

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mannitol 15 %, oplossing voor infusie 150 g/l.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mannitol: 150 g/l

Elke ml bevat 150 mg mannitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes.

Osmolariteit: 823 mosmol/l (bij benadering)

pH: 4,5 – 7,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. **Therapeutische indicaties**

Mannitol 15 % is als osmotisch diureticum geïndiceerd in de volgende gevallen:

- bevordering van diurese bij de preventie en/of behandeling van de oligurische fase van acute nierinsufficiëntie, voordat irreversibele oligurische nierinsufficiëntie vastgesteld wordt;
- vermindering van intracraniale druk en hersenvolume wanneer de bloedhersenbarrière intact is;
- vermindering van verhoogde intraoculaire druk wanneer deze druk niet met andere middelen kan worden verlaagd;
- bevordering van de eliminatie van via de nieren uitgescheiden toxische stoffen bij vergiftiging.

4.2. **Dosering en wijze van toediening**

Dosering:

De keuze voor de specifieke concentratie, dosering en toedieningssnelheid van mannitol is afhankelijk van de leeftijd, het gewicht en de klinische toestand van de patiënt alsook van gelijktijdige behandelingen.

Volwassenen en adolescenten

Acute nierinsufficiëntie

De dosis voor volwassenen ligt doorgaans tussen 50 en 200 g mannitol (330 tot 1320 ml) gedurende 24 uur, met een dosisbeperking van 50 g mannitol (330 ml) per toediening. In de meeste gevallen zorgt een dosis van 50 tot 100 g mannitol/dag (330 tot 660 ml) voor een adequate respons. De toedieningssnelheid wordt doorgaans aangepast om een diurese van ten minste 30 tot 50 ml per uur te behouden.

Uitsluitend in noodgevallen mag de maximale toedieningssnelheid 200 mg/kg infusie bedragen gedurende 5 minuten (zie ook testdosis). Na 5 minuten moet de toedieningssnelheid opnieuw worden aangepast om een diurese van ten minste 30 tot 50 ml/u te behouden, met een maximale dosis van 200 g/24 uur.

Gebruik bij patiënten met oligurie of een nierfunctiestoornis

Patiënten met uitgesproken oligurie of vermoedelijke ontoereikende nierfunctie moeten eerst via een infuus een testdosis van ongeveer 200 mg (1,3 ml) mannitol/kg lichaamsgewicht toegediend krijgen gedurende 3 tot 5 minuten. Bijvoorbeeld bij een volwassen patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg: ongeveer 100 ml van een oplossing van 15 %. De respons op de testdosis wordt als adequaat beschouwd als ten minste 30 tot 50 ml/u urine uitgescheiden wordt gedurende 2 tot 3 uur. In geval van een ontoereikende respons mag nog een testdosis worden toegediend. Als ook op de tweede testdosis geen adequate respons bereikt wordt, moet de behandeling met mannitol worden stopgezet en moet de patiënt opnieuw worden geëvalueerd omdat nierinsufficiëntie aanwezig kan zijn.

Vermindering van intracraniale druk, hersenvolume en intraoculaire druk

De dosis bedraagt doorgaans 1,5 tot 2 g (10 tot 13 ml)/kg lichaamsgewicht, toegediend gedurende 30 tot 60 minuten. In geval van preoperatief gebruik moet de dosis één tot anderhalf uur vóór de chirurgische ingreep worden toegediend om een maximaal effect te verkrijgen.

Bevordering van de eliminatie van via de nieren uitgescheiden toxische stoffen bij vergiftiging

Bij geforceerde diurese moet de dosis mannitol worden aangepast om een diurese van ten minste 100 ml/u te behouden. Er moet naar een positieve vochtbalans van 1 tot 2 l worden gestreefd. Een initiële oplaaddosis van ongeveer 25 g (165 ml) mag worden toegediend.

Pediatrische patiënten

In geval van nierinsufficiëntie moet een testdosis van 200 mg mannitol (1,3 ml) per kg lichaamsgewicht worden toegediend gedurende 3-5 minuten. De behandelingsdosis schommelt tussen 0,5 tot 1,5 g (3 ml tot 10 ml) per kg lichaamsgewicht. Deze dosis mag één- of tweemaal worden herhaald, met een interval van 4 tot 8 uur indien nodig.

Voor een verhoogde intracraniale en intraoculaire druk mag deze dosis gedurende 30 tot 60 minuten worden toegediend, zoals bij volwassenen.

Ouderen

Zoals bij volwassenen, is de dosering afhankelijk van het gewicht, de klinische en biologische toestand van de patiënt alsook gelijktijdige behandelingen. De gebruikelijke dosis is dezelfde als bij volwassenen: 50 tot 200 g mannitol per 24 uur (330 tot 1320 ml per dag), met een dosisbeperking van 50 g mannitol (330 ml) per toediening. Aangezien nierinsufficiëntie in een vroeg stadium aanwezig kan zijn, is voorzichtigheid geboden wanneer de toestand van de patiënt vóór de dosisselectie onderzocht wordt.

Wijze van toediening:

De oplossing wordt via intraveneuze weg toegediend met steriele en pyrogeenvrije apparatuur.

Er moet rekening gehouden worden met de osmolariteit van de oplossing. Hyperosmolare mannitol-oplossingen kunnen schade aan de aders veroorzaken.

Deze hypertone oplossing moet worden toegediend via een grote perifere of bij voorkeur een centrale ader. Een te snelle infusie in perifere aders kan schadelijk zijn.

Gebruik een toedieningsset met een finale in-linefilter vanwege mogelijke mannitol kristalvorming en pas een aseptische techniek toe. De apparatuur moet worden geprimed met de oplossing om te voorkomen dat lucht binnendringt in het systeem.

Haal de zak pas vlak voor het gebruik uit de beschermverpakking. De binnenverpakking zorgt ervoor dat de steriliteit van het product behouden blijft.

Gebruik de oplossing enkel wanneer deze helder is, zonder zichtbare deeltjes of verkleuring is en als de lasnaden nog intact zijn. Controleer of de zak niet beschadigd is. Alleen gebruiken als de zak niet beschadigd is. Dien de oplossing onmiddellijk na het inbrengen van de infusieset toe.

Mannitol-oplossingen kunnen kristalliseren bij blootstelling aan lagere temperaturen. Bij hogere concentraties hebben de oplossingen een grotere neiging tot kristallisatie. Controleer vóór toediening op kristallen. Als er kristallen zichtbaar zijn, los ze dan weer op door de oplossing op te warmen tot 37 °C en vervolgens zachtjes te schudden. De oplossingen mogen niet worden opgewarmd in water of in een magnetron, omdat het product daardoor verontreinigt of aangetast kan worden. Er mag uitsluitend een droge warmte (bijvoorbeeld een opwarmkast) worden gebruikt. Laat de oplossing afkoelen tot kamer- of lichaamstemperatuur alvorens vóór gebruik opnieuw te inspecteren op aanwezigheid van kristallen. Zie ook rubrieken 4.4 en 4.6.

Voor informatie over onverenigbaarheden en de bereiding van het product en toe te voegen geneesmiddelen, zie rubrieken 6.2 en 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Mannitol 15 % is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- reeds bestaande hyperosmolariteit van het plasma;
- ernstige dehydratie;
- vastgestelde anurie;
- ernstige hartinsufficiëntie;
- ernstige longstuwung of ernstig longoedeem;
- actieve intracraniale bloeding, behalve tijdens craniotomie;
- stoornis van de bloedhersenbarrière;
- overgevoeligheid voor mannitol;
- geen respons op de testdosis (zie rubriek 4.2);
- progressieve nierschade of -disfunctie na opstarten van de behandeling met mannitol, waaronder toenemende oligurie en azotemie.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Overgevoeligheid

Anafylactische/anafylactoïde reacties, waaronder anafylaxie, evenals andere overgevoeligheids-/infusiereacties zijn gemeld met mannitol. Er zijn gevallen met een dodelijke afloop gemeld (zie rubriek 4.8).

De infusie moet onmiddellijk worden stopgezet als er zich tekenen of symptomen van een vermoede overgevoeligheidsreactie voordoen. Er moeten geschikte therapeutische tegenmaatregelen worden ingesteld zoals klinisch aangewezen.

Mannitol komt van nature voor (bijv. in een aantal fruit- en groentesoorten) en wordt veel gebruikt als hulpstof in geneesmiddelen en cosmetische producten. Daarom kunnen patiënten al gesensibiliseerd zijn zonder eerder een intraveneuze behandeling met mannitol te hebben gekregen.

- CZS-toxiciteit

CZS-toxiciteit, die tot uiting komt als bijvoorbeeld verwardheid, lethargie of coma, is gemeld bij patiënten die met mannitol behandeld werden, vooral als ze een nierfunctiestoornis hadden. Er zijn gevallen met een dodelijke afloop gemeld.

CZS-toxiciteit kan het gevolg zijn van:

- hoge mannitolconcentraties in het serum
- hyperosmolariteit van het serum, met intracellulaire dehydratie in het CZS tot gevolg
- hyponatriëmie of andere verstoringen van de elektrolytenbalans en het zuur-base-balans als gevolg van toediening van mannitol.

In hoge concentraties kan mannitol de bloedhersenbarrière passeren en een negatief effect hebben op het vermogen van de hersenen om de pH van de cerebrospinale vloeistof op peil te houden, vooral in geval van acidose.

Bij patiënten met een reeds bestaande stoornis van de bloedhersenbarrière moet het risico op toename van hersenoedeem (algemeen of focaal) door herhaald of continue gebruik van mannitol per patiënt worden afgewogen tegen de verwachte voordelen.

Enkele uren na het gebruik van mannitol kan een reactieve stijging van de intracraniale druk optreden. Bij patiënten met een stoornis van de bloedhersenbarrière is het risico hierop hoger.

- Risico op complicaties van de nieren

Reversibel, acuut nierfalen met oligurie/anurie is opgetreden bij patiënten met vóór de behandeling een normale nierfunctie die hoge intraveneuze doses mannitol kregen.

Hoewel de osmotische nefrose die met toediening van mannitol gepaard gaat in principe reversibel is, is over het algemeen bekend dat osmotische nefrose kan overgaan in chronische of zelfs terminale nierinsufficiëntie.

Patiënten met een reeds bestaande nieraandoening, of patiënten die mogelijk nefrotoxische geneesmiddelen toegediend krijgen, hebben na toediening van mannitol een verhoogd risico op nierfalen. De osmolaire 'gap' van het serum en de nierfunctie moeten nauwlettend worden gecontroleerd en gevolgd, en als er verschijnselen van een verslechterende nierfunctie of een haematuria optreden, moet de aangewezen actie worden ondernomen.

Mannitol moet voorzichtig worden toegediend aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Een testdosis dient te worden toegediend en uitsluitend als toereikende diurese bereikt wordt, mag de behandeling met mannitol worden voortgezet (zie rubriek 4.2.)

Als de diurese tijdens de infusie van mannitol afneemt of als haematuria wordt vastgesteld, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd op het ontstaan van nierinsufficiëntie, en de infusie van mannitol moet indien noodzakelijk worden stopgezet.

- Risico op hypervolemie

Alvorens Mannitol 15 % snel toe te dienen, moet de cardiovasculaire toestand van de patiënt zorgvuldig worden onderzocht.

Hoge doses en/of hoge toedieningssnelheden en accumulatie van mannitol (door onvoldoende uitscheiding van mannitol via de nieren) kunnen leiden tot hypervolemie, overexpansie van het extracellulaire vochtvolume, wat weer kan leiden tot congestief hartfalen of verergering van bestaand congestief hartfalen. Accumulatie van mannitol kan optreden als de diurese tijdens de toediening blijft afnemen en dit kan bestaand of latent congestief hartfalen verergeren.

Als de hart- of longfunctie van de patiënt verslechtert, moet de behandeling worden stopgezet.

- Risico op verstoringen van de vocht- en elektrolytenbalans, hyperosmolariteit

Osmotische diurese geïnduceerd door mannitol kan dehydratie/hypovolemie en hemoconcentratie veroorzaken of verergeren. Toediening van mannitol kan ook hyperosmolariteit veroorzaken.

Indien de serumosmolariteit van de patiënt tijdens de behandeling toeneemt, kunnen de effecten van mannitol op de diurese en de vermindering van de intracraniale en intraoculaire druk verminderd zijn.

Bovendien kunnen er, afhankelijk van de dosering en de duur van de toediening, door transcellulaire verschuivingen van vocht en elektrolyten, osmotische diurese en/of andere mechanismen verstoringen van de elektrolytenbalans en het zuur-base-evenwicht ontstaan. Dergelijke verstoringen kunnen ernstig en mogelijk fataal zijn.

Verstoringen die veroorzaakt kunnen worden door behandeling met mannitol zijn:

- Hypernatriëmie, dehydratie en hemoconcentratie (als gevolg van overmatig vochtverlies)
- Hyponatriëmie (verschuiving van natriumvrije intracellulaire vloeistof naar het extracellulaire compartiment na infusie van mannitol kan de natriumconcentratie in het serum verlagen en reeds bestaande hyponatriëmie verergeren. Verlies van natrium en kalium via de urine neemt toe.) Hyponatriëmie kan leiden tot hoofdpijn, misselijkheid, toevallen, lethargie, coma, hersenoedeem en overlijden. Acute symptomatische hyponatriëmie encefalopathie wordt beschouwd als een medische noodsituatie.

Het risico op het ontstaan van hyponatriëmie is bijvoorbeeld verhoogd:

- bij kinderen
- bij ouderen
- bij vrouwen
- postoperatief
- bij personen met psychogene polydipsie.

Het risico op het ontstaan van encefalopathie als complicatie van hyponatriëmie is bijvoorbeeld verhoogd:

- bij pediatrie patiënten (≤ 16 jaar)
- bij vrouwen (vooral bij premenopauzale vrouwen)
- bij patiënten met hypoxemie
- bij patiënten met onderliggende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel.

- Hypokaliëmie
- Hyperkaliëmie
- Andere verstoringen van de elektrolytenbalans
- Metabole acidose
- Metabole alkalose

Bij aanhoudende diurese kan toediening van mannitol ontoereikende hydratatie of hypovolemie maskeren en verergeren.

- Infusiereacties

Bij het gebruik van mannitol zijn reacties op de infusieplaats opgetreden. Daaronder vallen tekenen en symptomen van irritatie en ontsteking op de infusieplaats, evenals ernstige reacties (compartimentsyndroom) in geval van extravasatie. Zie rubriek 4.8.

Toevoeging van andere medicatie of toepassing van een onjuiste toedieningstechniek kan febrile reacties veroorzaken doordat er mogelijk pyrogenen in de bloedsomloop terechtkomen. In geval van een bijwerking moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden. Raadpleeg rubrieken 6.2 en 6.6 voor informatie over onverenigbaarheden en de voorbereiding van het product en toe te voegen geneesmiddelen.

- Volume- en elektrolytenaanvulling vóór gebruik

Bij patiënten met shock en nierdisfunctie mag mannitol niet worden toegediend voordat het volume (lichaamsvocht, bloed) en de elektrolyten hersteld zijn.

- Monitoring

Het zuur-base-evenwicht, de nierfunctie en de serumosmolariteit moeten zorgvuldig worden bewaakt als mannitol wordt gebruikt.

Patiënten die mannitol toegediend krijgen, moeten worden gecontroleerd en gevolgd op een verslechtering van de nier-, hart- of longfunctie. In geval van bijwerkingen moet de behandeling worden stopgezet.

De diurese, de vochtbalans, de centrale veneuze druk en de elektrolytenbalans (vooral natrium- en kaliumconcentraties in het serum) moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en opgevolgd.

- Onverenigbaarheid met bloed

Mannitol mag niet gelijktijdig worden gegeven met bloed, omdat dat agglutinatie en een getand oppervlak van bloedcellen kan veroorzaken.

- Kristallisatie

Bij blootstelling aan lagere temperaturen kunnen mannitoloplossingen kristalliseren. Inspecteer vóór toediening op kristallen. Als er kristallen zichtbaar zijn, los ze dan weer op door de oplossing op te warmen tot 37 °C, gevolgd door zachtjes schudden. Zie rubriek 4.2.

- Interferentie met laboratoriumtests

Bij sommige testsystemen voor anorganische fosforconcentraties in het bloed kan mannitol valse lage uitslagen veroorzaken.

Mannitol geeft vals-positieve resultaten bij tests op ethyleenglycolconcentraties in het bloed waarbij mannitol in eerste instantie wordt geoxideerd tot een aldehyde.

- Gebruik bij pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij pediatrische patiënten zijn nog niet vastgesteld in klinische onderzoeken.

- Gebruik bij geriatrische patiënten

Vanwege de hogere frequentie van een verminderde lever-, nier- of hartfunctie, van gelijktijdige aandoeningen en van gelijktijdig medicijngebruik is over het algemeen voorzichtigheid geboden bij de keuze voor de dosis voor oudere patiënten.

- Risico op luchtembolie

Plastic zakken mogen niet in serieverbinding worden gebruikt. Dergelijk gebruik kan leiden tot luchtembolie als gevolg van achterblijvende lucht die uit de eerste zak opgezogen is, voordat de toediening van de vloeistof uit de tweede zak beëindigd is.

Het onder druk zetten van intraveneuze oplossingen in flexibele plastic zakken om de stroomsnelheid te verhogen kan leiden tot een luchtembolie als de achterblijvende lucht in de zak vóór de toediening niet volledig verwijderd is.

Gebruik van intraveneuze toedieningssets met ontluchting en open ontluchtingsventiel kan leiden tot luchtembolie. Intraveneuze toedieningssets met ontluchting en open ontluchtingsventiel mogen niet worden gebruikt met flexibele plastic zakken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Versterking van de effecten van mannitol

Bij gelijktijdig gebruik van andere diuretica is het mogelijk dat de effecten van mannitol versterkt worden en de dosis moet worden aangepast.

Remming van de effecten van mannitol

Mannitol bevordert de diurese, wat vooral een negatief effect zal hebben op geneesmiddelen die in ruime mate via de nieren heropgenomen worden (hun klaring wordt verhoogd en hun blootstelling verlaagd).

Aangezien mannitol de eliminatie van lithium via de urine doet toenemen, kan gelijktijdig gebruik van mannitol de respons op lithium negatief beïnvloeden.

Nefrotoxiciteit van geneesmiddelen vanwege verstoringen van de vochtbalans die verband houden met mannitol

Hoewel een interactie bij de mens onwaarschijnlijk is, moeten patiënten die gelijktijdig ciclosporine en aminoglycoside toegediend krijgen, nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd op tekenen van nefrotoxiciteit.

Neurotoxische stoffen

Gelijktijdig gebruik van neurotoxische stoffen (bv. aminoglycoside) en mannitol kunnen de toxiciteit van neurotoxische stoffen versterken (zie ook rubriek 4.4).

Stoffen die worden beïnvloed door een verstoring van de elektrolytenbalans

Het ontstaan van verstoringen in de elektrolytenbalans (bv. hyperkaliëmie, hypokaliëmie) bij toediening van mannitol kan de effecten veranderen van stoffen die gevoelig zijn voor dergelijke balansverstoringen (bv. digoxine, stoffen die verlenging van het QT-interval kunnen veroorzaken, neuromusculaire blokkers).

Andere interacties kunnen optreden met tubocurarine en depolariserende neuromusculaire blokkers (versterking van hun effecten door mannitol), orale antistollingsmiddelen (mannitol kan hun effecten verminderen door de concentratie aan stollingsfactoren secundair aan dehydratie te verhogen) en digoxine (als hypokaliëmie optreedt na behandeling met mannitol, bestaat er een risico op digoxinetoxiciteit).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er bestaan geen relevante gepubliceerde gegevens over het gebruik van mannitol bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen relevante gepubliceerde gegevens beschikbaar uit dieronderzoek naar het effect van mannitol op de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus en/of de bevalling en/of de postnatale ontwikkeling.

Mannitol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Er is geen informatie over de uitscheiding van mannitol in de moedermelk.

Mannitol mag niet tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8. Bijwerkingen

Na het in de handel brengen zijn de volgende bijwerkingen gemeld. De frequentie van de bijwerkingen in deze rubriek kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking (MedDRA-voorkeursterm)	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	allergische reactie	Niet bekend
	anafylactische reacties waaronder anafylactische shock*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans**	Niet bekend
	<ul style="list-style-type: none"> • dehydratie 	
	<ul style="list-style-type: none"> • oedeem 	
Zenuwstelselaandoeningen	metabole acidose	Niet bekend
	hoofdpijn	
	duizeligheid	
	reactieve toename van de intracraniale druk	
	CZS-toxiciteit tot uiting komend in	
	<ul style="list-style-type: none"> • toevallen • coma • verwardheid • lethargie 	
Oogaandoeningen	wazig zien	Niet bekend
Hartaandoeningen	cardiale aritmie	Niet bekend
	congestief hartfalen	
	hartkloppingen	
Bloedvataandoeningen	hypotensie	Niet bekend
	hypertensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	longoedeem	Niet bekend
	rinitis	
Maagdarmstelselaandoeningen	droge mond	Niet bekend
	dorst	
	misselijkheid	
	braken	

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking (MedDRA-voorkeursterm)	Frequentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	huidnecrose	Niet bekend
	urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	krampen	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	overmatige diurese	Niet bekend
	osmotische nefrose	
	urineretentie	
	acuut nierfalen	
	azotemie	
	anurie	
	haematuria	
	oligurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	polyurie	Niet bekend
	koude rillingen	
	(angineuze) pijn op de borst	
	koorts	
	asthenie	
	malaise	
	reacties op de infusieplaats, waaronder	
	• tromboflebitis op de infusieplaats	
	• ontsteking op de infusieplaats	
	• pijn op de infusieplaats	
	• uitslag op de infusieplaats	
	• erytheem op de infusieplaats	
• pruritus op de infusieplaats		
Compartimentsyndroom (in combinatie met extravasatie en zwelling op de injectieplaats)		

*Kan zich manifesteren met huid-, gastro-intestinale, en ernstige circulatie- (hypotensie), en luchtwegverschijnselen (bijv. dyspneu). Overige overgevoeligheids-/infusiereacties zijn hypertensie, pyrexie, koude rillingen, transpireren, hoesten, spierskeletstijfheid en myalgie, urticaria/uitslag, pruritus, algemene pijn, ongemak, misselijkheid, braken en hoofdpijn.

**Waaronder hypervolemie, perifeer oedeem, dehydratie, hyponatriëmie, hypernatriëmie, hyperkaliëmie, hypokaliëmie.

Overige bijwerkingen

Ernstige anafylaxie met hartstilstand, en fatale afloop.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Tekenen en symptomen van een overdosis mannitol kunnen zijn: acuut nierfalen, verstoring van de elektrolytenbalans, hypervolemie, CZS-toxiciteit.

Langdurige toediening of snelle infusie van grote hoeveelheden hyperosmotische oplossingen kan aanleiding geven tot circulatoire overbelasting en acidose. Hoofdpijn, misselijkheid en koude rillingen zonder wijziging van de lichaamstemperatuur kunnen de eerste tekenen/symptomen zijn. Verwardheid, lusteloosheid, convulsies, stupor en coma kunnen volgen.

In geval van een vermoedelijke overdosering moet de behandeling met mannitol onmiddellijk worden stopgezet.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend, waarbij de vocht- en elektrolytenbalans bewaakt wordt. Mannitol is dialyseerbaar. Hemodialyse kan nuttig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oplossingen voor osmotische diurese.
ATC-code: B 05BC01.

Mannitol, een koolhydraat, blijft gelokaliseerd in het extracellulaire compartiment. Het heeft een osmotisch effect, zodat vloeistof zich verplaatst van het intracellulaire naar het extracellulaire compartiment.

Mannitol is gemakkelijk filtreerbaar ter hoogte van de nierglomerulus en minder dan 10 % wordt vanuit het nierbuisje gereabsorbeerd. Mannitol heeft een osmotisch effect in de nierbuisjes, waardoor de reabsorptie van water uit het glomerulusfiltraat afneemt en diurese optreedt. Daarbij bevordert mannitol de diurese tijdens oligurie/anurie of in gevallen waar de patiënt het risico loopt op acute nierinsufficiëntie. Mannitol verhoogt tevens de uitscheiding van elektrolyten, vooral natrium, kalium en chloride. Ook de uitscheiding van via de nieren uitgescheiden stoffen zoals salicylaten en barbituraten wordt verhoogd.

Onder normale omstandigheden passeert mannitol niet de intacte bloed-hersenbarrière. Mannitol blijft gelokaliseerd in het plasma, waar het een osmotische druk uitoefent waardoor vloeistof het hersenweefsel verlaat en zowel het hersenvolume als de intracraniale druk afnemen.

Mannitol dringt niet door tot in de ogen. Het verlaagt de intraoculaire druk vanwege zijn osmotisch effect.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Bij intraveneuze toediening wordt mannitol hoofdzakelijk in niet-gemetaboliseerde vorm verwijderd via de glomeruli. Slechts 10 % wordt gereabsorbeerd vanuit het nierbuisje. De eliminatiehalfwaardetijd bij volwassenen bedraagt ongeveer 2 uur en is langer in geval van nierinsufficiëntie. Van een intraveneus toegediende dosis wordt 80 % ongewijzigd binnen 3 uur uitgescheiden.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijvende arts, afgezien van de gegevens die zijn opgenomen in andere rubrieken van deze wetenschappelijke bijsluiter.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Het is mogelijk dat toe te voegen geneesmiddelen onverenigbaar zijn met Mannitol 15 %.

De onverenigbaarheid van het toe te voegen geneesmiddel met de oplossing in de Viaflo-zak moet vóór toevoeging worden gecontroleerd.

Alvorens een geneesmiddel toe te voegen, moet er worden gecontroleerd of het geneesmiddel oplosbaar en stabiel is in water bij de zuurtegraad van de mannitoloplossing (pH: 4,5 tot 7,0).

Vanwege het risico op pseudoagglutinaties mag Mannitol 15 % niet gelijktijdig met, vóór of na de toediening van bloed worden toegediend met dezelfde infusieapparatuur. Zie rubriek 4.4.

De gebruiksaanwijzing van het toe te voegen geneesmiddel moet worden geraadpleegd.

Cefepim, imipenem, cilastatine en filgrastim zijn bijvoorbeeld onverenigbaar met mannitoloplossingen. Deze opsomming is echter onvolledig. Bij afwezigheid van studies over de betreffende verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

De toevoeging van kalium of natriumchloride aan mannitol kan leiden tot het neerslaan van mannitol.

6.3. Houdbaarheid

Houdbaarheid in de beschermverpakking:

- zakken van 100 ml en 250 ml: 2 jaar.
- zakken van 500 ml: 3 jaar.

Houdbaarheid na opening van de beschermverpakking, met of zonder toegevoegde geneesmiddelen:

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities na opening van de beschermverpakking en vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De zakken, gekend als Viaflo, zijn vervaardigd van polyolefine/polyamide plastic (PL 2442), verkregen via co-extrusie, en bevatten een mannitoloplossing. De zakken bevinden zich in een beschermverpakking van polyamide/polypropyleen, die uitsluitend dient als fysieke bescherming van de zak.

De verpakkingsgrootte is 100 ml, 250 ml of 500 ml.

De kartonnen buitenverpakking bevat:

- 50 zakken van 100 ml,
- 60 zakken van 100 ml,
- 30 zakken van 250 ml,
- 20 zakken van 500 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik toedieningssets met een finale in-line filter vanwege de kans op vorming van mannitolkristallen. Zie rubriek 4.2 voor instructies over de te nemen voorzorgsmaatregelen vóór de toediening in geval van kristallisatie van de oplossing.

Toe te voegen geneesmiddelen kunnen vóór of tijdens de infusie worden toegevoegd via de hersluitbare injectiepoort.

Het toegevoegde geneesmiddel moet grondig en zorgvuldig worden gemengd onder aseptische omstandigheden. Oplossingen met toegevoegde geneesmiddelen moeten onmiddellijk worden gebruikt en mogen niet worden bewaard.

Alvorens een geneesmiddel toe te voegen, moet er worden gecontroleerd of het geneesmiddel oplosbaar is in water bij de zuurtegraad van de mannitoloplossing.

Vóór gebruik moeten de chemische en fysische stabiliteit van het toe te voegen geneesmiddel worden bepaald bij de zuurgraad van de mannitoloplossing (pH: 4,5 – 7,0) in de Viaflo-zak.

Vernietigen na eenmalig gebruik.

Niet-gebruikte oplossing vernietigen.

Gedeeltelijk gebruikte zakken niet opnieuw aansluiten.

1. De beschermverpakking openen

- a. Neem de Viaflo-zak pas vlak vóór gebruik uit de beschermverpakking.
- b. Controleer op de aanwezigheid van kleine lekken door stevig in de binnenverpakking te knijpen. Vernietig de oplossing in geval van lekken, aangezien de steriliteit kan zijn aangetast.
- c. Controleer of de oplossing helder is en geen vreemde deeltjes bevat. Vernietig de oplossing als die niet helder is of vreemde deeltjes bevat.

2. De toediening voorbereiden

Steriel materiaal gebruiken voor voorbereiding en toediening.

- a. Hang de zak via het oogje omhoog aan de infuusstandaard.
- b. Verwijder de plastic beschermhuls van de uitlaatpoort onderaan op de zak:
 - Neem met de ene hand de kleine vleugel op de uitlaatpoort vast.
 - Neem met de andere hand de grotere vleugel op de beschermhuls vast en draai die van de uitlaatpoort.
 - De beschermhuls springt los van de uitlaatpoort.
- c. Pas een aseptische techniek toe om de infusie voor te bereiden.
- d. Bevestig de toedieningsset. Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de set voor de aansluiting en priming van de set en de toediening van de oplossing.

3. Technieken voor de injectie van toe te voegen geneesmiddelen

Waarschuwing: Het is mogelijk dat toe te voegen geneesmiddelen onverenigbaar zijn. Controleer vóór gebruik de verenigbaarheid van het toe te voegen geneesmiddel met zowel de oplossing als de zak.

Geneesmiddelen toevoegen vóór de toediening

- a. Desinfecteer de injectiepoort.

- b. Gebruik een spuit met een naald van 19 tot 22 gauge om de hersluitende injectiepoort aan te prikken, en injecteer het toe te voegen geneesmiddel in de zak met oplossing.
- c. Meng de oplossing grondig met het geneesmiddel. Tik voorzichtig op de poorten terwijl die rechtop gehouden worden, en meng het geneesmiddel met de oplossing in geval van geneesmiddelen met een hoge dichtheid zoals kaliumchloride.

Opgelet: Zakken met toegevoegde geneesmiddelen niet bewaren.

Geneesmiddelen toevoegen tijdens de toediening

- a. Sluit de klem op de set.
- b. Desinfecteer de injectiepoort.
- c. Gebruik een spuit met een naald van 19 tot 22 gauge om de hersluitende injectiepoort aan te prikken, en injecteer het toe te voegen geneesmiddel in de zak met oplossing.
- d. Verwijder de zak van de infuusstandaard en/of houd de zak rechtop.
- e. Tik voorzichtig op beide poorten om de aanwezige luchtbelletjes in de poorten te verwijderen, terwijl de zak rechtop gehouden wordt.
- f. Meng de oplossing grondig met het geneesmiddel.
- g. Hang de zak opnieuw omhoog aan de infuusstandaard, open de klem en ga verder met de toediening.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter B.V., Kobaltweg 49, NL-3542 CE Utrecht, Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 106414

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 september 2010

Datum van laatste verlenging: 19 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 9 december 2019.