

## APPENDIX II, PREPARAT

### Innehåll

Amikacin .....	2
Amoxicillin/klavulansyra.....	3
Ampicillin/sulbactam .....	3
Aztreonam .....	4
Ceftazidim/avibactam .....	5
Ceftolozan/tazobactam.....	6
Ertapenem.....	7
Fosfomicin.....	7
Gentamicin .....	9
Imipenem/cilastatin.....	10
Kolistin.....	11
Meropenem.....	12
Nitrofurantoin.....	13
Piperacillin/tazobactam .....	13
Pivmecillinam .....	14
Rifampicin .....	15
Temocillin.....	15
Tigecyklin .....	16
Tobramycin.....	17

## Amikacin

Se även RAFs dokument "Amikacin – dosering", tillgängligt på [www.sls.se/raf](http://www.sls.se/raf)

### Verkningsmekanism

Amikacin är en aminoglykosid som verkar genom hämning av proteinsyntesen genom att binda till ribosomalt RNA. Effekten är baktericid.

### Spektrum

Amikacin har hög aktivitet mot Enterobacteriaceae, Pseudomonas och stafylokocker. Preparatet är vanligen mer aktivt mot ESBL-producerande E. coli än andra aminoglykosider men har något sämre aktivitet mot icke-fermenterande bakterier som Pseudomonas och Acinetobacter än tobramycin.

### Farmakokinetik/farmakodynamik

Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är sannolikt  $fAUC/MIC$ .  $C_{max}/MIC$  kan fungera som surrogatmarkör. Målvärde är  $C_{max}/MIC > 8-10$ .

### Dosering

Amikacin doseras en gång dagligen. Försiktighet vid nedsatt njurfunktion ( $<20-30$  ml/min) eller samtidig behandling med andra nefrotoxiska medel.

#### *Vuxna*

Vid övervikt (BMI  $> 28$ ) bör dosering ske efter korrigerad kroppsvikt:  
 $0,4 \times (\text{faktisk kroppsvikt} - \text{ideal kroppsvikt}) + \text{ideal kroppsvikt}$ .

#### Laddningsdos:

Normal dos: 15 mg/kg x 1

Svår sepsis/septisk chock: 25-30mg/kg x 1

#### Underhållsdosering:

Dalvärdet ska vara  $<5$  mg/L och kontrolleras normalt första gången efter 24 timmar.

Vid behandling av kritiskt sjuka patienter kan högre dalvärden ( $<10$  mg/L) tolereras.

Avvakta med ny dos tills svaret på koncentrationsbestämningen har kommit.

#### *Barn*

Gestationsålder  $< 28$  veckor 15 mg/kg/36 timmar

Gestationsålder  $> 28$  veckor 15 mg/kg/24 timmar

1 mån-18 år 15 mg/kg/24 timmar

### Biverkningar

Nefro- och ototoxicitet. Vid långa behandlingstider bör kontroll med audiometri utföras.

## Amoxicillin/klavulansyra

### Verkningsmekanism

Amoxicillin är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Klavulansyra är en betalaktamashämmare av betalaktam-typ. Effekten av kombinationen är baktericid.

### Spektrum

Amoxicillin/klavulansyra har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacteriaceae och grampositiva bakterier som stafylokocker, streptokocker, pneumokocker och Enterococcus faecalis. Amoxicillin/klavulansyra har effekt på vissa ESBL-bildande Enterobacteriaceae. Observera att brytpunkterna skiljer sig åt för nedre och övre UVI. För nedre UVI är brytpunkten  $S \leq 32$  mg/L. För övre UVI är brytpunkten  $S \leq 8$  mg/L. För övre UVI förutsätter brytpunkten intravenös användning varför effekten vid peroral användning ej kan förutses.

### Farmakokinetik/farmakodynamik

Amoxicillin/klavulansyra har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är  $fT > MIC$  där mål är  $> 40\%$ .

### Dosering

*Vuxna*

875/125mg x 3

*Barn*

20-30 mg/kg av amoxicillin x 3, max 875/125 mg x 3. Vid doser i det högre spannet minskas proportionen klavulansyra, genom att välja en beredning med högre andel amoxicillin och lägre andel klavulansyra (ex oral susp 80 mg/ml/11,97 mg/ml) enligt proportionen 7:1.

### Biverkningar

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi.

## Ampicillin/sulbactam

### Verkningsmekanism

Ampicillin är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Sulbactam är en betalaktamashämmare av betalaktam-typ. Effekten av kombinationen är baktericid.

### Spektrum

Ampicillin/sulbactam har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacteriaceae och Haemophilus. Det har effekt på vissa ESBL-bildande Enterobacteriaceae men ej på stammar som bildar karbapenemas. Det har effekt på grampositiva bakterier som stafylokocker, streptokocker, pneumokocker och Enterococcus faecalis. Sulbactam har i vissa fall en egen effekt på Acinetobacter inklusive stammar som är resistenta mot andra

betalaktamantibiotika. Observera att inga laboratorier i Sverige för närvarande kan göra MIC-bestämning för sulbactam ensamt.

### **Farmakokinetik/farmakodynamik**

Ampicillin/sulbactam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är  $fT > MIC$  där mål är 50%.

### **Dosering**

#### *Vuxna*

Normaldos till vuxna är 3g x 3 (2 g ampicillin, 1 g sulbactam). Vid behandling av multiresistenta Acinetobacter har dygnsdoser upp till 27g (18 g ampicillin, 9 g sulbactam) använts fördelat på 4-6 doseringstillfällen.

Nedsatt njurfunktion: dosintervall kan behöva förlängas (se tabell dosering vid nedsatt njurfunktion)

#### *Barn*

<1 år: 50 mg ampicillin/kg x 4

>1 år: 75 mg ampicillin/kg x 4

### **Biverkningar**

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi.

### **Beredning**

3g ampicillin/sulbactam löses i 10 mL 0,9% NaCl eller sterilt vatten. Ges som intravenös injektion på 3-4 min. För beredning av infusionslösning, tillsätt lösningen till 100 mL 0,9% NaCl, ges som infusion på 30 min.

### **Hållbarhet**

2 år för obruten ampull. Förvaras i rumstemperatur.

### **Tillgänglighet**

Ampicillin/sulbactam är registrerat under namnet Unasyn i bl a Italien och under namnet Unacim i bl a Frankrike. I Sverige är ampicillin/sulbactam tillgängligt på licens med levereras inom några vardagar. I tabellen nedan listas handelsnamn och ursprungsland för ett urval av tillgängliga beredningar av ampicillin/sulbactam. Genom kliniklicensförfarande kan ampicillin/sulbactam lagerhållas på enskild klinik för snabbare tillgänglighet.

<b>PO/IV</b>	<b>Handelsnamn</b>	<b>Ursprungsland</b>
<b>IV</b>	Unasyn INJ 1,5 G	Italien
<b>IV</b>	Unacim INJ 3 G	Frankrike

### **Aztreonam**

#### **Beredningsformer**

Aztreonam finns som pulver till infusionsvätska och pulver till lösning för nebulisator.

Inhalationsbehandling används i Sverige vid behandling av Pseudomonas-infektioner vid cystisk fibros.

### **Verkningsmekanism**

Aztreonam är ett betalaktamantibiotikum ur gruppen monobaktamer. Det verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

### **Spektrum**

Aztreonam har god aktivitet mot Enterobacteriaceae men lägre aktivitet mot Pseudomonas. Preparatet saknar effekt på grampositiva och anaeroba bakterier. Bakterier som bildar ESBL är vanligen resistent mot aztreonam. Aztreonam hydrolyseras inte av metallobetalaktamaser (NDM, VIM, IMP). Eftersom bakterier som producerar dessa ofta även producerar ESBL är de vanligen inte tillgängliga för behandling med aztreonam i monoterapi.

### **Farmakokinetik/farmakodynamik**

Högre serumkoncentrationer nås vid intravenös infusion jämfört med injektion. Halveringstiden är 1-2 timmar vid normal njurfunktion. Aztreonam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är  $fT > MIC$ .

### **Dosering**

#### *Vuxna*

2g x 3-4 givet som intravenös injektion eller intravenös infusion under 20-60 min. Den högre doseringen används vid behandling av Pseudomonas.

För dosering vid nedsatt njurfunktion dialys se appendix I.

#### *Barn*

0-7 dagar 50 mg/kg x 2

>7 dagar 50 mg/kg x 3-4

För inhalationsbehandling se FASS.

### **Biverkningar och interaktioner**

Se FASS

## **Ceftazidim/avibactam**

### **Verkningsmekanism**

Ceftazidim är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Avibactam är en betalaktamashämmare av  $\beta$ -betalaktam-typ. Effekten av kombinationen är baktericid.

### **Spektrum**

Ceftazidim/avibactam har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacteriaceae och Pseudomonas inklusive stammar som bildar ESBL och karbapenemaser av typerna KPC och OXA-48. Det har inte effekt på stammar som bildar metallobetalaktamas (NDM, IMP, VIM). Acinetobacter är huvudsakligen resistent. Det har effekt på vissa streptokock-arter men har generellt dålig effekt på grampositiva och anaeroba bakterier.

### **Farmakokinetik/farmakodynamik**

Ceftazidim/avibactam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är  $fT > MIC$  där mål är  $>50\%$ .

### **Dosering**

#### *Vuxna*

Normaldos är 2,5g x 3 (2g ceftazidim, 0,5g avibactam) givet som infusion över 2 timmar. .  
Nedsatt njurfunktion: för patienter med clearance  $<40$  mL/min kan dosen behöva minskas och dosintervallet ökas.

#### *Barn*

Säkerhet och effektivitet inte ännu fastställt för barn.

### **Biverkningar**

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi.

### **Beredning**

2,5g ceftazidim/avibactam löses i 10 mL 0,9% NaCl eller sterilt vatten. Denna stamlösning löses i 50-200 mL 0,9% NaCl. Ges som infusion på 30 min.

### **Hållbarhet**

Tre år för obruten ampull. Förvaras i rumstemperatur.

## **Ceftolozan/tazobactam**

### **Verkningsmekanism**

Ceftolozan är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Tazobactam är en betalaktamashämmare av betalaktam-typ. Effekten av kombinationen är baktericid.

### **Spektrum**

Ceftolozan/tazobactam har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacteriaceae och Pseudomonas inklusive majoriteten av de stammar som bildar ESBL. Pseudomonas-stammar som är resistent mot ceftazidim och meropenem är oftast känsliga för ceftolozan/tazobactam. Ceftolozan/tazobactam har inte effekt på karbapenemas-producerande Enterobacteriaceae. Acinetobacter är resistent. Ceftolozan/tazobactam har effekt på vissa streptokock-arter men har generellt dålig effekt på grampositiva och anaeroba bakterier.

### **Farmakokinetik/farmakodynamik**

Ceftolozan/tazobactam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är  $fT > MIC$  där mål är 40-50%.

### **Dosering**

#### *Vuxna*

Normaldos till vuxna är 1,5g x 3 (1g ceftolozan, 0,5g tazobactam) givet som infusion över 1 timmar.

Nedsatt njurfunktion: för patienter med clearance <40 mL/min dosminskning.

### *Barn*

Säkerhet och effektivitet inte ännu fastställt för barn.

### **Biverkningar**

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi.

## **Ertapenem**

### **Verkningsmekanism**

Ertapenem är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

### **Spektrum**

Ertapenem har ett brett spektrum inklusive grampositiva och gramnegativa bakterier. Det har otillräcklig effekt på infektioner orsakade av *Pseudomonas* och *Acinetobacter*. Experimentella data visar att karbapenemaset KPC har högre affinitet för ertapenem än för andra karbapenemer vilket vid samtidig behandling skulle kunna minska nedbrytningen av de senare. Ertapenemresistens kan också uppstå på grund av produktion av ESBL<sub>A</sub> eller AmpC vid samtidig förekomst av förändringar i bakteriens membran som minskar permeabiliteten.

### **Farmakokinetik/farmakodynamik**

Ertapenem har längre halveringstid än andra karbapenemer och kan därför administreras en gång/dag. Ertapenem har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är  $fT > MIC$  där mål är >40-50%.

### **Dosering**

*Vuxna*

1g x 1

### *Barn*

3 mån - 12 år 15 mg/kg x 2 (max 1 g/dygn)

13-18 år 1 g x 1

### **Biverkningar**

Se FASS

## **Fosfomycin**

### **Verkningsmekanism**

Fosfomycin hämmar cellväggssyntesen genom att binda till enolpuruvyltransferas som katalyserar det första steget i bildningen av peptidoglykan. Det verkar således i ett tidigare steg i cellväggssyntesen än betalaktamer och glykopeptider. Preparatet har baktericid verkan.

## Spektrum

Fosfomycin har ett brett spektrum med aktivitet mot både gramnegativa och grampositiva bakterier. Enterobacteriaceae som producerar ESBL och/eller karbapenemas är ofta känsliga för fosfomycin. Effekten anses otillräcklig mot *Pseudomonas*, *Acinetobacter* och *Stenotrophomonas*.

## Farmakokinetik/farmakodynamik

Den orala biotillgängligheten är 35-60%. Föda minskar upptaget. Preparatet har ingen proteinbindning. Intravenöst givet fosfomycin verkar distribueras väl till viktiga vävnader. Användning finns beskriven bland annat vid infektioner i hud-och mjukdelar, nedre luftvägar, ben och CNS. Höga koncentrationer nås i urinvägarna med såväl peroral som intravenös beredning. Viktigaste PK/PD-parameter för fosfomycin är inte fullt klarlagd. Det verkar finnas en variation beroende på målorganism, där koncentrationsberoende avdödning råder för exempelvis *E. coli* och *P. mirabilis* men tidsberoende avdödning för *S. aureus*.

## Dosering

### *Vuxna*

Intravenöst: 12-24 g fördelat på 3-4 doser.

Peroralt fosfomycin är förbehållet infektioner i urinvägarna:

3g x 1 vid cystit hos kvinnor. 3g varannan dag i 5 dagar (totalt 3 doser) vid cystit hos män.

### *Barn*

Intravenöst:

Gestationsvecka 28 - fullgångna: 50 mg/kg x 2

< 4 veckor: 65 mg/kg x 3

1-12 månader: 65-100 mg/kg x 3

1-12 år: 65-120 mg/kg x 3

Peroralt:

<1 år: 1g x 1

1-12 år: 2g x 1

>12 år: 3g x 1

## Biverkningar

Fosfomycin anses i allmänhet vara ett säkert preparat. Vid intag peroralt rapporteras gastrointestinala symptom av självbegränsande karaktär och vaginit i 1-10%. Vid intravenös administration finns hypokalemi beskrivet och man bör följa P-kalium under behandling.

## Beredning

Intravenös administrering:

4 g pulver för infusionslösning löses i 100ml vatten för injektionsvätskor eller glukos 5%, eller 10% och infunderas under 30 minuter.

## Hållbarhet

Hållbarhet på hylla vid förvaring mörkt i rumstemperatur anges till 4 år. Hållbarhet för färdigberedd lösning anges till 12 timmar i kylskåp (2 °C–8 °C)

## Gentamicin

### Beredningsformer

Gentamicin finns som injektionsvätska.

### Verkningsmekanism

Gentamicin är en aminoglykosid som verkar genom hämning av proteinsyntesen genom att binda till ribosomalt RNA. Effekten är baktericid.

### Spektrum

Gentamicin har hög aktivitet mot Enterobacteriaceae och icke-fermenterande bakterier som Pseudomonas och Acinetobacter.

### Farmakokinetik/farmakodynamik

Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är sannolikt  $fAUC/MIC$ .  $C_{max}/MIC$  kan fungera som surrogatmarkör. Målvärde är  $C_{max}/MIC > 8-10$ .

### Dosering

Gentamicin doseras normalt en gång dagligen. Försiktighet vid nedsatt njurfunktion (<20-30ml/min) eller samtidig behandling med andra nefrotoxiska medel.

#### *Vuxna*

Vid övervikt (BMI > 28) bör dosering ske efter korrigerad kroppsvikt:

0,4 x (faktisk kroppsvikt-ideal kroppsvikt) + ideal kroppsvikt.

Gentamicin ges i endosregim och följs hos vuxna med koncentrationsbestämning efter 8 timmar. Målkoncentration efter 8 timmar: 1,5-4 mg/L. I situationer där det är av vikt att se om adekvata läkemedelskoncentrationer nås t ex vid svår sepsis eller vid höga MIC kan bestämning av  $C_{max}$  vara av värde.  $C_{max}$  tas 30 minuter efter avslutad dos. Mål:  $C_{max}/MIC$  8-10. I dessa fall bör dalvärdesbestämning göras. Mål dalvärde:  $\leq 1-2$ mg/L.

#### Laddningsdos

4,5-7 mg/kg x 1 (den högre dosen vid sepsis/septisk chock)

#### Underhållsdos

Justeras utifrån koncentrationsbestämning. Doseringsintervallet kan behöva ökas till 36-48 timmar.

#### *Barn*

Gestationsålder  $\leq 29$  v

0-7 d postnatal: 5 mg/kg/48 timmar

8-28 d postnatal: 5 mg/kg/36 timmar

>28 d postnatal: 5 mg/kg/24 timmar

Gestationsålder 30-33 v

0-7 d postnatal: 5 mg/kg/36 timmar

>7 d postnatal: 5 mg/kg/24 timmar

Gestationsålder  $\geq 38$ v

0-7 d postnatal: 5 mg/kg/24 timmar

> 7 d -1 mån postnatal: 5 mg/kg/24 timmar

> 1 mån: 7,5 mg/kg/24 timmar (i undantagsfall kan dosen ökas till 10 mg/kg/24 timmar). Max 500 mg/dygn

Dalvärde ska vara  $\leq 1-2$ mg/L innan nästa dos ges.

### **Biverkningar**

Nefro- och ototoxicitet. Vid långa behandlingstider bör kontroll med audiometri utföras.

## **Imipenem/cilastatin**

### **Verkningsmekanism**

Imipenem är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

### **Spektrum**

Imipenem har ett brett spektrum med god aktivitet på flertalet gramnegativa bakterier, inklusive Pseudomonas, Acinetobacter, grampositiva bakterier, och anaerober. ESBL-bildande Enterobacteriaceae utan andra resistensmekanismer är ofta känsliga för imipenem.

### **Farmakokinetik/farmakodynamik**

Imipenem ges tillsammans med cilastatin. Cilastatin hämmar nedbrytningen av imipenem av renalt dehydropeptidas. Imipenem har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är  $fT > MIC$  där mål är  $>40\%$ . Hos många karbapenemasproducerande isolat ligger MIC i praktiken nära eller på brytpunkten. Det innebär att målvärdet  $MIC > 40\%$  ofta kan nås. Vid höga doser är risken för neurotoxiska biverkningar större än för andra karbapenemer. I praktiken begränsar det möjlighet till behandling av karbapenemasbildande MDR-gramnegativer med höga MIC.

### **Dosering**

*Vuxna*

Normaldos 0,5-1g x 3-4

*Barn*

< 7 d: 25 mg/kg x 2

7 d- 3 mån: 20 mg/kg x 3

> 3 mån: 15-25 mg/kg x 4 (max 1000 mg x 4)

Vid nedsatt njurfunktion ansamlas enzymhämmaren cilastatin, överväg annat antibiotikum.

### **Biverkningar**

Se FASS

## **Beredning**

Se FASS

## **Hållbarhet**

Se FASS

## **Kolistin**

### **Beredningsformer**

Kolistin finns som pulver till infusionsvätska och pulver till lösning för nebulisator. Inhalationsbehandling har i Sverige främst använts vid behandling av Pseudomonas-infektioner vid cystisk fibros. Inhalationsbehandling vid ventilatorassocierad pneumoni orsakad av multiresistenta gramnegativa bakterier förekommer internationellt där andra terapialternativ saknas.

### **Verkningsmekanism**

Kolistin är en positivt laddad peptid som när den binder till negativt laddade lipopolysackarider i bakteriens cellmembran vilket leder till destabilisering och ändrade osmotiska förhållande med celldöd som följd.

### **Spektrum**

Kolistin har god aktivitet mot Enterobacteriaceae (med undantag av Proteus, Morganella, Providencia och Serratia) och är också verksamt mot Pseudomonas och Acinetobacter. Hög användning av kolistin i flera länder har lett till ökad förekomst av resistens hos MDR-gramnegativer.

### **Farmakokinetik/farmakodynamik**

Kolistin administreras som en inaktiv prodrug, kolistimetat, som konverteras in vivo till den aktiva formen kolistin. Konverteringen till kolistin sker långsamt och ofullständigt. För att nå terapeutiska koncentrationer under det första behandlingsdygnet måste därför laddningsdoser ges. En stor andel kolistimetat elimineras renalt utan att hinna hydrolyseras till kolistin. Det gör dosanpassning nödvändig vid nedsatt njurfunktion, då en större andel av en given dos kommer att hinna konverteras till aktiv drog. Kolistin når höga koncentrationer i urinvägarna men elimineras icke-renalt efter att ha genomgått tubulär reabsorption. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt hos kolistin är  $fAUC/MIC$ .

### **Dosering**

#### *Vuxna*

Laddningsdos 9 milj IU

Underhållsdos: 9 milj IU per dygn fördelat på 2-3 doser, påbörjas 8-12 timmar efter laddningsdos.

#### *Barn*

≤40 kg: 150000-225000 IU/kg per dygn fördelat på 3 doser

>40 kg: dosering som för vuxna

Data avseende laddningsdos för barn saknas. 150000 IU/kg kan övervägas som laddningsdos.

## **Biverkningar**

Kolistins vanligaste biverkan är nefrotoxicitet. Effekten är dosberoende. Skadan är vanligen mild och reversibel vid dossänkning eller utsättning. Ökad risk finns vid tidigare nedsatt njurfunktion och vid kombinationsbehandling med andra nefrotoxiska läkemedel.

Neurotoxiska biverkningar såsom ansiktsparestesier, muskelsvaghet, yrsel och sluddrigt tal finns beskrivna men rapporteras mer sällan i senare studier. Vidare information se FASS.

## **Meropenem**

### **Verkningsmekanism**

Meropenem är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

### **Spektrum**

Meropenem har ett brett spektrum med god aktivitet på flertalet gramnegativa bakterier, inklusive *Pseudomonas* och *Acinetobacter*, grampositiva bakterier, och anaerober. Bakterier som bildar ESBL är känsliga för meropenem. Även när gramnegativa bakterier producerar karbapenemaser kan meropenem ha en viktig plats i terapin.

### **Farmakokinetik/farmakodynamik**

Meropenem har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är  $fT > MIC$  där mål är  $>40\%$ . Hos många karbapenemasproducerande isolat ligger MIC i praktiken nära eller på brytpunkten. Med högre dos och/eller förlängd infusionstid kan målvärdet  $MIC > 40\%$  ofta nås.

### **Dosering**

*Vuxna*

Normaldos 1g x 3.

Vid behandling av bakterier med nedsatt känslighet för karbapenemer ( $MIC > 2\text{mg/L}$ ) ges 2g x 3 som förlängd infusion över 3 timmar.

*Barn*

0-7 dagar 40 mg/kg/dos x 2

7-28 dagar 40 mg/kg/dos x 3

1 m – 12 år 20-40 mg/kg/dos x 3, med maxdos 2 g x 3

Den högre dosen används vid meningit och vid behandling av bakterier med nedsatt känslighet för karbapenemer

### **Biverkningar**

Se FASS

## Nitrofurantoin

### Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för nitrofurantoin är inte säkert beskriven. Preparatet påverkar den bakteriella proteinsyntesen genom verkan på både ribosomala proteiner och rRNA. Det påverkar också flera bakteriella enzymer. De koncentrationer som krävs för antibakteriell effekt uppnås endast i urin. Effekten är baktericid.

### Spektrum

Nitrofurantoin har endast effekt vid nedre urinvägsinfektion. Det har in vitro aktivitet mot *E. coli*, *S. saprophyticus* och *E. faecalis*, men inte *Klebsiella*.

### Farmakokinetik/farmakodynamik

Vid GFR < 40 ml/min uppnås otillräckliga koncentrationer av nitrofurantoin i urin. Tillförlitliga PK/PD data för nitrofurantoin saknas. Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är inte känd.

### Dosering

Dosering av nitrofurantoin skiljer sig åt mellan olika länder. Optimal doseringsregim är inte klarlagd.

#### *Vuxna*

50 mg x 3

#### *Barn*

< 12 år: 3mg/kg/dygn uppdelat på 3 doseringstillfällen.

> 12 år: 50 mg x 3

### Biverkningar

Vid långtidsbehandling förekommer lungfibros.

## Piperacillin/tazobactam

### Verkningsmekanism

Piperacillin är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Tazobactam är en betalaktamashämmare av betalaktam-typ. Effekten av kombinationen är baktericid.

### Spektrum

Piperacillin/tazobactam har aktivitet på flertalet gramnegativa bakterier, inklusive *Pseudomonas*, samt på grampositiva bakterier och anaerober. Effekten på *Acinetobacter* är osäker. Bakterier som bildar ESBL är ofta känsliga för piperacillin/tazobactam. Bakterier som bildar karbapenemas är resistent.

### Farmakokinetik/farmakodynamik

Piperacillin/tazobactam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är  $fT > MIC$  där mål är >50%.

## **Dosering**

*Vuxna*

Normaldos 4g x 3.

Vid behandling av *Pseudomonas* och vid allvarliga infektioner är dosen 4g x 4.

*Barn*

Gestationsålder

<30v 100 mg/kg x 3

≥30v 80 mg/kg x 4

## **Biverkningar**

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som illamående och diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi. Korsallergi antas föreligga med andra penicilliner.

## **Pivmecillinam**

### **Verkningsmekanism**

Pivmecillinam är en inaktiv prodrug som hydrolyseras till mecillinam. Mecillinam är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

### **Spektrum**

Mecillinam har ett smalt gramnegativt spektrum med effekt på Enterobacteriaceae. Det saknar effekt på icke-fermenterande bakterier som *Pseudomonas* och *Acinetobacter* och anaeroba bakterier. Mecillinam har ofta aktivitet mot ESBL-bildande *E. coli* och *Klebsiella* enligt den brytpunkt som gäller för okomplicerad cystit (8 mg/L). En lägre andel Enterobacteriaceae har MIC <1 mg/L vilket teoretiskt skulle kunna möjliggöra behandling av systemiska infektioner. Mecillinam har även aktivitet mot vissa karbapenemresistenta Enterobacteriaceae som bildar NDM-1 och IMP. Bakterier som producerar karbapenemas av typen OXA-48 är huvudsakligen resistent.

### **Farmakokinetik/farmakodynamik**

Mecillinam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är  $fT > MIC$  där mål är >40%.

## **Dosering**

*Vuxna*

Vid behandling av ESBL-producerande bakterie rekommenderas doseringen 400 mg x 3

*Barn*

<40 kg 5-10 mg/kg/dos (max 200 mg) x 4

>40 kg 200-400 mg x 3

## **Biverkningar**

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som illamående och diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi. Korsallergi antas föreligga med andra penicilliner.

## Rifampicin

### Verkningsmekanism

Rifampicin hämmar DNA-transkription genom att binda till DNA-beroende RNA-polymeras. Effekten är baktericid.

### Spektrum

Rifampicin är mycket aktivt mot grampositiva bakterier, gramnegativer som *Neisseria* och *Haemophilus* samt *M. tuberculosis*. In vitro ses synergistisk effekt i kombination med kolistin och karbapenem vid behandling av karbapenemresistenta *Klebsiella*, *Acinetobacter* och *Pseudomonas*. Det är ej klarlagt om synergin in vitro korresponderar till klinisk effekt. Rifampicin ska alltid kombineras med annat antibiotikum på grund av dess låga resistenströskel.

### Farmakokinetik/farmakodynamik

Biotillgängligheten är hög, ca 90% vid oralt intag på fastande mage. Metabolisering sker i levern via cytokrom P450-systemet. Viktiga läkemedelsinteraktioner föreligger som kan kräva dosanpassning. Eliminering av metaboliter sker huvudsakligen via galla och urin. Den PK/PD-parameter som bäst predikerar effekt är inte helt klarlagt. C<sub>max</sub>/MIC ger en lång postantibiotisk effekt hos *M. tuberculosis*. Huruvida detta också gäller för snabbväxande bakterier är oklart. Eventuell aktivitet mot gramnegativa stavar vilar i detta sammanhang helt på rifampicins potentiella synergistiska egenskaper.

### Dosering

*Vuxna*

450-600 mg eller 10 mg/kg kroppsvikt x 1

*Barn*

0-28 d: 10 mg/kg x 1

>28 d: 10-20 mg/kg x 1 (max 600 mg per dygn)

### Biverkningar och interaktioner

Se FASS

## Temocillin

### Verkningsmekanism

Temocillin är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Effekten är baktericid.

### Spektrum

Temocillin har ett smalt gramnegativt spektrum med effekt huvudsakligen på *Enterobacteriaceae*. Det saknar effekt på icke-fermenterande bakterier som *Pseudomonas* och *Acinetobacter* och anaeroba bakterier. Temocillin är motståndskraftigt mot de flesta ESBL-enzymerna. Det har effekt på vissa karbapenemresistenta *Enterobacteriaceae*, framför allt de som bildar KPC där ca 50% av stammarna är känsliga för temocillin. Bakterier som

producerar karbapenemas av typerna metalloβ-laktamas (NDM, VIM, IMP) eller OXA-48 är resistent.

### Farmakokinetik/farmakodynamik

Temocillin har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är  $fT > MIC$  där mål är  $>40\%$ .

### Dosering

#### Vuxna

2g x 3 givet som 30 min infusion.

#### Barn

Finns inga fastställda doser.

### Biverkningar

Biverkningar är framför allt gastrointestinala som diarré och allergiska som urtikaria och i ovanliga fall anafylaxi. Korsallergi antas föreligga med andra penicilliner.

### Beredning

2g temocillin löses i 20 mL 0,9% NaCl eller sterilt vatten. Ges som intravenös injektion på 3-4 min. För beredning av infusionslösning, tillsätt lösningen till 100 mL 0,9% NaCl, ges som infusion på 30 min.

### Hållbarhet

Tre år för obruten ampull. Förvaras i kylskåp (2-8°C).

### Tillgänglighet

Temocillin är registrerat under namnet Negaban i bl a Belgien, Frankrike, Storbritannien och Tyskland. I Sverige är temocillin tillgängligt på licens med levereras inom 1-2 vardagar. I tabellen nedan listas handelsnamn och ursprungsland för ett urval av tillgängliga beredningar av temocillin. Genom kliniklicensförfarande kan temocillin lagerhållas på enskild klinik för snabbare tillgänglighet.

<b>PO/IV</b>	<b>Handelsnamn</b>	<b>Ursprungsland</b>
IV	NEGABAN INJ 1 G	Belgien
IV	NEGABAN INJ 1 G	Storbritannien

## Tigecyklin

### Verkningsmekanism

Tigecyklin är ett glycylycyklinantibiotikum, som hämmar proteinsyntesen i bakterier genom bindning till den ribosomala 30S-subenheten. Effekten är bakteriostatisk.

### Spektrum

Tigecyklin har ett brett spektrum med effekt på grampositiva, gramnegativa och anaeroba bakterier inklusive Enterobacteriaceae och Acinetobacter. Pseudomonas och Proteus är

naturligt resistent. Ca 85-95% av karbapenemresistenta Enterobacteriaceae och Acinetobacter är känsliga för tigecyklin.

### **Farmakokinetik/farmakodynamik**

Det finns begränsade data för vilken PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt för tigecyklin.  $fAUC/MIC$  antas vara viktigast

### **Dosering**

#### *Vuxna*

Normaldos är laddningsdos på 100 mg följt av 50mg x 2. Vid svåra infektioner eller behandling av pneumoni rekommenderas laddningsdos på 200 mg följt av 100 mg x 2.

#### *Barn*

8-12 år: 1.2 mg/kg x 2 (max 100 mg/dygn)

12-17 år: laddningsdos 1.5 mg/kg, därefter 1 mg/kg x 2 (max 100 mg/dygn), i undantagsfall kan dosen ökas till 200 mg/dygn

### **Biverkningar**

Biverkningar är framför allt gastrointestinala med illamående och kräkningar.  
Se FASS

## **Tobramycin**

### **Beredningsformer**

Tobramycin finns som injektionsvätska och lösning för nebulisator.

Inhalationsbehandling har i Sverige främst använts vid behandling av djupa luftvägsinfektioner med Pseudomonas vid cystisk fibros.

### **Verkningsmekanism**

Tobramycin är en aminoglykosid som verkar genom hämning av proteinsyntesen genom att binda till ribosomalt RNA. Effekten är baktericid.

### **Spektrum**

Tobramycin har hög aktivitet mot Enterobacteriaceae och icke-fermenterande bakterier som Pseudomonas och Acinetobacter.

### **Farmakokinetik/farmakodynamik**

Den PK/PD-parameter som bäst predikterar effekt är sannolikt  $fAUC/MIC$ .  $C_{max}/MIC$  kan fungera som surrogatmarkör. Målvärde är  $C_{max}/MIC > 8-10$ .

### **Dosering**

Tobramycin doseras normalt en gång dagligen. Försiktighet vid nedsatt njurfunktion (<20-30ml/min) eller samtidig behandling med andra nefrotoxiska medel.

#### *Vuxna*

Vid övervikt (BMI > 28) bör dosering ske efter korrigerad kroppsvikt:  
 $0,4 \times (\text{faktisk kroppsvikt} - \text{ideal kroppsvikt}) + \text{ideal kroppsvikt}$ .

Tobramycin ges i endosregim och följs hos vuxna med koncentrationsbestämning efter 8 timmar. Målkoncentration efter 8 timmar: 1,5-4 mg/L. I situationer där det är av vikt att se om adekvata läkemedelskoncentrationer nås t ex vid svår sepsis eller vid höga MIC kan bestämning av C<sub>max</sub> vara av värde. C<sub>max</sub> tas 30 minuter efter avslutad dos. Mål: C<sub>max</sub>/MIC 8-10. I dessa fall bör dalvärdesbestämning göras. Mål dalvärde: ≤ 1-2mg/L.

#### Laddningsdos

4,5-7 mg/kg x 1 (den högre dosen vid sepsis/septisk chock)

#### Underhållsdos

Justeras utifrån koncentrationsbestämning. Doseringsintervallet kan behöva ökas till 36-48 timmar.

#### *Barn*

Gestationsålder ≤ 29 v

0-7 d postnatal: 5 mg/kg/48 timmar

8-28 d postnatal: 5 mg/kg/36 timmar

>28 d postnatal: 5 mg/kg/24 timmar

Gestationsålder 30-33 v

0-7 d postnatal: 5 mg/kg/36 timmar

>7 d postnatal: 5 mg/kg/24 timmar

Gestationsålder ≥ 38v

0-7 d postnatal: 5 mg/kg/24 timmar

> 7 d -1 mån postnatal: 5 mg/kg/24 timmar

> 1 mån: 7,5 mg/kg/24 timmar (i undantagsfall kan dosen ökas till 10 mg/kg/24 timmar). Max 500 mg/dygn

Dalvärde ska vara ≤ 1-2mg/L innan nästa dos ges.

#### **Biverkningar**

Nefro- och ototoxicitet. Vid långa behandlingstider bör kontroll med audiometri utföras.