

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique pour perfusion**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mannitol..... 20 g

Pour 100 mL de solution, pour perfusion.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable hypertonique pour perfusion en flacon

Osmolarité : 1049 mOsm/l

Osmolalité : 1290 mOsm/Kg

## 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,
- Diurèse forcée pour stimuler l'excrétion urinaire de substances toxiques,
- Traitement systémique du glaucome aigu.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose et la fréquence des perfusions intraveineuses des solutions de mannitol sont déterminées en fonction de l'indication concernée, de l'état clinique et biologique du patient, de son poids et du traitement concomitant.

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 125 à 500 mL de MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique pour perfusion. Des doses plus importantes, allant jusqu'à 200 g de mannitol par jour, soit 1000 mL de MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique 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, ce qui correspond à 5 à 7,5 mL/kg de poids corporel de MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique 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 1 mL de MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique 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 7,5 à 10 mL/kg de poids corporel de MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique 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 5 à 7,5 mL/kg de poids corporel, de MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique 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 2,5 mL/kg de poids corporel de MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique 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 125 mL de MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique 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 1,5 g de mannitol par kg de poids corporel, ce qui correspond à 7,5 mL/kg de poids corporel, de MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique 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 1,25 et 10 mL de MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique pour perfusion.

## **Mode d'administration**

Voie intraveineuse.

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

Lors de l'administration de MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique pour perfusion, il convient d'utiliser un nécessaire à perfusion équipé d'un filtre.

### **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**

Cette solution est hypertonique : à 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.

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

Si, après un certain temps (environ 12 heures) de perfusion de cette solution, la diurèse est insuffisante, le traitement ne sera pas poursuivi.

En cas de perfusions répétées, l'équilibre hydro-électrolytique sera surveillé.

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.

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, 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.

#### **Précautions d'emploi**

Le flacon doit être conservé à température ambiante. Lors d'apparition de cristaux (solution sursaturée), il est nécessaire de réchauffer le flacon au bain-marie (ou toute autre méthode appropriée) jusqu'à dissolution des cristaux. Le flacon doit être réchauffé en position verticale et ne doit pas être totalement immergé. La solution pourra être perfusée lorsqu'elle sera de nouveau à température ambiante. L'utilisation d'une ligne de perfusion équipée d'un filtre 0,22 microns est possible en complément.

L'utilisation d'un micro-onde pour réchauffer la solution est impossible.

#### **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 digitaux. 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.

#### **+ 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 événements 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, et 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.

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

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

Par principe, les solutions destinées à l'osmothérapie ne doivent pas être mélangées avec d'autres médicaments en raison de leur concentration en substance active et des indications d'utilisation clinique.

L'ajout de potassium ou de chlorure de sodium à MANNITOL 20 POUR CENT B.BRAUN, solution injectable hypertonique pour perfusion peut entraîner la précipitation du mannitol. Par conséquent, les solutions électrolytiques doivent être administrées séparément, par exemple via un cathéter multi-lumière.

## 6.3. Durée de conservation

3 ans

## 6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon verre de 125 ml, 250 ml, 500 ml ou 1000 ml.

Flacons en polyéthylène basse densité (LDPE), contenant 250 ml, 500 ml, disponibles en boîtes de 20 x 250 ml, 10 x 500 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'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

- 34009 556 160 2 3 : 125 ml en flacon (verre) boîte de 12
- 34009 556 161 9 1: 250 ml en flacon (verre), boîte de 12
- 34009 556 162 5 2: 500 ml en flacon (verre), boîte de 12
- 34009 367 637 6 0 : 250 ml en flacon (verre), boîte de 10

- 34009 367 638 2 1 : 500 ml en flacon (verre), boîte de 10
- 34009 556 163 1 3 : 1000 ml en flacon (verre), boîte de 6
- 34009 551 109 8 9 : 250 ml en flacons en polyéthylène basse densité (LDPE), boîte de 20.
- 34009 551 110 0 9 : 500 ml en flacons en polyéthylène basse densité (LDPE), boîte de 10

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **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.