

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mannitol 10 %, oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mannitol: 100 g/l

Elke ml bevat 100 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: 549 mosmol/l (bij benadering)

pH: 4,5 – 7,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Mannitol 10 % is als osmotisch diureticum geïndiceerd in de volgende gevallen:

- bevordering van diurese bij de preventie en/of behandeling van de oligurische fase tijdens acute nierinsufficiëntie, voordat irreversibele nierinsufficiëntie vastgesteld wordt;
- vermindering van intracraniale druk en hersenoedeem 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, de klinische en biologische toestand van de patiënt alsook van gelijktijdige behandelingen.

Volwassenen en adolescenten

Acuut nierfalen

De dosis ligt doorgaans tussen 50 en 200 g mannitol (500 ml tot 2000 ml/dag) gedurende 24 uur, met een dosisbeperking van 50 g (500 ml mannitol) per toediening. In de meeste gevallen zorgt een dosis van 50 tot 100 g mannitol/dag (500 tot 1000 ml/dag) voor een adequate respons.

Doorgaans wordt de toedieningssnelheid zo bepaald dat de urinestroom ten minste 30-50 ml/uur bedraagt.

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

Gebruik bij patiënten met oligurie of een verminderde nierfunctie

Patiënten met uitgesproken oligurie of een vermoedelijk ontoereikende nierfunctie moeten eerst een testdosis van ongeveer 200 mg mannitol per kg lichaamsgewicht (2 ml/kg lichaamsgewicht) toegediend krijgen gedurende 3 tot 5 minuten. Bijvoorbeeld bij een volwassen patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg: ongeveer 75 ml van een 20 %-oplossing of 100 ml van een 15 %-oplossing. 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 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/kg lichaamsgewicht (15 tot 20 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 en een positieve vochtbalans van 1 tot 2 l te behouden. Een initiële oplaaddosis van ongeveer 25 g (250 ml) mag worden toegediend.

Pediatrische patiënten

In geval van nierinsufficiëntie moet een testdosis van 200 mg mannitol per kg lichaamsgewicht (2 ml/kg lichaamsgewicht) worden toegediend gedurende 3 tot 5 minuten. De behandelingsdosis ligt tussen 0,5 en 1,5 g/kg lichaamsgewicht (5 en 15 ml/kg lichaamsgewicht). Deze dosis mag, indien nodig, een- of tweemaal worden herhaald na een interval van 4 tot 8 uur.

Voor hersenoedeem en oculair oedeem 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, d.w.z. 50 tot 200 g mannitol gedurende 24 uur (500 tot 2000 ml/dag), met een dosisbeperking van 50 g mannitol (500 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 is bedoeld voor intraveneuze toediening met steriele en pyrogeenvrije apparatuur.

Hyperosmolaire mannitoloplossingen kunnen schade aan de aders toebrengen. Controleer vóór de toediening eerst de osmolariteit van het product.

Gebruik een toedieningsset met een in-line filter vanwege mogelijke vorming van mannitolkristallen en pas een aseptische techniek toe. Het systeem moet worden geprimed met de oplossing om te voorkomen dat er lucht in komt.

Haal de zak niet uit de beschermverpakking voordat deze gebruiksklaar is. De binnenzak houdt het product steriel.

Alleen gebruiken als de oplossing helder is, zonder zichtbare deeltjes of verkleuring en wanneer het zegel nog intact is. Controleer of de zak niet beschadigd is. Alleen gebruiken wanneer de zak onbeschadigd is. Onmiddellijk toedienen na inbrenging van de toedieningsset.

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

Mannitoloplossingen kunnen bij blootstelling aan koelere temperaturen kristalliseren. Bij hogere concentraties is de kans op kristallisatie groter. Controleer vóór toediening op kristallen. Als er kristallen zichtbaar zijn, los ze dan weer op door de oplossing te verwarmen tot 37 °C en vervolgens zachtjes te schudden. De oplossingen mogen niet worden opgewarmd in water of in een magnetron, omdat het product daarbij besmet of aangetast kan raken. Er mag uitsluitend droge warmte (bijvoorbeeld een warmtekast) worden gebruikt. Laat de oplossing afkoelen tot op kamer- of lichaamstemperatuur en controleer opnieuw op kristallen vóór gebruik. Zie ook rubrieken 4.4 en 6.6.

Raadpleeg rubrieken 6.2 en 6.6 voor informatie over onverenigbaarheid met andere geneesmiddelen en over de voorbereiding van het product.

4.3. Contra-indicaties

Mannitol 10 % is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- reeds bestaande hyperosmolariteit van plasma;
- ernstige dehydratie;
- bewezen anurie;
- ernstige hartinsufficiëntie;
- ernstige longcongestie of ernstig longoedeem;
- actieve intracraniale bloeding, behalve tijdens craniotomie;
- stoornis van de bloedhersenbarrière;
- overgevoeligheid voor mannitol.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Anafylactische/anafylactoïde reacties, waaronder anafylaxie, en andere overgevoeligheids-/infusiereacties zijn gemeld met mannitol. Fatale afloop is 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 (bv. in een aantal fruit- en groentesoorten) en wordt veelvuldig gebruikt als hulpstof in geneesmiddelen en cosmetische producten. Daarom kunnen patiënten er al gevoelig aan geworden zijn zonder eerder een intraveneuze behandeling met mannitol te hebben gekregen.

CZS-toxiciteit

CZS-toxiciteit die zich manifesteert als bv. verwardheid, lethargie of coma is gemeld bij patiënten die werden behandeld met mannitol, voornamelijk als ze een verminderde nierfunctie hadden. Er zijn gevallen met fatale 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-evenwicht door 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 bij acidose.

Bij patiënten met een reeds bestaande stoornis van de bloedhersenbarrière, moet het risico op toename van hersenoedeem (algemeen of focaal) door herhaald of continu 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 niercomplicaties

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

Progressieve nierbeschadiging of nierdisfunctie, na het instellen van mannitoltherapie, waaronder een toename van oligurie en azotemie, zijn eveneens beschreven.

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

Patiënten met een reeds bestaande nierziekte, of patiënten die mogelijk nefrotoxische geneesmiddelen 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 optreden, moeten gepaste maatregelen worden genomen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer mannitol wordt toegediend bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Er moet een testdosis worden gebruikt en de behandeling met mannitol mag alleen worden voortgezet als er voldoende urinestroom wordt bereikt (zie rubriek 4.2).

Als de urinestroom tijdens de infusie van mannitol afneemt, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd op vermindering van de nierfunctie. Zo nodig moet de infusie met mannitol worden stopgezet.

Risico op hypervolemie

Alvorens Mannitol 10 % oplossing voor infusie 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 urinestroom 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.

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:

- Hybernatriëmie, 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. Natrium kan via de urine verloren gaan.)

Hyponatriëmie kan leiden tot hoofdpijn, misselijkheid, convulsies, 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 oudere patiënten bij vrouwen
 - postoperatief bij personen met psychogene polydipsie.

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

- bij pediatrische 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

Mannitol kan ontoereikende hydratatie en hypovolemie maskeren en verergeren.

Infusiereacties

Bij het gebruik van mannitol zijn reacties opgetreden bij de infuusplaats. Daaronder vallen tekenen en symptomen van irritatie en ontsteking op de infuusplaats, 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 onverenigbaarheid met andere geneesmiddelen en over de voorbereiding van het product en toe te voegen geneesmiddelen.

Volume- en elektrolytenaanvulling vóór gebruik

Bij patiënten met een shock en nierdisfunctie mag mannitol pas worden toegediend nadat het volume (vocht, bloed) en de elektrolyten zijn aangevuld.

Opvolging

Tijdens het gebruik van mannitol moeten het zuur-base-evenwicht, de nierfunctie en de serumosmolariteit zorgvuldig worden opgevolgd.

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

De urinestroom, de vochtbalans, de centrale veneuze druk en de elektrolytenbalans (in het bijzonder de natrium- en kaliumconcentratie in het serum) moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Onverenigbaarheid met bloed

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

Kristallisatie

Bij blootstelling aan koelere temperaturen kunnen mannitoloplossingen kristalliseren. Controleer vóór toediening op kristallen. Als er kristallen zichtbaar zijn, los ze dan weer op door de oplossing te verwarmen tot 37 °C en daarna zachtjes te schudden. Zie rubriek 4.2.

Interferentie met laboratoriumtests

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

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 in de pediatrische populatie 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 geneesmiddelengebruik is over het algemeen voorzichtigheid geboden bij de keuze voor de dosis voor oudere patiënten.

Risico op luchtembolie

Gebruik geen plastic zakken in serieverbinding. Dergelijk gebruik kan leiden tot een 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 waarvan het ontluchtingsventiel geopend is, kan leiden tot luchtembolie. Intraveneuze toedieningssets met ontluchting waarvan het ontluchtingsventiel geopend is, 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 urinestroom, wat hoofdzakelijk een effect heeft op geneesmiddelen die in hoge mate opnieuw door de nieren geabsorbeerd worden, zodat de klaring ervan toeneemt en de blootstelling eraan afneemt.

Mannitol verhoogt de uitscheiding van lithium via de urine en daardoor kan gelijktijdig gebruik van mannitol de respons op lithium verminderen.

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

Patiënten die gelijktijdig ciclosporine en aminoglycoside toegediend krijgen, moeten 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 mogelijke interacties kunnen optreden met tubocurarine en depolariserende neuromusculaire blokkers (versterking van hun effecten door mannitol), orale anticoagulantia (mannitol kan hun effecten verminderen door de concentratie van stollingsfactoren secundair aan dehydratie te verhogen) en digoxine (als er na de behandeling met mannitol hypokaliëmie optreedt, bestaat er een risico op digoxinetoxiciteit). Er is echter een beperkte hoeveelheid bewijs voor dergelijke interacties bij mensen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Er zijn onvoldoende gepubliceerde gegevens beschikbaar uit onderzoek bij dieren 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 zijn geen gegevens voorhanden over de uitscheiding van mannitol via de moedermelk.

Mannitol mag niet tijdens de 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 bepaald worden.

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking (MedDRA-voorkeursterm)	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reactie	Niet bekend
	Anafylactische reacties waaronder anafylactische shock die zich kan manifesteren met huid-, gastro-intestinale, en ernstige circulatie- (hypotensie) en luchtwegverschijnselen (bv. dyspneu, Overige overgevoeligheids-/infusiereacties zijn o.a.: <ul style="list-style-type: none"> • hypertensie • pyrexie • koude rillingen • transpireren • hoesten, • spierskeletstijfheid en myalgie • urticaria/uitslag • pruritus • algemene pijn • ongemak • misselijkheid • braken • hoofdpijn 	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans waaronder	Niet bekend
	<ul style="list-style-type: none"> • hypervolemie 	
	<ul style="list-style-type: none"> • perifere oedeem 	

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking (MedDRA-voorkeursterm)	Frequentie
	<ul style="list-style-type: none"> • dehydratie • hyponatriëmie • hypernatriëmie • hyperkaliëmie • hypokaliëmie 	
	Metabole acidose	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Niet bekend
	Duizeligheid	
	Reactieve toename van de intracraniale druk	
	CZS-toxiciteit tot uiting komend in	
	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsies 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Coma 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Verwardheid • Lethargie 	
Oogaandoeningen	Wazig zien	Niet bekend
Hartaandoeningen	Cardiale aritmie	Niet bekend
	Congestief hartfalen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Longoedeem	Niet bekend
	Rinitis	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond	Niet bekend
	Dorst	
	Misselijkheid	
	Braken	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidnecrose	Niet bekend
	Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Krampen	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Overmatige diurese	Niet bekend
	Osmotische nefrose	
	Urineretentie	
	Acuut nierfalen	
	Azotemie	
	Anurie	
	Oligurie	
	Polyurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koude rillingen	Niet bekend
	(Angineuze) pijn op de borst	

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking (MedDRA-voorkeursterm)	Frequentie
	Koorts	Niet bekend
	Asthenie	
	Malaise	
	Reacties op de infuusplaats, waaronder <ul style="list-style-type: none"> • tromboflebitis op de infuusplaats 	
	• ontsteking op de infuusplaats	
	• pijn op de infuusplaats	
	• uitslag op de infuusplaats	
	• erytheem op de infuusplaats	
	• pruritus op de infuusplaats	
Compartimentsyndroom (in combinatie met extravasatie en zwelling op de injectieplaats)		

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 overdosering met 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 rillingen zonder wijziging van de lichaamstemperatuur kunnen de eerste tekenen/symptomen zijn. Verwardheid, slaapzucht, convulsies, stupor en coma kunnen volgen.

In geval van een vermoede overdosis moet de behandeling met mannitol onmiddellijk worden stopgezet.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oplossingen voor osmotische diurese.
ATC-code: B05BC01.

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 blijft gelokaliseerd in de nierbuisjes, vanwaar het een osmotisch effect heeft. Door dat osmotisch effect wordt reabsorptie van vloeistof uit het glomerulusfiltraat verhinderd en treedt er diurese op. 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) en van via de nieren uitgescheiden toxische stoffen zoals aspirine en barbituraten.

Onder normale omstandigheden passeert mannitol niet de bloedhersenbarrière. Mannitol blijft gelokaliseerd in het plasma, vanwaar 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 bevordert de uitscheiding van oogkamervocht zodat de intraoculaire druk vermindert.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Bij intraveneuze toediening wordt mannitol hoofdzakelijk in niet-gemetaboliseerde vorm verwijderd via de glomeruli. Mannitol wordt gemakkelijk gefilterd door de glomeruli en minder dan 10 % wordt vanuit de nierbuisjes gereabsorbeerd. Er vindt geen uitscheiding plaats via de cellen van de nierbuisjes. 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

De beoordeling van de preklinische veiligheid van Mannitol 10 % bij dieren is niet relevant aangezien mannitol een stof is waarvan het gebruik bij patiënten bewezen is en adequaat beschreven wordt in de farmacopee.

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 10 % oplossing voor infusie.

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 – 7,0).

Vanwege het risico op pseudoagglutinatie mag Mannitol 10 % oplossing voor infusie 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.

Als voorbeeld, cefepim, imipenem, cilastatine en filgrastim zijn onverenigbaar met mannitoloplossingen. Deze opsomming is echter onvolledig. Bij gebrek aan studies naar de verenigbaarheid, mag deze oplossing niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

De toevoeging van kalium of natriumchloride aan Mannitol 10 % kan leiden tot neerslag van mannitol.

6.3. Houdbaarheid

Houdbaarheid in de beschermverpakking:

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

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

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

Uit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, 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 VIAFLO-zakken zijn vervaardigd van polyolefine/polyamide plastic (PL-2442), verkregen via co-extrusie.

De zakken bevinden zich in een beschermverpakking van polyamide/polypropyleen plastic die uitsluitend bestemd is voor de fysieke bescherming van de zak.

De verpakkingsgrootte is 250 ml of 500 ml. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De kartonnen buitenverpakking bevat: - 30 zakken van 250 ml,
of - 20 zakken van 500 ml.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Geneesmiddelen kunnen vóór of tijdens de infusie worden toegevoegd via de hersluitbare medicatiepoort.

Het is verplicht om elk toe te voegen geneesmiddel grondig en zorgvuldig op aseptische wijze te mengen. Oplossingen met toegevoegde geneesmiddelen moeten onmiddellijk gebruikt worden en mogen niet bewaard worden.

Controleer alvorens een geneesmiddel toe te voegen of het oplosbaar is in water bij de pH-waarde van de mannitoloplossing.

Vernietigen na eenmalig gebruik.

Niet-gebruikte oplossing vernietigen.

Gedeeltelijk gebruikte zakken niet opnieuw aansluiten.

De zak openen

- Neem de Viaflo-zak vlak vóór gebruik uit de beschermverpakking.
- Controleer op aanwezigheid van kleine lekken door stevig in de binnenzak te knijpen. In geval van lekken moet de oplossing worden weggegooid, aangezien de steriliteit kan zijn aangetast.
- Controleer de oplossing op helderheid en afwezigheid van vreemde deeltjes. Indien de oplossing niet helder is of vreemde deeltjes bevat, moet de oplossing worden weggegooid.

De toediening voorbereiden

Gebruik steriel materiaal voor de voorbereiding en de toediening.

1. Hang de zak via het oogje omhoog aan de infuusstandaard. 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 grote vleugel op de dop vast en draai,
 - de dop springt los van de uitlaatpoort.
3. Pas een aseptische techniek toe om de infusie voor te bereiden. Bevestig de toedieningsset. Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de toedieningsset.

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

1. Desinfecteer de injectiepoort.
2. Prik met een spuit en een naald van dikte 19 tot 22 de hersluitbare injectiepoort aan en injecteer het toe te voegen geneesmiddel in de zak met oplossing.
3. 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

1. Sluit de klem op de set.
2. Desinfecteer de injectiepoort.
3. Prik met een spuit en een naald van dikte 19 tot 22 de hersluitbare injectiepoort aan en injecteer het toe te voegen geneesmiddel in de zak met oplossing.
4. Verwijder de zak van de infuusstandaard en/of houd de zak rechtop.
5. Tik voorzichtig op beide poorten om de aanwezige luchtbelletjes in de poorten te verwijderen, terwijl de zak rechtop gehouden wordt.
6. Meng de oplossing grondig met het geneesmiddel.
7. Breng de zak terug in de positie voor gebruik, open opnieuw 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 31795.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 januari 2006.

Datum van laatste verlenging: 14 juni 2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 t/m 4.4, 4.8, 4.9, 6.5 en 6.6: 19 januari 2017