

2.10 Cefixim

DEKLARATION

Cefixim är ett antibiotikum av cefalosporintyp för oralt bruk

RAF:s BEDÖMNING

Cefixim har god aktivitet mot icke ESBL-producerande *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. och *Proteus* spp., samt mot *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* och *Neisseria gonorrhoeae*. Preparatet har otillräcklig aktivitet mot enterokocker, stafylokocker och anaeroba bakterier. Cefixims biotillgänglighet är relativt låg vilket i kombination med den höga proteinbindningen innebär att den fria systemiska antibiotikakoncentrationen kan bli otillräcklig vid tex bakteriemi. Det finns dock ett visst vetenskapligt stöd från kliniska studier och klinisk erfarenhet internationellt att använda cefixim som empirisk behandling av akut pyelonefrit, särskilt hos barn vilket stöds av en Cochraneanalys från 2014. Eftersom det saknas större randomiserade studier mot etablerade behandlingsalternativ rekommenderar RAF i nuläget inte cefixim som oral empirisk behandling av febril urinvägsinfektion hos vuxna. RAF bedömer att cefixim är ett alternativ vid peroral uppföljning hos vuxna, efter inledande intravenös behandling, av febril urinvägsinfektion orsakad av *Escherichia coli*, *Klebsiella* och *Proteus* då annat lämpligt peroralt alternativ saknas.

FARMAKODYNAMIK

Mikrobiologisk aktivitet

(avser vildtypsbakterier dvs. bakterier utan förvärvade resistensmekanismer): *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. och *Proteus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* och *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* och *Streptococcus agalactiae*.

BRYTPUNKTER

- **Icke-artrelaterade brytpunkter:** Data saknas.
- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. och *Proteus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*
- MIC- och zonbrytpunkter redovisas i EUCASTs brytpunktstabell: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.

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 stafylokokker, vars produkt är ett alternativt PBP2, medför resistens mot alla betalaktamantibiotika med undantag för ceftarolin och ceftobiprol.
- **Resistens förekommer (1 – 10 %):** *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. och *Proteus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*
- **Internationella trender:** På sjukhus och i samhället i länder utanför Norden är det vanligt (>10%) med ESBL-producerande dvs. cefalosporinresistenta *Escherichia coli* och *Klebsiella* spp.

FARMAKOKINETIK

- **Biotillgänglighet:** 20-50%
- **Serumkoncentration:** C_{max} hos fastande patienter nås 3-4 timmar efter tablettintag; 200 mg: 1,5-3,3 mg/L, 400 mg: 2,5-4,9 mg/L.
- **Distributionsvolym:** 0,24L/kg
- **Serumproteinbindning:** 70%
- **Halveringstid:** 2-4 timmar
- **Nedsatt njurfunktion:** Dosreduktion rekommenderas vid kreatininclearance <20 mL/min.
- **Metabolism och elimination:** Ingen känd metabolism. Elimination sker delvis via glomerulär filtration och tubulär sekretion via njurarna. Ca 10-20% av intagen dos (50-55% av det cefixim som absorberas), utsöndras som oförändrad substans i urinen inom 24 efter oral administrering av 200 eller 400 mg av cefixim. Gallutsöndring av cefixim är ca 10%.
- **Aktiva metaboliter:** Inga kända.

ANALYS FARMKOKINETIK/FARMAKODYNAMIK

Cefixims biotillgänglighet är relativt låg vilket i kombination med den höga proteinbindningen innebär att den fria systemiska antibiotikakoncentrationen kan bli otillräcklig. Pga detta rekommenderas extra noggrann monitorering av initial behandlingseffekt och relaps vid all användning av cefixim.

DOSERING

Vuxna: 200 mg var 12:e timme eller 400 mg var 24:e timme.

Barn: 4 mg/kg var 12:e timme eller 8 mg/kg var 24:e timme. Barn som väger från 50 kg eller är över 10 år gamla rekommenderas vuxendos.