

Dalfopristin-quinupristin

DEKLARATION

Dalfopristin-quinupristin (J01FG02) består av dalfopristin (streptogramin A) och quinupristin (streptogramin B) i förhållandet 70/30. Medlet finns endast för parenteralt bruk.

RAFs BEDÖMNING

Dalfopristin-quinupristin är för närvarande inte registrerat i Sverige. Medlet har i huvudsak aktivitet mot stafylokocker samt mot *Enterococcus faecium*. Resistens mot medlet är dock relativt vanligt förekommande hos *E. faecium*. Medlet har inte tillräcklig aktivitet mot *Enterococcus faecalis*. Normal dosering är 7,5 mg/kg x 2.

FARMAKODYNAMIK

Dalfopristin-quinupristin hämmar bakteriers proteinsyntes genom bindning till ribosomer. Dalfopristin-quinupristin har baktericid effekt mot *Streptococcus pneumoniae* men verkar bakteriostatiskt mot stafylokocker och enterokocker. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till AUC/MIC. Dalfopristin-quinupristin har en postantibiotisk effekt mot grampositiva bakterier på 5-10 timmar.

Aktivitet Dalfopristin-quinupristin

- **God aktivitet:** stafylokocker, *Enterococcus faecium*
- **Lägre aktivitet (nativ population i I-grupp):** -
- **Otillräcklig aktivitet:** *Enterococcus faecalis*, gramnegativa bakterier, anaeroba bakterier.

MIC-distributioner för dalfopristin-quinupristin kan hittas på EUCASTs webbsidor: (<http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>)

BRYTPUNKTER

- **Icke-artrelaterade brytpunkter:** data saknas
- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** stafylokocker, *Enterococcus faecium*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i NordicASTs brytpunktstabell: <http://www.nordicast.org/page/35>

RESISTENSUTVECKLING

- **Resistensmekanismer:** modifiering av bindningsställe på ribosomen, inaktiverande enzymer, efflux.

- **Korsresistens:** föreligger i viss utsträckning mot makrolider, linkosamider (klindamycin) och typ B streptograminer. Detta är speciellt påtagligt vid så kallad konstitutiv MLS-resistens hos stafylokocker.
- **Resistens sällsynt (< 1 %):** -
- **Resistens förekommer (1 – 10 %):** stafylokocker, Enterococcus faecium
- **Resistens är vanlig (>10 %):** -
- **Internationella trender:** resistensutveckling under pågående behandling av vankomycinresistenta Enterococcus faecium är ej helt ovanligt, ej heller superinfektioner orsakade av Enterococcus faecalis. För Staphylococcus aureus gäller att i områden där meticillinresistens och/eller erytromycinresistens är vanligt förekommande är även resistens mot dalfopristin-quinupristin vanligare.

FARMAKOKINETIK

- **Serumkoncentration:** I steady state, efter en dos av 7,5 mg/kg är C_{max} för dalfopristin och dess metabolit 8,0 mg/L och för quinupristin och dess metaboliter 3,2 mg/L.
- **Skenbar distributionsvolym:** ca 1 L/kg för både dalfopristin och quinupristin.
- **Serumproteinbindning:** 10-25 % för dalfopristin och 55-75 % för quinupristin.
- **Halveringstid:** ca 0,75 tim för dalfopristin och ca 0,9 tim för quinupristin.
- **Metabolism och elimination:** En glutation-metabolit och en cystein-metabolit är de huvudsakliga metaboliterna av quinupristin; vid infusionens slut är ca 60 % av koncentrationen i plasma quinupristin, 25 % och 16 % är glutation- respektive cysteinmetabolit. Dalfopristin svarar för ca 25 % av koncentrationen vid 15 minuter efter infusionsstart, 47 % är pristinamycin IIA och 16 % är reducerad pristinamycin IIA. 13 % utgörs av oidentifierade metaboliter. Utsöndring sker huvudsakligen i feces av modersubstanser såväl som deras metaboliter (ca 75 %). Utsöndring via urinen står för ca 15 % av quinupristin och för ca 20 % av dalfopristin.
- **Aktiva metaboliter:** -
- **Viktig interaktion:** Cytokrom P450 3A4 hämmas signifikant av dalfopristin/quinupristin. Förhöjda plasmanivåer av ciklosporin, nifedipin och midazolam har uppmätts vid samtidig administration av dalfopristin/quinupristin. Plasmanivåerna av takrolimus ökar vid samtidig administration. Risk för ökade plasmanivåer av ergotamin, dihydroergotamin, terfenadin, astemizol, cisaprid, disopyramid, kinidin, lignokain föreligger då dessa metaboliseras av cytokrom P450 3A4. Försiktighet ska iakttas när dalfopristin/quinupristin ges tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet (klass Ia och III antiarytmika, neuroleptika, antidepressiva, malariamedel, fluorokinoloner, azol-antimykotika, makrolider och vissa antihistaminer)..