 minutes.

En préopératoire, la dose doit être administrée 1 à 1,5 heure avant l'intervention afin d'obtenir l'effet maximal.

Chez les patients de faible poids et affaiblis, une dose de 0,5 g/kg de poids corporel, correspondant à 5 mL/kg de poids corporel de MANNITOL B.BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion peut être suffisante.

L'intervalle entre les perfusions est généralement compris entre 4 et 6 heures. Il convient de prêter attention à l'osmolalité sérique qui ne doit pas dépasser 320 mOsm/kg. Une réduction adéquate de la pression intracrânienne n'est pas atteignable avec des valeurs d'osmolalité sérique plus élevées, alors que l'incidence des effets indésirables est nettement augmentée.

Diurèse forcée pour stimuler l'élimination de substances toxiques excrétées par voie rénale :

Pour commencer, les patients reçoivent 25 g de mannitol, ce qui correspond à 250 mL de MANNITOL B.BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion, puis une dose entraînant une diurèse d'au moins 100 à 150 mL/heure et de préférence d'environ 500 mL/heure, préservant un équilibre hydroélectrolytique positif de 1 à 2 L.

Traitement systémique du glaucome aigu :

En principe, il convient de perfuser environ 1,5 g de mannitol par kg de poids corporel, ce qui correspond à 15 mL/kg de poids corporel de MANNITOL B.BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion, en 30 à 60 minutes.

Population pédiatrique

Les posologies à utiliser chez les patients âgés de 12 ans et moins n'ont pas été établies de façon certaine. Dans la littérature, il est recommandé d'utiliser la même dose-test que pour les adultes et des doses thérapeutiques comprises entre 0,25 g et 2 g de mannitol/kg de poids corporel sont considérées comme appropriées, soit entre 2,5 et 20 mL de MANNITOL B.BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

En principe, la solution est administrée en perfusion de courte durée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Oligurie ou anurie persistante après la perfusion-test.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Œdème pulmonaire.
- Déshydratation.
- Hyperosmolalité sérique, c'est à dire > 320 mOsm/kg.
- Hémorragie intracrânienne.
- Obstructions des voies urinaires.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Cette solution est hypertonique: employer avec précaution. Les solutions doivent être perfusées uniquement en intraveineuse car en cas d'extravasation, elles peuvent provoquer une irritation des tissus. Pour les solutions à 15 % et à 20 %, des nécroses tissulaires et/ou un syndrome des loges peuvent même survenir en raison de leur osmolarité élevée.

Effective

- Se conformer à une vitesse de perfusion lente et régulière.
- Vérifier la limpidité et l'absence de particules visibles avant de perfuser.
- Utiliser une méthode aseptique pour mettre en place la perfusion.

Cette solution doit être administrée avec précaution en cas d'hypervolémie.

En cas d'oligurie ou d'anurie, l'osmothérapie avec des solutions de mannitol ne doit être pratiquée qu'après une perfusion-test ayant donné les résultats escomptés.

La solution doit être administrée avec une grande précaution en cas d'insuffisance cardiaque compensée étant donné qu'une expansion rapide de l'espace extracellulaire peut provoquer une insuffisance cardiaque aiguë.

Précautions d'emploi

L'état cardiovasculaire du patient doit être évalué de manière approfondie avant de commencer l'osmothérapie et doit être surveillé durant le traitement.

L'hydratation du patient doit être suffisante avant de commencer la diurèse osmotique. Par conséquent, toute déshydratation doit être corrigée avant le début du traitement.

Si des anomalies de la fonction rénale apparaissent durant l'osmothérapie, pouvant indiquer une vacuolisation réversible, le traitement doit être arrêté immédiatement afin d'empêcher l'évolution vers une néphropathie irréversible.

La surveillance clinique au cours de l'osmothérapie doit comprendre des contrôles de l'équilibre hydroélectrolytique, de l'équilibre acido-basique, de l'osmolarité sérique, de la fonction rénale, de la fonction cardiaque et de la pression artérielle.

L'efficacité de tous les agents osmothérapeutiques diminue au fur et à mesure des traitements en raison d'une diminution du gradient osmotique, comme par exemple entre le sang et le tissu oculaire ou cérébral.

Comme le mannitol pénètre lentement dans le tissu cérébral, une hypertension intracrânienne rebond peut se produire, notamment après une administration répétée.

Pour la surveillance de l'excrétion urinaire, il est recommandé d'utiliser un système de collecteur d'urine fermé.

Les solutions de mannitol ne doivent pas être perfusées avec la même ligne de perfusion utilisée pour une transfusion sanguine, que ce soit avant, pendant ou après, en raison du risque de pseudo-agglutination.

Interférence avec les tests de laboratoire :

Le mannitol perturbe la détermination des taux :

- de phosphate inorganique dans le sang, entraînant des valeurs trop élevées ou trop basses,
- d'éthylène glycol.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

+ Ciclosporine

Chez les patients ayant subi une transplantation rénale et recevant un traitement comprenant des ciclosporines, une vacuolisation du rein a été observée après l'administration de solutions de mannitol.

+ Diurétiques

La dose de la solution doit être ajustée avec précaution chez les patients prenant un traitement concomitant avec d'autres diurétiques.

Glucosides cardiotoniques

Comme l'osmothérapie peut entraîner une augmentation des pertes en potassium, le taux sérique de potassium doit être étroitement surveillé chez les patients sous digitaliques. Cette surveillance est d'autant plus importante si ces patients reçoivent également des diurétiques.

D'autre part, la clairance des digitaliques peut être accrue sous osmothérapie avec le mannitol. La concentration des digitaliques doit donc également être contrôlée attentivement.

Effective

+ Lithium

Le mannitol augmente l'excrétion rénale du lithium. Par conséquent, la concentration de lithium sérique doit être surveillée chez les patients recevant des médicaments contenant du lithium.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le mannitol traverse la barrière placentaire.

Il n'existe peu ou pas de données sur l'utilisation de Mannitol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal, et les rapports cliniques concernant ce type d'effets ne sont pas encore connus.

L'administration de solutions de mannitol à des femmes enceintes requiert une grande prudence et les doses choisies doivent être aussi faibles que possible.

Allaitement

On ignore si le mannitol ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Par conséquent, les solutions doivent être administrées avec une grande prudence aux femmes qui allaitent.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

La plupart des effets indésirables énumérés ci-dessous sont dose-dépendants et peuvent par conséquent être considérés comme les symptômes d'une intoxication (voir également rubrique 4.9). Les fréquences indiquées ci-dessous sont estimées pour les doses utilisées habituellement en clinique.

Les évènements les plus susceptibles de survenir, selon la dose et l'état clinique du patient, sont des troubles hydroélectrolytiques associés à une hyper- ou une hyponatrémie, à une hyper- ou une hypokaliémie et à une hyper- ou une déshydratation (voir détails ci-après).

Définition des termes de fréquence utilisés dans cette rubrique

Rare (≥1/10 000, <1/1 000 patients traités)

Très rare (<1/10 000 patients traités)

Affections du système immunitaire

Très rare	:	Réactions d'hypersensibilité (réactions locales telles que rhinite, urticaire, éruption cutanée, ou réactions anaphylactiques systémiques telles que fièvre, œdème, détresse respiratoire, hypotension, tachycardie ou choc anaphylactique).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare	:	Acidose, hyponatrémie, hyperkaliémie, hyperhydratation, notamment au début de l'osmothérapie avec des perfusions de mannitol et en cas de surdosage.
Très rare		Hypernatrémie, hypokaliémie, déshydratation dues à la polyurie se produisant à un stade plus tardif, après une administration de plus longue durée de la solution de mannitol.

Affections du système nerveux

Rare	:	Céphalées, étourdissements, convulsions.

Affections oculaires

Rare	:	Vision floue.

Affections cardiaques

Rare : Surcharge volémique aiguë du système cardiovasculaire (en particulier après une perfusion trop rapide ou un surdosage de mannitol et en cas de production insuffisante d'urine).

Affections gastro-intestinales

Rare : Sécheresse buccale, nausées, vomissements, douleurs abdominales supérieures.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare : Rigidité musculaire transitoire.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Rétention urinaire, polyurie qui se transforme rapidement en oligurie, uricosurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : Frissons, fièvre, douleurs dans les bras, dorso-lombalgie, douleurs thoraciques similaires à l'angine de poitrine, soif.

Irritation des veines et phlébite après perfusion dans de petites veines, nécrose cutanée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Symptômes

Une perfusion trop rapide ou un surdosage de mannitol peuvent entraîner une surcharge volémique aiguë du système cardiovasculaire, en particulier en cas de production insuffisante d'urine.

Une osmothérapie excessive peut provoquer des pertes hydroélectrolytiques importantes conduisant à des troubles circulatoires.

Chez des patients dont les reins fonctionnent normalement, des intoxications au mannitol ont été observées avec des doses comprises entre 400 et 1200 g administrées sur 2 jours.

Des intoxications sévères avec des doses comprises entre 100 et 400 g administrées sur 1 à 3 jour(s) ont été observées chez des patients présentant une insuffisance rénale.

En raison de l'effet osmotique des solutions de mannitol, une intoxication peut se manifester sous la forme d'une surcharge liquidienne aiguë, de troubles électrolytiques et de troubles du système nerveux central. Les manifestations cliniques de l'intoxication comprennent hypertension, insuffisance cardiaque congestive, œdèmes pulmonaires et périphériques, états de confusion, léthargie, stupeur, parfois coma, convulsions, nausées, vomissements et polyurie, éventuellement suivis d'oligurie ou d'anurie, hypotension et tachycardie dues aux pertes liquidiennes.

Des doses importantes de mannitol peuvent provoquer des lésions toxiques au niveau du système nerveux central en cas d'acidose.

Des doses élevées de mannitol peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë. Des résultats indiquent que l'administration simultanée de diurétiques ou qu'une insuffisance rénale préexistante peuvent augmenter le risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë. Un début d'insuffisance rénale peut être corrigé par hémodialyse.

Traitement

Arrêt immédiat de la perfusion, correction des troubles hydroélectrolytiques, hémodialyse pour protéger la fonction rénale et élimination du mannitol afin de réduire l'osmolarité sérique, notamment en cas d'oligurie ou d'anurie.

Les pertes hydroélectrolytiques doivent être corrigées par la perfusion de solutions électrolytiques. Une substitution électrolytique spécifique peut être réalisée à l'aide de concentrés d'électrolytes qui peuvent être ajoutés à la solution pour perfusion. Les solutions d'électrolytes doivent être administrées séparément des solutions de mannitol, comme par exemple via un cathéter multilumière.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : SOLUTION PRODUISANT UNE DIURESE OSMOTIQUE (B: Sang et organes hématopoïétiques), code ATC : B05BC01.

Mécanisme d'action

La substance active est le polyol mannitol (poids moléculaire : 182 Daltons).

En raison de son effet osmotique, il provoque un mouvement des liquides de l'espace intracellulaire vers l'espace extracellulaire.

Effet au niveau des reins

Le mannitol entre dans les tubules rénaux par filtration glomérulaire et seule une petite proportion y est réabsorbée. Dans les tubules, il exerce son effet osmodiurétique en augmentant la pression osmotique, ce qui entraîne une inhibition de l'absorption de l'eau à partir du filtrat glomérulaire. Les perfusions de mannitol conduisent à une augmentation de la perfusion rénale et, ainsi, à une augmentation du taux de filtration glomérulaire.

En raison de son effet positif sur la production et l'excrétion de l'urine, le mannitol peut respectivement empêcher la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle et l'évolution vers des lésions organiques rénales.

Le mannitol augmente l'excrétion du sodium, ce qui s'accompagne d'une excrétion relativement plus importante d'eau; l'excrétion du potassium, du chlore, du calcium, du phosphate, du lithium, du magnésium, de l'urée et de l'acide urique est également augmentée.

Effet sur le cerveau

Le mannitol ne traverse pas la barrière hématoencéphalique, sauf en présence de taux très élevés de mannitol dans le plasma ou en cas d'acidose. Dans la mesure où la barrière hématoencéphalique fonctionne normalement, un gradient osmotique entre le sang et le tissu cérébral se développe, permettant d'extraire les liquides du tissu cérébral. Cela permet donc de réduire un œdème cérébral et de diminuer la pression intracrânienne.

Cependant, si la fonction de la barrière hématoencéphalique est altérée, par exemple en cas d'acidose, le mannitol pénètre lentement dans le tissu cérébral, ce qui peut ensuite inverser le gradient osmotique. Cela entraîne un mouvement de liquide vers le tissu cérébral et par la suite, la pression intracrânienne peut augmenter de nouveau (effet rebond).

Effet sur les yeux

Le mannitol réduit la pression intraoculaire en créant un gradient osmotique. Le liquide est ainsi extrait de la chambre antérieure de l'œil, réduisant ainsi la pression intraoculaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Comme la solution est administrée par voie intraveineuse, sa biodisponibilité est de 100 %.

Distribution

Après perfusion intraveineuse, le mannitol est distribué exclusivement dans l'espace extracellulaire, c'est à dire dans le plasma et l'espace interstitiel.

Effective

La diurèse osmotique commence environ 1 à 3 heure(s) après la perfusion de la solution de mannitol. La réduction de la pression intracrânienne survient 15 minutes après la perfusion. L'effet dure environ 3 à 8 heures. La diminution de la pression intraoculaire commence dans un délai d'environ 30 à 60 minutes après la perfusion et l'effet dure environ 4 à 6 heures.

Biotransformation

Le mannitol n'est pas métabolisé de manière significative. Seule une très petite proportion est utilisée dans le foie pour la synthèse du glycogène.

Élimination

Dans les reins, le mannitol fait l'objet d'une filtration glomérulaire et seuls 10 % sont réabsorbés dans les tubules pour revenir dans la circulation. La demi-vie d'élimination est environ de 100 minutes. Elle est plus longue (jusqu'à 36 heures) en cas d'insuffisance rénale. La demi-vie est de 6 heures en cas d'hémodialyse, et peut aller jusqu'à 21 heures chez les patients sous dialyse péritonéale.

Linéarité/non-linéarité

L'administration répétée entraîne une diminution de l'intensité et de la durée de l'effet des solutions de mannitol (tachyphylaxie).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Vérifier un éventuel changement de couleur et/ou une éventuelle formation de précipité, de complexe insoluble ou de cristaux.

Ne pas ajouter de médicaments dans le récipient sans vérifier préalablement la compatibilité avec la solution et le contenant.

Avant adjonction d'un médicament, vérifier si la zone de pH pour laquelle il est efficace correspond à celle d'une solution de MANNITOL B. BRAUN 10 POUR CENT, solution pour perfusion.

Lorsqu'un médicament est ajouté à ce soluté, le mélange doit être administré immédiatement.

6.3. Durée de conservation

Flacon verre (type II): 5 ans.
Poche Ecoflac: 3 ans.
Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre (type II) fermé par un bouchon en caoutchouc halogénobutyl de 125 mL, 250 mL, 500 mL ou 1000 mL.
Poche Ecoflac (polyéthylène basse densité) de 250 mL, 500 mL ou 1000 mL.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières d’élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

B. BRAUN MEDICAL
26 RUE ARMENGAUD
92210 SAINT-CLOUD

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 319 992-4 ou 34009 319 992 4 9: 125 mL en flacon (verre).
- 345 807-6 ou 34009 345 807 6 5: 250 mL en flacon (verre).
- 345 808-2 ou 34009 345 808 2 6: 500 mL en flacon (verre).
- 319 995-3 ou 34009 319 995 3 9: 1000 mL en flacon (verre).
- 363 706-3 ou 34009 363 706 3 0: 250 mL en poche Ecoflac (polyéthylène basse densité).
- 363 708-6 ou 34009 363 708 6 9: 500 mL en poche Ecoflac (polyéthylène basse densité).
- 363 709-2 ou 34009 363 709 2 0: 1000 mL en poche Ecoflac (polyéthylène basse densité).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04 mars 1998

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

25 avril 2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.