

Antibiotikakompendium

Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

Förord

RAFs antibiotikakompendium innehåller uppdaterade läkemedelsmonografier. Syftet med kompendiet är att på ett samlat ställe tillhandahålla oberoende expertgranskad information till förskrivare om antibiotika som finns tillgängliga på den svenska marknaden. Målgruppen är främst förskrivande läkare men annan vårdpersonal och forskare kan förhoppningsvis ha nytta av innehållet.

Läkemedelsmonografierna har tagits fram i en kollektiv process av hela RAF och representerar gruppens syn på läkemedlen.

Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF)

Daniel Bremell (ordförande), Charlotta Edlund, Petra Edquist, Erik Eliasson, Christian Giske, Håkan Hanberger, Katarina Hedin, Ann Hermansson, Anna Hill, Anders Lignell, Hanna Montelin, Percy Nilsson Wimar, Johan Petersson, Anders Ternhag, Thomas Tängdén, Christina Åhrén, Anna Åkerlund

Innehåll

1. PENICILLINER.....	6
1.1 BENSYLPENICILLIN.....	6
1.2 AMPICILLIN OCH AMOXICILLIN	8
1.3 AMOXICILLIN-KLAVULANSYRA.....	12
1.4 PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM.....	15
1.5 TEMOCILLIN	18
1.6 FENOXYMETYLPENICILLIN	20
1.7 ISOXAZOLYLPENICILLINER	22
1.8 PIVMECILLINAM	25
2. CEFALOSPORINER.....	28
2.1 CEFOTAXIM	28
2.2 CEFTAROLIN	31
2.3 CEFTAZIDIM	34
2.4 CEFTOBIPROL.....	36
2.5 CEFTRIAXON.....	39
2.6 CEFUROXIM	42
2.7 CEFTOLOZAN/TAZOBAKTAM.....	45
2.8 CEFADROXIL.....	48
2.9 CEFTIBUTEN	50
2.10 CEFTAZIDIM/AVIBAKTAM.....	52
2.11 CEFIDEROCOL.....	55
3. KARBAPENEMER.....	59
3.1 ERTAPENEM.....	59
3.2 IMIPENEM.....	61
3.3 IMIPENEM/CILASTATIN/RELEBAKTAM.....	64
3.4 MEROPENEM.....	68
3.5 MEROPENEM/VABORBAKTAM	71
4. MONOBAKTAMER	74
4.1 AZTREONAM	74

5. FLUOROKINOLONER.....	77
5.1 CIPROFLOXACIN	77
5.2 LEVOFLOXACIN	80
5.3 MOXIFLOXACIN.....	83
6. AMINOGLYKOSIDER	86
6.1 AMIKACIN.....	86
6.2 GENTAMICIN	89
6.3 TOBRAMYCIN.....	92
7. GLYKOPEPTIDER	96
7.1 TEIKOPLANIN	96
7.2 VANKOMYCIN.....	98
8. LIPOGLYKOPEPTIDER.....	102
8.1 DALBAVANCIN.....	102
8.2 ORITAVANCIN.....	104
9. MAKROLIDER OCH LINKOSAMIDER	107
9.1 AZITROMYCIN.....	107
9.2 KLARITROMYCIN.....	110
9.3 ERYTROMYCIN.....	113
9.4 ROXITROMYCIN	115
9.5 KLINDAMYCIN.....	118
10. TETRACYKLINER	121
10.1 TETRACYKLIN, DOXYCYKLIN OCH LYMECYKLIN	121
10.2 TIGECYKLIN	123
11. OXAZOLIDINONER.....	126
11.1 LINEZOLID.....	126
12. ÖVRIGA PREPARAT.....	129
12.1 KOLISTIN.....	129
12.2 DAPTOMYCIN.....	131
12.3 FOSFOMYCIN	133
12.4 FOSFOMYCIN-TROMETAMOL	136
12.5 FUSIDINSYRA.....	138

12.6 METRONIDAZOL.....	140
12.7 NITROFURANTOIN.....	142
12.8 RIFAMPICIN	145
12.9 TRIMETOPRIM.....	147
12.10 TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL	150
12.11 FIDAXOMICIN.....	153

1. PENICILLINER

1.1 BENSYLPENICILLIN

Deklaration

Bensylpenicillin (J01CE01) är ett derivat av 6-aminopenicillansyra för parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Bensylpenicillin (Penicillin G) har god aktivitet mot pneumokocker och streptokocker. Medlet har även viss aktivitet mot ampicillinkänsliga *Haemophilus influenzae*. Det är ett förstahandsmedel vid hud- och mjukdelsinfektioner orsakade av betahemolytiska streptokocker samt vid behandling av samhällsförvärvade nedre luftvägsinfektioner, då parenteral behandling krävs. I högre dos kan även behandling ske till patienter med pneumoni orsakad av pneumokocker som hamnar i I-gruppen. En stor fördel med att använda bensylpenicillin är att det har ett smalt spektrum och låg risk för resistensutveckling.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. De verkar genom att interferera med bakteriers cellväggssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till den tid som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): streptokocker (inklusive pneumokocker), meningokocker, *Treponema pallidum*, *Borrelia* spp, grampositiva anaeroba bakterier.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 0,25$ och $R > 2$ mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): pneumokocker, stafylokocker, streptokocker, meningokocker, gramnegativa och grampositiva anaerober.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#).

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser har varierande grad av substratspecificitet. Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA* och *mecC*-genen hos stafylokocker, medför bildning av ett alternativt PBP2 vilket leder till resistens mot samtliga betalaktamantibiotika med undantag av ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: Streptokocker grupp A, C och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Listeria monocytogenes*, flertalet anaeroba bakterier (undantaget Bacteroides-arter som ofta är betalaktamasproducerande).
- Resistens förekommer (1 – 10 %): Pneumokocker, höggradig resistens med MIC för bensylpenicillin > 2 mg/L är ännu < 1 % i Sverige.
- Resistens är vanlig (> 10 %): stafylokocker (> 80 %), de flesta Bacteroides-arter (särskilt *Bacteroides fragilis*), meningokocker (nedsatt känslighet).
- Internationella trender: Utanför Norden är det vanligt med meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP) både på sjukhus och i samhället.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: Vid parenteral tillförsel av 3 g bensylpenicillin nås en maximal serumkoncentration av ca 300 mg/L vilken snabbt sjunker så att koncentrationen 1 tim efter given dos är ca 50 mg/L.

Distributionsvolym: ca 0,3 L/kg

Serumproteinbindning: ca 65 %

Halveringstid: 30–50 min

Metabolism och elimination: Vid normal njurfunktion utsöndras inom 6 tim cirka 70 % av dosen i aktiv form via urinen.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner visade men troligen ökar risken för metotrexatbiverkningar p g a förmodat höjd koncentration av metotrexat vid samtidig användning.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

1-3 g var 8:e timme. Vid svårbehandlade infektioner rekommenderas högre doser. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Det är vanligt med gastrointestinala biverkningar (diarréer), ca 5 %, och allergiska biverkningar (utslag), 1–5 %.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

1.2 AMPICILLIN OCH AMOXICILLIN

Deklaration

Ampicillin (J01CA01) är ett semisyntetiskt penicillin, alfa-aminobensylpenicillin, med utvidgat antibakteriellt spektrum för oralt och parenteralt bruk. Amoxicillin (J01CA04) är derivat av ampicillin med ökad intestinal absorption. Amoxicillin har ett antibakteriellt spektrum (och aktivitet mot känsliga bakterier) som motsvarar det för ampicillin.

RAFs bedömning

Ampicillin/Amoxicillin har god aktivitet mot flertalet aeroba grampositiva bakterier med undantag för stafylokocker och *Enterococcus faecium*. Preparaten har även aktivitet mot en del gramnegativa bakterier i de fall då dessa saknar resistensmekanismer. Kliniska isolat av både *Haemophilus influenzae* och *Escherichia coli* är idag betalaktamasbildande eller har andra resistensmekanismer i 25–35 % av fallen. Amoxicillin är ett av förstahandsvalen vid akut exacerbation av KOL samt vid hud-och mjukdelsinfektioner efter djurbett. Ampicillin är ett förstahandsmedel vid endokardit orsakad av *Enterococcus faecalis* samt vid meningit orsakad av *Listeria monocytogenes*. Amoxicillin rekommenderas vid terapivikt vid pcV behandling av akut mediaotit orsakad av icke betalaktamasproducerande bakterier. Amoxicillin är det enda orala betalaktamantibiotika med aktivitet mot pneumokocker som hamnar i I-gruppen för penicillin. Preparaten skall alltid doseras minst 3 gånger dagligen.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. De verkar genom att interferera med bakteriers cellväggssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till den tid som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier, d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): streptokocker, enterokocker, *Haemophilus influenzae* (vildtypen i I-gruppen), *Listeria monocytogenes*, meningokocker, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli* (endast vid urinvägsfokus), *Proteus mirabilis* (endast vid urinvägsfokus) och gramnegativa och grampositiva anaeroba bakterier.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 2$ och $R > 8$ mg/L för intravenösa beredningar

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, enterokocker, pneumokocker, streptokocker, *Haemophilus influenzae*, gonokocker, gramnegativa och grampositiva anaerober.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#).

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser varav flera kan hämmas av klavulansyra. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser har varierande grad av substratspecificitet. Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- eller *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot samtliga betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: streptokocker grupp A, C och G,
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Enterococcus faecalis*, meningokocker, *Helicobacter pylori*, Listeria och flertalet anaeroba bakterier (undantag Bacteroides-arter som ofta är betalaktamasproducerande).
- Resistens förekommer (1 – 10 %): Pneumokocker.
- Resistens är vanlig (> 10 %): *Enterobacterales* (i Sverige är 25-30 % av *Escherichia coli* ampicillinresistenta, Klebsiella och Enterobacter bedöms alltid som resistenta), *Haemophilus influenzae* (betalaktamas ca 20 % och/eller PBP-medierad resistens i Sverige idag 10-20 %), stafylokocker (> 80 %), gonokocker (både betalaktamas och PBP-resistens), *Enterococcus faecium* (ampicillinresistens mycket vanlig), vissa Bacteroides-arter (särskilt *Bacteroides fragilis*).
- Internationella trender: Utanför Norden är det vanligt med meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP) både på sjukhus och i samhället. I de flesta länder är ampicillinresistens > 50 % hos *Escherichia coli*, i USA och flera andra länder påvisas betalaktamas hos 30 - 40 % av *Haemophilus influenzae*.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: Ca 90 % för amoxicillin. Ampicillin är endast tillgängligt för parenteralt bruk.

Serumkoncentration: Efter intag av 500 mg amoxicillin uppnås inom 1–2 tim maximal serumkoncentration av 5-10 mg/L. Efter intag av 875 mg amoxicillin uppnås en maximal serumkoncentration av 15 mg/L.

Distributionsvolym: 0,4 L/kg

Serumproteinbindning: 15–20 %

Halveringstid: 1 tim

Metabolism och elimination: Vid normal njurfunktion utsöndras inom 6-8 tim 50-70 % av oralt tillförd ampicillinester i urinen. Efter parenteral administration utsöndras cirka 75 % av dosen i urin.

Aktiva metaboliter: inga

Interaktioner

- Mykofenolsyra (sänkt koncentration mykofenolsyra)
- Warfarin (risk för förhöjt INR i vissa fall)
- Metotrexat (ökad risk för toxicitet p g a höjd koncentration av metotrexat)
- Allupurinol (ökad risk för hudutslag)
- Amilorid (minskar biotillgängligheten av amoxicillin med ca 30 %)

För fullständig information, se [Janusinfo](#).

Dosering

Ampicillin: 2g var 6:e eller var 8:e timme och amoxicillin: 500-1000mg var 8:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Det är vanligt med gastrointestinala biverkningar (diarréer), ca 5 %, och hudreaktioner, 1-5 %.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

1.3 AMOXICILLIN-KLAVULANSYRA

Deklaration

Amoxicillin (J01CA04) är derivat av ampicillin med ökad intestinal absorption. Amoxicillin har ett antibakteriellt spektrum och aktivitet mot känsliga bakterier som motsvarar det för ampicillin. Kombinationspreparatet Amoxicillin-klavulansyra (J01CR02) innehåller förutom amoxicillin betalaktamashämmaren klavulansyra som skyddar amoxicillin mot ett antal betalaktamaser.

RAFs bedömning

Amoxicillin/klavulansyra rekommenderas vid behandlingskrävande luftvägsinfektioner orsakade av betalaktamasproducerande *Haemophilus influenzae* och *Moraxella catarrhalis*. Kombinationspreparatet har även aktivitet mot *Escherichia coli* (förutsatt urinvägsfokus) och meticillinkänsliga *Staphylococcus aureus*.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. De verkar genom att interferera med bakteriers cellvägssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till den tid som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier dvs bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): Streptokocker, enterokocker, *Haemophilus influenzae* (vildtypen i I-gruppen), *Listeria monocytogenes*, meningokocker, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli* (endast urinvägsfokus), *Proteus mirabilis* (endast urinvägsfokus) och gramnegativa och grampositiva anaeroba bakterier.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 2$ och $R > 8$ mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, enterokocker, pneumokocker, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, gramnegativa och grampositiva anaerober.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#).

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser varav flera kan hämmas av klavulansyra (se ovan).

Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP). Klavulansyra har obetydlig egen antibakteriell effekt och påverkar inte den antibakteriella effekten av kombinationen annat än i de fall bakterien bildar betalaktamas som kan hämmas av klavulansyra.

Betalaktamaser hos stafylokocker, *Moraxella catarrhalis* och *Bacteroides spp.* hämmas av klavulansyra, liksom enzym av TEM-typ (hos *Haemophilus influenzae*, gonokocker, *Escherichia coli* m fl) och SHV-typ (*Klebsiella pneumoniae*). In vitro uppvisar klavulansyra oftast god hämning av enzymer av ESBLA-typ, och amoxicillin-klavulansyra anses vara ett behandlingsalternativ vid ESBL-infektioner förutsatt fokus i urin- eller luftvägar (vid andra infektionstyper saknas data). Aktiviteten av klavulansyra på kromosomal AmpC betalaktamaser samt på ESBL_M och ESBL_{CARBA} är obefintlig.

- Korsresistens: Betalaktamaser har varierande grad av substratspecificitet. Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- eller *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot samtliga betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: streptokocker grupp A, C och G, *Helicobacter pylori*.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Enterococcus faecalis*, meningokocker, Listeria och flertalet anaeroba bakterier (undantag *Bacteroides*-arter).
- Resistens förekommer (1 – 10 %): Pneumokocker (höggradig resistens med MIC av bensylpenicillin > 2 mg/L är ännu < 1 %).
- Resistens är vanlig (> 10 %): *Enterobacterales* (*Klebsiella* och *Enterobacter* bedöms alltid som resistent), *Haemophilus influenzae* (PBP-medierad resistens i Sverige idag 10-20 %), *Moraxella catarrhalis* (> 90 %), gonokocker, *Enterococcus faecium* (ampicillinresistens mycket vanlig, klavulansyra tillför inget till aktiviteten), vissa *Bacteroides*-arter (särskilt *Bacteroides fragilis*).
- Internationella trender: På sjukhus och i samhället i länder utanför Norden är det vanligt med meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP).

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: Ca 90 % för amoxicillin och 60–75 % för klavulansyra

Serumkoncentration: Intag av 500 mg amoxicillin plus 125 mg klavulansyra ger hos vuxna maximala koncentrationer i serum av 5-10 respektive 2-5 mg/L efter 1–2 tim.

Distributionsvolym: 0,4 L/kg

Serumproteinbindning: 15–20 %

Halveringstid: 1 tim

Metabolism och elimination: Vid normal njurfunktion utsöndras inom 6–8 tim 50–70 % av oralt tillförd ampicillinester i urinen. Efter parenteral administration utsöndras cirka 75 % av dosen i urin.

Aktiva metaboliter: inga

Interaktioner

- Mykofenolsyra (sänkt koncentration mykofenolsyra)
- Warfarin (risk för förhöjt INR i vissa fall)
- Metotrexat (ökad risk för toxicitet pga förhöjd koncentration av metotrexat)
- Allupurinol (ökad risk för hudutslag)
- Amilorid (minskar biotillgängligheten av amoxicillin med ca 30 %)

För fullständig information, se [Janusinfo](#).

Dosering

625mg (500mg/125mg) var 8:e timme för S-gruppen, 1 g (875/125 mg) var 8:e timme för I-gruppen.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För amoxicillin är det vanligt med gastrointestinala biverkningar (diarréer), ca 5 %, och hudreaktioner, 1–5 %. Kombinationspreparatet amoxicillin-klavulansyra ger i högre grad (> 10 %) gastrointestinala biverkningar.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

1.4 PIPERACILLIN/TAZOBAKTAM

Deklaration

Piperacillin-tazobaktam (J01CR05) är ett semisyntetiskt penicillin, kombinerat med tazobaktam, en betalaktamashämmare. Preparatet är avsett för parenteral behandling.

RAFs bedömning

Piperacillin-tazobaktam är ett alternativt förstahandsval vid behandling av patienter med intraabdomiella infektioner, neutropena patienter med oklar feber samt patienter med nosokomial pneumoni. Vid behandling av svåra infektioner (pneumoni/neutropeni), samt vid infektioner orsakade av *Pseudomonas*, skall högre dos än normalt användas. Högre dos ska även användas mot cefalosporinresistenta stammar.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt och verkar genom att interferera med bakteriers cellväggssyntes. Piperacillin är verksamt mot både grampositiva och gramnegativa aeroba och många anaeroba bakterier. I frånvaro av hämmaren tazobaktam inaktiveras piperacillin av betalaktamaser.

Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): streptokocker, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacterales*, *Haemophilus influenzae*, gonokocker, *Pseudomonas aeruginosa* (vildtypen i I-gruppen) och andra pseudomonasarter, de flesta anaeroba bakteriearter.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 8$ och $R > 16$ mg/L.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, streptokocker, gramnegativa och grampositiva anaerober.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser varav flera kan hämmas av tazobaktam. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP). Tazobaktam har obetydlig egen antibakteriell effekt och påverkar inte den antibakteriella effekten av kombinationen annat än i de fall bakterien bildar betalaktamas som kan hämmas av tazobaktam. Betalaktamaser hos stafylokocker, *Moraxella catarrhalis* och *Bacteroides* spp. hämmas av tazobaktam, liksom enzym av TEM-typ (hos *Haemophilus influenzae*, gonokocker, *Escherichia coli* m fl) och SHV-typ (*Klebsiella pneumoniae*). In vitro uppvisar tazobaktam oftast god hämning av enzymer av ESBL_A-typ, och piperacillin-tazobaktam anses vara ett behandlingsalternativ vid ESBL_A-infektioner förutsatt fokus i urin- eller luftvägar (vid andra infektionstyper är data otillräckliga). Effekten av tazobaktam på kromosomala AmpC betalaktamaser är låg, med undantag för *Morganella morganii*. Detsamma gäller effekten mot ESBL_M och ESBL_{CARBA}.

- Korsresistens: Betalaktamaser har varierande grad av substratspecificitet. Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- och *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot samtliga betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: *Streptococcus pyogenes* (GAS) samt streptokocker grupp C och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Enterococcus faecalis* (mycket ovanlig).
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* spp., pneumokocker med PBP-medierad resistens.
- Resistens är vanlig (> 10 %): *Enterococcus faecium*.
- Internationella trender: På sjukhus och i samhället i länder utanför Norden är det vanligt med meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP).

Farmakokinetik

Serumkoncentration: 30 min efter en dos av 4 g piperacillin samt 35 mg/L tazobaktam uppnås en serumkoncentration av ca 300 mg/L av piperacillin.

Distributionsvolym: 0,2 L/kg

Serumproteinbindning: 20–30 % för både piperacillin och tazobaktam.

Halveringstid: 1 tim för piperacillin och något kortare för tazobaktam. Förlängs med försämrad njurfunktion.

Metabolism och elimination: Glomerulär filtration och tubulär sekretion.

Piperacillin utsöndras i oförändrad form via urin (70 %) och galla. Tazobaktam metaboliseras delvis till en inaktiv metabolit och utsöndras i urinen.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Metotrexat (ökad risk för toxicitet pga förhöjd koncentration av metotrexat)
- Probenicid (fördröjd utsöndring av piperacillin)
- Vekuron (förlängd effekt av Vekuron)

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

4 g var 6-8:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Vanligt med gastrointestinala biverkningar (diarréer), ca 5 %, och allergiska biverkningar (utslag), 1–5 %.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

1.5 TEMOCILLIN

Deklaration

Temocillin (J01CA17) är ett derivat av penicillinet ticarcillin, och hör till gruppen betlaktamantibiotika. Temocillin är avsett för parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Temocillin har god aktivitet mot flertalet gramnegativa bakterier med undantag av *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter*. Det har ingen aktivitet mot grampositiva eller anaeroba bakterier. Temocillin kan vara ett behandlingsalternativ för intravenös behandling av urinvägsinfektioner orsakade av ESBL-producerade bakterier. Det är ofullständig klinisk erfarenhet av temocillin vid sepsis och septisk chock. Temocillin kan endast förskrivas på licens då det inte är godkänt i Sverige.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som den fria antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$). Temocillin verkar genom att interferera med bakteriernas cellväggssyntes.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Enterobacterales, *Haemophilus influenzae* och gonokocker.

Brytpunkter

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *E. coli*, *Klebsiella spp.* (frånsett *K. aerogenes*), *P. mirabilis*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av OXA-48, metallobetalaktamaser (NDM, VIM och IMP) samt av vissa KPC-

betalaktamaser. Resistens kan även förekomma hos *Enterobacterales* med ESBL_A och ESBL_M.

- Korsresistens: Låg grad av korsresistens med cefalosporiner, viss korsresistens med karbapenemer.
- Resistens ännu ej beskriven: -
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales*
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: -

Farmakokinetik

Serumkoncentration: Efter intravenös infusion av 1 respektive 2 g temocillin uppnås maximala totala serumkoncentrationer på ca 170 respektive 270 mg/L. Efter iv injektion av 1 respektive 2 g erhålls efter 6 tim en total serumkoncentration på ca 25 respektive 47 mg/L. Vid kontinuerlig infusion 4 g på 24 tim erhålls en steady state koncentration på 73 mg/L.

Serumproteinbindning: ca 85 %

Halveringstid: 4–5 timmar vid normal njurfunktion.

Metabolism och elimination: Huvudsakligen tubulär sekretion. Utsöndring i galla är negligerbar.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Inga kända.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

2 g var 8:e timme. Kontinuerlig infusion kan övervägas.

Biverkningar

Korsallergi: Penicilliner och cefalosporiner. För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

1.6 FENOXYMETYLPENICILLIN

Deklaration

Fenoximetylpenicillin (J01CE02) är ett syrastabilt derivat av 6-aminopenicillansyra för oralt bruk.

RAFs bedömning

Fenoximetylpenicillin har god aktivitet mot pneumokocker och streptokocker men otillräcklig aktivitet mot gramnegativa bakterier inklusive *Haemophilus influenzae*. Det är ett förstahandsmedel vid hud-och mjukdelsinfektioner orsakade av betahemolytiska streptokocker samt vid behandling av mediaotit, sinuit, tonsillit och pneumoni. Preparatet är även förstahandsmedel vid hudborrelios (ECM). Preparatet skall alltid doseras 3 gånger dagligen.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Fenoximetylpenicillin verkar genom att interagera med bakteriers cellväggssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till den tid som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
streptokocker och pneumokocker

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): streptokocker, pneumokocker.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser varav flera kan hämmas av klavulansyra. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser har varierande grad av substratspecificitet. Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- eller *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot samtliga betalaktamantibiotika. Enda undantagen är ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: *Streptococcus pyogenes* (GAS) samt streptokocker grupp C och G.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): Pneumokocker
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: Penicillinresistens hos pneumokocker är mycket vanlig förekommande i flera länder både i och utanför Europa.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: ca 50 %. Samtidigt födointag medför minskad absorption.

Serumkoncentration: Efter en engångsdos av 800 mg på fastande mage uppnås efter 30–60 min maximal serumkoncentration av ca 10 mg/L (fri koncentration ca 2 mg/L).

Distributionsvolym: 0,35 L/kg

Serumproteinbindning: ca 80 %

Halveringstid: ca 30 min

Metabolism och elimination: Vid normal njurfunktion utsöndras inom 8 tim 30–50 % av dosen i aktiv form via urinen.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Metotrexat (ökad risk för toxicitet pga förhöjd koncentration av metotrexat)

För fullständig information, se [Janusinfo](#).

Dosering

1-2 g var 8:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

1.7 ISOXAZOLYLPENICILLINER

Deklaration

Kloxacillin (J01CF02) och flukloxacillin (J01CF05) är semisyntetiska derivat av penicillansyra med en disubstituerad 4-isoxazolylsidokedja.

RAFs bedömning

Kloxacillin/Flukloxacillin har god aktivitet mot *Staphylococcus aureus* och betahemolytiska streptokocker med undantag för grupp B streptokocker. Det är ett förstahandsmedel vid parenteral eller peroral behandling av hud- och mjukdelsinfektioner samt infektioner i leder och skelett då *Staphylococcus aureus* misstänks. Preparaten bör doseras minst 3 gånger dagligen och vid allvarliga infektioner bör kloxacillin ges 2–3 g x 4 parenteralt. Vid meningit används doseringen 3 g x 4 eller 2 g x 6.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. De verkar genom att interferera med bakteriers cellväggssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker, *Streptococcus pyogenes* (GAS) och streptokocker grupp C och G.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokockers känslighet tolkas utifrån känslighet för cefoxitin, medan streptokockers känslighet tolkas utifrån känslighet för bensylpenicillin.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#).

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens mot isoxazolylpenicilliner (så kallad meticillinresistens) orsakas av att bakterien producerar ett alternativt penicillinbindande protein 2, som är en produkt av *mecA*- eller *mecC*-genen. Meticillinresistenta stafylokocker benämns beroende på art MRSA (*Staphylococcus aureus*) eller MRSE (*Staphylococcus epidermidis*).

- Korsresistens: Meticillinresistenta stafylokocker med *mecA*-eller *mecC*-gen (MRSA, MRSE m fl) anses resistenta mot samtliga betalaktamantibiotika, inklusive cefalosporiner och karbapenemer. Enda undantagen är ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens förekommer ej: *Streptococcus pyogenes* (GAS) samt streptokocker grupp C och G.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): MRSA är ovanligt inom sjukvård i Sverige ($\leq 1\%$ av invasiva isolat är MRSA). Dock förekommer mindre utbrott på sjukhus och i kommunala vårdformer.
- Resistens är vanlig ($> 10\%$): Koagulasnegativa stafylokocker med meticillinresistens (MRSE) är vanliga (40 - 80 % i Sverige).
- Internationella trender: MRSA har ökat dramatiskt i många länder de senaste två decennierna. Utanför Norden är det inte helt ovanligt att 20 - 40 % av *Staphylococcus aureus* på sjukhus är MRSA och ofta också multiresistenta.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: Absorberas till 80–90 % på fastande mage. Absorptionen är försämrad vid administrering i samband med måltid.

Serumkoncentration: Efter en dos av 2 g kloxacillin i.v. uppnås maximal serumkoncentration på 100 mg/L. Efter en dos av 500 mg flukloxacillin uppnås en serumkoncentration efter 1–2 tim på 10–25 mg/L.

Distributionsvolym: 0,1–0,2 L/kg

Serumproteinbindning: 94–98 %

Halveringstid: 30 min för kloxacillin, 90 min för flukloxacillin.

Metabolism och elimination: Vid normal njurfunktion utsöndras inom 6–8 tim 30–65 % av given dos i urinen.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Metotrexat (ökad risk för toxicitet pga förhöjd koncentration av metotrexat)
- Warfarin (INR-ökning)
- Vorikonazol (eventuell risk för lägre koncentration av vorikonazol)
- Minskad effekt av medel tillhörande dikumarolgruppen

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

Kloxacillin: 2g var 8:e timme och flukloxacillin: 1g var 8:e timme. Se FASS

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Vanliga biverkningar är tromboflebit (vid i.v. behandling), exantem och gastrointestinal påverkan.

Förekommande men ovanligare är kolestatisk leverpåverkan.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

1.8 PIVMECILLINAM

Deklaration

Den orala beredningen, pivmecillinam (J01CA08), är en pivaloyloxymetyler av mecillinam.

RAFs bedömning

Pivmecillinam har god aktivitet mot *Escherichia coli*, *Klebsiella* och *Proteus mirabilis*. Medlet har endast indikationen nedre okomplicerad urinvägsinfektion där det är ett förstahandsmedel.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Mecillinam hämmar cellväggssyntesen genom bindning till PBP2 hos gramnegativa bakterier och skiljer sig därigenom från flertalet betalaktamantibiotika. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till den tid som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Escherichia coli, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*. Även andra arter av *Enterobacterales* kan vara aktuella under förutsättning av att infektionen är okomplicerad.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Mecillinam inaktiveras i varierande grad av betalaktamaser. Även kromosomala resistensmekanismer såsom ändring i penicillinbindande proteiner kan troligtvis orsaka resistens.

- Korsresistens: Vissa betalaktamaser påverkar både mecillinam och andra penicilliner/cefalosporiner.
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: Otillräckliga data eftersom pivmecillinam används huvudsakligen i Norden.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: Pivmecillinam ca 75–80 %.

Serumkoncentration: Efter intag av 200 mg pivmecillinam uppnås inom 1 tim maximal serumkoncentration av 3,5 mg/L.

Distributionsvolym: 0,2–0,4 L/kg

Serumproteinbindning: 5–10 %

Halveringstid: 30–50 min

Metabolism och elimination: Vid normal njurfunktion utsöndras inom 6 tim ca 50 % av given dos i urinen.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Metotrexat (troligen ökad risk för toxicitet p g a förhöjd koncentration av metotrexat).
- Pivalinsyra som avspjälkas genom hydrolys av pivmecillinam utsöndras delvis som ett konjugat med karnitin.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

200–400 mg var 8:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Långtidsbehandling med pivmecillinam (nyfödda och gravida) kan ge karnitinbrist.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

2. CEFALOSPORINER

2.1 CEFOTAXIM

Deklaration

Cefotaxim (J01DA10) är ett cefalosporin för parenteralt bruk med brett antibakteriellt spektrum och höggradig stabilitet mot många betalaktamaser, men som regel inte ESBL_A, ESBL_M eller ESBL_{CARBA}.

RAF:s bedömning

Cefotaxim har god aktivitet mot flertalet grampositiva och aeroba gramnegativa bakterier. Cefotaxim är ett alternativt förstahandspreparat vid akut bakteriell meningit, vid sepsis med okänd fokus och vid allvarliga infektioner utgående från luftvägar, urinvägar och buk, hud- och mjukdelsinfektioner, samt vid infektioner i leder och skelett.

Vid behandling av infektioner orsakade av *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* och *Providencia* kan cefalosporinresistens uppstå under behandling, varför alternativa medel bör väljas.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Cefotaxim verkar genom att hämma bakteriernas cellvägssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): Stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, meningokocker, *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella* och *Borrelia*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 1 \text{ mg/L}$, $R > 2 \text{ mg/L}$

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, gonokocker.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser, ESBL_A och ESBL_M) och karbapenemer (ESBL_{CARBA}). Förändrade PBP (kromosomal resistens) medför alltid, men i varierande grad, korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- eller *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: *Streptococcus pyogenes* (GAS) samt streptokocker grupp C och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %): Pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin är vanligen känsliga för cefotaxim. Cefotaxim påverkas ej av det betalaktamas som är vanligt hos *H. influenzae* (ca 20 %) och *M. catarrhalis* (ca 90 %), och endast i liten utsträckning av PBP-medierad/kromosomal resistens hos *H. influenzae* (i Sverige idag ca 10-20 %). Mer än 95 % av *H. influenzae* med kromosomal resistens är känsliga för cefotaxim (liksom ceftriaxon och ceftobiprol, men inte cefuroxim).
- Resistens förekommer (1–10 %): *Enterobacterales* (betalaktamaser med utvidgat spektrum, särskilt plasmidmedierade ESBL_A och ESBL_M). Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP, MIC > 0,12 mg/L) är aldrig fullt känsliga för cefalosporiner men cefotaxim (och ceftriaxon) är oftast bättre alternativ än övriga cefalosporiner.
- Resistens är vanlig (> 10 %): Koagulasnegativa stafylokocker (ca 40 %) på grund av meticillinresistens.
- Internationella trender: På sjukhus och i samhället i länder utanför Norden är det vanligt med cefalosporinresistenta *Enterobacterales*, meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP). I vissa länder har även

pneumokocker med resistens mot cefotaxim/ceftriaxon påträffats.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: maximalt ca 100 mg/L 5 min efter i.v. injektion av 1 g, och ca 40 mg/L 30 min efter injektion.

Skenbar distributionsvolym: 0,2–0,3 L/kg

Serumproteinbindning: ca 40 %

Halveringstid: ca 1 tim för cefotaxim, 2–4 tim för desacetylcefotaxim. Förlängs vid nedsatt njurfunktion.

Metabolism och elimination: Metaboliseras till 25–40 % genom desacetylering. I urinen återfinns vid normal njurfunktion 50–60 % av given dos som cefotaxim och ca 20 % som desacetylcefotaxim under 24 tim. Utsöndringen sker via glomerulär filtration och tubulär sekretion.

Aktiva metaboliter: desacetylcefotaxim har antimikrobiell aktivitet.

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner visade.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

1–2 g var 8:e timme.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

2.2 CEFTAROLIN

Deklaration

Ceftarolin (J01DI02) är ett cefalosporin för parenteralt bruk med brett antibakteriellt spektrum och stabilitet mot många betalaktamaser. Medlet har till skillnad från övriga betalaktamantibiotika aktivitet mot flertalet meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*.

RAFs bedömning

Ceftarolin har god aktivitet mot flertalet grampositiva och aeroba gramnegativa bakterier. Medlet har hög aktivitet mot *S. aureus*, inklusive flertalet isolat med meticillinresistens, och har även hög aktivitet mot pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet. Ceftarolin kan användas vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner framför allt vid misstanke om meticillinresistenta *S. aureus* (MRSA) och utgör ett alternativt preparat vid samhällsförvärd pneumoni orsakad av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (framför allt vid MIC bensylpenicillin > 1 mg/L). Det saknas erfarenhet av användning av ceftarolin vid pneumoni orsakat av MRSA. Vid behandling av infektioner orsakade av *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* och *Providencia* kan cefalosporinresistens uppstå under behandling, varför alternativa medel bör väljas. Ceftarolin är inte stabilt mot extended-spectrum betalaktamaser (ESBL).

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Ceftarolin verkar genom att hämma bakteriers cellväggssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes* (GAS), pneumokocker,
Escherichia coli, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 0,5$ mg/L, $R > 1$ mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):

Enterobacterales, betahemolytiska streptokocker, pneumokocker, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser, varav flera kan hämmas av klavulansyra. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), eller utvidgad till 3:e generationens cefalosporiner (så kallade ESBL_A och ESBL_M) och till och med karbapenemer (så kallade ESBL_{CARBA}). Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- eller *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens förekommer ej: *Streptococcus pyogenes* (GAS) samt streptokocker grupp C och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %): Pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Ceftarolin påverkas ej av det betalaktamas som är vanligt hos *H. influenzae* (ca 20 %) och *M. catarrhalis* (ca 90 %), och endast i liten utsträckning av PBP-medierad/kromosomal resistens hos *H. influenzae* (i Sverige idag ca 10–20 %). Mer än 95 % av *H. influenzae* med kromosomal resistens är känsliga för ceftobiprol (liksom cefotaxim och ceftriaxon, men inte cefuroxim).
- Resistens förekommer (1–10 %): *Enterobacterales* (betalaktamaser med utvidgat spektrum, särskilt plasmidmedierade ESBL_A och ESBL_M). Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP, MIC > 0,12 mg/L) är aldrig fullt känsliga för cefalosporiner men ceftarolin har hög aktivitet mot dessa. Bland *S. aureus* har cirka 5 % av MRSA nedsatt känslighet mot ceftarolin.
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: På sjukhus och i samhället i länder utanför Norden är det vanligt med cefalosporinresistenta *Enterobacterales*, meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), och pneumokocker

med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP).

Farmakokinetik

Serumkoncentration: Cirka 30 mg/L efter en 600 mg infusion under 30 min

Skenbar distributionsvolym: 20,3 L (medianvärde)

Serumproteinbindning: 20 %

Halveringstid: 2,5 tim

Metabolism och elimination: Ceftarolin-fosamil (fördrog) omvandlas till aktivt ceftarolin i plasma via fosfatasenzymer. Hydrolys av betalaktamringen i ceftarolin leder till den mikrobiologiskt inaktiva metaboliten med öppen ring, ceftarolin M-1. Genomsnittligt AUC-förhållande mellan ceftarolin M-1 och ceftarolin i plasma efter en intravenös infusion på 600 mg ceftarolin-fosamil hos friska försökspersoner är 20–30 %.

Preparatet utsöndras framför allt via urinen (88 %) och 6 % återfinns i feces.

Aktiva metaboliter: Nej

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner visade.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

Normaldos: 600 mg var 12:e timme, högdos: 600 mg var 8:e timme.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

2.3 CEFTAZIDIM

Deklaration

Ceftazidim (J01DA11) är ett cefalosporin för parenteralt bruk med brett antibakteriellt spektrum och höggradig stabilitet mot många betalaktamaser, men som regel inte ESBL_A, ESBL_M eller ESBL_{CARBA}.

RAFs bedömning

Ceftazidim har god aktivitet mot flertalet aeroba gramnegativa bakterier inklusive *Pseudomonas aeruginosa*, men har sämre aktivitet mot grampositiva bakterier än cefotaxim.

Ceftazidim är ett alternativt förstahandspreparat vid allvarliga infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa*, vid nosokomial pneumoni och misstänkt sepsis hos neutropena patienter. Vid behandling av svåra infektioner, t ex infektioner orsakade av *Pseudomonas*, skall högre dos än normalt och/eller kombinationsbehandling användas.

Vid behandling av infektioner orsakade av *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* och *Providencia* kan cefalosporinresistens uppstå under behandling, varför alternativa medel bör väljas.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Ceftazidim verkar genom att hämma bakteriernas cellväggsyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC (T>MIC).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier dvs bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, meningokocker och *Pasteurella*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: S ≤ 4 mg/L, R > 8 mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser, varav flera kan hämmas av klavulansyra. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser, ESBL_A och ESBL_M) och karbapenemer (ESBL_{CARBA}). Förändrade PBP (kromosomal resistens) medför alltid, men i varierande grad, korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- eller *mecC*- genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: - Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales* (betalaktamaser med utvidgat spektrum, särskilt plasmidmedierade ESBL_A och ESBL_M). *Pseudomonas aeruginosa* (kromosomalt AmpC- betalaktamas).
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: På sjukhus utanför Norden är det vanligt med cefalosporinresistenta *Enterobacterales* och *P. aeruginosa*.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: ca 85 mg/L 5 min efter i.v. injektion av 1 g, och ca 170 mg/L efter 2 g.

Skenbar distributionsvolym: 0,2 L/kg

Serumproteinbindning: ca 10 %

Halveringstid: ca 2,2 tim vid normal njurfunktion. Förlängs vid nedsatt njurfunktion.

Metabolism och elimination: Utsöndras via glomerulär filtration. Ca 90 % av given dos återfinns i urinen inom 24 tim. Dosreduktion ska göras vid kreatininclearance < 50 mL/min.

Aktiva metaboliter: Nej

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner visade. För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

1-2g var 8:e timme.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

2.4 CEFTOBIPROL

Deklaration

Ceftobiprol (J01DI01) är ett cefalosporin för parenteralt bruk med brett antibakteriellt spektrum och stabilitet mot många betalaktamaser, men som regel inte ESBL_A, ESBL_M eller ESBL_{CARBA}. Medlet har till skillnad från övriga betalaktamantibiotika, fränsett ceftarolin, aktivitet mot flertalet meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*.

RAFs bedömning

Ceftobiprol har god aktivitet mot flertalet grampositiva och aeroba gramnegativa bakterier.

Ceftobiprol är godkänt för behandling av samhälls- och sjukhusförvärd pneumoni, men inte ventilatorassocierad pneumoni. Preparatet har i studier haft jämförbar effekt med vankomycin och vankomycin plus ceftazidim vid behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner. Ceftobiprol kan vara ett alternativ vid pneumoni orsakad av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (framför allt vid MIC bensylpenicillin > 1 mg/L) eller MRSA samt vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner vid misstanke om MRSA.

Vid behandling av infektioner orsakade av *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* och *Providencia* kan cefalosporinresistens uppstå under behandling, varför alternativa medel bör väljas. Cefetoprol är inte stabilt mot extended-spectrum betalaktamaser (ESBL). Medlet har hög aktivitet mot *S. aureus*, inklusive meticillinresistenta stammar (MRSA), och har även hög aktivitet mot pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Cefetoprol verkar genom att hämma bakteriers cellvägssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier dvs bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Staphylococcus aureus (inklusive MRSA), *Streptococcus pyogenes* (GAS), pneumokocker, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 4 \text{ mg/L}$, $R > 4 \text{ mg/L}$

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, pneumokocker, *Staphylococcus aureus*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser, varav flera kan hämmas av klavulansyra. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), eller utvidgad till 3:e generationens cefalosporiner (så kallade $ESBL_A$ och $ESBL_M$) och till och med karbapenemer (så kallade $ESBL_{CARBA}$). Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- eller *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är

ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika med undantag för ceftobiprol och ceftarolin.

- Resistens förekommer ej: *Streptococcus pyogenes* (GAS) samt streptokocker grupp C och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %): Pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Ceftobiprol påverkas ej av det betalaktamas som är vanligt hos *H. influenzae* (ca 20 %) och *M. catarrhalis* (ca 90 %), och endast i liten utsträckning av PBP-medierad/kromosomal resistens hos *H. influenzae* (i Sverige idag ca 10-20 %). Mer än 95 % av *H. influenzae* med kromosomal resistens är känsliga för ceftobiprol (liksom cefotaxim, ceftriaxon och ceftarolin, men inte cefuroxim).
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales* (betalaktamaser med utvidgat spektrum, särskilt plasmidmedierade ESBL_A och ESBL_M). Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP, MIC > 0,12 mg/L) är aldrig fullt känsliga för cefalosporiner men ceftobiprol har hög aktivitet mot dessa. Bland *S. aureus* är < 5 % av MRSA resistent mot ceftobiprol.
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: På sjukhus och i samhället i länder utanför Norden är det vanligt med cefalosporinresistenta *Enterobacterales*, meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP).

Farmakokinetik

Serumkoncentration: C_{max} är ca 30 mg/L efter en 500 mg infusion under 120 min (vilket är den rekommenderade dosen och infusionstiden), ca 35 mg/l efter en 500 mg infusion under 30 min och 60 mg/L efter en 750 mg infusion under 30 min.

Skenbar distributionsvolym: 18 L (medianvärde)

Serumproteinbindning: 16 %

Halveringstid: Ca 3-3,5 tim

Metabolism och elimination: Ceftobiprolmedokarilnatrium (prodrug) omvandlas snabbt till den aktiva substansen ceftobiprol via plasmaesteraser.

Prodrugkoncentrationer är försumbara och mätbara endast i plasma och urin under infusion. Ceftobiprol genomgår minimal metabolism till den mikrobiologiskt inaktiva metaboliten som utgör endast 4 % av den totala systemiska exponeringen av ceftobiprol hos njurfriska. Ceftobiprol utsöndras till ca 80 % i aktiv form via urin.

Aktiva metaboliter: Nej

Interaktioner

Uppgifter saknas.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

2 g var 8:e timme, givet som infusion över 2 h

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

2.5 CEFTRIAXON

Deklaration

Ceftriaxon (J01DA13) är ett cefalosporin för parenteralt bruk med brett antibakteriellt spektrum och höggradig stabilitet mot många betalaktamaser, men som regel inte ESBL_A, ESBL_M eller ESBL_{CARBA}.

RAFs bedömning

Ceftriaxon har god aktivitet mot flertalet grampositiva och aeroba gramnegativa bakterier. Ceftriaxon är på grund av den långa halveringstiden ett alternativt förstahandspreparat vid neuroborrelios, gonorré samt vid annan parenteral behandling i öppen vård.

Vid behandling av infektioner orsakade av *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* och *Providencia* kan cefalosporinresistens uppstå under behandling, varför alternativa medel bör väljas.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Ceftriaxon verkar genom att hämma bakteriers cellväggssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som den fria antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): Stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, meningokocker, *Salmonella*, *Shigella*, *Pasteurella* och *Borrelia*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 1 \text{ mg/L}$, $R > 2 \text{ mg/L}$

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, gonokocker.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser, varav flera kan hämmas av klavulansyra. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser, $ESBL_A$ och $ESBL_M$) och karbapenemer ($ESBL_{CARBA}$). Förändrade PBP (kromosomal resistens) medför alltid, men i varierande grad, korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- eller *mecC*- genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: *Streptococcus pyogenes* (GAS) samt streptokocker grupp C och G.
- Resistens sällsynt ($< 1 \%$): Pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Ceftriaxon, påverkas ej av det betalaktamas som är

vanligt hos *H. influenzae* (ca 20 %) och *M. catarrhalis* (ca 90 %), och endast i liten utsträckning av PBP-medierad/kromosomal resistens hos *H. influenzae* (i Sverige idag ca 10-20 %). Mer än 95 % av *H. influenzae* med kromosomal resistens är känsliga för ceftriaxon (liksom cefotaxim och ceftobiprol, men inte cefuroxim).

- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales* (betalaktamaser med utvidgat spektrum, särskilt plasmidmedierade ESBL_A och ESBL_M). Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (MIC > 0,12 mg/L) är aldrig fullt känsliga för cefalosporiner, men ceftriaxon (och cefotaxim) är oftast bättre alternativ än övriga cefalosporiner.
- Resistens är vanlig (> 10 %): Koagulasnegativa stafylokokker (ca 40 %) på grund av meticillinresistens.
- Internationella trender: På sjukhus och i samhället i länder utanför Norden är det vanligt med cefalosporinresistenta *Enterobacterales*, meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP). I vissa länder har även pneumokocker med resistens mot cefotaxim/ceftriaxon påträffats.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: ca 80 mg/L 2–3 tim efter 1 g givet intramuskulärt.

Skenbar distributionsvolym: 0,1 – 0,2 L/kg

Serumproteinbindning: > 85%

Halveringstid: ca 8 tim vid normal njurfunktion. Förlängs vid kraftigt nedsatt njurfunktion och vid nedsatt funktion av både lever och njurar.

Metabolism och elimination: Utsöndras i oförändrad form, 50 % via njurarna och resten via gallan. Till patienter med kreatininclearance < 10 mL/min ska dygnsdosen inte överstiga 2 g. Hos patienter med nedsatt funktion i både lever och njurar sker en förlängning av halveringstiden.

Aktiva metaboliter: Nej

Interaktioner

- Aciklovir (ökad risk nefrotoxicitet)
- Kalciuminnehållande preparat - risk för kristallbildning/embolism hos spädbarn

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

2–4 g var 24:e timme.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

2.6 CEFUROXIM

Deklaration

Cefuroxim (J01DA06) är ett parenteralt 2:a generationens cefalosporin med brett spektrum. Cefuroxim är stabilt mot grampositiva bakteriers betalaktamaser och mot vanligt förekommande betalaktamaser med smalt spektrum hos gramnegativa bakterier, men inte ESBL_A, ESBL_M eller ESBL_{CARBA}.

RAFs bedömning

Cefuroxim har god aktivitet mot flertalet grampositiva bakterier men sämre aktivitet mot gramnegativa bakterier än andra parenterala cefalosporiner.

Cefuroxims huvudsakliga användningsområde är idag behandling av hud- och mjukdelsinfektioner samt led- och skelettinfectioner. Cefuroxim har sannolikt tillräcklig aktivitet vid infektioner orsakade av *Escherichia coli*, *Klebsiella* och *Proteus mirabilis* utgångna från urinvägarna men bör inte användas till patienter med svår sepsis eller septisk chock.

Betalaktamresistens av PBP-typ hos *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* medför påtagligt förhöjda MIC-värden av cefuroxim. Aktiviteten mot *Escherichia coli*, *Klebsiella* och *Proteus mirabilis* är sämre in vitro jämfört med 3:e generationens cefalosporiner (t ex cefotaxim och ceftazidim).

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Cefuroxim verkar genom att hämma bakteriers cellvägssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): Stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella*, samt förutsatt urinvägsfokus: *Escherichia coli*, *Klebsiella* och *Proteus mirabilis*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 4$ mg/L, $R > 8$ mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser, varav flera kan hämmas av klavulansyra. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser, ESBL_A och ESBL_M) och karbapenemer (ESBL_{CARBA}). Förändrade PBP (kromosomal resistens) medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- eller *mecC*- genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP₂, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: *Streptococcus pyogenes* (GAS) samt streptokocker grupp C och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales* (betalaktamaser med utvidgat spektrum, särskilt plasmidmedierade ESBL_A och ESBL_M).

Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (MIC >0,12 mg/L) har alltid förhöjda MIC-värden även av cefuroxim och MIC-bestämning måste alltid göras om behandling med cefuroxim skulle vara aktuell.

Haemophilus influenzae: cefuroxim påverkas inte av det betalaktamas som förekommer hos ca 20 % av isolaten. Däremot medför den PBP- medierade resistensen (i Sverige idag 10-20 %) oftast också cefuroxim-resistens med MIC 8-32 mg/L.

- Resistens är vanlig (> 10 %): Koagulasnegativa stafylokker (ca 40 %) på grund av meticillinresistens.
- Internationella trender: På sjukhus och i samhället i länder utanför Norden är det vanligt med cefalosporinresistenta *Enterobacterales*, meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP).

Farmakokinetik

Serumkoncentration: 35–50 mg/L 1 tim efter i.v. administration av 1,5 g.

Skenbar distributionsvolym: 0,2 L/kg

Serumproteinbindning: ca 40 %

Halveringstid: ca 1,5 tim vid normal njurfunktion. Förlängd vid nedsatt njurfunktion.

Metabolism och elimination: Utsöndras i oförändrad form via glomerulär filtration och tubulär sekretion. Över 90 % av systemisk dos återfinns i urin inom 6 tim. Dosreduktion ska göras hos patienter med kreatininclearance < 50 mL/min.

Aktiva metaboliter: Nej

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner visade.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

1,5 g var 8:e timme.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

2.7 CEFTOLOZAN/TAZOKTAM

Deklaration

Ceftolozan/tazobaktam (J01DI54) är ett cefalosporin för parenteralt bruk med brett antibakteriellt spektrum och stabilitet mot många betalaktamaser.

RAFs bedömning

Ceftolozan/tazobaktam kan användas vid komplicerade bukinfektioner, komplicerade nedre urinvägsinfektioner inklusive pyelonefrit, samt sjukhusförvärd pneumoni. Ceftolozan/tazobaktam är stabilt mot flertalet extended- spectrum betalaktamaser av typ ESBL_A men inte mot ESBL_M eller ESBL_{CARBA}. Ceftolozan/tazobaktam kan övervägas vid behandling av infektioner orsakade av multiresistenta *Pseudomonas aeruginosa* eller ESBL_A-producerande *Enterobacterales* när det saknas andra lämpliga preparat eller som ett alternativ till karbapenemer vid dessa infektioner.

Vid behandling av infektioner orsakade av *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* och *Providencia* kan troligen cefalosporinresistens uppstå under behandling, varför alternativa medel bör väljas.

Det saknas data för behandling av patienter med grav immunsuppression och neutropeni.

Farmakodynamik

Ceftolozan verkar genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBP), vilket leder till hämning av den bakteriella cellväggssyntes och celldöd. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC-värdet ($T > MIC$). Tazobaktam är en betalaktamashämmare med aktivitet mot många ESBL_A (till exempel CTX-M, SHV och TEM). Tazobaktam inhiberar inte alla ESBL_A och oftast inte ESBL_M (AmpC enzymer) eller ESBL_{CARBA} (till exempel KPC, NDM och OXA-48). Ceftolozan/tazobaktam är dock aktivt mot *P. aeruginosa* med hyperproduktion av AmpC. Den inhibitoriska

effekten av tazobaktam är bäst korrelerad till tid över ett tröskelvärde (% T > tröskelvärdet) som beror på egenskaper hos den orsakande organismen samt mängd och typ av betalaktamas som produceras.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier dvs bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia spp*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av betalaktamaser som inte hämmas av tazobaktam. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), eller utvidgad till 3:e generationens cefalosporiner (så kallade ESBL_A och ESBL_M) och karbapenemer (så kallade ESBL_{CARBA}). Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2 kallat PBP2a, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens förekommer ej: -
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales* (betalaktamaser med utvidgat spektrum, särskilt plasmidmedierade ESBL_M och ESBL_{CARBA}).
- Resistens är vanlig (> 10 %): -

- Internationella trender: -

Farmakokinetik

Serumkoncentration: Cirka 69 mg/L efter en infusion av 1 g/0,5 g ceftolozan/tazobaktam under 60 min

Distributionsvolym: 13,5 L (ceftolozan) respektive 18,2 L (tazobaktam)

Serumproteinbindning: 16-20 % (ceftolozan) respektive 30 % (tazobaktam)

Halveringstid: 3 timmar (ceftolozan) respektive 1 timme (tazobaktam).

Metabolism och elimination: Ceftolozan elimineras till > 85 % i urinen som oförändrad substans. Tazobactam utsöndras till > 80 % som oförändrad substans men en del hydrolyseras till inaktiv metabolit (tazobaktam-metaboliten M1). Både ceftolozan/tazobaktam och den inaktiva metaboliten utsöndras sannolikt via glomerulär filtration i njurarna.

Aktiva metaboliter: Nej

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner visade.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

1,5 g (1 g ceftolozan/ 0,5 g tazobaktam) var 8:e timme. För behandling av HAP/VAP 3 g (2 g ceftolozan/1 g tazobaktam) var 8:e timme.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Nedsatt njurfunktion har observerats hos patienter som behandlats med ceftolozan/tazobaktam. Eftersom kliniska data saknas ska ceftolozan/tazobaktam ges under graviditet eller amning endast efter särskilt övervägande.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

2.8 CEFADROXIL

Deklaration

Cefadroxil (J01DA09) är ett antibiotikum av cefalosporintyp för oralt bruk, en vidareutveckling av cefalexin.

RAFs bedömning

Cefadroxil har god aktivitet mot *Streptococcus pyogenes* (GAS) och *Staphylococcus aureus*. Aktiviteten är lägre mot pneumokocker, och aktivitet mot *Haemophilus influenzae* saknas. Det är ett alternativ vid recidiverande streptokocktonsilliter (men inte vid andra luftvägsinfektioner), samt vid hud- och mjukdelsinfektioner som behöver behandlas med mixtur.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Cefadroxil verkar genom att interferera med bakteriers cellvägssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Streptococcus pyogenes (GAS), pneumokocker, stafylokker, och mot *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* förutsatt urinvägsfokus.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): Enterobacterales.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser varav flera kan hämmas av klavulansyra. Dessutom kan

resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), eller utvidgad till 3:e generationens cefalosporiner (så kallade ESBL_A och ESBL_M) och till och med karbapenemer (så kallade ESBL_{CARBA}). Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- eller *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: *Streptococcus pyogenes* (GAS) samt streptokocker grupp C och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales*, pneumokocker med PBP-medierad resistens, *S. aureus* (MRSA).
- Resistens är vanlig (> 10 %): Koagulasnegativa stafylokocker (ca 40 %) på grund av meticillinresistens.
- Internationella trender: På sjukhus och i samhället i länder utanför Norden är det vanligt med cefalosporinresistenta *Enterobacterales*, meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP).

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: 90–100 %

Serumkoncentration: 15 mg/L efter intag av 0,5 g till vuxen.

Distributionsvolym: -

Serumproteinbindning: 20 %

Halveringstid: 1,7 tim

Metabolism och elimination: Metaboliseras ej. 90 % utsöndras via urinen inom 24 tim.

Aktiva metaboliter: Inga kända.

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner visade.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

500 mg – 1 g var 12:e timme.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

2.9 CEFTIBUTEN

Deklaration

Ceftibuten (J01DA39) är ett antibiotikum av cefalosporintyp för oralt bruk.

RAF:s bedömning

Ceftibuten har god aktivitet mot gramnegativa bakterier men otillräcklig aktivitet mot grampositiva bakterier. Det är ett alternativt förstahandsmedel vid oral behandling av övre urinvägsinfektioner hos barn och kvinnor (inklusive gravida). Det är ett andrahandsalternativ vid behandling av urinvägsinfektioner hos män och nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor. På grund av den korta halveringstiden ska ceftibuten doseras två gånger dagligen vid övre urinvägsinfektioner och vid nedre urinvägsinfektioner hos män.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Ceftibuten verkar genom att interferera med bakteriers cellvägssyntes. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*,
Enterobacter, *Proteus mirabilis*, *Pasteurella multocida*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser varav flera kan hämmas av klavulansyra. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), eller utvidgad till 3:e generationens cefalosporiner (så kallade ESBL_A och ESBL_M) och till och med karbapenemer (så kallade ESBL_{CARBA}). Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*- eller *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: *Streptococcus pyogenes* (GAS) samt streptokocker grupp C och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %):
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales*, *Haemophilus influenzae*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: På sjukhus och i samhället i länder utanför Norden är det vanligt med cefalosporinresistenta *Enterobacterales*.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: 60–90 %.

Serumkoncentration: 17 mg/L efter intag av 400 mg.

Distributionsvolym: 0,2 L/kg

Serumproteinbindning: 65 %

Halveringstid: 2–3 tim som förlängs vid nedsatt njurfunktion. Dosreduktion rekommenderas vid kreatininclearance < 50 mL/min.

Metabolism och elimination: Metaboliseras ej, ca 60 % återfinns som oförändrad substans i urinen.

Aktiva metaboliter: Inga kända.

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner visade.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

400 mg var 24:e timme.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

2.10 CEFTAZIDIM/AVIBAKTAM

Deklaration

Ceftazidim/avibaktam (J01DD52) är en kombination av ett cefalosporin och en betalaktamashämmare. Preparatet är för parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Ceftazidim/avibaktam är avsett för behandling av komplicerade intraabdominella infektioner, komplicerade urinvägsinfektioner inklusive pyelonefrit, sjukhusförvärd pneumoni inklusive ventilatorassocierad pneumoni och infektioner orsakade av gramnegativa aeroba organismer hos vuxna patienter med begränsade behandlingsalternativ. Ceftazidim/avibaktam är stabilt mot ESBL_A och ESBL_M och även vissa ESBL_{CARBA} som KPC och OXA-48 karbapenemaser. Ceftazidim/avibaktam kan övervägas vid behandling av infektioner orsakade av multiresistenta *Enterobacterales* eller *Pseudomonas aeruginosa* när det saknas andra lämpliga preparat.

Farmakodynamik

Ceftazidim verkar genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBP), vilket leder till hämning av den bakteriella cellväggssyntes och celldöd. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som antibiotikakoncentrationen överstiger MIC-värdet ($T > MIC$). Avibaktam är en betalaktamashämmare med aktivitet mot betalaktamaser tillhörande ESBL_A och ESBL_M och även vissa ESBL_{CARBA} som KPC och OXA-48 karbapenemaser men inte metallobetalaktamaser. Den inhibitoriska effekten av avibaktam är bäst korrelerad till tiden över en tröskelkoncentration ($\% T > \text{tröskelkoncentration}$).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):

Enterobacterales och *Pseudomonas aeruginosa*

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 8 \text{ mg/L}$, $R > 8 \text{ mg/L}$

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av betalaktamaser som inte hämmas av avibaktam och som kan hydrolysera ceftazidim. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade

penicillinbindande proteiner (PBP) eller minskad membranpermeabilitet för någon av komponenterna.

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), eller utvidgad till 3:e generationens cefalosporiner (så kallade ESBL_A och ESBL_M) och karbapenemer (så kallade ESBL_{CARBA}). Ceftazidim/avibaktam är stabilt för ESBL_A och ESBL_M och även vissa ESBL_{CARBA} som KPC och OXA-48 karbapenemaser. Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av mecA-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2 kallat PBP2a, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens förekommer ej: -
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Enterobacterales*
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Pseudomonas aeruginosa*
- Resistens är vanlig (> 10 %):
- Internationella trender: Viss resistensutveckling har observerats i områden med hög förekomst av ESBL_{CARBA} av KPC-typ, där preparatet har använts för terapi. Oftast är resistensmekanismen nedsatt permeabilitet i kombination med ökat enzymuttryck.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: Cirka 90 respektive 15 mg/L efter en infusion av 2 g/0,5 g ceftazidim/avibaktam under 2 h.

Koncentrationen av ceftazidim och avibaktam i lungans epithelial lining fluid (ELF) når cirka 30 % av koncentrationen i plasma.

Distributionsvolym: 22 L (ceftazidim) respektive 18 L (avibaktam)

Serumproteinbindning: 10 % (ceftazidim) respektive 8 % (avibaktam)

Halveringstid: 2 timmar (både ceftazidim och avibaktam).

Metabolism och elimination: Ceftazidim elimineras inom 24 h till 80–90 % i urinen som oförändrad substans. Avibaktam utsöndras till nära 100 % som oförändrad substans. Både ceftazidim och avibaktam utsöndras via glomerulär filtration och avibaktam sannolikt även genom aktiv tubulär sekretion.

Aktiva metaboliter: Nej

Interaktioner

Substanser som hämmar de renala upptagstransportproteinerna OAT1 eller OAT3, som till exempel probenicid kan öka koncentrationen av avibaktam, varför denna kombination bör undvikas. Kombination med kloramfenikol bör också undvikas på grund av en teoretisk risk för antagonistisk effekt.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

2 g ceftazidim/0,5 g avibaktam var 8:e timme.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

2.11 CEFIDEROCOL

Deklaration

Cefiderocol (J01DH52) är en siderofor cefalosporin med aktivitet mot aeroba gramnegativa bakterier inklusive karbapenemresistenta isolat.

RAFs bedömning

Cefiderocol är avsett för behandling av infektioner som orsakas av aeroba gramnegativa bakterier då det finns begränsade behandlingsalternativ, till exempel komplicerade urinvägsinfektioner, komplicerade bukinfektioner och sjukhusförvärvad pneumoni (inklusive ventilator-associerad pneumoni). Preparatet har in vitro aktivitet mot flertalet gramnegativa bakterier, inklusive Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* och *Stenotrophomonas maltophilia*. Cefiderocol är stabilt även vid produktion av betalaktamaser, t ex ESBL_A, ESBL_M och ESBL_{CARBA} (t ex KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48, samt OXA-karbapenemaser hos *Acinetobacter*). Vid misstanke om

samtidig infektion med grampositiva eller anaeroba bakterier behövs tillägg av annat antibiotikum. Behandling bör alltid ske i samråd med infektionsläkare.

Farmakodynamik

Cefiderocol hämmar bakteriers cellväggssyntes genom bindning till penicillinbindande proteiner (PBP) och har baktericid effekt. Förutom passiv diffusion kan cefiderocol binda till extracellulärt fritt järn och därigenom transporteras aktivt in i bakteriens periplasmatiska rum via transportsystem för sideroforer. Effekten är bäst korrelerad till tiden som den fria antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($fT > MIC$). Cefiderocol ska alltid ges som förlängd (3-timmar) infusion.

Mikrobiologisk aktivitet

Avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer: Aeroba gramnegativa bakterier inklusive Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* och *Stenotrophomonas maltophilia*. Cefiderocol har begränsad eller ingen effekt mot grampositiva och anaeroba bakterier.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 2 \text{ mg/L}$, $R > 2 \text{ mg/L}$

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan också uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP), betalaktamasproduktion, mutationer som påverkar siderofortransport eller leder till överproduktion av nativa bakteriella sideroforer.

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), inkl de som är utvidgad till 3:e generationens cefalosporiner (ESBL_A och ESBL_M) och till karbapenemer (ESBL_{CARBA}).

- Resistens ännu ej beskriven: -
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Enterobacterales*
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Pseudomonas aeruginosa*
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: -

Farmakokinetik

Serumkoncentration: Efter en intravenös 3-timmars infusion av 2g cefiderocol uppnåddes hos patienter en C_{max} på ca 100 mg/L.

Distributionsvolym: 18 L efter en singeldos cefiderocol 2g

Serumproteinbindning: ca 40–60 %

Halveringstid: 2–3 timmar

Metabolism och elimination: Cirka 90 % av tillfört cefiderocol utsöndras i aktiv form i urin. Efter administrering av 1 g radioaktivt märkt cefiderocol utsöndrades 98,6 % i urin och 2,8 % i faeces.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Cefiderocol inducerar CYP3A4 vilket kan leda till minskade koncentrationer och otillräcklig terapeutisk effekt av andra läkemedel är substrat för CYP3A4. Även substrat för CYP2C och Pgp kan påverkas och ska monitoreras för effekt vid samtidig behandling.
- Däremot finns ingen känd interaktion med läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450 enzymer.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

2 g var 8:e timme administrerat som 3-timmars infusion. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Allergiska reaktioner, gastrointestinala biverkningar inklusive *Clostridioides difficile* enterit och kramper har beskrivits vid behandling med cefiderocol eller andra cefalosporiner.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

3. KARBAPENEMER

3.1 ERTAPENEM

Deklaration

Ertapenem (J01DH03) är ett parenteralt betalaktamantibiotikum tillhörande karbapenemgruppen med brett antibakteriellt spektrum och stabilitet mot flertalet betalaktamaser.

RAFs bedömning

Ertapenem har god aktivitet mot flertalet grampositiva och gramnegativa bakterier med undantag för *Pseudomonas* spp, *Enterococcus* spp, *Acinetobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, och sämre aktivitet mot flertalet anaeroba bakteriearter. Ertapenemresistens har rapporterats hos vissa isolat av ESBL_A och ESBL_M-producerande *Enterobacterales* och föreligger alltid för karbapenemasproducerande gram-negativa bakterier inkl. ESBL_{CARBA}. Eftersom ertapenem kan doseras en gång dagligen bör preparatet reserveras för poliklinisk behandling av cefalosporinresistenta *Enterobacterales*.

Farmakodynamik

Ertapenem hämmar bakteriers cellväggssyntes genom bindning till penicillinbindande proteiner (PBP), hos *Escherichia coli* framför allt till PBP2 och PBP3. Det har baktericid effekt och är stabilt mot hydrolys av flertalet bakteriella betalaktamaser, dock inte ESBL_{CARBA}. Effekten är bäst korrelerad till tiden som den fria antibiotikakoncentrationen överstiger MIC (T > MIC) varför dosering var 12:e timma är bättre ur farmakodynamisk synpunkt än var 24:e timma som dock är visad effektiv i kliniska studier.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Haemophilus influenzae*, *Enterobacterales*, och vissa anaeroba bakteriearter.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: S $\leq 0,5$ mg/L, R $> 0,5$ mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, anaeroba bakterier.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan ses hos bakterier som hyperproducerar kromosomt AmpC betalaktamas, eller hos bakterier med ESBL_A och ESBL_M. Resistens kan också uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP), porinförlust och efflux.

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), inklusive de som är utvidgad till 3:e generationens cefalosporiner (ESBL_A och ESBL_M) och till karbapenemer (ESBL_{CARBA}). Förekomst av *mecA*- och *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika inklusive karbapenemer, men med undantag av ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven eller mycket sällsynt: *Streptococcus pyogenes* (GAS), streptokocker grupp B, C och G.
- Resistens sällsynt (< 1%): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales*
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: MRSA är ett stort problem på sjukhus utanför Norden. Karbapenemresistens ses även i ökande grad hos *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* och *Enterobacterales*.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: efter en intravenös infusion (30 min) av 1 g ertapenem uppnås en maximal serumkoncentration av ca 150 mg/L, som sjunkit till 10 mg/L efter 12 tim och 1 mg/L efter 24 tim.

Distributionsvolym: ca 0,1 L/kg

Serumproteinbindning: ca 95 %

Halveringstid: ca 4 tim

Metabolism och elimination: ca 80 % av tillfört ertapenem återfinns i urinen, varav knappt hälften som oförändrad substans och lika mycket som inaktiv metabolit. 10 % återfinns i feces.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Valproat (minskad koncentration av valproat med risk för kramptgenombrott)
- Takrolimus (risk för ökad koncentration av takrolimus)

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

1 g var 24:e timme administrerat som 30 min infusion. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Vanligaste biverkningarna är diarré (ca 5 %), komplikationer vid infusionsvenen (4,5 %) och illamående (2,8 %). Förhöjda levervärden förekommer i ca 5 %.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

3.2 IMIPENEM

Deklaration

Imipenem/cilastatin (J01DH51) är ett parenteralt betalaktamantibiotikum tillhörande karbapenemgruppen med brett antibakteriellt spektrum och höggradig stabilitet mot flertalet betalaktamaser.

RAFs bedömning

Imipenem/cilastatin har god aktivitet mot flertalet grampositiva och gramnegativa bakterier (inklusive anaeroba bakterier) med undantag för meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* och *Stenotrophomonas maltophilia*. Det är ett alternativt förstahandspreparat vid initial behandling av svåra infektioner utgående från luftvägar och buk samt vid oklar feber hos neutropena patienter. Imipenem har oftast god aktivitet mot cefalosporinresistenta *Enterobacterales* (ESBL_A och ESBL_M-producerande) men inte karbapenemasproducerande gramnegativa bakterier inkl ESBL_{CARBA}. Vid behandling av svåra infektioner och infektioner orsakade av enterokocker, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia* och *Pseudomonas*, skall högdos användas.

Farmakodynamik

Imipenem hämmar bakteriers cellväggssyntes genom bindning till penicillinbindande proteiner (PBP), hos gramnegativa bakterier främst till PBP2 men dessutom till PBP1b. Det har baktericid effekt och är höggradigt stabilt mot hydrolys av bakteriella betalaktamaser utom karbapenemaser. Effekten är bäst korrelerad till tiden som den fria antibiotikakoncentrationen överstiger MIC (T>MIC).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): Stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, och de flesta anaerober.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: S ≤ 2 mg/L, R > 4 mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, enterokocker, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, meningokocker, anaeroba bakterier.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#).

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Klassiska betalaktamaser påverkar sällan imipenem men karbapenemaser blir allt vanligare internationellt. Förlust av poriner och efflux är i Sverige den vanligaste orsaken till resistens mot imipenem hos *Pseudomonas aeruginosa*, medan resistens hos *Enterobacterales* och *Acinetobacter* oftast orsakas av karbapenemaser. Resistens kan också uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), inkl de som är utvidgad till 3:e generationens cefalosporiner (ESBLA och ESBLM) och till karbapenemer (ESBLCARBA). Förekomst av *mecA*- och *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika inklusive karbapenemer men med undantag av ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven eller mycket sällsynt: *Streptococcus pyogenes* (GAS), streptokocker grupp B, C, och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Enterobacterales* och flertalet anaeroba bakterier.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Pseudomonas aeruginosa*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: MRSA är ett stort problem på sjukhus utanför Norden. Karbapenemresistens ses även i ökande grad hos *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* och *Enterobacterales*.

Farmakokinetik

I kliniskt bruk administreras imipenem tillsammans med cilastatin, en enzymhämmare som saknar antibakteriell effekt, men som inhiberar dehydropeptidas-I i proximala njurtubuli. Detta enzym skulle i annat fall omvandla imipenem till antibakteriellt inaktiva metaboliter.

Serumkoncentration: Efter intravenös tillförsel av 500 mg respektive 1 g av imipenem under 20 min uppnås maximala serumkoncentrationer av ca 35 respektive 65 mg/L. Serumkoncentrationen 6–8 tim efter tillförsel av 1 g är ca 5 mg/L.

Distributionsvolym: 0,15 L/kg

Serumproteinbindning: ca 20 % för imipenem och 40 % för cilastatin.

Halveringstid: ca 1 tim för både imipenem och cilastatin.

Metabolism och elimination: ca 70 % av tillfört imipenem utsöndras i aktiv form i urinen inom 10 tim.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Valproat (minskad koncentration av valproat med risk för kramptgenombrott)

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

0,5 - 1 g var 6:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Illamående speciellt hos granulocytopena patienter. Vanligt är kräkningar, diarréer samt hudutslag. Krampanfall förekommer (0,4%) främst hos patienter med CNS-sjukdom och vid högre doser.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

3.3 IMIPENEM/CILASTATIN/RELEBAKTAM

Deklaration

Imipenem/cilastatin/relebaktam (J01DH56) är en kombination av en karbapenem och en betalaktamhämmare. Preparatet är för parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Imipenem/cilastatin/relebaktam är avsett för behandling av infektioner som orsakas av aeroba gramnegativa bakterier då det finns begränsade behandlingsalternativ, till

exempel komplicerade urinvägsinfektioner, komplicerade bukinfektioner och sjukhusförvärd pneumoni (inklusive ventilator-associerad pneumoni). Preparatet har god aktivitet mot flertalet grampositiva och gramnegativa bakterier (inklusive anaeroba bakterier) med undantag för meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*, enterokocker och *Stenotrophomonas maltophilia*. Imipenem har god aktivitet mot cefalosporinresistenta *Enterobacterales* (ESBL_A och ESBL_M-producerande). Relebaktam inhiberar också ESBL_{CARBA} av klass A (t ex KPC) men däremot inte klass B (t ex NDM, VIM, IMP) eller klass D (t ex OXA-48). Behandling bör alltid ske i samråd med infektionsläkare.

Farmakodynamik

Imipenem hämmar bakteriers cellväggssyntes genom bindning till penicillinbindande proteiner (PBP) och har baktericid effekt. Effekten av imipenem är bäst korrelerad till tiden som den fria antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($fT > MIC$). Cilastatin hämmar renal metabolism av imipenem och har ingen egen antibakteriell effekt. Den enzymhämmande effekten av relebaktam är bäst korrelerad till fri AUC i förhållande till MIC för imipenem/relebaktam ($fAUC/MIC$). Relebaktam troligen viss egen antibakteriell effekt mot *P. aeruginosa*.

Mikrobiologisk aktivitet

Avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer: Stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, och de flesta anaeroba bakteriearter. För grampositiva arter och *Haemophilus influenzae* samt anaerober tillför inte relebaktam något till aktiviteten av imipenem utan enzymhämmare.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 2$ mg/L, $R > 2$ mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, meningokocker, anaeroba bakterier.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Förlust av poriner är i Sverige den vanligaste orsaken till resistens mot imipenem hos *Pseudomonas aeruginosa*, medan efflux normalt inte påverkar varken imipenem eller relebaktam. Resistens hos *Enterobacterales* orsakas oftast av karbapenemaser (ESBL_{CARBA} klass B eller D). Resistens kan också uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP), t ex hos MRSA.

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), inkl de som är utvidgad till 3e generationens cefalosporiner (ESBL_A och ESBL_M) och till karbapenemer (ESBL_{CARBA}). Förekomst av *mecA*-och *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika inklusive karbapenemer men med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: *Streptococcus pyogenes* (GAS), streptokocker grupp C och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Enterobacterales*, meningokocker, *Listeria monocytogenes*, och flertalet anaeroba bakterier.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Pseudomonas aeruginosa*
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: MRSA är ett stort problem på sjukhus utanför Norden. Karbapenemresistens ses i ökande grad hos *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* och *Enterobacterales*.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: efter en intravenös 30-minuters infusion av 500mg/500mg/250mg imipenem/cilastatin/relebaktam uppnåddes hos patienter C_{max} 88,9 mg/L av imipenem och 58,5 mg/L av relebaktam.

Distributionsvolym: 24,3 L (imipenem), 13,8 L (cilastatin) och 19 L (relebaktam) vid steady state

Serumproteinbindning: ca 20 % (imipenem), 40 % (cilastatin) och 22 % (relebaktam)

Halveringstid: Ca 1 timme för imipenem och cilastatin, ca 1,2 respektive 1,7 timmar hos patienter och friska frivilliga för relebaktam.

Metabolism och elimination: Imipenem utsöndras till ca 63 % som aktiv substans i urin när det ges i kombination med cilastatin. Höga terapeutiska koncentrationer uppnås i urin. Ca 77 % av cilastatin utsöndras i oförändrad form i urin. Relebaktam

metaboliseras inte i någon stor utsträckning och utsöndras till mer än 90 % i aktiv form i urin.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Kramper har rapporterats vid samtidig behandling med ganciclovir.
- Valproat (minskad koncentration av valproat med risk för krampgenombrott)
- Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med warfarin.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

500mg/500mg/250mg var 6:e timme administrerat som 30-minuters infusion. Se FASS. Högre dosering kan krävas vid behandling av kritiskt sjuka eller neutropena patienter, samt patienter med kreatinin-clearance högre än 150 mL/min men studier och rekommendationer för detta saknas.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Allergiska reaktioner, gastrointestinala biverkningar inklusive *Clostridioides difficile* enterit och kramper har beskrivits vid behandling med imipenem eller imipenem/cilastatin/relebaktam. Leverprover ska kontrolleras hos behandlade patienter på grund av risk för toxicitet.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

3.4 MEROPENEM

Deklaration

Meropenem (J01DH02) är ett parenteralt betalaktamantibiotikum tillhörande karbapenemgruppen med brett antibakteriellt spektrum och höggradig stabilitet mot flertalet betalaktamaser.

RAFs bedömning

Meropenem har god aktivitet mot flertalet grampositiva och gramnegativa bakterier (inklusive anaeroba bakterier) med undantag för meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*, enterokocker och *Stenotrophomonas maltophilia*. Det är ett alternativt förstahandspreparat vid initial behandling av sepsis utgående från luftvägar och buk samt vid neutropen feber och bakteriell meningit. Det har god aktivitet mot cefalosporinresistenta *Enterobacterales* (ESBL_A och ESBL_M-producerande) men inte karbapenemasproducerande gramnegativa bakterier inkl. ESBL_{CARBA}. Vid behandling av svåra infektioner ska högdos övervägas.

Farmakodynamik

Meropenem hämmar bakteriers cellväggssyntes genom bindning till penicillinbindande proteiner (PBP). Det har baktericid effekt och är höggradigt stabilt mot hydrolys av bakteriella betalaktamaser utom karbapenemaser. Effekten är bäst korrelerad till tiden som den fria antibiotikakoncentrationen överstiger MIC (T > MIC) varför förlängd eller kontinuerlig infusion prövats men det finns ännu inga säkra evidens för den kliniska nyttan. I avvaktan på resultat från nya studier bör patienter med svår sepsis, framför allt vid septisk chock, ges höga och täta intermittenta betalaktamdoser alternativt förlängd infusion i syfte att nå fri antibiotikakoncentration i blodet, som överstiger MIC under minst halva dosintervallet.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Listeria monocytogenes*,
Haemophilus influenzae, *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*,
Acinetobacter, och de flesta anaeroba bakteriearter.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 2 \text{ mg/L}$, $R > 8 \text{ mg/L}$

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, meningokocker, anaeroba bakterier.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Klassiska betalaktamaser påverkar sällan meropenem men karbapenemaser blir allt vanligare internationellt. Förlust av poriner i kombination med efflux är i Sverige den vanligaste orsaken till resistens mot meropenem hos *Pseudomonas aeruginosa*, medan resistens hos *Enterobacterales* och *Acinetobacter spp.* oftast orsakas av karbapenemaser. Resistens kan också uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP).

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), inkl de som är utvidgad till 3:e generationens cefalosporiner (ESBLA och ESBLM) och till karbapenemer (ESBLCARBA). Förekomst av *mecA*-och *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika inklusive karbapenemer men med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: *Streptococcus pyogenes* (GAS), streptokocker grupp C och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Enterobacterales*, meningokocker, *Listeria monocytogenes*, och gramnegativa anaeroba bakterier.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Pseudomonas aeruginosa* (på vårdinrättningar ses ibland betydligt högre andel resistent isolat).
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: MRSA är ett stort problem på sjukhus utanför Norden. Karbapenemresistens ses även i ökande grad hos *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* och *Enterobacterales*.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: efter en intravenös bolusinjektion (5 min) av 500 mg eller 1 g meropenem uppnås en maximal serumkoncentration av ca 50 mg/L respektive ca 110 mg/L.

Distributionsvolym: ca 0,3 L/kg

Serumproteinbindning: ca 2 %

Halveringstid: ca 1 tim. För barn under 2 år är den 1,5 tim.

Metabolism och elimination: Cirka 70 % av tillfört meropenem utsöndras i aktiv form i urinen inom 12 tim.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Valproat (minskad koncentration av valproat med risk för kramptgenombrott)

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

1 g var 8:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Illamående är mer sällsynt jämfört med imipenem, men i övrigt skiljer sig inte preparaten åt nämnvärt. Vanligt är kräkningar, diarréer och hudutslag.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

3.5 MEROPENEM/VABORBAKTAM

Deklaration

Meropenem/vaborbaktam (J01DH52) är en kombination av en karbapenem och en betalaktamhämmare. Preparatet är för parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Meropenem/vaborbaktam är avsett för behandling av infektioner som orsakas av aeroba gramnegativa bakterier då det finns begränsade behandlingsalternativ, till exempel komplicerade urinvägsinfektioner, komplicerade bukinfektioner och sjukhusförvärd pneumoni (inklusive ventilator-associerad pneumoni). Preparatet har god aktivitet mot flertalet grampositiva och gramnegativa bakterier (inklusive anaeroba bakterier) med undantag för meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*, enterokocker och *Stenotrophomonas maltophilia*. Meropenem har god aktivitet mot cefalosporinresistenta *Enterobacterales* (ESBL_A och ESBL_M-producerande). Vaborbaktam inhiberar också ESBL_{CARBA} av klass A (t ex KPC) och klass C, men däremot inte klass B (t ex NDM, VIM, IMP) eller klass D (t ex OXA-48). Kombinationspreparatet är ofta aktivt mot OXA-48 producerande bakterier på grund av hög dos meropenem givet som förlängd infusion. Behandling bör alltid ske i samråd med infektionsläkare och reserveras för allvarliga infektioner med begränsade behandlingsalternativ.

Farmakodynamik

Meropenem hämmar bakteriers cellvägssyntes genom bindning till penicillinbindande proteiner (PBP) och har baktericid effekt. Effekten är bäst korrelerad till tiden som den fria antibiotikakoncentrationen överstiger MIC (fT > MIC) för meropenem. Den enzymhämmande effekten av vaborbaktam är bäst korrelerad till fri AUC i förhållande till MIC för meropenem/vaborbaktam (fAUC/MIC). Meropenem/vaborbaktam ska alltid ges som förlängd (3-timmar) infusion.

Mikrobiologisk aktivitet

Avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer: Stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, och de flesta anaeroba bakteriearter. Hos grampositiva bakterier, *H.*

influenzae och anaerober tillför inte meropenem/vaborbaktam något till aktiviteten av meropenem utan enzymhämmare.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 8 \text{ mg/L}$, $R > 8 \text{ mg/L}$

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, meningokocker, anaeroba bakterier.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Förlust av poriner i kombination med efflux är i Sverige den vanligaste orsaken till resistens mot meropenem hos *Pseudomonas aeruginosa*, medan resistens hos *Enterobacterales* och *Acinetobacter spp.* oftast orsakas av karbapenemaser (ESBL_{CARBA} klass B eller D). Resistens kan också uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP), t ex hos MRSA.

- Korsresistens: Betalaktamaser från olika bakteriearter har varierande grad av substratspecificitet med aktivitet huvudsakligen mot penicilliner (penicillinaser), cefalosporiner (cefalosporinaser), inkl de som är utvidgad till 3:e generationens cefalosporiner (ESBL_A och ESBL_M) och till karbapenemer (ESBL_{carba}). Förekomst av *mecA*-och *mecC*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika inklusive karbapenemer men med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- Resistens ännu ej beskriven: *Streptococcus pyogenes* (GAS), streptokocker grupp C och G.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Enterobacterales*, meningokocker, *Listeria monocytogenes*, och flertalet anaeroba bakterier.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Pseudomonas aeruginosa*
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: MRSA är ett stort problem på sjukhus utanför Norden. Karbapenemresistens ses i ökande grad hos *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* och *Enterobacterales*.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: efter en intravenös bolusinjektion (5 min) av 500 mg eller 1 g meropenem uppnås en maximal serumkoncentration av ca 50 mg/L respektive ca 110 mg/L.

Distributionsvolym: 20,2 L (meropenem) och 18.6 L (vaborbaktam) vid steady state

Serumproteinbindning: ca 2 % (meropenem) och ca 33% (vaborbaktam)

Halveringstid: 2,3 timmar (meropenem) och 2,25 timmar (vaborbaktam).

Metabolism och elimination: Cirka 40–60 % av tillfört meropenem utsöndras i aktiv form i urin inom 24-48 timmar. Höga terapeutiska koncentrationer uppnås i urin. Resterande substans utsöndras vid fecal elimination (ca 2 %) eller degraderas genom hydrolysis. Vaborbaktam metaboliseras inte och utsöndras till ca 75–95 % i aktiv form i urin inom 24-48 timmar.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Valproat (minskad koncentration av valproat med risk för kramptgenombrott)
- Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via CYP450 (t ex cyclosporin, midazolam, warfarin).

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

2 g/2 g var 8:e timme administrerat som 3-timmars infusion. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Allergiska reaktioner, gastrointestinala biverkningar inklusive *Clostridioides difficile* enterit och kramper har beskrivits vid behandling med meropenem eller meropenem/vaborbaktam. Leverprover ska kontrolleras hos behandlade patienter på grund av risk för toxicitet.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

4. MONOBAKTAMER

4.1 AZTREONAM

Deklaration

Aztreonam (J01DF01) är ett betalaktamantibiotikum tillhörande gruppen monobaktamer avsett för parenteralt bruk eller som inhalationsbehandling.

RAFs bedömning

Aztreonam har god aktivitet mot flertalet gramnegativa bakterier men lägre aktivitet mot *Pseudomonas aeruginosa*, och ingen aktivitet mot grampositiva bakterier. Aztreonam är inte stabilt mot ESBL hos *Enterobacterales*. Aztreonam är ett alternativ vid inhalationsbehandling av *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner i luftvägarna hos patienter med cystisk fibros.

Farmakodynamik

Betalaktamantibiotika har i huvudsak baktericid effekt. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till tiden som den fria antibiotikakoncentrationen överstiger MIC ($T > MIC$). Aztreonam verkar genom att interferera med bakteriernas cellväggssyntes. Det är stabilt mot penicillinaser men inte mot cefalosporinaser (ESBL).

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier dvs bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Enterobacterales.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 4$ mg/L, $R > 8$ mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas spp.*

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser, till exempel flertalet ESBLA, ESBLM och ESBLACARBA. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP). Denna typ av resistens kan påverka aztreonam.

- Korsresistens: Betalaktamaser har varierande grad av substratspecificitet. Förändrade PBP medför alltid (men i varierande grad) korsresistens mellan betalaktamantibiotika. Förekomst av *mecA*-genen hos stafylokocker, vars produkt är ett alternativt PBP2 kallat PBP2a, medför resistens mot samtliga betalaktamantibiotika.
- Resistens ännu ej beskriven: -
- Resistens sällsynt (< 1 %):
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales*
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: *Enterobacterales* i ökande utsträckning resistent mot aztreonam. Utveckling av resistens under inhalationsbehandling har observerats hos *P. aeruginosa*.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: Efter intravenös infusion under 30 min av 1 respektive 2 g av aztreonam uppnås maximala serumkoncentrationer på ca 90 respektive 200 mg/L. Efter iv injektion av 1 respektive 2 g erhålls efter 1 tim en serumkoncentration på ca 50 respektive 90 mg/L. Systemexponering efter inhalationsbehandling är cirka 1 % av den som erhålls vid parenteral behandling. Trots betydande variabilitet förväntas dock inte koncentrationerna nå toxiska nivåer och dosjustering är därför inte nödvändig vid nedsatt njurfunktion.

Distributionsvolym: 10 L

Serumproteinbindning: 55 %

Halveringstid: 1-2 tim vid normal njurfunktion, 4 tim vid kraftigt nedsatt njurfunktion och 8 tim vid anuri.

Metabolism och elimination: Glomerulär filtration och tubulär sekretion.

Aktiva metaboliter: ca 6 % återfinns som inaktiv metabolit. Utsöndring i galla är negligerbar.

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner visade.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

1 g var 8:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Preparatet kan användas till patienter med typ-1 penicillinallergi.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

5. FLUOROKINOLONER

5.1 CIPROFLOXACIN

Deklaration

Ciprofloxacin (J01MA02) är en fluoriderad 4-kinolon (kinolon-karboxylsyra-derivat) för oralt och parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Ciprofloxacin är den kinolon som har bäst aktivitet mot gramnegativa bakterier, inklusive *Pseudomonas spp.* Aktiviteten mot grampositiva bakterier är ofta otillräcklig. Ciprofloxacin är ett alternativt förstahandspreparat vid febril urinvägsinfektion och prostatit. Vid empirisk behandling av allmänpåverkad patient med misstänkt urosepsis bör ciprofloxacin initialt kombineras med annat antibiotikum (t ex cefalosporin vid misstänkt kinolonresistens eller karbapenem vid misstanke om ESBL-producerande bakterier). För att utesluta behandlingssvikt pga kinolonresistens rekommenderas uppföljning inom 24–48 timmar. Preparatet är inte längre ett förstahandsalternativ vid svår bakteriell tarminfektion p g a hög resistens hos gramnegativa enteropatogener. Man bör välja annat preparat vid svår septisk enterit innan resistensbesked föreligger. Ciprofloxacin är ett alternativ vid behandling av svåra luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier där resistensbestämning visat känslighet för preparatet, men bör för övrigt inte användas vid luftvägsinfektioner. Nedre okomplicerad urinvägsinfektion hos kvinnor skall inte behandlas med kinoloner. Ciprofloxacin i kombination med rifampicin är ett behandlingsalternativ vid protesinfektioner. På grund av ökande resistens bör kinoloner användas restriktivt. Vid behandling av svåra infektioner och infektioner orsakade av *Acinetobacter* och *Pseudomonas*, skall högdos användas.

Farmakodynamik

Ciprofloxacin verkar genom att hämma bakteriers DNA-gyras och har baktericid effekt. Hos vissa grampositiva bakterier hämmas också topoisomeras IV. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till AUC/MIC eller toppkoncentration (C_{max})/MIC.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):

Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*,
Aeromonas, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*,
Legionella pneumophila, gonokocker, meningokocker, *Pasteurella multocida*.

Lägre aktivitet mot stafylokocker men i avsaknad av resistens rapporteras stafylokocker som behandlingsbara med högdos ciprofloxacin.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 0,25$ mg/L, $R > 0,5$ mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, stafylokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitis*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens mot fluorokinoloner är oftast kromosomalt medierad och beror antingen på mutationer i de gener som kodar för fluorokinolonernas mål: DNA-gyras (gyrA eller gyrB) eller topoisomeras IV, eller på mutationer i de regulatoriska generna för permeabilitet och/eller effluxaktivitet. Multipla mutationer i samma gen kan förekomma, resulterande i varierande grad av resistens. Flera olika resistensgener kan förekomma samtidigt, vilket då kan leda till höggradig resistens. På senare år har även plasmidmedierad kinolonresistens beskrivits. Denna kan vara av tre typer – enzymer som skyddar fluorokinolonernas mål (Qnr), acetylering av kinoloner (AAC(6')1b- CR), eller effluxproteiner (Qep). Vanligen ger plasmidmedierad kinolonresistens en låg resistensnivå.

- Korsresistens: Resistensmekanismerna är i huvudsak gemensamma för alla kinoloner. Resistens mot en fluorokinolon leder som regel till resistens mot övriga fluorokinoloner.
- Resistens sällsynt (< 1 %): meningokocker, *Haemophilus influenzae*.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Staphylococcus aureus*
- Resistens är vanlig (> 10 %): *Enterobacterales*, *Campylobacter*, koagulasnegativa stafylokocker, gonokocker
- Internationella trender: Hög förekomst av resistens hos gramnegativa bakterier.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: 70–80 %

Serumkoncentration: vid oral tillförel av 500 mg uppnås 2,3 - 2,8 mg/L och vid tillförel av 750 mg uppnås 3,2–3,9 mg/L efter 1-2 tim. Efter intravenös infusion av 400 mg uppnås 3,2 mg/L.

Distributionsvolym: ca 2–3 L/kg Serumproteinbindning: 20-40 %

Halveringstid: 4-7 tim vid normal njurfunktion

Metabolism och elimination: Cirka 45 % av en oral dos utsöndras oförändrad i urinen genom glomerulär filtration och tubulär sekretion och ca 25 % i feces. Drygt 60 % av en given intravenös infusion utsöndras oförändrat via urinen och 15 % i feces. Transintestinal utsöndring och levermetabolism.

Aktiva metaboliter: Fyra metaboliter har identifierats i urin och utgör ca 10 % av tillförd intravenös eller oral dos. Metaboliterna är avsevärt mindre aktiva än ciprofloxacin. Vid intravenös administrering utsöndras ca 3% av metaboliterna i feces och vid oral administrering är motsvarande utsöndring i feces 7,5%.

Interaktioner

Samtidig behandling med antacida och andra preparat med flervärt positiva metalljoner (d v s kalcium, magnesium, järn, zink) ger stor risk för kraftigt sänkt peroral biotillgänglighet av ciprofloxacin med risk för utebliven effekt. Risk för reducerad peroral biotillgänglighet vid samtidigt intag av fosfatbindarna lantan och sevelamer.

I övrigt:

- Didanosin tuggtablett (minskat upptag av ciprofloxacin)
- Levotyroxin (minskat upptag av levotyroxin)
- Anagrelid (ökad koncentration av anagrelid, intoxrisk, arrytmi)
- Bendamustin (ökad koncentration av bedamustin, intoxikationsrisk)
- Klozapin, olanzapin (ökad koncentration av klozapin, olazapin, biverkningar)
- Koffein (ökad koncentration av koffein, biverkningar)
- Metadon (ökad koncentration av metadon, intoxikationsrisk, liksom förlängd QT-tid)
- Mykofenolsyra (minskad koncentration mykofenolsyra)
- Sildenafil (ökad koncentration av sildenafil, ev ökad biverkningsrisk)

- Teofyllin (ökad koncentration av teofyllin, intoxikationsrisk)
- Warfarin (höjt INR)
- Zolpidem (ökad koncentration av zolpidem, sedation)
- Risk för hypoglykemi vid samtidig behandling med SU-diabetespreparat

För många läkemedel med egen potential att ge förlängd QT-tid finns en additiv risk med ciprofloxacin. Bland dessa preparat kan nämnas: agomelatin, amiodaron, azitromycin, donepezil, citalopram, flukonazol, haloperidol, hydroxyzin, klaritromycin, klorokin, ondansetron, pentamidin, propofol, sevofluran, sotalol.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

Peroralt 500 – 750 mg var 12:e timme. Intravenöst 400 mg var 8:e eller 12:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

5.2 LEVOFLOXACIN

Deklaration

Levofloxacin (J01MA12) är en fluorokinolon som är den S-optiska isomeren av ofloxacin. Medlet finns för oralt och parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Levofloxacin har aktivitet mot flertalet gramnegativa bakterier, inklusive *Pseudomonas spp*, och atypiska luftvägspatogener. Aktiviteten mot grampositiva bakterier är bättre än för ciprofloxacin. Nedre okomplicerad urinvägsinfektion hos kvinnor skall inte behandlas med kinoloner. Levofloxacin i kombination med

rifampicin är ett behandlingsalternativ vid protesinfektioner. Levofloxacin har även effekt mot mykobakterier och god CNS-penetration varför det används i kombination med andra preparat vid CNS-infektioner orsakade av till exempel mykobakterier och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin. På grund av ökande resistens bör kinoloner användas restriktivt. Vid behandling av svåra infektioner och infektioner orsakade av *Pseudomonas*, skall högdos användas.

Farmakodynamik

Levofloxacin har baktericid effekt genom hämning av både topoisomeras II (DNA-gyras) och topoisomeras IV, vilka krävs för bakteriell DNA-replikering, transkription, reparation och rekombination. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till AUC/MIC eller toppkoncentration (C_{max})/MIC.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Enterobacterales, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, stafylokocker, streptokocker grupp A, B, C, G, *Acinetobacter* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Brytpunkter

PK-PD brytpunkter: S ≤0,5 mg/L, R >1 mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens mot fluorokinoloner är oftast kromosomalt medierad och beror antingen på mutationer i de gener som kodar för fluorokinolonernas mål: DNA-gyras (gyrA eller gyrB) eller topoisomeras IV, eller på mutationer i de regulatoriska generna för permeabilitet och/eller effluxaktivitet. Multipla mutationer i samma gen kan förekomma, resulterande i varierande grad av resistens. Flera olika resistensgener kan förekomma samtidigt, vilket då kan leda till höggradig resistens. På senare år har även plasmidmedierad kinolonresistens beskrivits. Denna kan vara av tre typer enzymer som skyddar fluorokinolonernas

mål (Qnr), acetylering av kinoloner (AAC(6')1b-cr), eller effluxproteiner (Qep).
Vanligen ger plasmidmedierad kinolonresistens en låg resistensnivå.

- Korsresistens: Resistensmekanismerna är i huvudsak gemensamma för alla kinoloner. Resistens mot en fluorokinolon leder som regel till resistens mot övriga fluorokinoloner.
- Resistens sällsynt (< 1 %): pneumokocker, meningokocker, *Haemophilus influenzae*.
- Resistens förekommer (1 – 10%): *Staphylococcus aureus*
- Resistens är vanlig (> 10 %): *Enterobacterales* inklusive *Salmonella*, *Campylobacter*, koagulasnegativa stafylokocker,
- Internationella trender: Hög förekomst av resistens hos gramnegativa bakterier.

Farmakodynamik

Biotillgänglighet: 99-100 %

Serumkoncentration: ca 5 mg/L 1-1,5 tim efter oral dos på 500 mg, ca 2,5 mg/L efter oral dos på 250 mg.

Distributionsvolym: ca 1,1 L/kg

Serumproteinbindning: 30-40 %

Halveringstid: 6-7 tim.

Metabolism och elimination: Mer än 80 % utsöndras oförändrat via njurarna inom 24 tim. Endast ca 3 % utsöndras som desmetyl- och N-oxidmetabolit. Cirka 15 % utsöndras i feces.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Samtidig behandling med antacida och andra preparat med flervärt positiva metalljoner (magnesium, järn, zink, kalcium) medför risk för sänkt po biotillgänglighet och subterapeutiska koncentrationer.

- Warfarin (höjt INR)
- Pyrazinamid (ökad risk för framför allt muskuloskeletala-, neurologiska- och gastrointestinala biverkningar).
- Risk för hypoglykemi vid samtidig behandling med SU-diabetespreparat

För många läkemedel med egen potential att ge förlängd QT-tid finns en additiv risk med levofloxacin. Bland dessa preparat kan nämnas: agomelatin, amiodaron, azitromycin, donepezil, citalopram, flukonazol, haloperidol, hydroxyzin, klaritromycin, klorokin, ondansetron, pentamidin, propofol, sevofluran, sotalol.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

500 mg var 12:e till 24:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

5.3 MOXIFLOXACIN

Deklaration

Moxifloxacin (J01MA14) är en fluorokinolon för oralt och parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Moxifloxacin är den kinolon som har bäst aktivitet mot grampositiva och anaeroba bakterier men har otillräcklig effekt på pseudomonas och acinetobacter. Trots aktivitet mot flertalet luftvägspatogener bör preparatet normalt inte användas för behandling av luftvägsinfektioner annat än vid legionellapneumoni eller i kombination med bensylpenicillin vid intensivvårdskrävande samhällsförvärd pneumoni. Moxifloxacin har även effekt mot mykobakterier och god CNS-penetration varför det används i kombination med andra preparat vid CNS-infektioner orsakade av till exempel mykobakterier och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin. På grund av ökande resistens bör kinoloner användas restriktivt.

Farmakodynamik

Moxifloxacin har baktericid effekt genom hämning av både topoisomeras II (DNA-gyras) och topoisomeras IV, vilka krävs för bakteriell DNA-replikering, transkription, reparation och rekombination. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till AUC/MIC eller toppkoncentration (C_{max})/MIC.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier dvs bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): *Enterobacterales*, *Bacteroides fragilis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, pneumokocker, streptokocker, stafylokocker, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: S ≤ 0,25 mg/L, R > 0,25 mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): Stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens mot fluorokinoloner är oftast kromosomalt medierad och beror antingen på mutationer i de gener som kodar för fluorokinolonernas mål: DNA-gyras (gyrA eller gyrB) eller topoisomeras IV, eller på mutationer i de regulatoriska generna för permeabilitet och/eller effluxaktivitet. Multipla mutationer i samma gen kan förekomma, resulterande i varierande grad av resistens. Flera olika resistensgener kan förekomma samtidigt, vilket då kan leda till höggradig resistens. På senare år har även plasmidmedierad kinolonresistens beskrivits. Denna kan vara av tre typer – enzymer som skyddar fluorokinolonernas mål (Qnr), acetylering av kinoloner (AAC(6')1b-cr), eller effluxproteiner (Qep). Vanligen ger plasmidmedierad kinolonresistens en låg resistensnivå.

- Korsresistens: Resistensmekanismerna är i huvudsak gemensamma för alla kinoloner. Resistens mot en fluorokinolon leder till resistens mot övriga.
- Resistens sällsynt (< 1 %): pneumokocker, meningokocker, *Haemophilus influenzae*
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Staphylococcus aureus*

- Resistens är vanlig (> 10 %): *Enterobacterales*, *Campylobacter*, koagulasnegativa stafylokocker
- Internationella trender: Resistens hos gramnegativa bakterier är hög.

Interaktioner

Samtidig behandling med antacida och andra preparat med flervärt positiva metalljoner (magnesium, järn, zink) medför stor risk för kraftigt sänkt biotillgänglighet.

- Risk för hypoglykemi vid samtidig behandling med SU-diabetespreparat
- Rifampicin (ger sänkt koncentration av moxifloxacin)

För många läkemedel med egen potential att ge förlängd QT-tid finns en additiv risk med moxifloxacin. Bland dessa preparat kan nämnas: agomelatin, amiodaron, azitromycin, donepezil, citalopram, flukonazol, haloperidol, hydroxyzin, klaritromycin, klorokin, ondansetron, pentamidin, propofol, sevofluran, sotalol.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

400 mg var 24:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

6. AMINOGLYKOSIDER

6.1 AMIKACIN

Deklaration

Amikacin (J01GB06) är en halvsyntetisk aminoglykosid avsedd för parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Aminoglykosidernas plats i terapin har blivit allt mindre pga förändrad risk-nyttavärdering när vinsterna med behandlingen vägs mot potentiella biverkningar. Evidens finns för minskad mortalitet vid septisk chock när aminoglykosid kombineras med smalare äldre betalaktamantibiotika men inte vid kombination med bredspektrum-betalaktamer som piperacillin–tazobaktam och karbapenemer. Vid misstänkt gramnegativ septisk chock och behandling med annat betalaktamantibiotikum än en karbapenem kan tillägg av aminoglykosid (amikacin) övervägas. Monoterapi med aminoglykosid kan övervägas vid pyelonefrit och samtidig pc-allergi. Vid fortsatt behandling med aminoglykosid ska koncentrationsbestämning ske innan andra dosen (dalvärde) så att vidare dosering kan optimeras. Vid systemiska infektioner ska aminoglykosider ej ges som monoterapi pga sämre effekt än alternativa antibiotika. Aminoglykosider och betalaktamantibiotika har synergistisk effekt mot vissa bakteriearter. Den synergistiska effekten kan utnyttjas vid behandling av infektioner orsakade av bakterier där aminoglykosidens egen aktivitet är otillräckligt, framför allt vid endokardit orsakad av enterokocker och alfastreptokocker. Vid känd och/eller genetisk disposition för hörselnedsättning eller gravt nedsatt njurfunktion ska aminoglykosider undvikas. Höggradig aminoglykosidresistens (gentamicin MIC > 128 mg/L) är vanlig framför allt hos enterokocker och måste uteslutas innan synergism kan förväntas. Aminoglykosider har dålig aktivitet i sur och anaerob miljö. Om syftet med aminoglykosidbehandlingen är att bredda det antibakteriella spektrumet mot ESBL-producerande *Enterobacterales* bör amikacin väljas då det i Sverige föreligger betydligt högre känslighet hos dessa stammar för amikacin jämfört med gentamicin och tobramycin. Däremot är tobramycin oftast den aminoglykosid med bäst effekt på *Pseudomonas aeruginosa*.

Farmakodynamik

Aminoglykosider påverkar bakteriers proteinsyntes och har koncentrationsberoende baktericid effekt. Den antibakteriella effekten korrelerar bäst till maximal serumkoncentration i relation till MIC (C_{max}/MIC). Detta har lett till att den rekommenderade doseringen av aminoglykosider är en gång per dygn.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier dvs bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker, *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* och andra pseudomonasarter, *Mycobacterium tuberculosis*. Brytpunkterna gäller förutsatt att aminoglykosiderna vid systemiska infektioner kombineras med annat aktivt antibiotikum.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 1 \text{ mg/L}$, $R > 1 \text{ mg/L}$

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, (bp gäller UVI och kombinationsbehandling vid systemiska infektioner), stafylokocker (bp gäller kombinationsbehandling vid systemiska infektioner).

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Produktion av överförbara (plasmid- eller integronburna) aminoglykosidinaktiverande enzym (acetylerande, adenyliserande och fosforylerande enzym), orsakar partiell korsresistens mellan aminoglykosider eftersom varje aminoglykosid utgör substrat för några men inte för alla av dessa enzym. Andra mekanismer för aminoglykosidresistens är en kromosomalt medierad defekt transport av aminoglykosidmolekylen genom bakteriens cellvägg (ger resistens mot alla aminoglykosider) eller ökad aktivitet i effluxpumpar (drabbar i olika grad aminoglykosider). Metylering av RNA (överförbara 16S rRNA-metylaser) ger resistens mot samtliga aminoglykosider.

- Korsresistens: Resistensmekanismerna medför korsresistens eller partiell korsresistens med övriga aminoglykosider.
- Resistens sällsynt (< 1 %):
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacterales*, *Acinetobacter*

- Resistens är vanlig (> 10 %):
- Internationella trender: Aminoglykosidresistens är på många håll i världen mycket vanlig hos gramnegativa bakterier inklusive *Pseudomonas aeruginosa*. Metylering av RNA som ger resistens mot samtliga aminoglykosider blir allt vanligare.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: ca 20 mg/L efter 7,5 mg/kg kroppsvikt efter 30 min.

Distributionsvolym: 0,3 L/kg

Serumproteinbindning: låg

Halveringstid: 2–3 tim

Metabolism och elimination: Amikacin metaboliseras inte och utsöndras via glomerulär filtration.

Aktiva metaboliter: Inga metaboliter

Toxicitet: Amikacin är liksom andra aminoglykosider potentiellt oto- och nefrotoxiskt. Behandlingen bör styras med koncentrationsbestämning.

Interaktioner

För många läkemedel är risken för nefrotoxicitet ökad vid samtidig användning av amikacin, bl a: Cisplatin, Karboplatin, Ataluren (även sämre effekt av ataluren), Amfotericin B, Ciklosporin, Furosemid (inkl. ototoxicitet), Ibuprofen

- Indometacin (reducerad renal eliminering, högre koncentration), Agalsidas (risk minskad effekt)
- Mivakurium, Rokuronium, Atrakurium (risk för förlängd neuromuskulär blockad)
- Indometacin (reducerad renal eliminering, högre koncentration).
- Agalsidas (risk minskad effekt)

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

25-30 mg/kg kroppsvikt var 24:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Nefro- och ototoxicitet. För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

6.2 GENTAMICIN

Deklaration

Gentamicin (J01GB03) är en aminoglykosid bestående av tre komponenter, C1 (25–50 %), C1a (20–35 %) och C2 (25–50 %) med likartad antibakteriell aktivitet.

RAFs bedömning

Aminoglykosidernas plats i terapin har blivit allt mindre pga förändrad risk-nytta-värdering när vinsterna med behandlingen vägs mot potentiella biverkningar. Evidens finns för minskad mortalitet vid septisk chock när aminoglykosid kombineras med smalare äldre betalaktamantibiotika men inte vid kombination med bredspektrum-betalaktamer som piperacillin–tazobaktam och karbapenemer. Vid misstänkt gramnegativ septisk chock och behandling med annat betalaktamantibiotikum än en karbapenem kan tillägg av aminoglykosid (amikacin) övervägas. Monoterapi med aminoglykosid kan övervägas vid pyelonefrit och samtidig pc-allergi. Vid fortsatt behandling med aminoglykosid ska koncentrationsbestämning ske innan andra dosen (dalvärde) så att vidare dosering kan optimeras. Vid systemiska infektioner ska aminoglykosider ej ges som monoterapi pga sämre effekt än alternativa antibiotika. Aminoglykosider och betalaktamantibiotika har synergistisk effekt mot vissa bakteriearter. Den synergistiska effekten kan utnyttjas vid behandling av infektioner orsakade av bakterier där aminoglykosidens egen aktivitet är otillräckligt, framför allt vid endokardit orsakad av enterokocker och alfastreptokocker. Vid känd och/eller genetisk disposition för hörselnedsättning eller gravt nedsatt njurfunktion ska aminoglykosider undvikas. Högradig aminoglykosidresistens (gentamicin MIC > 128 mg/L) är vanlig framför allt hos enterokocker och måste uteslutas innan synergism kan förväntas. Aminoglykosider har dålig aktivitet i sur och anaerob miljö. Om syftet med aminoglykosidbehandlingen är att bredda det antibakteriella spektrumet mot ESBL-producerande *Enterobacterales* bör amikacin väljas då det i Sverige föreligger betydligt högre känslighet hos dessa stammar för amikacin jämfört med gentamicin och tobramycin.

Farmakodynamik

Gentamicin liksom andra aminoglykosider påverkar främst bakteriens proteinsyntes och har koncentrationsberoende baktericid effekt. Den antibakteriella effekten korrelerar bäst till maximal serumkoncentration i relation till MIC (C_{max}/MIC). Detta har lett till att den rekommenderade doseringen av aminoglykosider är en gång per dygn.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Stafylokokker, *Enterobacterales*, *Acinetobacter*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$, $R > 0,5 \text{ mg/L}$

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Acinetobacter*, (bp gäller UVI och kombinationsbehandling vid systemiska infektioner), stafylokokker (bp gäller kombinationsbehandling vid systemiska infektioner).

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Produktion av överförbara (plasmid- eller integronburna) aminoglykosidinaktiverande enzym (acetylerande, adenyliserande och fosforylerande enzym), orsakar partiell korsresistens mellan aminoglykosider eftersom varje aminoglykosid utgör substrat för några men inte för alla av dessa enzym. Andra mekanismer för amino-glykosidresistens är en kromosomalt medierad defekt transport av amino-glykosidmolekylen genom bakteriens cellvägg (ger resistens mot alla aminoglykosider) eller ökad aktivitet i effluxpumpar (drabbar i olika grad aminoglykosider). Metylering av RNA (överförbara 16S rRNA-metylaser) ger resistens mot samtliga aminoglykosider.

- Korsresistens: Resistensmekanismerna medför korsresistens eller partiell korsresistens med övriga aminoglykosider.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Staphylococcus aureus*
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): Koagulasnegativa stafylokokker. *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium* med höggradig aminoglykosidresistens ($MIC > 128 \text{ mg/L}$) blir allt vanligare.

- Internationella trender: Aminoglykosidresistens är på många håll i världen mycket vanlig hos gramnegativa bakterier inklusive *Pseudomonas aeruginosa* och hos meticillinresistenta stafylokocker (MRSA, MRSE). Hittills har dock amikacinresistensen varit något lägre än gentamicinresistensen. Metylering av RNA som ger resistens mot samtliga aminoglykosider blir allt vanligare.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: ca 6 mg/L efter 1–1,5 mg/kg kroppsvikt efter 30–60 min.

Distributionsvolym: 0,18–0,25 L/kg

Serumproteinbindning: Låg

Halveringstid: 2–3 tim

Metabolism och elimination: Gentamicin metaboliseras inte och utsöndras via glomerulär filtration.

Aktiva metaboliter: Inga metaboliter

Toxicitet: Gentamicin är liksom andra aminoglykosider potentiellt oto- och nefrotoxiskt. Behandlingen bör styras med koncentrationsbestämning. Vid känd och/eller genetisk disposition förhörselnedsättning och gravt nedsatt njurfunktion ska aminoglykosider undvikas

Interaktioner

För många läkemedel är risken för nefrotoxicitet ökad vid samtidig användning av gentamicin, bl a: Cisplatin, Karboplatin, Ataluren (även sämre effekt av ataluren), Amfotericin B, Ciklosporin, Furosemid (inkl. ototoxicitet), Ibuprofen.

- Indometacin (reducerad renal eliminering, högre koncentration), Agalsidas (risk minskad effekt)
- Mivakurium, Rokuronium, Atrakurium (risk för förlängd neuromuskulär blockad)
- Indometacin (reducerad renal eliminering, högre koncentration).
- Agalsidas (risk minskad effekt)

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

6-7mg/kg kroppsvikt var 24:e timme. Se även FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Nefro- och ototoxicitet. För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

6.3 TOBRAMYCIN

Deklaration

Tobramycin (J01GB01) är en aminoglykosid. Medlet är avsett för parenteralt bruk. Tobramycin finns även som inhalationsberedning.

RAFs bedömning

Aminoglykosidernas plats i terapin har blivit allt mindre pga förändrad risk-nyttavärdering när vinsterna med behandlingen vägs mot potentiella biverkningar. Evidens finns för minskad mortalitet vid septisk chock när aminoglykosid kombineras med smalare äldre betalaktamantibiotika men inte vid kombination med bredspektrum-betalaktamer som piperacillin–tazobaktam och karbapenemer. Vid misstänkt gramnegativ septisk chock och behandling med annat betalaktamantibiotikum än en karbapenem kan tillägg av aminoglykosid (amikacin) övervägas. Monoterapi med aminoglykosid kan övervägas vid pyelonefrit och samtidig pc-allergi. Vid fortsatt behandling med aminoglykosid ska koncentrationsbestämning ske innan andra dosen (dalvärde) så att vidare dosering kan optimeras. Vid systemiska infektioner ska aminoglykosider ej ges som monoterapi pga sämre effekt än alternativa antibiotika. Aminoglykosider och betalaktamantibiotika har synergistisk effekt mot vissa bakteriearter. Den synergistiska effekten kan utnyttjas vid behandling av infektioner orsakade av bakterier där aminoglykosidens egen aktivitet är otillräckligt, framför allt vid endokardit orsakad av enterokocker och alfastreptokocker. Vid känd och/eller genetisk disposition för hörselnedsättning eller gravt nedsatt njurfunktion ska aminoglykosider undvikas. Högggradig aminoglykosidresistens (gentamicin MIC > 128 mg/L) är vanlig framför allt hos enterokocker och måste uteslutas innan synergism kan förväntas. Aminoglykosider har dålig aktivitet i sur och anaerob miljö. Om syftet med aminoglykosidbehandlingen är att bredda det antibakteriella

spektrumet mot ESBL-producerande *Enterobacterales* bör amikacin väljas då det i Sverige föreligger betydligt högre känslighet hos dessa stammar för amikacin jämfört med gentamicin och tobramycin. Däremot är tobramycin oftast den aminoglykosid med bäst effekt på *Pseudomonas aeruginosa*.

Farmakodynamik

Tobramycin liksom andra aminoglykosider påverkar främst bakteriernas proteinsyntes och har koncentrationsberoende baktericid effekt. Den antibakteriella effekten korrelerar bäst till maximal serumkoncentration i relation till MIC (C_{max}/MIC). Detta har lett till att den rekommenderade doseringen av aminoglykosider är en gång per dygn.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): Stafylokocker, *Enterobacterales*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* och andra *Pseudomonas*-arter.

Brytpunkter

PK-PD- brytpunkter: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$, $R > 0,5 \text{ mg/L}$

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, (bp gäller UVI och kombinationsbehandling vid systemiska infektioner), stafylokocker (bp gäller kombinationsbehandling vid systemiska infektioner).

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Produktion av överförbara (plasmid- eller integronburna) aminoglykosidinaktiverande enzym (acetylerande, adenylerande och fosforylerande enzym), orsakar partiell korsresistens mellan aminoglykosider eftersom varje aminoglykosid utgör substrat för några men inte för alla av dessa enzym. Andra mekanismer för amino-glykosidresistens är en kromosomalt medierad defekt transport av amino-glykosidmolekylen genom bakteriens cellvägg (ger resistens mot alla aminoglykosider) eller ökad aktivitet i effluxpumpar (drabbar i olik grad aminoglykosider). Metylering av RNA (överförbara 16S rRNA-metylaser) ger resistens mot samtliga aminoglykosider.

- Korsresistens: Resistensmekanismerna medför korsresistens eller partiell korsresistens med övriga aminoglykosider.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Staphylococcus aureus*
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): Koagulasnegativa stafylokocker. *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium* med höggradig aminoglykosidresistens (MIC > 128 mg/L) blir allt vanligare.
- Internationella trender: Aminoglykosidresistens är på många håll i världen mycket vanlig hos gramnegativa bakterier inklusive *Pseudomonas aeruginosa* och hos meticillinresistenta stafylokocker (MRSA, MRSE). Hittills har dock amikacinresistensen varit något lägre än gentamicin och tobramycinresistensen. Metylering av RNA som ger resistens mot samtliga aminoglykosider blir allt vanligare.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: ca 6 mg/L efter 1 mg/kg kroppsvikt efter 30-60 min.

Distributionsvolym: 0,3 L/kg

Serumproteinbindning: Låg

Halveringstid: 2–3 tim

Metabolism och elimination: Tobramycin metaboliseras inte och utsöndras via glomerulär filtration.

Aktiva metaboliter: Inga metaboliter

Interaktioner

För många läkemedel är risken för nefrotoxicitet ökad vid samtidig användning av tobramycin, bl a: cisplatin, karboplatin, ataluren (även sämre effekt av ataluren), amfotericin B, ciklosporin, furosemid (inkl. ototoxicitet), ibuprofen

- Indometacin (reducerad renal eliminering, högre koncentration), agalsidas (risk minskad effekt)
- Mivakurium, rokuronium, atrakurium (risk för förlängd neuromuskulär blockad)
- Indometacin (reducerad renal eliminering, högre koncentration).
- Agalsidas (risk minskad effekt)

För fullständig information, se [Länk](#)

Dosering

6-7mg/kg kroppsvikt var 24:e timme. Se även FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

7. GLYKOPEPTIDER

7.1 TEIKOPLANIN

Deklaration

Teikoplanin (J01XA02) är ett tricykliskt glykopeptidantibiotikum som hämmar grampositiva bakteriers cellväggssyntes på ett tidigare stadium än betalaktamantibiotika. Medlet är avsett för parenteralt bruk och i vissa fall peroralt bruk (A07AA09).

RAF:s bedömning

Teikoplanin har aktivitet mot *Staphylococcus aureus* och i något mindre grad mot koagulasnegativa stafylokocker, inklusive de meticillinresistenta. Preparatet har även aktivitet mot enterokocker. Det är ett alternativ till vankomycin vid infektioner orsakade av MRSA där parenteral behandling krävs. En fördel är att det kan ges en gång per dag, men en nackdel är att många koagulasnegativa stafylokocker kan ha lågradig, och i vissa fall höggradig resistens. Teikoplanin liksom vankomycin är ett sämre alternativ jämfört med isoxazolylpenicillin vid infektioner orsakade av meticillin känsliga stafylokocker. RAF uppmanar till restriktiv användning av glykopeptidantibiotika (vankomycin och teikoplanin) på grund av risken för resistensutveckling.

Farmakodynamik

Glykopeptider har bakteriostatisk eller långsamt baktericid effekt och interfererar i cellväggs-syntesen på ett tidigare stadium än betalaktamantibiotika. Teikoplanin förhindrar tvärbindingen av peptidoglykan i cellväggssyntesen.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, enterokocker.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, enterokocker.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: ett flertal gener som kodar för glykopeptidresistens (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD* m fl) finns, de flesta hos enterokocker, främst *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*. Naturligt förekommer glykopeptid-resistens hos vissa arter (*Enterococcus gallinarum* och *Enterococcus casseliflavus* med artspecifika *vanC*-gener) och hos laktobaciller. Hos *Staphylococcus aureus* (MRSA) har fortfarande väldigt få fall beskrivits globalt där förvärvad *vanA*-gen gett höggradig resistens. Stafylokocker med låggradig resistens mot glykopeptider (GISA och GISE) är vanligare. Denna låggradiga resistens tros bero på en förtjockad cellvägg. Så kallad heteroresistens (hGISA och hGISE), d v s resistent subpopulationer som kan växa under antibiotiketryck, kan också förekomma hos stafylokocker. De kan bara påvisas med specialmetoder, och förekomsten är sannolikt underskattad. Glykopeptidresistens förekommer oftare hos stafylokocker med meticillinresistens.

- Korsresistens: korsresistens med vankomycin för alla enterokocker med *vanA* och hos vissa stammar med *vanD*. Teikoplanin kan inducera vankomycinresistens hos enterokocker med *vanB*.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*
- Resistens förekommer (1 – 10 %): Koagulasnegativa stafylokocker
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: Ökande förekomst av glykopeptidresistenta enterokocker i Europa, både på sjukhus och i samhället.

Farmakodynamik

Serumkoncentration: 25–40 mg/L 1 tim efter 400 mg intravenöst. Om man eftersträvar dalvärden > 20 mg/l krävs upprepade doser på 12–15 mg/kg/d.

Distributionsvolym: 0,3-1,6 L/kg Serumproteinbindning: > 90 %

Halveringstid: Flerexponentiell utsöndringsprofil. Terminal halveringstid 150 ± 57 tim. Steady state > 1 vecka. Halveringstiden förlängs med sviktande njurfunktion.

Metabolism och elimination: Teikoplanin utsöndras nästan uteslutande renalt genom glomerulär filtration. Vid normal njurfunktion utsöndras ca 80 % av given dos oförändrad i i urinen inom 24 tim.

Aktiva metaboliter: -

Koncentrationsbestämning: Rekommenderas vid allvarliga infektioner eller vid svårpredicerade serumkoncentrationer pga njursvikt eller varierande njurfunktion. Eftersträvas dalvärden med serumkoncentration 15–20 mg/L vid svåra infektioner och > 20 mg/L vid endokardit)

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner visade.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

Laddningsdos 400-800mg var 12:e timme (3-5 administreringstillfällen),
underhållsdos 6–8mg/kg var 24:e timme.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

7.2 VANKOMYCIN

Deklaration

Vankomycin (J01XA01) är ett tricykliskt glykopeptidantibiotikum som hämmar grampositiva bakteriers cellväggssyntes på ett tidigare stadium än betalaktam-antibiotika. Medlet är avsett för parenteralt och i vissa fall peroralt bruk (A07AA09).

RAFs bedömning

Vankomycin för peroralt bruk är endast indicerat vid enterokolit orsakad av *Clostridium difficile*. RAF uppmanar till restriktiv användning av peroralt vankomycin på grund av risken för resistensutveckling mot vankomycin.

Vankomycin för parenteralt bruk har aktivitet mot stafylokocker och enterokocker, men betalaktamantibiotika bör alltid föredras om bakterien är känslig för dessa. Vankomycin är dock ett förstahandsalternativ vid allvarliga infektioner orsakade av meticillinresistenta stafylokocker (MRSA, KNS). Hos yngre och medelålders patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance > 100 ml/min) bör stafylokocker med MIC-värden 1-2 mg/L behandlas med tredosregim (minst 40 mg/kg/dag) för att uppnå optimal exponeringsnivå (se rationaldokument om dosering av vankomycin). RAF uppmanar till restriktiv användning av glykopeptidantibiotika (vankomycin och teikoplanin) på grund av risken för resistensutveckling.

Farmakodynamik

Glykopeptider har bakteriostatisk eller långsamt baktericid effekt och interfererar i cellväggssyntesen på ett tidigare stadium än betalaktamantibiotika. Vankomycin binder till pentapeptidens terminala D- alanin-D-alanin och förhindrar polymeriseringen av pentapeptid och N-acetylglukosamin till peptidoglykan.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, enterokocker, grampositiva anaeroba bakterier (ej *Actinomyces*, *Lactobacillus*).

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, enterokocker, grampositiva anaeroba.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: ett flertal gener som kodar för glykopeptidresistens (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD* m.fl.) finns, de flesta hos enterokocker, främst *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*. Naturligt förekommer glykopeptid-resistens hos vissa arter (*Enterococcus gallinarum* och *Enterococcus casseliflavus* med artspecifika *vanC*-gener) och hos laktobaciller. Hos *Staphylococcus aureus* (MRSA) har totalt cirka 10 fall beskrivits där förvärvad *vanA*-gen gett höggradig resistens. Stafylokocker med låggradig resistens mot glykopeptider (GISA och GISE) är vanligare. Denna låggradiga resistens tros bero på en förtjockad cellvägg. Så kallad heteroresistens (hGISA och hGISE), d v s resistent subpopulationer som kan växa under antibiotiketryck, kan också förekomma hos stafylokocker. De kan bara påvisas med specialmetoder, och förekomsten är sannolikt underskattad. Glykopeptidresistens förekommer oftare hos stafylokocker med meticillinresistens.

- Korsresistens: korsresistens med teikoplanin för alla enterokocker med *vanA*-gen och hos vissa stammar med *vanD*. Teikoplanin kan inducera vankomycinresistens hos enterokocker med *vanB*.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*
- Resistens förekommer (1 – 10 %): Koagulasnegativa stafylokocker
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: Ökande förekomst av glykopeptidresistenta enterokocker i Europa, både på sjukhus och i samhället.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: Absorberas ej. Peroral administration endast för lokal behandling av *Clostridioides difficile* i tarmen.

Serumkoncentration: ca 60 mg/L efter avslutad infusion av 1 g. Efter ytterligare 1 tim 25-35 mg/L och efter 11-12 tim ca 8 mg/L.

Distributionsvolym: 0,4-1 L/kg

Serumproteinbindning: ca 55 %, varierande uppgifter i litteraturen

Halveringstid: 4-6 tim och steady state tidigast dag 2. Förlängs med sviktande njurfunktion.

Metabolism och elimination: Vankomycin elimineras nästan uteslutande renalt genom glomerulär filtration. Detta och relativt smalt terapeutiskt fönster gör att kontinuerlig värdering av njurfunktion och dosanpassning är av mycket stor betydelse vid behandling med vankomycin. Vid normal njurfunktion utsöndras 70-80 % av given dos oförändrad i i urinen inom 24 tim.

Aktiva metaboliter: -

Koncentrationsbestämning: Mäts som dalvärde inför ny dos med målområdet 15-20 mg/L. Om vankomycin administreras som kontinuerlig infusion är målkoncentrationen 20-25 mg/L. Koncentrationsbestämning rekommenderas alltid vid allvarliga infektioner, instabil hemodynamik, utdragen behandling (flera veckor), nedsatt eller varierande njurfunktion, fetma.

Interaktioner

Ibuprofen/indometacin (högre koncentration av vankomycin, försämrad renal eliminering), kolestyramin (binder upp och troligen inaktiverar oral administrerad vankomycin).

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

Laddningsdos 30 mg/kg beräknat på aktuell kroppsvikt (max 2 g), vid normal njurfunktion därefter 1 g var 8:e (15-20 mg/kg x 3), doserna avser patienter med normal njurfunktion och fram tills dosjustering kan göras med vägledning av uppmätt serumkoncentration.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Risken för nefrotoxicitet vid längre tids behandling (veckor) med vankomycinkoncentrationer inom målområdet (se ovan) är ofullständigt belyst.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

8. LIPOGLYKOPEPTIDER

8.1 DALBAVANCIN

Deklaration

Dalbavancin (J01XA04) är en lipoglykopeptid för parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Dalbavancin är ett parenteralt alternativ för behandling av akuta hud- och mjukdelsinfektioner men bör förbehållas infektioner orsakade av meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* eller då förstahandsvalen bedöms som olämpliga. Behandling bör inledas i samband med sjukhusvård och efter konsultation med relevant specialist. Normal dosering är 1000 mg en dos följt av 500 mg efter en vecka.

Farmakodynamik

Dalbavancin är en baktericid lipoglykopeptid som verkar genom hämning av cellvägssyntesen, vilket ger upphov till bakteriell celledöd. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till AUC/MIC enligt data från djurstudier.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker (inklusive meticillinresistenta stafylokocker och KNS), streptokocker, enterokocker och grampositiva anaerober.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker och streptokocker

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens mot dalbavancin hos *Staphylococcus spp.* och *Enterococcus spp.* medieras av vanA-genen.

- Korsresistens: Förhöjda MIC-värden för dalbavancin har påvisats hos stafylokocker med nedsatt känslighet för vankomycin (VISA).
- Resistens sällsynt (< 1 %): stafylokocker
- Resistens förekommer (1 – 10 %): -
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: -

Farmakokinetik

Serumkoncentration: Efter intravenös infusion av 1000 mg dalbavancin under 30 min uppnås en maximal serumkoncentration på ca 278 mg/L. Dag 7 uppnås efter intravenös infusion av 500 mg under 30 min en maximal serumkoncentration på ca 166 mg/L. Ingen ackumulering av dalbavancin har observerats vid upprepade intravenösa infusioner en gång per vecka upp till 8 veckor.

Distributionsvolym: I samma storleksordning som extracellulärvätskan.

Serumproteinbindning: 93 %

Halveringstid: Ca 372 timmar vid normal njurfunktion.

Metabolism och elimination: Ca 20–30 % utsöndras i urinen som dalbavancin, ca 10% som metaboliten hydroxydalbavancin och ungefär 20 % utsöndras i avföringen. Dalbavancin metaboliseras inte och påverkar inte cytokrom P450-systemet.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Ingen känd. Kliniska interaktionsstudier har inte utförts.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

1,5 g som engångsdos.

Biverkningar

Då dalbavancin är besläktat med andra glykopeptider utgör nefro- och ototoxicitet viktiga potentiella risker vilket bör beaktas. För att reducera risken för infusionsrelaterade biverkningar som t ex ”red-man syndrome” ska dalbavancin administreras under en total infusionstid på minst 30 min. Information om effekt och säkerhet av dalbavancin hos patienter med kreatininklearance < 30 ml/min är begränsad. Eftersom data saknas rekommenderas inte användning av dalbavancin under graviditet eller amning.

För fullständig information, se produktresumé (Summary of product characteristics) på [EMAs hemsida](#)

8.2 ORITAVANCIN

Deklaration

Oritavancin (J01XA05) är en lipoglykopeptid för parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Oritavancin är ett parenteralt alternativ för behandling av akuta hud- och mjukdelsinfektioner men bör förbehållas infektioner orsakade av meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* eller då förstahandsvalen bedöms som olämpliga. Behandling bör inledas i samband med sjukhusvård och efter konsultation med relevant specialist. Normal dosering är 1200 mg engångsdos.

Farmakodynamik

Oritavancin är en baktericid lipoglykopeptid som verkar genom hämning av cellväggssyntesen, vilket ger upphov till bakteriell celledöd. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till AUC/MIC enligt data från djurstudier.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker (inklusive meticillinresistenta stafylokocker och KNS), streptokocker, enterokocker och grampositiva anaerober.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker och streptokocker

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

- Korsresistens: Resistens mot oritavancin har observerats hos *S. aureus* med resistens mot vankomycin.
- Resistens sällsynt (< 1 %): stafylokocker
- Resistens förekommer (1 – 10 %): -
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: -

Farmakokinetik

Serumkoncentration: Efter intravenös infusion av 1200 mg oritavancin under 3 timmar uppnås en maximal serumkoncentration på ca 138 mg/L.

Distributionsvolym: ca 88 liter.

Serumproteinbindning: 85 %

Halveringstid: ca 245 timmar vid normal njurfunktion.

Metabolism och elimination: Mindre än 1 % till 5 % av dosen återfinns i avföring respektive urin efter två veckor vilket indikerar att oritavancin utsöndras långsamt i oförändrad form.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Oritavancin har konstaterats vara en ospecifik, svag inhibitor (CYP2C9 och CYP2C19) eller en svag inducerare (CYP3A4 och CYP2D6) av flera CYP-isoformer. Försiktighet bör iakttas när oritavancin administreras samtidigt med läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster som huvudsakligen metaboliseras av de påverkade CYP450-enzymerna (t ex warfarin) eftersom det kan leda till ökade eller minskade koncentrationer.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

1200 mg som engångsdos.

Biverkningar

Samtidig användning av oritavancin och warfarin kan leda till ökad koncentration av warfarin (31% ökad AUC) vilket kan öka risken för blödning. Oritavancin har visat sig artificiellt förlänga APT-tid i 48 timmar och PT och INR i upp till 24 timmar. Då oritavancin är besläktat med andra glykopeptider bör risk för nefro- och ototoxicitet beaktas. För att reducera risken för infusionsrelaterade biverkningar som t ex ”red-man syndrome” ska oritavancin administreras under minst 3 timmar. Eftersom data saknas rekommenderas inte oritavancin under graviditet eller amning.

För fullständig information, se produktresumé (Summary of product characteristics) på [EMAs hemsida](#)

9. MAKROLIDER OCH LINKOSAMIDER

9.1 AZITROMYCIN

Deklaration

Azitromycin (J01FA10) är ett azalidantibiotikum, kemiskt nära besläktat med makroliderna erytromycin, roxitromycin och klaritromycin.

RAFs bedömning

Azitromycin är ett alternativt förstahandsmedel vid verifierad uretrit eller salpingit orsakad av *Chlamydia trachomatis* eller *Mycoplasma genitalium*. Azitromycin är ett alternativt förstahandsmedel vid legionellapneumoni, vid septisk salmonellos, shigellos samt vid behandlingskrävande campylobacter enteriter. Det är ett alternativt andrahandsmedel vid behandling av gonorré och vid pneumoni orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci* eller *Chlamydophila pneumoniae*. Makrolidanvändning skall om möjligt undvikas vid infektioner orsakade av pneumokocker eller betahemolytiska streptokocker på grund av risk för selektion av resistenta bakteriestammar. Azitromycin har liksom övriga makrolider otillräcklig aktivitet mot *Haemophilus influenzae*.

Farmakodynamik

Azitromycin hämmar bakteriers proteinsyntes genom bindning till 50S enheten på ribosomen.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* och *Chlamydophila psittaci*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*. För resistensutveckling se nedan.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, *M. catarrhalis*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Det finns två huvudsakliga resistensmekanismer. Den vanligaste kudas av *ermB* genen och leder till minskad bindning av alla makrolider till 23S ribosomen och korsresistens mellan makrolider (inklusive telitromycin), linkosamider och streptogramin B (MLSB). Den andra resistensmekanismen kudas av *mefA* genen och leder till efflux av makrolider (i viss utsträckning även av telitromycin).

- Korsresistens: Väsentligen total korsresistens mellan alla makrolider och azitromycin. Viss korsresistens mellan makrolider och linkosamider (klindamycin), så kallad MLSB-resistens.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* och *Chlamydophila psittaci*.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Streptococcus pyogenes* (GAS), streptokocker grupp C och G, pneumokocker, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumoniae*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): *Mycoplasma genitalium*. Koagulasnegativa stafylokocker.
- Internationella trender: Pneumokocker är resistent i allt högre utsträckning > 50 % i allt fler länder. Flera länder har haft epidemier med makrolidresistent *Streptococcus pyogenes* (GAS) och resistens > 10 % har förekommit. I Asien förekommer områden där makrolidresistensen hos *Mycoplasma pneumoniae* är 100 %. I Europa har frekvenser mellan 1–26 % rapporterats.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: 37 %. Ingen signifikant påverkan av födointag.

Serumkoncentration: Maximalt 0,4 mg/L efter en peroral engångsdos på 500 mg och maximalt 3,63 mg/L efter intravenös administrering av 500 mg till sjukhuspatienter med pneumoni.

Efter oral administration har betydligt högre nivåer av azitromycin visats i olika vävnader t ex lunga, tonsill eller prostata, där koncentrationen av azitromycin är upp till 50 gånger högre än i plasma.

Distributionsvolym: 30 L/kg

Serumproteinbindning: koncentrationsberoende, 12–50 %

Halveringstid: 2 – 4 dygn

Metabolism och elimination: Azitromycin metaboliseras i levern och utsöndras både metaboliserat och ometaboliserat via galla till feces. Cirka 12 % utsöndras via urinen.

Aktiva metaboliter: inga kända

Interaktioner

För många preparat med egen potential att ge QT-förlängning förväntas en additiv risk med azitromycin. Detta har bla visats för amiodaron och metadon.

- Ciklosporin (risk för koncentrationsökning)
- Warfarin (risk för förhöjt INR)
- Digoxin (risk för koncentrationsökning)

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

500 mg var 24:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

9.2 KLARITROMYCIN

Deklaration

Klaritromycin (J01FA09) är ett makrolidantibiotikum avsett för oralt bruk.

RAFs bedömning

Klaritromycin är ett alternativt förstahandsmedel vid pneumoni orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci* eller *Chlamydophila pneumoniae*. Vid eradikering av *Helicobacter pylori* är resistens mot klaritromycin kopplat till sämre behandlingsutfall varför resistensbestämning på isolat från biopsimaterial bör göras vid recidiv. Klaritromycin har effekt mot atypiska mykobakterier men behandling är sällan indicerad hos immunkompetenta individer. Klaritromycin har otillräcklig aktivitet mot *Haemophilus influenzae* och uppvisar en dålig penetration till mellanörat och är därför endast rekommenderat för behandling av akut mediaotit vid verifierad penicillinallergi typ 1. Makrolidanvändning ska om möjligt undvikas vid infektioner orsakade av pneumokocker och betahemolytiska streptokocker på grund av risk för selektion av resistent bakteriestammar.

Farmakodynamik

Klaritromycin hämmar bakteriernas proteinsyntes genom bindning till 50S-enheten på ribosomen.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* och *Chlamydophila psittaci*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, *Moraxella catarrhalis*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Det finns två huvudsakliga resistensmekanismer. Den vanligaste kodas av ermB genen och leder till minskad bindning av alla makrolider till 23S ribosomen och korsresistens mellan makrolider (inklusive telitromycin), linkosamider och streptogramin B (MLSB). Den andra resistensmekanismen kodas av mefA genen och leder till efflux av makrolider (i viss utsträckning även av telitromycin).

- Korsresistens: Väsentligen total korsresistens mellan alla makrolider och azitromycin. Viss korsresistens mellan makrolider och linkosamider (klindamycin), så kallad MLSB-resistens.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* och *Chlamydophila psittaci*.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Streptococcus pyogenes* (GAS), streptokocker grupp C och G, pneumokocker, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumoniae*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): Koagulasnegativa stafylokocker.
- Internationella trender: Pneumokocker är resistent i allt högre utsträckning > 50 % i allt fler länder. Flera länder har haft epidemier med makrolidresistent *Streptococcus pyogenes* (GAS) och resistens > 10 % har förekommit. I Asien förekommer områden där makrolidresistensen hos *Mycoplasma pneumoniae* är 100 %. I Europa har frekvenser mellan 1–26 % rapporterats.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: 55 %. Födointag påverkar ej absorptionen.

Serumkoncentration: 1 mg/L i steady state vid dosering 250 mg x 2. Kinetiken är dosberoende. Serumkoncentrationen av metaboliten utgör 50–75 % av moderssubstansens koncentration.

Distributionsvolym: 1,5–2 L/kg Serumproteinbindning: 70 %

Halveringstid: 2–5 tim, längre vid högre dos.

Metabolism och elimination: Klaritromycin metaboliseras i levern genom hydroxylering och demetylering. Den antibakteriellt aktiva huvudmetaboliten, 14-hydroxi-klaritromycin, har en halveringstid på 5 tim, uppnår en maximal serumkoncentration av 0,6 mg/L och utsöndras med feces. 20 % av tillfört klaritromycin utsöndras via urinen i oförändrad form.

Aktiva metaboliter: inga kända

Interaktioner

Klaritromycin hämmar läkemedelsomsättningen genom CYP3A4, liksom transportproteinet Pgp, och förväntas därför höja koncentrationen av väldigt många läkemedel bl a vissa statiner, kalciumblockare, betablockare, psykofarmaka, cytostatika, vissa immunsupprimerande läkemedel, opioider och statiner, liksom digoxin.

De enzyminducerande läkemedlen rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin sänker koncentration av klaritromycin.

För många preparat med egen potential att ge QT-förlängning finns en additiv risk med klaritromycin.

Risk för interaktion bör bedömas för övriga läkemedel i varje enskilt fall av klaritromycinbehandling.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

250 mg var 12:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

9.3 ERYTROMYCIN

Deklaration

Erytromycin (J01FA01) är ett makrolidantibiotikum avsett för oralt och parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Erytromycin är ett alternativt förstahandsmedel vid pneumoni orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila psittaci* eller *Chlamydophila pneumoniae*. Det är ett förstahandsmedel vid kikhosta.

Erytromycin har otillräcklig aktivitet mot *Haemophilus influenzae* och uppvisar en dålig penetration till mellanörat och är därför endast rekommenderat för behandling av akut mediaotit vid verifierad penicillinallergi typ 1. Makrolidanvändning ska om möjligt undvikas vid infektioner orsakade av pneumokocker och betahemolytiska streptokocker på grund av risk för selektion av resistent bakteriestammar.

Farmakodynamik

Erytromycin hämmar bakteriers proteinsyntes genom bindning till ribosomer.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* och *Chlamydophila psittaci*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, *Moraxella catarrhalis*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Det finns två huvudsakliga resistensmekanismer. Den vanligaste kodas av ermB genen och leder till minskad bindning av alla makrolider till 23S ribosomen och korsresistens mellan makrolider (inklusive telitromycin), linkosamider och streptogramin B (MLSB). Den andra resistensmekanismen kodas av mefA genen och leder till efflux av makrolider (i viss utsträckning även av telitromycin).

- Korsresistens: Väsentligen total korsresistens mellan alla makrolider och azitromycin. Viss korsresistens mellan makrolider och linkosamider (klindamycin), så kallad MLSB-resistens.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* och *Chlamydophila psittaci*.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Streptococcus pyogenes* (GAS), streptokocker grupp C och G, pneumokocker, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): Koagulasnegativa stafylokocker.
- Internationella trender: Pneumokocker är resistent i allt högre utsträckning, > 50 % i allt fler länder. Flera länder har haft epidemier med makrolidresistent *Streptococcus pyogenes* (GAS) och resistens > 10 % har rapporterats. I Asien förekommer områden där makrolidresistensen hos *Mycoplasma pneumoniae* är 100 %. I Europa har frekvenser mellan 1–26 % rapporterats.

Farmakodynamik

Biotillgänglighet: < 50 % vid peroral administrering. Födointag ger varierande påverkan för olika salter. För erytromycinbas ses ringa påverkan.

Serumkoncentration: Maximal koncentration på 1-3 mg/L uppnås efter en peroral dos av 500 mg erytromycin.

Distributionsvolym: 0,6–1,0 L/kg

Serumproteinbindning: 70 %

Halveringstid: 2 tim

Metabolism och elimination: Erytromycin metaboliseras i levern och utsöndras via urinen.

Aktiva metaboliter: inga kända

Interaktioner

Erytromycin hämmar läkemedelsomsättningen genom CYP3A4, liksom transportproteinet Pgp, och förväntas därför höja koncentrationen av väldigt många läkemedel bl a vissa statiner, kalciumblockare, betablockare, psykofarmaka, cytostatika, vissa immunsupprimerande läkemedel, opioider och statiner, liksom i vissa fall digoxin.

De enzyminducerande läkemedlen rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin sänker koncentration av erytromycin.

För många preparat med egen potential att ge QT-förlängning finns en additiv risk med erytromycin.

Risk för interaktion bör bedömas för övriga läkemedel i varje enskilt fall av erytromycinbehandling.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

500 mg var 12:e timme vid peroral administrering, 1g intravenöst var 8:e timme vid allvarlig pneumoni. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

9.4 ROXITROMYCIN

Deklaration

Roxitromycin (J01FA06) är ett makrolidantibiotikum avsett för oralt bruk.

RAFs bedömning

Roxitromycin är ett alternativt förstahandsmedel vid pneumoni orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci* eller *Chlamydomphila*

pneumoniae. Roxitromycin har otillräcklig aktivitet mot *Haemophilus influenzae* och uppvisar en dålig penetration till mellanörat och är därför endast rekommenderat för behandling av akut mediaotit vid verifierad penicillinallergi typ 1. Makrolid användning ska om möjligt undvikas vid infektioner orsakade av pneumokocker och betahemolytiska streptokocker på grund av risk för selektion av resistenta bakteriestammar.

Farmakodynamik

Roxitromycin hämmar bakteriers proteinsyntes genom bindning till 50S-enheten på ribosomen. Roxitromycin har ett antibakteriellt spektrum som mycket liknar det hos erytromycin.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* och *Chlamydophila psittaci*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, *Moraxella catarrhalis*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Det finns två huvudsakliga resistensmekanismer. Den vanligaste kudas av *ermB* genen och leder till minskad bindning av alla makrolider till 23S ribosomen och korsresistens mellan makrolider (inklusive telitromycin), linkosamider och streptogramin B (MLSB). Den andra resistensmekanismen kudas av *mefA* genen och leder till efflux av makrolider (i viss utsträckning även av telitromycin). Ökad risk för resistensutveckling föreligger vid långvarig behandling.

- Korsresistens: Väsentligen total korsresistens mellan alla makrolider och azitromycin. Viss korsresistens mellan makrolider och linkosamider (klindamycin), så kallad MLSB-resistens.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* och *Chlamydophila psittaci*.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (GAS), streptokocker grupp C och G, pneumokocker, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): Koagulasnegativa stafylokocker.
- Internationella trender: I Asien förekommer områden där makrolidresistensen hos *Mycoplasma pneumoniae* är 100 %. I Europa har frekvenser mellan 1-26 % rapporterats. Pneumokocker är resistent i allt högre utsträckning, > 50 % i vissa länder. Flera länder har haft epidemier med makrolidresistenta *Streptococcus pyogenes* (GAS) och resistens > 10 % har förekommit.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: 70 %. Maximal absorption om preparatet tas före måltid.

Serumkoncentration: Maximalt 6–7 mg/L vid dosering 150 mg x 2, 10–11 mg/L efter 300 mg.

Distributionsvolym: 40 L/kg

Serumproteinbindning: 75–95 %

Halveringstid: 12 tim

Metabolism och elimination: Roxitromycin metaboliseras i levern och utsöndras huvudsakligen med feces. Endast en liten del utsöndras via urinen.

Aktiva metaboliter: inga kända

Interaktioner

Troligen ökad risk för QT-förlängning i kombination med andra läkemedel med samma egenskap, t ex ciklosporin, midazolam, teofyllin, digoxin.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

150 mg var 12:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

9.5 KLINDAMYCIN

Deklaration

Klindamycin (J01FF01, samt beredningar för lokalt bruk G01AA10, D10AF01) är en linkosamid (7- kloro-7-deoxy-linkomycin) som hämmar bakteriers proteinsyntes. Den är avsedd för parenteralt, peroralt och lokalt bruk.

RAFs bedömning

Klindamycin kan användas vid behandling av anaeroba bakterier, stafylokocker och streptokocker (pneumokocker inkluderade), men ej enterokocker. Det är ett alternativt andrahandsmedel för behandling av faryngotonsillit, hud- och mjukdelsinfektioner samt infektioner orsakade av anaeroba bakterier. Klindamycin i kombination med rifampicin är ett behandlingsalternativ vid protesinfektioner.

Farmakodynamik

Klindamycin hämmar bakteriers proteinsyntes genom att binda sig till ribosomens 50S-enhet och därmed förhindra uppbyggnad av peptidkedjor.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Clostridium* (undantag *C. difficile*), anaeroba kocker, *Propionebacterium*, *Bacteroides* och *Fusobacterium*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas.

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, grampositiva och gramnegativa anaeroba bakterier.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: modifiering av bindningsställe på ribosomen, så kallad MLSB-resistens (jämför makrolider). Resistensen är medierad via plasmider eller andra genetiska element, både hos anaeroba bakterier och aeroba streptokocker.

- Korsresistens: Klindamycinresistens förekommer alltid hos stammar med konstitutiv höggradig makrolidresistens, och sannolikt också hos stammar med inducerbar resistens.
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Streptococcus pyogenes* (GAS), streptokocker grupp C och G, pneumokocker, *Staphylococcus aureus*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): Koagulasnegativa stafylokocker, *Bacteroides fragilis*-gruppen.
- Internationella trender: Resistens av MLSB-typ hos penicillinresistenta pneumokocker är vanlig i sydeuropa (> 20 %) och andra länder. Klindamycinresistenta *Bacteroides* och *Clostridium spp.* ökar i många länder.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: > 90 % efter oral tillförsel.

Serumkoncentration: ca 5 mg/L efter 300 mg oralt. Efter infusion av 600 mg uppnås ca 10 mg/L. Klindamycin ger höga intracellulära koncentrationer.

Distributionsvolym: –

Serumproteinbindning: 90–95 %

Halveringstid: 2–3 tim

Metabolism och elimination: klindamycin metaboliseras ej och utsöndras i aktiv form via gallan och endast i ringa grad i urinen.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Suxametonium, vekuronium, atrakurium, mivakurium, rokuronium (förlängd neuromuskulär blockad).

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

300 mg var 8:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Gastrointestinala biverkningar samt Clostridium difficile enterit är vanligt förekommande vid behandling med klindamycin.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

10. TETRACYKLINER

10.1 TETRACYKLIN, DOXYCYKLIN OCH LYMECYKLIN

Deklaration

Följande tetracyklinderivat är registrerade: doxycyklin (J01AA02), lymecyklin (J01AA04) och tetracyklin (J01AA07).

RAFs bedömning

Tetracykliner har aktivitet mot flertalet bakterier som är aktuella vid luftvägsinfektioner, inklusive intracellulära patogener. De är alternativa förstahandsmedel vid akut exacerbation av kronisk bronkit och vid infektioner orsakade av mykoplasma samt klamydia. De är även alternativa förstahandsmedel vid borrelia och andra fästingö verförda bakteriesjukdomar samt måttlig till svår acne. En relativt hög resistens mot tetracykliner har under senare år noterats hos betahemolytiska streptokocker grupp A, C och G, vilken kan vara kopplad till resistens mot erytromycin och klindamycin.

Farmakodynamik

Tetracykliner verkar genom att hämma bakteriernas proteinsyntes och de har bakteriostatisk effekt.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier dvs bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Brucella*, *Borrelia*, *Rickettsia*, *Anaplasma*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Två typer av resistensmekanismer förekommer, där den ena kan beskrivas som en energiberoende aktiv effluxmekanism, och den andra som ribosomalt skydd av angreppspunkten via ett protein som liknar elongation factor G. Resistensmekanismerna är ofta plasmid-medierade.

- Korsresistens: föreligger mellan samtliga tetracyklinderivat.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): *Streptococcus pyogenes* (GAS), *Campylobacter*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*.
- Internationella trender: Resistens är vanligt förekommande hos flertalet kliniskt signifikanta bakteriearter.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: 80–90 %

Serumkoncentration: 2-4 mg/L efter 2-3 tim.

Distributionsvolym: 1-2 L/kg

Serumproteinbindning: doxycyklin ca 85 %, tetracyklin ca 45 %

Halveringstid: doxycyklin 18-22 tim, tetracyklin 8-10 tim.

Metabolism och elimination: Lymeicyklin omvandlas in vivo till tetracyklin. Vid normal leverfunktion och fria gallvägar sker en betydande koncentration i gallan, 2-30 gånger samtidig koncentration i serum. Metabolisering sker av vissa tetracyklinderivat, dock inte av doxycyklin. Utsöndring sker via njurarna genom glomerulär filtration.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Samtidig behandling med antacida och andra preparat med flervärt positiva metalljoner (d v s kalcium, magnesium, järn, zink) stor risk för dramatiskt sänkt po biotillgänglighet av samtliga tetracykliner.

- Kolestyramin/kolestipol(minskad biotillgänglighet för tetracyklin)
- Diuretika (förhöjt plasma-urea)
- Didanosin tuggtablett (minskad biotillgänglighet)
- Omeprazol (miskad po biotillgänglighet doxycyklin).
- Fenobarbital/fenytoin/karbamazepin/rifampicin (dramatisk minskning i plasmanivå doxycyklin)
- Retinioder (isotretionin/altiretinoin/acitretin) risk förhöjt intrakraniellt tryck

För fullständig information, se Janusinfo

Dosering

100 - 200 mg var 12:e eller 24:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

10.2 TIGECYKLIN

Deklaration

Tigecyklin (J01AA12) är en glycylycyklin, utvecklad från tetracykliner och avsedd för parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Tigecyclin kan övervägas vid infektioner orsakade av multiresistenta bakterier, där andra alternativ inte kan användas. Behandling skall endast inledas i samband med sjukhusvård och efter konsultation med relevant specialist.

Farmakodynamik

Tetracyklinernas farmakodynamik är oklar. Begränsade data från djurexperimentella studier anger, att AUC/MIC är den variabel som bäst korrelerar till effekt, men detta är inte helt klarlagt. För tigecyclin är det svårt att sätta farmakodynamiskt grundade brytpunkter då AUC/MIC för statisk effekt inte är konstant. Enbart en mindre andel av givet tigecyclin utsöndras via urinvägarna varför behandlingseffekten vid urinvägsinfektioner är osäker.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokokker, *Streptococcus pyogenes* (GAS), enterokocker, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 0,25$ mg/L, $R > 0,5$ mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales* (med undantag av *Proteus*, *Morganella* och *Providencia*), stafylokokker, streptokocker (undantaget pneumokocker), enterokocker.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Två typer av resistensmekanismer har beskrivits, efflux och enzymatisk modifiering (TetX).

- Korsresistens: data saknas
- Resistens sällsynt (< 1 %): data saknas
- Resistens förekommer (1 – 10 %): -
- Resistens är vanlig (> 10 %): -

- Internationella trender: Resistens förekommer hos ESBL-producerande *Enterobacterales* (framför allt *Klebsiella*) samt hos *Acinetobacter*. I en del studier rapporteras hög förekomst av tigecklinresistens hos vankomycinresistenta *Enterococcus faecium* och hos MRSA.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: maximal serumkoncentration efter 30 minuters infusion av 50 respektive 100 mg ligger på ca 0,9 respektive 1,5 mg/L.

Distributionsvolym: 7–9 L/kg

Serumproteinbindning: 70–85 %

Halveringstid: 27 tim för en dos av 100 mg, 42 tim för en dos av 50 mg.

Metabolism och elimination: ca 60 % utsöndras oförändrat eller som metaboliter i galla och feces, och ca 20 % utsöndras oförändrat via njurarna. Dosreducering rekommenderas hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh class C). Vid njursvikt behöver doseringen ej reduceras, ej heller till patienter i hemodialys.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Fallrapport - takrolimuskoncentrationsökning.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

100 mg laddningsdos, 50 mg var 12:e timme. Se FASS. För svåra infektioner finns flertalet kliniska studier som visar säkerhet och förbättrad effekt av högre doser: 200 mg laddningsdos, 100 mg var 12:e timme.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

11. OXAZOLIDINONER

11.1 LINEZOLID

Deklaration

Linezolid (J01XX08) är ett syntetiskt antibiotikum tillhörande oxazolidinoner, som verkar genom att interferera med den bakteriella proteinsyntesen. Medlet är avsett för peroralt och parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Linezolid kan vara av värde för behandling av infektioner orsakade av grampositiva bakterier resistent mot andra preparat, särskilt vid multiresistens hos stafylokocker och enterokocker. Behandling skall endast inledas i samband med sjukhusvård och efter konsultation med relevant specialist. Allvarliga biverkningar relaterar till hög exponeringsnivå och/eller lång behandlingstid. Linezolid används även vid XDR-TB.

Farmakodynamik

Linezolid interfererar med ett tidigt steg i proteinsyntesen genom att binda sig till 50S-ribosom- subenheter. Linezolid utövar en baktericid effekt mot de flesta streptokockstammar (inklusive pneumokocker) och en bakteriostatisk effekt mot stafylokocker och enterokocker. Den antibakteriella effekten är främst relaterad till AUC över MIC liksom tid över MIC. En postantibiotisk effekt på 3-4 timmar har observerats in vivo för stafylokocker och streptokocker.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Staphylococcus aureus, koagulasnegativa stafylokocker, enterokocker,
Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes* (GAS), alfastreptokocker

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: $S \leq 2$ mg/L, $R > 4$ mg/L

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker, enterokocker, streptokocker, pneumokocker

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i NordicASTs brytpunktstabell

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: mutationer i gener som kodar för ribosomala proteiner, uppträder oftast i samband med långtidsbehandling.

- Korsresistens: ingen känd
- Resistens sällsynt (< 1 %): stafylokocker
- Resistens förekommer (1 – 10 %): enterokocker
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: resistens hos stafylokocker och enterokocker har beskrivits i områden som använder medlet frekvent.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: Linezolid absorberas till > 99 % från tarmen med vanligen maximala koncentrationer 1–2 tim efter p.o, intag. Fet måltid kan dock senarelägga T_{max} med två tim och sänka C_{max} med 20%, men total exponering (AUC) påverkas inte av föda.

Plasmakoncentration: Stor spridning mellan individer på standarddos.

Jämviktskoncentrationer inför ny dos (C_{min}) vid dosering 600 mg x 2 (i.v. eller p.o.) rapporteras i kliniska studier till 1–6 mg/L, dock något högre C_{min} hos pat med sänkt njurfunktion. C_{max} efter infusion 600 mg ca 15–17 mg/L.

Koncentrationsbestämning i plasma bör övervägas vid tveksam behandlingseffekt, samtidig behandling med rifampicin, njursvikt eller intensivvård.

Distributionsvolym: 0,7 L/kg Serumproteinbindning: ca 30 %

Halveringstid: 4–7 timmar

Metabolism och elimination: 80-85 % utsöndras i urinen (varav 30 % som oförändrad substans) och 7- 12 % i feces. Ej CYP-metabolism.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Adrenerga/serotonerga substanser som antidepressiva, triptaner, centralstimulerande aminer, vissa allergimediciner och serotonergt aktiva opioider ger risk för blodtrycksstegring och/eller serotonergt syndrom.
- Rifampicin (sänker koncentrationen av linezolid)

För fullständig information, se Janusinfo

Dosering

600 mg var 12:e timme. Se FASS. Vid off-label användning till barn har tätare doser diskuterats i litteraturen.

För mer fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Allvarliga biverkningar förekommer i form av benmärgsdepression, fr a anemi och trombocytopeni. Följ blodstatus en gång per vecka hos behandlade patienter. Dessutom risk för perifer neuropati och synpåverkan, liksom laktacidosis.

12. ÖVRIGA PREPARAT

12.1 KOLISTIN

Deklaration

Kolistin (kolistimetat) (J01XB01) är ett polypeptidantibiotikum för parenteralt bruk med hög in vitro aktivitet mot gramnegativa stavbakterier. Kolistin är även tillgängligt för inhalationsbehandling.

RAF:s bedömning

Kolistin har god in vitro aktivitet mot gramnegativa stavbakterier, inklusive ESBLA/ESBLM- och ESBLCARBA-producerande Enterobacterales samt karbapenemresistenta *Acinetobacter* och *Pseudomonas*. Medlet bör användas i samråd med infektionsspecialist och endast vid infektioner med multiresistenta gramnegativa bakterier när andra behandlingsalternativ saknas. Monoterapi har otillräcklig klinisk effekt och är kopplat till en relativt hög risk för resistensutveckling under behandling. Medlet bör därför alltid användas i kombination med annat preparat som har aktivitet mot den orsakade bakterien (tex aminoklykosid eller tigecyklin) och om sådant preparat saknas rekommenderas kombination med meropenem för synergistisk effekt. Hos vuxna patienter med normal njurfunktion bör kolistin doseras 9 milj IE (internationella enheter) som laddningsdos, därefter 3 milj IE var 8:e tim.

Farmakodynamik

Kolistin uppvisar koncentrationsberoende baktericid aktivitet. Medlet verkar genom att binda till lipopolysackarider (LPS) i bakteriens yttre membran, vilket leder till ökad permeabilitet och osmotisk celldöd.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Enterobacterales (förutom *Proteus spp*, *Morganella morganii*, *Providencia spp*, *Hafnia spp* och *Serratia spp*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales* (förutom *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.* och *Serratia spp.*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: ändring av laddning i LPS genom mutationer i tvåkomponentregleringssystemet Pho-Pmr. Ökad positiv laddning i LPS förhindrar elektrostatisk interaktion med polymyxiner, som har positiv laddning.

- Korsresistens: total korsresistens med övriga polymyxiner (polymyxin B).
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Enterobacterales*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: Kolistinresistens ökar hos multiresistenta gramnegativa bakterier både i Sydeuropa och Asien framför allt genom spridning av den plasmidburna mcr-1-genen i *E. coli* och *Klebsiella spp.*

Farmakokinetik

Kolistin administreras som en inaktiv prodrug, kolistimetat (colistimethate sodium, CMS), som konverteras in vivo till den aktiva formen kolistin.

Serumkoncentration: maximal serumkoncentration ca 2,3 mg/L efter administration av 3 miljoner IE kolistin.

Skenbar distributionsvolym: 45 L/kg

Serumproteinbindning: ca 50(-80) %

Halveringstid: ca 14 h

Metabolism och elimination: elimineras genom glomerulär filtration, ca 60 % som oförändrad substans (kolistimetat). Dosreduktion är nödvändigt vid nedsatt njurfunktion.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Mivakurium, rokuronium, atrakurium (risk för för förlängd neuromuskulär blockad).

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

9 miljoner IE per dygn. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Kreatininstegegring ses hos ca 30–50 % av patienterna men är reversibel. Ökad risk föreligger vid nedsatt njurfunktion före behandling samt vid samtidig behandling med andra njurtoxiska preparat. Njurfunktionen bör därför följas noggrant, t ex med kontroll av kreatinin dagligen, och dosjustering kan bli nödvändig (se separat dokument om dosering).

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

12.2 DAPTOMYCIN

Deklaration

Daptomycin (J01XX09) är en cyklisk lipopeptid för parenteralt bruk.

RAF:s bedömning

Daptomycin är ett parenteralt alternativ till vankomycin vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner samt högersidig endokardit orsakade av meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*. Behandling skall endast inledas i samband med sjukhusvård och efter konsultation med relevant specialist.

Farmakodynamik

Daptomycin verkar genom inhibition av peptidoglykansyntesen via inkorporering av molekylen i cellmembranet hos grampositiva bakterier. Daptomycin ändrar även cellmembranpermeabiliteten och reducerar syntesen av lipoteikonsyror. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till AUC/MIC.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker (inklusive meticillinresistenta stafylokocker), streptokocker

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker och streptokocker

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: ofullständigt kartlagt, men mutationer i gener kodande för enzymer som påverkar sammansättningen av yttermembranen verkar kunna leda till reducerad inbindning av daptomycin.

- Korsresistens: Korsresistens mot glykopeptider har noterats.
- Resistens sällsynt (< 1 %): stafylokocker
- Resistens förekommer (1 – 10 %):-
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: Resistensutveckling under behandling har beskrivits.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: efter intravenös infusion av 4 mg/kg uppnås en maximal serumkoncentration på ca 60 mg/L, och vid högre dosering 6 eller 8 mg/kg ca 90–100 respektive 120–130 mg/L.

Distributionsvolym: 0,1 L/kg Serumproteinbindning: 92 %

Halveringstid: 9–11 tim vid normal njurfunktion, vilken förlängs till > 20 tim vid clearance < 30 mL/min.

Metabolism och elimination: knappt 80 % utsöndras i urinen varav 58 % i aktiv form. Daptomycin metaboliseras inte och påverkar inte cytokrom P450-systemet.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner visade.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

4-6mg/kg var 24:e timme enligt FASS. Högre dosering (8-12 mg/kg x 1) rekommenderas till exempel vid ledprotesinfektioner och endokardit.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

CK bör kontrolleras minst en gång per vecka hos behandlade patienter. För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

12.3 FOSFOMYCIN

Deklaration

Fosfomycin (J01XX01) är ett antibiotikum för parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Intravenöst administrerat fosfomycin har en god förmåga att fördela sig ut i vävnader; inkluderat inflammatoriska vävnader, abscesser, benvävnad och biofilm liksom över blod-hjärn-barriären. Fosfomycin har god aktivitet motflertalet arter

tillhörande Enterobacteriales (främst *E. coli*) och Stafylokocker (inklusive MRSA). Det är ett alternativt behandlingsval vid komplicerad urinvägsinfektion/pyelonefrit, nosokomial pneumoni, osteomyelit, bakteriell meningit och bakteremi vid resistens mot andra behandlingsalternativ (multiresistenta-, ESBL/ESBL-karbaproducerande gramnegativer och MRSA). För att undvika risk för resistensutveckling och selektion av resistenta subpopulationer vid monoterapi bör fosfomycin administreras tillsammans med annat verksamt antibiotika. En fördel med fosfomycin är att dess unika verkningsmekanism och synergistiska effekt med många antibiotikaklasser lämpar sig väl för kombinationsbehandling.

Farmakodynamik

Fosfomycin hämmar ett tidigt steg i den bakteriella cellväggssyntesen genom inhibition av enzymet enolpyruvyltransferas.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): Enterobacteriales (i synnerhet *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) och stafylokocker (inklusive MRSA) med undantag av *S. saprophyticus*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): Enterobacteriales, Stafylokocker.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i NordicASTs brytpunktstabell

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Modifiering av stegen i cellväggssyntesen. Mutationer i kromosomala gener som kontrollerar transporten av L-alfa-glycerofosfat och hexofosfat, och därmed även fosfomycin, in i bakteriecellen. Plasmidburna metallo-enzym och kinaser som inaktiverar fosfomycin.

- Korsresistens: ingen känd korsresistens
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: Fortfarande låg resistens hos *E. coli* i områden där preparatet används mycket (framför allt Spanien), men viss tendens till

ökande resistensnivåer.

Farmakokinetik

Serumkoncentration: Maximal serumkoncentration efter intravenös infusion, 200 mg/L, uppnås 2 tim efter 4 g fosfomycin (350-400 mg/L efter 8 g fosfomycin)

Distributionsvolym: -0,3 L/kg

Hos patienter med inflammerade hjärnhinnor når koncentrationerna i cerebrospinalvätskan cirka 20–(50) % av motsvarande nivåer i serum

Serumproteinbindning: Ingen

Halveringstid: 2–4 tim

Metabolism och elimination: Fosfomycin metaboliseras inte i levern och genomgår inte enterohepatisk cirkulation utan elimineras i oförändrad form huvudsakligen via urinen. 80–90 % elimineras hos friska vuxna via njurarna inom 10 timmar efter en enstaka intravenös administrering.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner säkerställda.

För fullständig information, se Janusinfo

Dosering

4 g x 3 i.v. (normaldos); 8 g x 3 i.v (högdos).

Dosjustering krävs vid kreatininclearance < 50mL/min

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Hypokalemi och hypernatremi har beskrivits vid intravenös behandling med fosfomycin; särskilt vid hög dosering.

12.4 FOSFOMYCIN-TROMETAMOL

Deklaration

Fosfomycin-trometamol (J01XX01) är ett antibiotikum för peroralt bruk. Genom komplexbindning till ett salt tillsammans med trometamol ökas absorptionen. Medlet är för närvarande inte registrerat i Sverige men kan fås på licens.

RAFs bedömning

Fosfomycin är ett aktuellt terapialternativ vid nedre urinvägsinfektioner orsakade av *Escherichia coli* med resistens mot övriga perorala antibiotika. Vid behandling av nedre UVI orsakad av ESBL-producerande bakterier används dosen 3 g x 1 som engångsdos alternativt givet dag 1, 3 och 5.

Peroralt givet fosfomycin ger inte tillräckliga koncentrationer i serum och är därför inte aktuellt vid behandling av pyelonefrit eller urosepsis.

Farmakodynamik

Fosfomycin hämmar ett tidigt steg i den bakteriella cellväggssyntesen genom inhibition av enzymet enolpyruviltransferas.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Escherichia coli.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Escherichia coli*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i NordicASTs brytpunktstabell

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Modifiering av stegen i cellväggssyntesen. Mutationer i kromosomala gener som kontrollerar transporten av L-alfa-glycerofosfat och

hexofosfat, och därmed även fosfomycin, in i bakteriecellen. Plasmidburna metallo-enzym och kinaser som inaktiverar fosfomycin.

- Korsresistens: ingen känd korsresistens
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): Escherichia coli.
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: Fortfarande låg resistens men tendens till tilltagande resistens i länder där preparatet används flitigt.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: 30–45 %. Föda fördröjer absorptionen och biotillgängligheten minskar med 20 %.

Serumkoncentration: Maximal serumkoncentration, 20 mg/L, uppnås 2 tim efter 3 g oralt fosfomycin- trometamol.

Distributionsvolym: 0,2–0,3 L/kg

Serumproteinbindning: Ingen

Halveringstid: 2–8 tim

Metabolism och elimination: Fosfomycin elimineras i oförändrad form via både urin och feces. Efter en oral engångsdos av 3 g fosfomycin-trometamol erhålls maximal koncentration i urinen, 1000-4000 mg/L, inom 4 tim. Koncentrationen ligger kvar på > 128 mg/L under 24-36 tim hos mer än 90 % av patienterna. Den slutliga halveringstiden i urinen är ca 10 tim.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner säkerställda.

För fullständig information, se Janusinfo

Dosering

3 g som engångsdos eller givet dag 1,3 och 5.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

12.5 FUSIDINSYRA

Deklaration

Fusidinsyra (J01XC01, samt beredningar för lokalt bruk S01AA13, D06AX01) är ett steroidliknande antibiotikum avsett för parenteralt, peroralt och lokalt bruk.

RAFs bedömning

Fusidinsyra har god aktivitet mot stafylokocker. Det är ett alternativt andrahandspreparat vid systemisk behandling av infektioner i hud, mjukdelar och skelett. Fusidinsyra är ett alternativt förstahandsmedel vid topikal behandling av konjunktiviteter orsakade av *Staphylococcus aureus*. Topikal användning av hudinfektioner bör undvikas på grund av risk för resistensutveckling.

Farmakodynamik

Fusidinsyra verkar genom att hämma bakteriers proteinsyntes och har huvudsakligen bakteriostatisk effekt.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: ej relevant

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): $S \leq 1 \text{ mg/L}$, $R > 1 \text{ mg/L}$ för stafylokocker.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: mutation som ändrar elongation factor G som är involverad i proteinsyntesen. Resistens kan uppstå under behandling med fusidinsyra.

- Korsresistens: förekommer ej eftersom resistensmekanismen är unik.
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Staphylococcus aureus*. Högre förekomst har rapporterats lokalt särskilt i barnpopulationer.
- Resistens är vanlig (> 10 %): Koagulasnegativa stafylokocker
- Internationella trender: -

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: ca 75 % efter oral tillförsel.

Serumkoncentration: ca 30 mg/L inom 3 tim efter peroral engångsdos av 500 mg.
Ger vid normaldosering en steady state-koncentration av 100-120 mg/L.

Distributionsvolym: 0,15 L/kg

Serumproteinbindning: > 95 %

Halveringstid: ca 9 tim

Metabolism och elimination: Fusidinsyra metaboliseras och utsöndras huvudsakligen med gallan och endast obetydligt i urinen.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Statiner (hos vissa patienter ökad risk för muskelbiverkningar), dosanpassning vid kombination med antikonceptionella medel.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

250-500 mg var 8:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

12.6 METRONIDAZOL

Deklaration

Metronidazol (J01XD01 med flera koder för oral och lokal behandling) är nitroimidazol-derivat för oralt och parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Nitroimidazoler är framför allt anaeroba medel men har god aktivitet mot en del protozoer. De är alternativa förstahandsmedel vid orala och intraabdominella anaeroba infektioner, samt vid enterit orsakad av *Clostridioides difficile*. Alternativ behandling i kombination med andra antibiotika efter terapivikt vid *H. pylori*-infektion.

Farmakodynamik

Metronidazol och tinidazol har baktericid effekt. De påverkar bakteriers DNA-syntes, men den exakta verkningsmekanismen är inte känd. Substanserna måste reduceras för att en bindning till DNA- molekylerna i bakterien ska ske. Därefter upphör nukleinsyresyntesen. Reduktionen av nitroimidazoler förutsätter en låg redoxpotential. Den blir vanligen endast låg nog under anaeroba växtbetingelser.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier dvs bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): Strikt anaeroba bakterier (undantaget *Propionibacterium*, *Actinomyces*), *Helicobacter pylori*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Helicobacter pylori*, anaeroba bakterier.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: minskad nitro-reduktasaktivitet som är associerad med överförbara nim-gener som kodar för en 5-nitroimidazol reduktas.

- Korsresistens: total korsresistens mellan metronidazol och tinidazol.
- Resistens sällsynt (< 1 %): anaeroba bakterier.
- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Bacteroides fragilis*-gruppen, *Clostridioides difficile*
- Resistens är vanlig (> 10 %): *Helicobacter pylori*
- Internationella trender: Resistens hos *Helicobacter pylori* är 50 % eller högre i vissa länder, dock finns metodologiska problem vid resistensbestämning och resistensdata baseras ofta på odlingar utförda efter terapivikt.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: > 90 % efter oral tillförel.

Serumkoncentration: Metronidazol: ca 10 mg/L inom 1–3 tim efter 400 mg.

Maximal serumkoncentration vid 0,5 tim efter avslutad infusion av 500 mg x 3 i.v. är 20–30 mg/L, och motsvarande dalkoncentration är 10–15 mg/L. Tinidazol: Efter 2 g i engångsdos uppnås 50 mg/L.

Distributionsvolym: 0,7 L/kg (tinidazol).

Serumproteinbindning: -

Halveringstid: ca 8 tim för metronidazol (den aktiva metaboliten, se nedan, 13 tim), ca 12 tim för tinidazol, och avsevärt längre hos barn.

Metabolism och elimination: Båda substanserna metaboliseras i levern. Såväl oförändrad som biotransformerad substans utsöndras via urinen, och 10–15 % av tinidazol utsöndras i feces.

Aktiva metaboliter: metronidazol metaboliseras till en aktiv metabolit - hydroximetronidazol.

Interaktioner

- Warfarin (förhöjt INR/blödningsrisk)
- Busulfan (fatal toxicitet, pga ökad koncentration)
- Fluorouracil (5FU-toxicitet, pga minskad clearance)
- Litium (förhöjda litiumnivåer i serum)
- Disulfiram (psykotisk reaktion)

- Takrolimus (ökad koncentration)
- Amiodaron (QT-förlängning)
- Fenytoin/karbamazepin (ökad koncentration)
- SU-preparat (hypoglykemi)
- Alkohol (acetaldehyd-reaktion), undvik alkoholintag under medicinering med metronidazol och tre dagar efter avslutad behandling

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

400 mg var 8:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Vid långtidbehandling (över 14 dagar) finns risk för blodyskrasier (främst leukopeni) samt perifer och central neuropati.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

12.7 NITROFURANTOIN

Deklaration

Nitrofurantoin (J01XE01) är ett nitrofuranderivat för oralt bruk. Det har god aktivitet mot de vanligaste bakteriearterna som orsakar nedre urinvägsinfektioner.

RAFs bedömning

Nitrofurantoin har aktivitet mot de vanligaste bakteriearterna som är aktuella vid okomplicerad nedre urinvägsinfektion. Serumkoncentrationen efter intag är mycket låg, men kan stiga vid minskad clearance. Nitrofurantoin når endast terapeutiska koncentrationer i urinblåsan, och är därför endast verksamt mot infektioner i de nedre urinvägarna. Resistensutvecklingen är försumbar trots mångårigt bruk av

medlet. Det är ett förstahandsval vid okomplicerad nedre urinvägsinfektion hos kvinnor och män och som profylax mot recidiverande urinvägsinfektioner. Dosen ska anpassas efter njurfunktionen, vilket måste beaktas vid behandling av t ex äldre. Preparatet ska inte användas till patienter med kreatininclearance under 40 mL/min.

Farmakodynamik

Nitrofurantoin tas upp och reduceras av bakterieenzym till toxiska intermediärsubstanser. Intermediärsubstanserna binder till bakteriens ribosomer och hämmar därefter enzym involverade i DNA-, RNA- och cellväggssyntesen liksom bakteriens metabolism. Substansen har ett antibakteriellt spektrum som omfattar gramnegativa och grampositiva bakterier som förekommer vid urinvägsinfektioner.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (grupp B-streptokocker), *Aerococcus sanguinicola* och *Aerococcus urinae*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (grupp B-streptokocker), *Aerococcus sanguinicola* och *Aerococcus urinae*

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i NordicASTs brytpunktstabell

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistensmekanismen är i huvudsak mutationer i *nfsA* och *nfsB* som kodar för oxygen-oberoende nitroreduktasenzym. Brist på reduktion av substansen leder till att toxiska intermediärprodukter inte bildas och preparatet förlorar då mikrobiologisk aktivitet.

- Korsresistens: förekommer ej
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Staphylococcus saprophyticus*

- Resistens förekommer (1 – 10 %): *Escherichia coli*, enterokocker
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: Otillräcklig dokumentation.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: 95 %

Serumkoncentration: efter 100 mg nås en toppkoncentration på < 1 mg/L

Distributionsvolym: 0,6 L/kg

Serumproteinbindning: 60–70 %

Halveringstid: 1–1,5 tim

Metabolism och elimination: Glomerulär filtration och tubulär sekretion. 30–50 % utsöndras i oförändrad form i urinen. Viss utsöndring via gallan.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Metoklopramid (minskad koncentration av nitrofurantoin).

För fullständig information, se Janusinfo

Dosering

50 mg var 8:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

12.8 RIFAMPICIN

Deklaration

Rifampicin (J04AB02) är ett halvsyntetiskt antibiotikum ur rifamycingruppen med baktericid effekt. Det hämmar DNA-transkriptionen genom att binda sig till RNA-polymeraset. Medlet är avsett för parenteralt eller oralt bruk.

RAFs bedömning

Rifampicin har framför allt god aktivitet mot grampositiva bakterier. Preparatet bör reserveras för infektioner med mykobakterier och för svårbehandlade infektioner associerade till främmande material, orsakade av bland annat resistent stafylokocker. Det kan vara aktuellt i kombinationsbehandling av multiresistenta pseudomonas och acinetobakterinfektioner. Rifampicin är ett andrahandsmedel vid profylax mot meningokocker. Då resistens utvecklas snabbt bör rifampicin alltid kombineras med annat antibiotikum.

Farmakodynamik

Rifampicin hämmar DNA-transkriptionen genom att binda sig till RNA-polymeras.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Mycobacterium tuberculosis, stafylokocker, streptokocker, meningokocker.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): stafylokocker, streptokocker grupp A,B,C och G, pneumokocker, *Aerococcus sanguinicola* och *Aerococcus urinae*, , *Corynebacterium spp*, *Helicobacter pylori* och *Kingella kingae*, samt för profylaktisk behandling av meningokocker.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: mutation i rpoB-genen, vilket leder till produktion av RNA-polymeras med låg affinitet för rifamyciner. Spontanmutationer bidrar till en snabb resistensutveckling.

- Korsresistens: inom rifamycingruppen
- Resistens sällsynt (< 1 %): streptokocker, pneumokocker
- Resistens förekommer (1 – 10 %): stafylokocker, mykobakterier
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* innefattande resistens mot rifampicin ökar i omvärlden.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: ca 90 % vid oralt intag på fastande mage.

Serumkoncentration: 10–15 mg/L ca 2 tim efter oralt intag av 450-600 mg.

Distributionsvolym: 1 L/kg

Serumproteinbindning: ca 75 %

Halveringstid: ca 3 tim

Metabolism och elimination: Metaboliseras i levern och utsöndras huvudsakligen med galla och urin.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

Rifampicin har en unikt kraftig och bred inducerande effekt på enzymer och transportörer i läkemedelsomsättningen, med risk för subterapeutiska koncentrationer (t ex epilepsi-läkemedel, immunsupprimerande läkemedel, p-piller) eller i vissa andra fall kraftig bioaktivering (t ex cytostatika). Kontrollera alltid alla övriga läkemedel med avseende på interaktionsrisken vid insättande av rifampicin. I utvalda fall kan serumkoncentrationsbestämning behövas av dessa under samtidig rifampicinbehandling.

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

450 – 600 mg var 24:e timme. Se FASS.

Vid återinsättande efter avbrott ska dosen gradvis ökas från en låg nivå och under överinseende. Se FASS

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Risk för levertoxicitet, följ leverprover vid behandling.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

12.9 TRIMETOPRIM

Deklaration

Trimetoprim är ett pyrimidinderivat för oralt bruk. Trimetoprim blockerar bakteriers syntes av folsyra och har god aktivitet mot vildtypspopulationen för de vanligaste bakteriearterna som orsakar nedre urinvägsinfektioner.

RAFs bedömning

Trimetoprim har indikation nedre UVI hos båda könen samt som profylax mot recidiverande UVI hos kvinnor. Preparatet har god aktivitet mot vildtypspopulationen för de vanligaste bakteriearterna som orsakar nedre urinvägsinfektion. Till följd av hög resistensnivå hos *Enterobacterales* är trimetoprim endast ett alternativt andrahandsmedel vid nedre urinvägsinfektion och företrädesvis när svar på odling utan påvisad resistens föreligger. Resistenta stammar selekteras lätt och kan påvisas i tarmfloran under flera månader efter avslutad behandling varför behandling med trimetoprim inte bör upprepas vid efterföljande recidiv. Tillägg av sulfametoxazol, d v s trimetoprim-sulfametoxazol har ingen additativ effekt mot nedre UVI vid påvisad trimetoprim-resistens, då isolerad trimetoprimresistens är ovanlig och monoterapi med sulfametoxazol inte är att rekommendera.

Farmakodynamik

Trimetoprim är ett bakteriostatiskt antibiotikum som hämmar mikroorganismers dihydrofolatreduktas. Substansen har ett antibakteriellt spektrum som omfattar gramnegativa och grampositiva bakterier som förekommer vid urinvägsinfektioner.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Enterobacterales, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus agalactiae* (grupp B-streptokocker). Aktivitet mot *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium* beror på den enskilde patientens mängd folsyra i urinen och det är därför inte möjligt att förutsäga klinisk effekt. ECOFF (1 mg/L) kan användas för att kategorisera isolaten som vildtyp eller icke-vildtyp för både *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, stafylokocker, *Streptococcus agalactiae* (grupp B-streptokocker). Aktivitet mot *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium* beror på den enskilde patientens mängd folsyra i urinen och det är därför inte möjligt att förutsäga klinisk effekt utifrån brytpunkter.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: Resistens mot trimetoprim beror oftast på *dfr*-gener som kodar för produktion av ett alternativt trimetoprimresistent dihydrofolatreduktas (DHFR). Resistensen sprids ofta horisontellt via plasmider och integroner och är ofta associerad med resistens mot fluorokinoloner och ESBL. Kromosomala resistensmekanismer förefokommer även, med mutationer som resulterar i överproduktion eller förändrat DHFR eller minskad permeabilitet. Resistens mot trimetoprim hos *Enterobacterales* för behandling av nedre UVI innebär som regel även resistens mot trimetoprim-sulfametoxazol.

- Korsresistens: mycket vanlig mellan trimetoprim och trimetoprim-sulfa.
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): stafylokocker, *Streptococcus agalactiae* (grupp B-streptokocker).

- Resistens är vanlig (> 10 %): *Enterobacterales* särskilt *Escherichia coli* och *Klebsiella pneumoniae*.
- Internationella trender: Resistens hos *Escherichia coli* och *Klebsiella pneumoniae* mot trimetoprim i Sverige är numera ca 20% och än mer frekvent förekommande utanför de nordiska länderna. Isolat som är ESBL-producerande är ofta trimetoprimresistenta i > 60%, såväl i Sverige som internationellt.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: > 90 % vid peroral tillförsel.

Serumkoncentration: Maxkoncentrationer ses cirka 2 timmar efter dos.

Serumproteinbindning: ca 40 %

Halveringstid: Vanligen 8–11 tim hos vuxna, 3–6 tim hos barn 1 till 10 år gamla. Trimetoprim's långa halveringstid i urin ger terapeutiska koncentrationer i urinen under 3 till 5 dygn efter sista dosen, vilket förklarar en kortare behandlingstid jämfört andra urinvägsantibiotika.

Metabolism och elimination: Trimetoprim utsöndras till 50–60 % i aktiv form i urinvägarna. Utsöndras i huvudsak via njurarna genom glomerulär filtration, och tubulär sekretion. Trimetoprim metaboliseras även i levern.

Aktiva metaboliter: -

Interaktioner

- Spironolakton (hyperkalemi)
- Fenytoin (ökad koncentration av fenytoin)

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

160 mg var 12:e timme

Vid profylax 100 mg till natten eller som engångsdos postcoitalt

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

12.10 TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

Deklaration

Trimetoprim är ett pyrimidinderivat och sulfametoxazol en sulfonamid. Kombinationen (J01EE01) blockerar bakteriers syntes av folsyra. Trimetoprim-sulfametoxazol doseras i förhållandet 1/5 och finns för oralt och parenteralt bruk.

RAFs bedömning

Trimetoprim-sulfametoxazol är ett förstahandsmedel vid profylax mot och behandling av infektioner orsakade av *Pneumocystis jirovecii* och även ett förstahandsmedel vid behandlingskrävande infektioner av *Stenotrophomonas maltophilia*. Till följd av hög resistensnivå hos *Escherichia coli* är medlet endast ett alternativt andrahandsmedel vid övre urinvägsinfektion, nedre komplicerad urinvägsinfektion och bakteriell prostatit. Det är också ett alternativt andrahandsmedel vid akut exacerbation av kronisk bronkit.

Farmakodynamik

Trimetoprim hämmar specifikt mikroorganismers dihydrofolatreduktas. Sulfametoxazol är en sulfonamid som kompetitivt hämmar bakteriers syntes av folsyra. Kombinationen blockerar två på varandra följande steg i folsyra-metabolismen. Kombinationen av trimetoprim och sulfametoxazol, testad in vitro i förhållandet 1/20 vilket är det ungefärliga förhållandet mellan komponenterna som uppnås i serum, är verksamt mot grampositiva och gramnegativa bakterier och har då i huvudsak baktericid effekt.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier d v s bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): stafylokocker, streptokocker (inklusive pneumokocker), *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Haemophilus influenzae* (trimetoprims effekt), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis jirovecii*.

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: data saknas

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): *Enterobacterales*, stafylokocker, enterokocker, streptokocker, pneumokocker, *Haemophilus influenzae* (trimetoprims effekt), *Moraxella catarrhalis*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistensmekanismer: förvärvad, plasmidburen resistens mot både sulfa och trimetoprim förekommer främst hos *Escherichia coli* och andra arter tillhörande *Enterobacterales*. Resistens mot sulfa beror på produktion av ett alternativt dihydrofolatreduktas som är okänsligt för sulfonamider, medan resistens mot trimetoprim oftast beror på produktion av ett alternativt trimetoprimresistent dihydrofolatreduktas. Isolat som är resistenta mot enbart sulfa eller mot både trimetoprim och sulfa förekommer, medan isolat med enbart trimetoprimresistens är mycket ovanliga. Hos andra arter kan trimetoprimresistens bero på kromosomala resistensmekanismer (t ex efflux).

- Korsresistens: mycket vanlig mellan trimetoprim och trimetoprim-sulfa.
- Resistens sällsynt (< 1 %): -
- Resistens förekommer (1 – 10 %): stafylokocker, streptokocker, pneumokocker.
- Resistens är vanlig (> 10 %): *Enterobacterales*, *Haemophilus influenzae*
- Internationella trender: Resistens mot trimetoprim-sulfa är mycket vanligt förekommande utanför de nordiska länderna. Resistensgenerna finns ofta på samma plasmider som bär på gener kodande för betalaktamaser med utvidgat spektrum, särskilt plasmidmedierade ESBLA och ESBLM.

Farmakodynamik

Biotillgänglighet: > 95 % vid peroral tillförsel.

Serumkoncentration: Under pågående högdosbehandling (60-100 mg/kg/d fördelat på 2-4 doser) rapporteras maxkoncentrationer av sulfametoxazol på 160-370 mg/L (ca 650-1400 µmol/L) och maxkoncentrationer av trimetoprim 6-13 mg/L. Vid p.o. administration ses maxkoncentrationer av bägge cirka 2 timmar efter dos. Vid sulfados 75 mg/kg/d uppdelat på tre doser rapporteras dalvärden på ca 100-150 mg/L (400-600 µmol/L). Koncentrationsbestämningar kan komma ifråga i synnerhet vid biverkningar eller osäker elimineringskapacitet inom intensivvård.

Distributionsvolym: trimetoprim 1,5-2 L/kg, sulfametoxazol 0,5 L/kg.

Serumproteinbindning: ca 40 % för trimetoprim och 50-70 % för sulfametoxazol.

Halveringstid: Vanligen 10-11 tim för båda komponenterna.

Metabolism och elimination: Båda substanserna utsöndras via njurarna genom glomerulär filtration, trimetoprim även genom tubulär sekretion. Båda substanserna metaboliseras dessutom i levern.

Aktiva metaboliter: Sulfametoxazol utsöndras till 20 % som oförändrad aktiv substans, till 65 % i acetylerad form och 15 % i glukuroniderad form. Trimetoprim utsöndras till 50 % i aktiv form. Maximal urin-koncentration av trimetoprim/sulfametoxazol är under dessa förhållanden 100/300 mg/L.

Interaktioner

- Sulfonylureapreparat (hypoglykemi)
- Warfarin (förhöjt INR)
- Spironolakton (hyperkalemi)
- Fenytoin (ökad koncentration)
- Metotrexat, dapson, pyrimetamin (benmärgsdepression)
- Ciklosporin (njurpåverkan)
- Pioglitazon, nateglinid (hypoglykemi)

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

800mg/160mg var 12:e timme. Högre dosering med monitorering av antibiotikakoncentrationer krävs vid behandling av *Pneumocystis jirovecii* och *Stenotrophomonas maltophilia*. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

Bland vanliga biverkningar ingår illamående, kräkningar och hudreaktioner. Mer sällsynta men allvarliga biverkningar är leukopeni, granulocytopeni och trombocytopeni, liksom CNS-symptom och leverpåverkan.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

12.11 FIDAXOMICIN

Deklaration

Fidaxomicin (A07AA12) är ett lokalt verkande smalspektrumantibiotikum med baktericid aktivitet mot *Clostridioides difficile*, tillhörande en ny klass av makrocycliska antibakteriella medel.

RAFs bedömning

Fidaxomicin har visats ha god effekt mot *Clostridioides difficile*-infektion och förefaller kunna ha vissa fördelar mot andra behandlingsalternativ på grund av den unika verkningsmekanismen, en låg systemisk exponering samt begränsad effekt på tarmens normala mikrobiota, vilket kan ha betydelse för recidivfrekvensen.

Farmakodynamik

Fidaxomicin är en baktericid substans med specifik aktivitet mot *Clostridioides difficile*. Den hämmar RNA- syntesen genom att interferera med RNA-polymeras på ett annat bindningsställe än rifampicin. Fidaxomicin verkar lokalt i tarmen, varför systemiska farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden inte kan fastställas.

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier dvs bakterier utan förvärvade resistensmekanismer):
Clostridioides difficile

Brytpunkter

PK-PD-brytpunkter: -

Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt): Data saknas

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i [NordicASTs brytpunktstabell](#)

Resistensutveckling

Resistens har hittills inte beskrivits i kliniska studier.

Resistensmekanismer: Specifika mutationer av RNA-polymeras (har inte beskrivits i kliniska bakterieisolat).

- Korsresistens: Inte beskrivet.
- Resistens sällsynt (< 1 %): *Clostridioides difficile*
- Resistens förekommer (1 – 10 %): -
- Resistens är vanlig (> 10 %): -
- Internationella trender: -

Farmakokinetik

Serumkoncentration: Mycket begränsad absorption. Hos friska vuxna är C_{max} cirka 9,9 ng/ml och AUC_{0-t} är 69,5 efter administrering av 200 mg fidaxomicin. Hos patienter med C. difficile associerad diarré brukar de genomsnittliga maximala plasmanivåerna av fidaxomicin vara 2 till 6 gånger högre än hos friska.

Skenbar distributionsvolym: -

Serumproteinbindning: -

Halveringstid: 8–10 timmar.

Metabolism och elimination: En huvudmetabolit, OP–1118, bildas genom hydrolysis av isobutyrylestern. Över 92 % utsöndras i faeces som fidaxomicin eller OP–1118. Eliminering via urinen är försumbar (< 1 %).

Aktiva metaboliter: Huvudmetaboliten OP–1118

Toxicitet: -

Interaktioner

Den systemiska exponeringen för fidaxomicin är vanligtvis mycket låg men kan öka något vid samtidig behandling med läkemedel som hämmar p-glykoprotein (som tex ciklosporin, vissa azolantimykotika och kalciumhämmare).

För fullständig information, se [Janusinfo](#)

Dosering

200 mg var 12:e timme. Se FASS.

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.

Biverkningar

För fullständig information, se produktresumé på Läkemedelsverkets hemsida.