

2008 -11- 07



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TARCEFANDOL, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1 g cefamandolu (*Cefamandolum*) w postaci nafanu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cefamandol stosuje się w niżej podanych zakażeniach wywoływanych przez wrażliwe drobnoustroje:

- Zakażenia dolnych dróg oddechowych wywoływane przez: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, pałeczki gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*
- Zakażenia układu moczowego wywoływane przez: *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter* i *Staphylococcus epidermidis*.
- Zapalenie otrzewnej wywoływane przez: *E. coli*, *Klebsiella spp.*
- Posocznice wywoływane przez: *E. coli*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella spp.*
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywoływane przez: *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*.
- Zakażenia kości i stawów wywoływane przez: *S. aureus*.
- Profilaktyka zakażeń okołoperacyjnych.

Uwaga: Przed rozpoczęciem leczenia cefamandolem należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Podejmując decyzję o leczeniu należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Dorośli:

Zwykle podaje się dożylnie lub domięśniowo 500 mg do 1 g co 4 do 8 godzin

W ciężkich zakażeniach można podawać 2 g co 4 godziny (maksymalnie do 12 g na dobę).

Niemowlęta i dzieci:

Zwykle podaje się 50 do 100 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 4 do

8 godzin; w ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 150 mg/kg mc. na dobę, nie przekraczając dawki maksymalnej dla dorosłych.

Profilaktyka zakażeń chirurgicznych:

Dorośli – 1 do 2 g dożylnie lub domięśniowo 30 minut do 1 godziny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie 1 do 2 g co 6 godzin przez 24 do 48 godzin.

Dzieci – 50 do 100 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 4 do 8 godzin.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Ciężkie zakażenia	Dawkowanie maksymalne
>80	1 do 2 g co 6 godz.	2 g co 4 godz.
80-50	750 mg do 1,5 g co 6 godz.	1,5 g co 4 godz. lub 2 g co 6 godz.
50-25	750 mg do 1,5 g co 8 godz.	1,5 g co 6 godz. lub 2 g co 8 godz.
25-10	500 mg do 1 g co 8 godz.	1 g co 6 godz. lub 1,25 g co 8 godz.
<10	250 mg do 500 mg co 12 godz.	500 mg co 8 godz. lub 750 mg co 12 godz.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Czas leczenia

Czas leczenia uzależniony jest od ciężkości i typu zakażenia.

Cefamandol należy podawać jeszcze przez co najmniej 2-3 dni po ustąpieniu objawów. W przypadku zakażeń wywołanych przez paciorkowce grupy A leczenie powinno trwać przynajmniej przez 10 dni, w celu zapobieżenia gorączce reumatycznej lub kłębuszkowemu zapaleniu nerek. Podczas leczenia przewlekłych zakażeń układu moczowego konieczna jest częsta kontrola bakteriologiczna i kliniczna, nawet przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia.

W leczeniu przewlekłych zakażeń lek można podawać przez kilka tygodni.

Nie należy stosować dawek niższych od zalecanych powyżej.

Sposób podawania

Podanie domięśniowe

W celu zmniejszenia bólu roztwór cefamandolu należy podawać głęboko do dużych mięśni (np. mięsień pośladkowy, boczna część uda). Przed wstrzyknięciem leku należy dokonać aspiracji, w celu upewnienia się, czy igła nie znajduje się w naczyniu krwionośnym.

Jeżeli wskazane jest leczenie skojarzone cefamandolu z antybiotykami aminoglikozydowymi, każdy z tych antybiotyków należy wstrzykiwać w inne miejsce.

Podanie dożylnie

Lek należy wstrzykiwać do żyły powoli przez około 3 do 5 minut lub podawać we wlewie dożylnym.

Nie należy mieszać antybiotyku aminoglikozydowego z cefamandolem w tym samym pojemniku z płynem do wlewów dożylnych.

Sposób przygotowania roztworów podano w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na penicyliny i cefalosporyny.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Przed podaniem pacjentowi cefamandolu należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący skłonności do reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne alergen.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-052 Warszawa
ul. Miedwa 15

W czasie leczenia cefamandolem mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości w postaci reakcji anafilaktycznej. Większe prawdopodobieństwo takiej reakcji występuje po podaniu antybiotyku drogą parenteralną, u pacjentów ze skłonnością do reakcji alergicznych na wiele różnych substancji oraz u pacjentów, u których w przeszłości występowały objawy nadwrażliwości, zwłaszcza na penicyliny lub inne leki.

W przypadku wystąpienia ostrych postaci reakcji alergicznych po podaniu cefamandolu, antybiotyk należy natychmiast odstawić i podawać leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego lub obrzęku naczynioruchowego w pierwszej kolejności należy podać epinefrynę, następnie lek przeciwhistaminowy, a jako ostatni - kortykosteroid. Należy również monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

- W przypadku pojawienia się wysypki u pacjentów leczonych cefamandolem, należy zmienić antybiotyk.
- Cefamandol rzadko powoduje zmiany czynności nerek, niemniej jednak zaleca się ocenę stanu nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, leczonymi maksymalnymi dawkami leku.
- Długotrwałe podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia cefamandolem, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Cefamandol, podobnie jak i inne antybiotyki o szerokim zakresie działania, w rzadkich przypadkach może powodować hipoprotrombinemię z krwawieniem lub bez, która ustępuje po podaniu witaminy K. Przypadki takie obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku, osłabionych lub z niedoborem witaminy K z innych przyczyn. Uważa się, leczenie takich pacjentów antybiotykami silnie działającymi na bakterie Gram-ujemne i (lub) beztlenowe zmienia liczbę i (lub) rodzaj flory bakteryjnej, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia wytwarzania witaminy K. Dlatego u pacjentów tych, zwłaszcza gdy przeprowadza się wyjałowienie jelit przed zabiegami chirurgicznymi w obrębie jamy brzusznej, zaleca się profilaktycznie podawania witaminy K.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania należy podawać z ostrożnością pacjentom ze stwierdzonymi w wywiadzie chorobami przewodu pokarmowego, szczególnie z zapaleniem okrężnicy.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. cefalosporyny, penicyliny półsyntetyczne, makrolidy) mogą niekiedy wywoływać zespół niemiłej

zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania cefamandolu i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.

- Stosowanie u niemowląt. Cefamandol stosowano z powodzeniem w tej grupie wiekowej. Należy jednak pamiętać, że nie wszystkie laboratoryjne parametry były dokładnie zbadane u niemowląt między 1 i 6 miesiącem życia. Bezpieczeństwo cefamondolu nie zostało ustalone dla wcześniaków i niemowląt do 1. miesiąca. Dlatego podając ten antybiotyk niemowlętom, lekarz powinien ocenić, czy potencjalna korzyść przeważa nad ryzykiem związanym z jego użyciem.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Probenecyd podany jednocześnie z cefamandolem zmniejsza wydalanie antybiotyku przez kanaliki nerkowe, co prowadzi do zwiększenia stężenia i wydłuża okres półtrwania cefamandolu w surowicy krwi.
- Łączne podawanie cefalosporyn z antybiotykami aminoglikozydowymi może wywołać objawy nefrotoksyczności.
- U kilku pacjentów leczonych cefamandolem po wypiciu alkoholu obserwowano nudności, wymioty, zaburzenia naczynioruchowe z hipotonią i rozszerzeniem obwodowych naczyń krwionośnych. Badania przeprowadzone u zwierząt laboratoryjnych wykazały, że cefamandol hamuje dehydrogenazę alkoholową, co przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu prowadzi do kumulacji aldehydu octowego.
- U pacjentów leczonych cefamandolem mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki testów redukcyjnych na oznaczanie glukozy w moczu, dlatego gdy konieczne są takie oznaczenia, zaleca się wykonywanie testów enzymatycznych.

4.6 Cięża i laktacja

Badania przeprowadzone na szczurach nie wykazały teratogenicznego działania leku.

Antybiotyk nie wpływał na płodność, ani nie powodował uszkodzenia płodu. Jednak z uwagi na brak odpowiednio licznych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, antybiotyk może być stosowany u tych pacjentek jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Podczas podawania cefamandolu kobietom w okresie karmienia piersią należy zachować ostrożność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych o ujemnym wpływie leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego można sklasyfikować jako występujące:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** rzadko obserwowano trombocytopenię, neutropenia pojawiała się zwłaszcza u pacjentów długotwale leczonych, u niektórych pacjentów podczas leczenia antybiotykami cefalosporynowymi może wystąpić fałszywie dodatni odczyn testu Coombsa.
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** rzadko występowały nudności, wymioty; objawy rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego mogą pojawić się podczas trwania lub po zakończeniu leczenia.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zmniejszony klirens kreatyniny obserwowano u pacjentów z niewydolnością nerek w wywiadzie, przemijające zwiększenie stężenia mocznika w surowicy - częściej u pacjentów w wieku powyżej 50 lat. Niekiedy stwierdzano nieznaczne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.
- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** rzadko pojawiała się grzybica skóry i błon śluzowych.

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** niezbyt często ból w miejscu podania domięśniowego, rzadko zakrzepowe zapalenie żył i ból po podaniu dożylnym.
- **Reakcje nadwrażliwości**
Zaburzenia układu immunologicznego: bardzo rzadko: gorączka, eozynofilia, wstrząs anafilaktyczny.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypki plamisto-grudkowe, świąd, pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd w okolicy narządów płciowych i odbytu.
 Reakcje nadwrażliwości dotyczą z reguły pacjentów uczulonych na wiele alergenów, zwłaszcza na penicylinę. W przypadku wystąpienia którejś z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić antybiotyk i wdrożyć, jeśli konieczne, odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).
- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej oraz fosfatazy alkalicznej; rzadko - przemijające zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie cefamandolu może doprowadzić do podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego i drgawek, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek. Gdy doszło do przedawkowania, należy przerwać podawanie leku, monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze) i w razie konieczności zastosować leczenie przeciwdrgawkowe. W przypadku znacznego przedawkowania leku należy rozważyć możliwość zastosowania hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, antybiotyki β -laktamowe; cefalosporyny.

Kod ATC - J 01 DC 03

Cefamandol jest półsyntetyczną cefalosporyną II generacji, o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego. W przeciwieństwie do I generacji cefalosporyn antybiotyków charakteryzuje się dużą opornością na działanie β -laktamaz plazmidowych, w tym penicylinaz gronkowcowych.

Bakteriobójczy mechanizm działania cefamandolu polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii. W wyniku blokowania aktywności transpeptydazy hamuje tworzenie wiązań między pentapeptydami mukopolisacharydu ściany komórkowej bakterii. W dalszym etapie, na skutek aktywacji hydrolaz komórkowych, dochodzi do lizy komórki bakteryjnej.

Cefamandol w warunkach *in vitro* działa bakteriobójczo na:

bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus (w tym szczepy wytwarzające i niewytwarzające penicylinazy), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowce beta-hemolizujące

bakterie Gram-ujemne

Escherichia coli, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*

bakterie beztlenowe

Gram-dodatnie i Gram-ujemne ziarenkowce (w tym *Peptococcus spp.* i *Peptostreptococcus spp.*), Gram-dodatnie laseczki (w tym *Clostridium spp.*), Gram-ujemne laseczki (w tym *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.* - wiele szczepów *Bacteroides fragilis* jest opornych).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cefamandol nie wchłania się po podaniu doustnym. Po podaniu domięśniowym w dawce 500 mg lub 1 g stężenie cefamandolu w surowicy po upływie około 1 godziny wynosiło odpowiednio 13-15 µg/ml i 20-35 µg/ml.

Po dożylnym podaniu cefamandolu w bolusie (trwającym 3-5 minut) w dawce 1 g, 2 g lub 3 g stężenie antybiotyku po 10 minutach wynosiło odpowiednio 139 µg/ml, 240 µg/ml i 533 µg/ml. Po 4 godzinach stężenie leku utrzymywało się jeszcze na poziomie odpowiednio 0,8 µg/ml, 2,2 µg/ml i 2,9 µg/ml.

Nie stwierdzono kumulacji leku w organizmie.

Okres półtrwania cefamandolu po podaniu dożylnym wynosi 32 minuty, a po podaniu domięśniowym - 60 minut. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania cefamandolu wydłuża się do 8-24 godzin.

Cefamandol dobrze penetruje do wydzieliny drzewa oskrzelowego, płynu opłucnowego, żółci, kości, krwi płodowej. Źle przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Cefamandol wydalany jest w 65 do 85% przez nerki, w ciągu pierwszych 8 godzin, osiągając wysokie stężenie w moczu. Cefamandol eliminowany jest z moczem w postaci niezmienionej. Po kilkakrotnym domięśniowym podaniu cefamandolu w dawce 500 mg lub 1 g średnie stężenie leku w moczu było na poziomie odpowiednio 254 $\mu\text{g/ml}$ i 1375 $\mu\text{g/ml}$, a po podaniach dożylnych w dawkach 1 g lub 2 g wynosiło odpowiednio 750 $\mu\text{g/ml}$ i 1380 $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych o długoterminowych badaniach na zwierzętach dotyczących rakotwórczych i mutagennych właściwości cefamandolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie występują.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Cefamandolu nie należy łączyć w jednej strzykawce z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

Jedna fiolka o pojemności 20 ml wraz z ulotką pakowana jest w tekturowe pudełko.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Przygotowanie roztworów

Wstrzyknięcie domięśniowe

Zawartość fiolki 1 g rozpuścić w około 3 ml wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworze chlorku sodu. Przygotowany roztwór wstrzykiwać głęboko, w duże partie mięśniowe.

Wstrzyknięcie dożylnie

Zawartość fiolki 1 g rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań, 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy.

Wstrzykiwać powoli - 3 do 5 minut - do dużych obwodowych naczyń żylnych.

Wlew dożylny

Zawartość fiolki 1 g rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań, a następnie uzupełnić odpowiednią ilością płynu infuzyjnego (np. 0,9% roztwór chlorku sodu, 5% roztwór glukozy).

Wybór roztworu soli, glukozy lub płynów elektrolitowych oraz objętość, jakiej należy użyć, wynika z zasad posługiwania się płynami i elektrolitami.

Roztwory cefamandolu należy podawać zaraz po przygotowaniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

6201
R/3612

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

27.02.1995
01.06.2000 / 19.07.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-12-12
MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-002 Warszawa
ul. Miodowa 15