

## Mannitol injectable, USP, à 25 %

Pour usage intraveineux

### DESCRIPTION

Le Mannitol injectable, USP, à 25 %, un diurétique osmotique, est une solution apyrogène stérile de mannitol dans de l'eau pour injection. Il s'agit d'une solution sursaturée à la température ambiante.

Un mL contient : 250 mg de mannitol et de l'eau pour injection q.s. La concentration osmolaire est de 1 372 mOsmol/L (calc.). Il ne renferme aucun agent antimicrobien. Le pH d'une solution à 5 % est compris entre 4,5 et 7,0.

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le mannitol est un diurétique osmotique. Après l'injection par voie intraveineuse, il se retrouve confiné dans l'espace extracellulaire, et son élimination par excrétion rénale est rapide. Près de 80 % d'une dose de 100 g a passé dans les urines en l'espace de trois heures. Le mannitol est aisément filtré par le glomérule, sa réabsorption par le tubule étant de moins de 10 %. Il n'est pas sécrété par les cellules du tubule. Il induit une diurèse par élévation de l'osmolarité du filtrat glomérulaire, inhibant ainsi la réabsorption de l'eau au niveau du tubule. Il augmente le débit urinaire de l'eau ainsi que l'excrétion du sodium et du chlorure. Le mannitol est très peu absorbé par les voies digestives.

Dépourvu d'électrolytes, le Mannitol injectable, USP, à 25 % est utilisé en urologie en tant qu'agent d'irrigation non hémolytique. La quantité de mannitol absorbé par voie intravasculaire lors d'une chirurgie transurétrale de la prostate varie principalement en fonction de l'ampleur de la chirurgie. Excrété par les reins, le mannitol produit une diurèse osmotique.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

#### Injection intraveineuse

Le Mannitol injectable, USP, à 25 % est indiqué pour les utilisations thérapeutiques suivantes :

- dans la prophylaxie de l'oligurie après la chirurgie cardiaque et dans les états de traumatisme comportant une attaque rénale;
- dans le traitement d'appoint de l'oligurie ou de l'anurie;
- pour faciliter la diurèse dans le traitement de soutien de l'œdème et l'ascite;
- pour réduire la pression élevée du liquide céphalo-rachidien;
- dans le traitement d'appoint de certaines intoxications médicamenteuses.

### CONTRE-INDICATIONS

Le Mannitol injectable, USP, à 25% est contre-indiqué dans les cas suivants :

- anémie bien établie imputable à une néphropathie grave;
- congestion pulmonaire grave ou œdème pulmonaire franc;
- saignement intracrânien actif sauf durant la craniotomie;
- déshydratation sévère;
- atteinte rénale progressive ou trouble fonctionnel après l'instauration du traitement par mannitol, y compris l'intensification de l'oligurie et de l'azotémie;

- insuffisance cardiaque progressive ou congestion pulmonaire après l'institution du traitement par mannitol.

### MISES EN GARDE

En présence de troubles graves de la fonction rénale, il convient d'administrer une dose-test (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En cas de réponse inadéquate, on peut administrer une deuxième dose-test. On ne devrait pas, cependant, administrer plus de deux doses-test.

La perte excessive d'eau et d'électrolytes peut aboutir à un sérieux déséquilibre hydro-électrolytique. Une surveillance attentive du sodium et du potassium sériques s'impose durant le traitement avec le mannitol.

La diurèse obtenue après la perfusion rapide de mannitol peut accentuer une hémococoncentration préexistante. Lors d'un traitement continu avec le mannitol, une déperdition d'eau excessive par rapport aux électrolytes peut donner lieu à l'hyponatrémie.

Les échanges de liquide hydrique sans sodium du compartiment intracellulaire à l'espace extracellulaire après la perfusion de mannitol peuvent abaisser la concentration sérique de sodium et aggraver une hyponatrémie préexistante.

Surveiller étroitement le débit urinaire et arrêter tout de suite la perfusion de mannitol si ce débit est faible. Un débit urinaire insuffisant risque de se solder par une accumulation de mannitol et une expansion volumique du liquide extracellulaire, ce qui pourrait provoquer une intoxication hydrique ou une insuffisance cardiaque congestive. Il faut surveiller étroitement la fonction rénale durant la perfusion de mannitol.

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre une solution de mannitol chez des patients présentant des troubles fonctionnels cardio-pulmonaires ou rénaux significatifs.

Il a été démontré que les solutions d'irrigation employées lors de la prostatectomie transurétrale passent dans la grande circulation à raison de volumes relativement importants, qu'elles exercent un effet systémique et qu'elles peuvent altérer de façon significative la dynamique cardio-pulmonaire et rénale.

### PRÉCAUTIONS

#### Généralités

En cas de cristallisation, chauffer la fiole de Mannitol injectable, USP, à 25 % dans un bain d'eau chaude, maintenue à une température comprise entre 60 et 80 °C, et agiter la fiole de temps à autre. Il faut laisser la solution obtenue revenir à la température du corps humain avant de l'administrer. **REMARQUE : Le recours à toute autre méthode pour réchauffer la fiole risque de la faire éclater.**

Il convient d'utiliser un nécessaire d'administration muni d'un filtre dans le cas de la perfusion par voie intraveineuse de solutions de mannitol à 20 % ou plus.

Il faut évaluer attentivement l'état cardio-vasculaire avant d'administrer le mannitol par injection intraveineuse rapide, de même qu'avant et durant la résection transurétrale, car l'expansion du liquide extracellulaire peut occasionner une insuffisance cardiaque congestive fulminante. Par la diurèse soutenue qu'il procure, le mannitol est susceptible de masquer, voire intensifier une hydratation insuffisante ou l'hypovolémie.

Sauf dans les cas de nécessité absolue, les solutions de mannitol exemptes d'électrolytes ne devraient pas être mélangées avec le sang. Dans les cas où une telle association est indispensable, on devrait ajouter au moins 20 mEq de chlorure de sodium à chaque litre de solution de mannitol, afin d'éviter l'agglutination par formation en rouleaux des hématies. Le contenu de tout contenant ouvert doit être utilisé sans délai. Jeter toute portion inutilisée.

Il peut se former un précipité flocculant blanc de mannitol au contact du produit avec les surfaces en PVC, lesquelles ont pour effet de servir de catalyseur à la formation rapide de cristaux de petite taille. Ce phénomène a également été signalé en rapport avec le mannitol lorsque cette substance entre en contact avec d'autres matières plastiques ou avec des surfaces de verre rugueux. Il est tout à fait inutile de tenter de redissoudre par la chaleur ces précipités, car la cristallisation se reproduit en l'espace de très peu de temps.

### Cancérogenèse, mutagenèse et altération de la fertilité

Dans une étude préliminaire de mannitol à 1, à 5 et à 10 % que des rats Wistar ont reçu pendant 94 semaines conjointement avec leur nourriture, on a noté chez les femelles une faible incidence de thymomes bénins, apparemment liés au traitement. Une étude longitudinale subséquente ayant fait appel à l'administration de piliers de doses semblables chez des rats Sprague-Dawley, Fischer et Wistar n'a révélé aucun effet cancérogène au niveau du thymus.

Le mannitol n'a exercé aucune activité mutagène dans le cadre d'une série de tests *in vitro* et *in vivo*.

Aucune étude convenable visant à évaluer les effets du mannitol sur la fécondité n'a été menée.

### Grossesse

Lors des études tératogènes menées chez la souris, le rat et le lapin, l'administration par voie orale de doses allant jusqu'à 1 600 mg/kg n'a pas mis en évidence d'effet nocif chez le fœtus imputable au mannitol, ni d'effets indésirables sur la reproduction. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a toutefois été menée auprès de femmes enceintes. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la nature de la réponse chez l'humain, ce médicament ne devrait être administré durant la grossesse qu'en cas de besoin nettement réel.

### Allaitement

On ignore si le médicament est excrété dans le lait humain mais, étant donné que de nombreux médicaments le sont, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre le mannitol à une femme qui allaite.

### Pédiatrie

Les contraintes posologiques chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

### EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables, bien que rares, peuvent comprendre les suivants :

**Métabolisme** : déséquilibre hydro-électrolytique, acidose, déshydratation

**Appareil digestif** : sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, diarrhée

**Appareil génito-urinaire** : néphrose osmotique, rétention urinaire

**Système nerveux central** : céphalée, convulsions; étourdissements

**Sens particuliers** : vision brouillée, rhinée

**Appareil cardio-vasculaire** : œdème pulmonaire, œdème, hypotension, hypertension, tachycardie, douleurs pseudo-angineuses

**Peau et annexes cutanées** : nécrose cutanée, thrombophlébite

**Hypersensibilité** : urticaire

**Divers** : soif, douleur dans les bras, frissons, fièvre.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### Injection intraveineuse

**Recommandations générales** : Administrer le Mannitol injectable, USP, à 25 % par voie intraveineuse seulement. La dose totale, la concentration et la vitesse d'administration devraient être fonction de la nature et de la gravité de l'état à traiter, des besoins en liquide et du débit urinaire. La posologie habituelle chez l'adulte varie de 50 à 200 g sur 24 heures bien que, dans la plupart des cas, une posologie d'environ 100 g par 24 heures donnera une réponse adéquate. On ajuste habituellement la vitesse d'administration afin de maintenir un débit urinaire suffisant (d'au moins 30 à 50 mL/h).

**Dose-test** : Dans les cas d'oligurie marquée ou de fonction rénale insuffisante, on devrait administrer une dose-test de mannitol. La dose-test qui pourra être de l'ordre de 0,2 g/kg (environ 50 mL d'une solution à 25 %) sera perfusée en trois à cinq minutes pour produire un débit urinaire suffisant (d'au moins 30 à 50 mL/h). Si le débit urinaire n'augmente pas en l'espace de deux à trois heures, on peut administrer une deuxième dose-test. Si celle-ci ne donne pas lieu à une réponse adéquate, réévaluer le patient.

#### Prévention de l'insuffisance rénale aiguë (oligurie) :

Lorsqu'on l'emploie dans le cadre d'une chirurgie, en phase postopératoire immédiate ou par suite d'un

traumatisme, administrer 50 à 100 g de mannitol en une solution d'une concentration de 5 à 25 %. La concentration du médicament et le volume à administrer seront fonction des besoins liquidiens du patient. Dans le cas d'une maladie hémolytique par incompatibilité sanguine, administrer par voie intraveineuse 20 g de mannitol sur une période de cinq minutes afin de déclencher la diurèse. En l'absence de diurèse, on peut administrer une deuxième dose de 20 g. Si le débit urinaire est suffisant (de 30 à 50 mL/h), il convient alors d'administrer par voie intraveineuse des liquides renfermant pas moins de 50 à 75 mEq de sodium par litre, à raison d'un volume suffisant correspondant au débit urinaire souhaité (100 mL/h) jusqu'à ce que les liquides puissent être pris par voie orale.

**Traitement de l'oligurie :** La dose habituelle pour le traitement de l'oligurie est de 50 à 100 g en une solution dont la concentration est de 15 à 25 %.

**Réduction de la pression élevée du liquide céphalo-rachidien :**

Une solution de mannitol à 25 % est recommandée, étant donné que son efficacité est tributaire de l'établissement d'une hyperosmolarité intravasculaire. Avant ou après la chirurgie, administrer une dose totale de 1,5 à 2 g/kg sur une période de 30 à 60 minutes. À cette dose relativement élevée et cette vitesse de perfusion rapide, il faut effectuer une évaluation attentive de la réserve circulatoire et rénale avant et après l'administration de mannitol. On doit surveiller attentivement l'équilibre hydro-électrolytique, le poids corporel, ainsi que l'apport liquidiens et le débit urinaire total avant et après la perfusion de mannitol. Il se peut qu'on observe, 15 minutes après le début de la perfusion, les premiers signes d'une réduction de la pression du liquide céphalo-rachidien.

**Excrétion urinaire de substances toxiques :** On aura recours à des perfusions de solution de 5 à 25 % de mannitol tant et aussi longtemps qu'elles sont indiquées lorsque le débit urinaire demeure élevé. La concentration à administrer sera fonction des besoins hydriques et du débit urinaire. Il faut administrer par voie intraveineuse de l'eau et des électrolytes injectables afin de remplacer la déperdition de ces substances dans les urines, la transpiration et la respiration. Si l'on n'observe aucun bienfait après l'administration de 200 g de mannitol, cesser le traitement.

PRÉPARATION DES DILUTIONS POUR L'ADMINISTRATION PAR INJECTION INTRAVEINEUSE		
Concentration	Mode de préparation	
Dose-test	Utiliser tel quel (25 %)	
5 %	50 mL de mannitol plus 200 mL	} de dextrose à 5 % pour injection ou d'une solution d'électrolytes cliniquement appropriée.
10 %	50 mL de mannitol plus 75 mL	
15 %	50 mL de mannitol plus 33,3 mL	
20 %	50 mL de mannitol plus 12,5 mL	
25 %	Utiliser tel quel	

L'ajout de potassium ou de chlorure de sodium dans les solutions de mannitol d'une concentration de 20 % ou plus élevée peut provoquer la précipitation du mannitol.

**PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

C1550 Mannitol injectable, USP, à 25 % en fioles à dose unique de 50 mL avec bouchon à bout cassable. Boîtes de 25.

N'administrer que si la solution est limpide et le sceau de sécurité intact. En cas de cristallisation, chauffer la fiole. Dans l'impossibilité de dissoudre complètement tous les cristaux, ne pas utiliser la solution.

Conserver à température ambiante contrôlée entre 15 et 30 °C (59 - 86 °F). Protéger du gel.

**Sans agents de conservation.** Jeter toute portion inutilisée.