

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mandol 1 g, poeder voor oplossing voor injectie

Mandol 2 g, poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mandol bevat per injectieflacon cefamandolnafaaf overeenkomend met 1 g of 2 g cefamandol.

Hulpstof met bekend effect: natriumcarbonaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mandol is geïndiceerd voor de behandeling van serieuze infecties veroorzaakt door voor cefamandol gevoelige micro-organismen:

- infecties van de ademhalingswegen:
infecties van de lagere luchtwegen inclusief pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella sp.*, *Staphylococcus aureus* (penicillinase producerende en niet-producerende stammen), β -hemolytische streptococci en *Proteus mirabilis*;
- infecties van de galblaas;
- infecties van het urogenitale stelsel:
veroorzaakt door *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella*, *Streptococcus* groep D, *Staphylococcus epidermidis*;
- infecties van het peritoneum:
veroorzaakt door *Escherichia coli* en *Enterobacter sp.*;
- septikemie:
veroorzaakt door *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (penicillinase producerende en niet-producerende stammen), *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* (groep A β -hemolytische streptokokken), *Haemophilus influenzae* en *Klebsiella sp.*;
- infecties van de huid en weke delen:
veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* (penicillinase producerende en niet-producerende stammen), *S. pyogenes* (groep A β -hemolytische streptokokken), *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.*, en *Proteus mirabilis*;
- infecties van de botten en gewrichten:
veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* (penicillinase producerende en niet-producerende stammen).
- ter preventie van bepaalde post-operatieve infecties bij patiënten die operatieve ingrepen moeten ondergaan die te boek staan als infectieus of potentieel-infectieus, zoals vaginale hysterectomie, gastro-intestinale ingrepen en sectio caesarea, of ingrepen waarbij het optreden van post-operatieve infectie bijzonder ernstig zou kunnen zijn. Gezien het spectrum kan Mandol echter niet gebruikt worden voor ingrepen van het colon.

Geschikte culturen en gevoeligheidstesten moeten worden uitgevoerd. De behandeling mag worden ingesteld voordat de gevoeligheidsproeven beëindigd zijn; zodra de uitslagen echter bekend zijn dient de antibioticumtherapie te worden aangepast. In sommige gevallen, wanneer er bewijs of vermoeden is van septikemie door gram-negatieve of gram-positieve micro-organismen of bij patiënten met andere ernstige infecties waarvan de verwekker niet werd geïdentificeerd, kan cefamandol gelijktijdig

met een aminoglycoside worden toegediend. Afhankelijk van de ernst van de infectie en de fysieke toestand van de patiënt, mogen voor beide antibiotica de aanbevolen doses worden toegediend.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De gebruikelijke dosering voor cefamandol bedraagt 500 mg tot 1 g om de 4 tot 8 uur. Bij pneumonie zonder complicaties en bij milde infecties van de huid en de weke delen is een dosis van 500 mg om de 6 uur aangewezen. Bij weinig ernstige, ongecompliceerde infecties van de urinewegen, volstaat een dosis van 500 mg om de 8 uur; bij ernstige infecties mogen doses van 1 g worden toegediend om de 4 tot 6 uur. Bij ernstige infecties kan het noodzakelijk zijn de dosering te verhogen tot 2 g om de 4 uur.

Zuigelingen en kinderen

De toediening van 50 tot 100 mg per kg per dag, in gelijke doses verdeeld en om de 4 tot 8 uur geïnjecteerd, blijkt doeltreffend te zijn bij de meeste infecties veroorzaakt door voor cefamandol gevoelige micro-organismen. Bij ernstige infecties kan het nodig zijn deze doses te verhogen tot een totale dagdosis van 150 mg per kg zonder de maximale dosis voor volwassenen te overschrijden. Bij infecties met β -hemolytische streptokokken dient de behandeling met antibiotica minstens 10 dagen te worden voortgezet.

Bij peri-operatief gebruik van cefamandol wordt het volgende doseringsschema aanbevolen:

Volwassenen

1 tot 2 g intraveneus of intramusculair 30 minuten tot 1 uur voor de incisie, gevolgd door 1 tot 2 g iedere 6 uur gedurende 24 tot 48 uur.

Kinderen (3 maanden of ouder)

50 tot 100 mg/kg/dag in gelijke doses verdeeld, 30 minuten tot 1 uur voor de incisie, gevolgd door toediening om de 6 uur gedurende 24 tot 48 uur.

Bij een sectio caesarea kan de eerste dosis toegediend worden vlak voor de operatie of direct nadat de navelstreng is afgeklemd.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Bij verminderde nierfunctie moet de dosering worden verlaagd en moet de serumspiegel van het antibioticum nauwkeurig worden gevolgd. Na een startdosis van 1 tot 2 g, naar gelang de ernst van de infectie, moet een onderhoudsdosis toegediend worden volgens de aanwijzingen van onderstaand schema. Een verder doseringsschema moet bepaald worden volgens de graad van nierinsufficiëntie, de ernst van de infectie en de gevoeligheid van de verwekker. Wanneer men alleen beschikt over het serumcreatininegehalte, kan men de volgende formule gebruiken om de creatinineklaring te berekenen:

$$\text{mannen: } \frac{\text{gewicht (kg)} \times (140 - \text{leeftijd})}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}}$$

vrouwen: 0.85 x waarde, zoals hierboven berekend.

Bij sterk verstoorde nierfunctie (klaring van minder dan 25 ml/min/1,73m²) dient de onderhoudsdosering zoveel mogelijk te worden bepaald op geleide van de serumspiegel.

creatinine klaring ml/min/1,73m ²	> 80	50-80	25-50	10-25	2-10	< 2
nierfunctie	normaal	licht verminderd	matig verminderd	ernstig verminderd	zeer ernstig verminderd	bijna geen functie

ernstige infectie	2 g per 4 uur	1,5 g per 4 uur	1,5 g per 6 uur	1 g per 6 uur	0,67 g per 8 uur	0,5 g per 8 uur
maximale dosering	2 g per 4 uur	2 g per 6 uur	2 g per 8 uur	1,25 g per 8 uur	1 g per 12 uur	0,75 g per 12 uur
minder ernstige infecties	1-2 g per 6 uur	0,75-1,5 g per 6 uur	0,75-1,5 g per 8 uur	0,5-1 g per 8 uur	0,5-0,75 g per 12 uur	0,25-0,5 g per 12 uur

Patiënten met peritoneaal- en hemodialyse

Bij patiënten met peritoneaaldialyse wordt de dosis aangepast zoals beschreven onder “Patiënten met verminderde nierfunctie”.

Bij patiënten met hemodialyse wordt een startdosis van 1 g (15 mg/kg) aangeraden, gevolgd door doses van 0,5 g (7,5 mg/kg) per 12 uur, ongeacht het tijdsinterval tussen de dialyses; dit dient zoveel mogelijk op geleide van de serumspiegel te geschieden.

Wijze van toediening

Mandel mag zowel intraveneus (injectie of infuus) worden toegediend als diep intramusculair.

Elke gram Mandol wordt opgelost in 3 ml van één van de volgende oplosmiddelen: water voor injectie, 0,9% natriumchloride-oplossing, 0,5% of 1% lidocaïnehydrochloride-oplossing. Daarna wordt het intraveneus of intramusculair toegediend.

Bij behandeling van kleine kinderen met Mandol, mag geen lidocaïne-oplossing gebruikt worden als oplosmiddel.

Intramusculaire toediening

Mandel kan intramusculair worden toegediend in een dikke spiermassa zoals de *musculus gluteus* of de zijkant van de bil, opdat de injectie zo pijnloos mogelijk is. Indien gelijktijdige toediening van cefamandol en een aminoglycoside geïndiceerd is, moet elk van beide antibiotica op een verschillende plaats toegediend worden.

Intraveneuze toediening

Intraveneuze toediening kan te verkiezen zijn in geval van septikemie, plaatselijke abscessen van het parenchymweefsel zoals intra-abdominaal abces en peritonitis, of andere ernstige of levensgevaarlijke infecties bij patiënten met verhoogd risico veroorzaakt door een verminderd weerstandsvermogen. In dergelijke gevallen bedraagt de intraveneuze dosering 3 tot 12 g cefamandol per dag bij normale nierfunctie. Bij septikemie mag in het begin van de behandeling gedurende enige dagen 6 tot 12 g per dag intraveneus worden toegediend, waarna de dosering in overeenstemming met de klinische resultaten en de aanvullende laboratoriumgegevens geleidelijk mag worden verlaagd.

Directe intermitterende intraveneuze toediening

Voor deze wijze van toediening wordt de cefamandol-oplossing langzaam (in 3 tot 5 minuten) rechtstreeks in de vene geïnjecteerd of in de slang van de infuusset, wanneer de patiënt eveneens één van de volgende oplossingen toegediend krijgt: 0,9% natriumchloride-oplossing, 5 of 10% glucose-oplossing, 5% glucose-oplossing met 0,9, 0,45 of 0,2% natriumchloride-oplossing, natriumlactaat-oplossing (M-6).

Intermitterende intraveneuze toediening met behulp van een Y-infusieset of een volume-regelsysteem

Deze wijze van toediening mag ook worden toegepast wanneer beide bovenvermelde intraveneuze oplossingen tegelijkertijd worden toegediend. Tijdens de toediening van het infuus met cefamandol wordt echter aanbevolen de infusen van de andere oplossingen te onderbreken. Bij deze techniek dient men nauwgezet het volume van de toe te dienen cefamandol-oplossing te bepalen, om er zeker van te zijn dat de voorgeschreven hoeveelheid inderdaad wordt geïnfundeed.

4.3 Contra-indicaties

Mandel is gecontra-indiceerd bij

- patiënten met een bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof natriumcarbonaat.
- patiënten die overgevoeligheid hebben vertoond voor cefalosporine en penicilline.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Alvorens een behandeling met cefamandol te starten, moet men nauwkeurig nagaan of er bij de patiënt geen voorgeschiedenis is van overgevoeligheidsreacties op cefalosporines, penicillines of andere geneesmiddelen. Het product moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten die overgevoelig zijn voor penicilline, aangezien het voorkomen van partiële kruisallergie tussen penicillines en cefalosporines werd aangetoond; ernstige reacties ten opzichte van beide groepen antibiotica werden gemeld.
- Pseudomembraneuze colitis kan optreden tijdens gebruik van antibiotica. Het is daarom belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree ontwikkelen tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen. In dat geval dienen aangepaste maatregelen te worden genomen.
- Bij het optreden van een overgevoeligheidsreactie ten gevolge van cefamandol moet de toediening van het product worden gestaakt en moet de patiënt adequaat worden behandeld. De nierfunctie van de patiënt dient zorgvuldig te worden gevolgd, vooral wanneer hogere doses van deze antibiotica toegediend moeten worden.
- Hoewel nog niet is gebleken dat het vaak voorkomt dat cefamandol de nierfunctie ongunstig beïnvloedt, is bewaking van de nierfunctie aanbevolen, vooral bij patiënten die hoge doses ontvangen en bij patiënten die tegelijkertijd andere potentieel nefrotxische middelen krijgen toegediend, zoals aminoglycosiden of krachtige diuretica (bijvoorbeeld furosemide of etacrynezuur).
- Bij patiënten met verminderde nierfunctie dient de dosering aangepast te worden zoals aangewezen in het schema onder rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”; uitzonderlijke hoge bloedspiegels zouden immers kunnen optreden bij toediening van de gebruikelijke dosering aan deze patiënten.
- Langdurige toediening van cefamandol kan woekering van niet-gevoelige micro-organismen teweegbrengen.
- Zoals met andere breed-spectrumantibiotica kan hypoprotrombinemie, met of zonder bloedingen, voorkomen welke direct reageert op toediening van vitamine K. Hypoprotrombinemie doet zich voornamelijk voor bij oudere of zwakke patiënten, die lijden aan vitamine K gebrek. De toediening aan dergelijke patiënten van antibiotica met duidelijke activiteit tegen gram-negatieve micro-organismen en/of anaëroben kan de bacteriële darmflora kwalitatief of kwantitatief beïnvloeden, met als gevolg een verminderde synthese van vitamine K. Bij deze patiënten kan profylactische toediening van 5-10 mg vitamine K per week aangewezen zijn, voornamelijk bij decontaminatie en chirurgische ingrepen.
- Het is zeer belangrijk de toestand van de patiënt nauwlettend te volgen. Bij superinfectie in de loop van de behandeling moeten passende maatregelen worden genomen.
- Tijdens de behandeling met cefamandol kan een vals-positieve reactie op glucose in de urine voorkomen bij gebruik van koperreagentia (Benedict of Fehling) en Clinitest-tabletten, maar niet bij gebruik van reagentia op enzymbasis.
- Bij het opsporen van eiwitten in de urine kunnen vals-positieve uitslagen voorkomen bij toepassingsmethoden gebaseerd op neerslagreacties verkregen door denaturatie of toevoeging van zuren.
- Mandol bevat natriumcarbonaat. Het totaal natriumgehalte bedraagt ongeveer 63 mg per gram cefamandol. Personen die een natriumarm dieet volgen dienen hiermee rekening te houden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Een disulfiram-achtige reactie, bestaande uit misselijkheid, braken en vasomotore labiliteit met verlaagde bloeddruk en perifere vasodilatatie kan optreden na gebruik van alcohol. Hierbij is het tijdstip van gebruik van alcohol een belangrijke factor. Bovenvermelde verschijnselen werden slechts waargenomen wanneer alcohol na cefamandol werd genuttigd tot ongeveer 48 uur na de laatste dosis cefamandol. Bij proefdieren remt cefamandol het enzym acetyldehydrogenase, waardoor accumulatie van acetaldehyde optreedt bij gelijktijdig gebruik van alcohol.

- Zoals bij alle antibiotica die de celwandsynthese van bacteriën beïnvloeden, kan gelijktijdige toediening van bacteriostatische antibiotica zoals tetracyclinen en macroliden de werkzaamheid van cefamandol tegengaan.
- Probenecide vertraagt de uitscheiding van cefamandol via de tubuli waardoor de bloedspiegels van het antibioticum aanzienlijk hoger worden en langer aanhouden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cefamandol zwangere vrouwen. Ruime ervaring met het gebruik van cefalosporines tijdens de zwangerschap geeft geen aanwijzingen voor een schadelijk effect op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. In dierstudies is reproductietoxiciteit geconstateerd bij maternaal toxische doseringen (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg wordt het gebruik van Mandol tijdens de zwangerschap afgeraden, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Cefamandol wordt in geringe hoeveelheid uitgescheiden in de moedermelk. Het voordeel van de behandeling voor de moeder dient te worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de zuigeling.

Vruchtbaarheid

Geen bijzonderheden.

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

Mandol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij het gebruik van Mandol. De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van de systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA. De frequentie van iedere bijwerking is weergegeven, waarbij de volgende categorie-indeling is gebruikt:

<i>Zeer vaak</i>	($\geq 1/10$)
<i>Vaak</i>	($\geq 1/100, < 1/10$)
<i>Soms</i>	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
<i>Zelden</i>	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
<i>Zeer zelden</i>	(< 1/10.000)
<i>Onbekend</i>	kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens/post-marketing ervaring

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer zelden Pseudomembraneuze colitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms Eosinofilie

Zelden Neutropenie; trombocytopenie; hypotrombinemie (met of zonder bloedingen) (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden Anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden Hypokaliëmie*

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden Convulsie**

Bloedvataandoeningen

Vaak Tromboflebitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms Nausea; braken; diarree

<i>Zeer zelden</i>	Colitis
Lever- en galaandoeningen	
<i>Zelden</i>	Hepatitis (voorbijgaand); geelzucht cholestatisch
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Soms</i>	Urticaria
<i>Zelden</i>	Rash maculo-papulair
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Soms</i>	Injectieplaatspijn (intramusculair)
<i>Zelden</i>	Pyrexie (geneesmiddelenkoorts)
Onderzoeken	
<i>Vaak</i>	Aspartaataminotransferase (SGOT) verhoogd; alanine-aminotransferase (SGPT) verhoogd; bloed alkaline fosfatase verhoogd
<i>Soms</i>	Directe Coombs-test positief***
<i>Zeer zelden</i>	Bloed ureum verhoogd*; creatinineklaring, renaal verlaagd*

* voornamelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie
** in het bijzonder bij patiënten met nierfunctiestoornissen, die met onaangepaste hoge doseringen werden behandeld
*** Tot nu toe werd hemolyse in deze gevallen echter niet waargenomen

4.9 Overdosering

Toediening van ongewoon hoge doseringen van parenterale cefalosporines kan leiden tot convulsies, met name bij patiënten met verstoorde nierfunctie. Een verlaging van de dosis is noodzakelijk in geval van verstoorde nierfunctie. Indien convulsies optreden dient het geneesmiddel onmiddellijk gestopt te worden: anticonvulsieve therapie kan gegeven worden indien de toestand dit vereist.

In het geval van een overdosering, worden algemene ondersteunende maatregelen aanbevolen, met bewaking van de hematologische, renale en hepatische functies, en de coagulatie-status, totdat de patiënt stabiel is. Hemodialyse kan overwogen worden in geval van een ernstige overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige β -lactam antibiotica, ATC code: J01DC03

Cefamandol is een semi-synthetisch en breed-spectrumantibioticum voor parenterale toediening en behoort tot de tweede generatie van de familie der cefalosporines. Na toevoeging van een oplosmiddel wordt cefamandolnafaat snel gehydrolyseerd tot cefamandol; beide zijn microbiologisch werkzaam *in vivo*.

Werkingsmechanisme

Alle cefalosporines (β -lactam antibiotica) remmen de celwandproductie en zijn selectieve inhibitoren van de peptidoglycansynthese. De eerste stap van het werkingsmechanisme is de binding van cefalosporines aan celreceptoren (penicilline-bindende eiwitten). Na deze binding wordt de transpeptidase-reactie belemmerd en daardoor wordt de synthese van peptidoglycan geblokkeerd. Dit proces leidt tot de lysis van de bacterie.

Resistentiemechanismen

De β -lactam antibiotica bevatten een zogenaamde β -lactamring die essentieel is voor de antimicrobiële werking. Door opening van deze ring verliest het antibioticum zijn werking. Verschillende bacteriën bezitten enzymen (β -lactamases) die deze ringopening bewerkstelligen, waardoor zij resistent worden tegen dit soort antibiotica.

Zoals bij alle cefalosporines en andere β -lactam antibiotica, verschillen resistentiemechanismen die verworven zijn per groep bacteriën. Deze resistentiemechanismen omvatten veranderingen in de aangrijpingspunten (penicilline-bindende eiwitten, PBP's), enzymatische afbraak van het aangrijpingspunt door β -lactamases en een veranderde toegang tot het aangrijpingspunt. Er

bestaat kruisresistentie tussen cefalosporines en penicillinen. Gram-negatieve micro-organismen die induceerbare chromosoomgebonden β -lactamases bevatten, zoals *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* en *Providentia spp* moeten als resistent beschouwd worden voor cefamandol ondanks *in vitro* gevoeligheid.

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de tijd verschillen voor de geselecteerde micro-organismen en lokale informatie omtrent resistentie is gewenst, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig dient advies van een deskundige te worden ingewonnen, in het bijzonder wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat gebruik van het middel bij op zijn minst sommige typen infecties twijfelachtig is.

Breekpunten (CRG)

Gevoelig (S)	S: ≤ 4 mg/l
Intermediair gevoelig (I)	I: $> 4 \leq 16$ mg/l
Resistent (R)	R: > 16 mg/l

Gevoeligheidsproeven dienen in routine uitgevoerd te worden met behulp van schijven met een 30 μ g dosis.

Gevoeligheid

GEVOELIGE SPECIES
<i>Bacteroid.fragilis</i> <i>Clostridium</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Fusobacterium sp.</i> <i>Haemophilus influenzae R</i> β -hemol.Streptokokken <i>Peptococcus sp.</i> <i>Peptostreptococcus sp.</i> <i>Proteus mirabilis</i> gevoelig <i>Proteus moganii</i> gevoelig <i>Salmonella - Shigella</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Staphylococcus aureus</i> penicillinasen-gevoelig <i>Staphylococcus aureus</i> penicillinasen-resistent <i>Streptococcus pneumoniae</i>
SPECIES WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN
<i>Citobacter SPP</i> <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i>
RESISTENTE ORGANISMEN
<i>Acinetobacter spp.</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Yersinia spp</i>

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Intramusculaire toediening

Na intramusculaire toediening van 500 mg cefamandol aan gezonde vrijwilligers bedroeg de gemiddelde serumconcentratie van het antibioticum 12 µg/ml na verloop van 1 uur; na toediening van een dosis van 1 g bedroeg deze gemiddelde concentratie 20,6 µg/ml na verloop van 1 uur. Bij herhaalde intramusculaire toedieningen van 1 g om de 6 uur wordt een gemiddelde concentratie bereikt die schommelt tussen 18 en 30 µg/ml vanaf het tweede uur na toediening van 3 tot 5 opeenvolgende doses.

Intraveneuze toediening

Direct na een kortdurend intraveneus infuus (10 minuten) van respectievelijk 1, 2 en 3 g cefamandol bedroegen de serumspiegels respectievelijk 139, 240 en 533 µg/ml. Na vier uur waren deze spiegels teruggelopen tot respectievelijk 0,8; 2,2 en 2,9 µg/ml.

Verdeling

Cefamandol werd in gal aangetoond. Bij patiënten zonder obstructie van de galwegen werden concentraties van enkele honderden tot enkele duizenden µg/ml aangetoond. Het antibioticum is voor ongeveer 60 tot 74% gebonden aan plasma-eiwitten. Het verspreidt zich snel in de humorale componenten: pleuravocht, gewrichtsvocht en ascitesvocht. Penetratie in het cerebrosпинаal vocht is echter variërend.

Eliminatie

Na intramusculaire of intraveneuze toediening wordt 65 tot 80% van de dosis tijdens de eerste 8 uren door de nier uitgescheiden, waardoor hoge urinespiegels worden verkregen van ongeveer 250 µg/ml na een dosis van 500 mg intramusculair en 750 µg/ml na een dosis van 1 g intraveneus. De halfwaardetijd van cefamandol na intraveneuze toediening bedraagt 34 tot 63 minuten; na intramusculaire toediening is deze iets langer dan 1 uur. Bij terminale nierinsufficiëntie bedraagt de halfwaardetijd in plasma 7-8 uur. Met probenecid wordt de uitscheiding via de tubuli vertraagd en de bloedpieken verdubbeld evenals de tijdsduur van de meetbare bloedspiegels.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten die behandeld waren met een hoge dosering van cefamandol, werd injectieplaatsschade gerapporteerd. Bij konijnen die tijdens de zwangerschap behandeld werden met cefamandol werd foetale groeivertraging geconstateerd bij maternaal toxische dosering. Bij ratten die tijdens de late zwangerschap en tijdens de late lactatie behandeld werden met cefamandol werden een verhoogde sterfte onder moederdieren en pups en groeivertraging bij de pups waargenomen. Bij juveniele ratten die behandeld waren met cefamandol werd testiculaire schade waargenomen. Bij fertiliteitsstudies in volwassen ratten werden geen nadelige effecten waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarbonaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aminoglycosiden mogen niet gemengd worden met cefamandol in dezelfde intraveneuze oplossing.

6.3 Houdbaarheid

Vóór reconstitutie: 3 jaar

Na reconstitutie is Mandol 24 uur houdbaar, mits bewaard in de koelkast (2°C – 8°C). Bij bewaring buiten de koelkast is de bewaartermijn beperkt tot maximaal 12 uur.

Gedurende de bewaring van de bereide oplossing bij kamertemperatuur, wordt in de injectieflacon een overdruk gevormd door het vrijkomen van koolstofdioxide uit het natriumcarbonaat. Deze overdruk kan men vrijlaten alvorens de injectieflacon te ledigen, door de stop te doorboren, of wel als hulpmiddel gebruiken bij het ledigen van de injectieflacon om de vloeistof gemakkelijk in de spuit te laten lopen wanneer men de injectieflacon heeft omgedraaid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type II glazen injectieflacon met halobutylrubber stop met 1 g of 2 g cefamandol.

Verpakking met 25 injectieflacons van 1 g cefamandol of een verpakking met 1 injectieflacon van 2 g cefamandol.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Voor intramusculaire toediening

Elke gram cefamandol dient te worden opgelost in 3 ml van één van de volgende oplosmiddelen: water voor injectie, 0,9% natriumchloride-oplossing, of lidocaïnehydrochloride-oplossing 0,5 of 1%. Goed schudden tot volledige oplossing.

Voor directe intermitterende intraveneuze toediening en intermitterende intraveneuze toediening met behulp van een Y-infusieset of een volume-regelsysteem

1 g cefamandol dient te worden opgelost in 10 tot 20 ml water voor injectie, 5% glucose-oplossing, of 0,9% natriumchloride-oplossing.

Voor continue intraveneuze toediening

Elke gram cefamandol dient te worden opgelost in 10 tot 20 ml water voor injectie. De geschikte hoeveelheid van de aldus gevormde oplossing kan worden toegevoegd aan de inhoud van een fles voor intraveneuze infusie, die één van de volgende vloeistoffen bevat: 0,9% natriumchloride-oplossing, 5 of 10% glucose-oplossing, 5% glucose-oplossing met 0,9; 0,45 of 0,2% natriumchloride-oplossing, natriumlactaat (M-6).

Aminoglycosiden mogen niet gemengd worden met cefamandol in dezelfde intraveneuze oplossing.

Verwijderen

Voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Eurocept BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

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

Mandol 1 g: RVG 07586

Mandol 2 g: RVG 07587

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

Datum afgifte van de oorspronkelijke handelsvergunning: 1 maart 1979

Datum vernieuwing van de registratie: 6 juli 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening van de tekst: 12 juni 2013.