

APPENDIX II, PREPARAT

Innehåll

Amikacin	2
Amoxicillin-klavulansyra.....	3
Ampicillin-sulbaktam.....	3
Aztreonam	4
Cefiderokol.....	5
Ceftazidim-avibaktam.....	6
Ceftolozan-tazobaktam	7
Ertapenem.....	7
Fosfomicin.....	8
Gentamicin	9
Imipenem/cilastatin.....	10
Imipenem/cilastatin-relebaktam.....	11
Kolistin.....	11
Meropenem.....	12
Meropenem-vaborbaktam	13
Nitrofurantoin.....	14
Piperacillin-tazobaktam.....	14
Pivmecillinam	15
Rifampicin	16
Temocillin.....	16
Tigecyklin	17
Tobramycin.....	18

Amikacin

Verkningsmekanism

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

Spektrum

Amikacin har aktivitet mot Enterobacterales, 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.

Spektrum

Amoxicillin-klavulansyra har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacterales och grampositiva bakterier som stafylokocker, streptokocker, pneumokocker och Enterococcus faecalis. Amoxicillin-klavulansyra har effekt på vissa ESBL-bildande Enterobacterales. 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

500/125mg x 3

Barn

20-30 mg/kg av amoxicillin x 3, max 500/125 mg x 3. Vid doser i det högre intervallet 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-sulbaktam

Verkningsmekanism

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

Spektrum

Ampicillin-sulbaktam har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacterales och Haemophilus. Det har effekt på vissa ESBL-bildande Enterobacterales men ej på stammar som bildar karbapenemas. Det har effekt på grampositiva bakterier som stafylokocker, streptokocker, pneumokocker och Enterococcus faecalis. Sulbaktam har en egen effekt på

Behandling av infektioner orsakade av MDR gramnegativa bakterier

Acinetobacter inklusive stammar som är resistenta mot andra betalaktamantibiotika. Observera att inga laboratorier i Sverige för närvarande kan göra MIC-bestämning för sulbaktam ensamt.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Ampicillin-sulbaktam 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 sulbaktam). Vid behandling av multiresistenta Acinetobacter har dygnsdoser upp till 27g (18 g ampicillin, 9 g sulbaktam) använts, fördelat på 4-6 doseringstillfällen.

Nedsatt njurfunktion: dosintervall kan behöva förlängas

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-sulbaktam 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-sulbaktam är registrerat under namnet Unasyn i bl a Italien och under namnet Unacim i bl a Frankrike. I Sverige är ampicillin-sulbaktam tillgängligt på licens med leverans inom några vardagar.

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.

Spektrum

Aztreonam har aktivitet mot Enterobacterales och mot Pseudomonas. Preparatet saknar effekt på grampositiva och anaeroba bakterier. Bakterier som bildar ESBL är vanligen resistenta 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. Aztreonam i kombination med avibaktam har in-vitro-effekt mot de flesta metallobetalaktamas-bildande Enterobacterales. Observera att avibaktam endast är tillgängligt i kombination med ceftazidim.

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 4 givet som intravenös injektion eller intravenös infusion under 20-60 min.

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

Cefiderokol

Verkningsmekanism

Cefiderokol är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Cefiderokol binder järn via en katekolgrupp och tas aktivt upp via bakteriens järntransportproteiner. På grund av detta påverkas cefiderokol mindre av ospecifika resistensmekanismer som porinförlust och uppreglering av effluxpumpar.

Spektrum

Cefiderokol har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacterales och Pseudomonas inklusive stammar som bildar ESBL och karbapenemaser av typerna KPC, OXA-48 och metallobetalaktamaser (NDM, IMP, VIM). Det har effekt mot Acinetobacter men brytpunkter saknas.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Cefiderokol har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikterar effekt är $fT > MIC$ där mål är >70%.

Dosering

Vuxna

Normaldos är 2g x 3 givet som infusion över 3 timmar. För patienter med ökat clearance (>120 mL/min) kan dosen behöva ökas.

Nedsatt njurfunktion: för patienter med clearance <60 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

1g cefiderokol löses i 10 mL 0,9% NaCl. Denna stamlösning löses i 100 mL 0,9% NaCl. Ges som infusion på 3 timmar.

Hållbarhet

Tre år för obruten ampull. Förvaras i rumstemperatur.

Ceftazidim-avibaktam

Verkningsmekanism

Ceftazidim är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Avibaktam är en betalaktamashämmare av ej-betalaktam-typ.

Spektrum

Ceftazidim-avibaktam har effekt på gramnegativa bakterier som Enterobacterales och Pseudomonas inklusive stammar som bildar ESBL och karbapenemaser av typerna KPC och OXA-48. Det har inte effekt på stammar som bildar metalloβ-laktamas (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-avibaktam har en tidsberoende avdödning. Den PK/PD-parameter som predikerar effekt är $fT > MIC$ där mål är >50%.

Dosering

Vuxna

Normaldos är 2,5g x 3 (2g ceftazidim, 0,5g avibaktam) givet som infusion över 2 timmar.

Nedsatt njurfunktion: för patienter med clearance <40 mL/min kan dosen behöva minskas och dosintervallet ökas.

Barn

Behandling av infektioner orsakade av MDR gramnegativa bakterier

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.

Ceftolozan-tazobaktam

Verkningsmekanism

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

Spektrum

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

Farmakokinetik/farmakodynamik

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

Dosering

Vuxna

Vid fokus i buk eller urinvägar är dosen 1,5g x 3 (1g ceftolozan, 0,5g tazobaktam) givet som infusion över 1 timmar. Vid lungfokus är dosen 3g x 3 (2g ceftolozan, 1g tazobaktam).

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

Spektrum

Ertapenem har ett brett spektrum inklusive grampositiva och gramnegativa bakterier. Det har otillräcklig effekt på infektioner orsakade av *Pseudomonas* och *Acinetobacter*.

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 predikerar 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.

Spektrum

Fosfomycin har ett brett spektrum med aktivitet mot både gramnegativa och grampositiva bakterier. Enterobacterales som producerar ESBL och/eller karbapenemas är ofta känsliga för fosfomycin. Effekten är osäker mot *Pseudomonas*, *Acinetobacter* och *Stenotrophomonas* och brytpunkter saknas för dessa bakterier.

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.

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.

Gentamicin

Beredningsformer

Gentamicin finns som injektionsvätska.

Verkningsmekanism

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

Spektrum

Gentamicin har aktivitet mot Enterobacterales 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 ≤ 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 ≥ 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. Cilastatin hämmar den renala metabolismen av imipenem och har inte någon antibakteriell aktivitet.

Spektrum

Imipenem har god aktivitet på flertalet gramnegativa bakterier, inklusive Pseudomonas, Acinetobacter, grampositiva bakterier, och anaerober. ESBL-bildande Enterobacterales utan andra resistensmekanismer är oftast 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 $>40\%$.

Dosering

Vuxna

Normaldos 0,5-1g x 4

Behandling av infektioner orsakade av MDR gramnegativa bakterier

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 enzyminhämmaren cilastatin, överväg annat antibiotikum.

Imipenem/cilastatin-relebaktam

Verkningsmekanism

Imipenem är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Relebaktam är en betalaktamashämmare av icke betalaktamtyp. Cilastatin hämmar den renala metabolismen av imipenem och har inte någon egen antibakteriell aktivitet

Spektrum

Imipenem/relebaktam har god aktivitet Pseudomonas, Acinetobacter och Enterobacterales inklusive stammar som bildar ESBL och kARBapenemaser av typen KPC men inte mot stammar som bildar OXA-48 eller metalloBetalaktamaser (NDM, IMP, VIM). Pseudomonasstammar som är resistent mot imipenem är ofta känsliga för imipenem/relebaktam.

Farmakokinetik/farmakodynamik

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

Vuxna

Normaldos 0,5g/0,25g x 4

Nedsatt njurfunktion: för patienter med clearance <60 mL/min kan dosen behöva minskas.

Barn

Säkerhet och effektivitet inte fastställt för barn.

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 leder till destabilisering och ändrade osmotiska förhållande med celledöd som följd.

Spektrum

Kolistin har god aktivitet mot Enterobacterales (med undantag av Proteus, Morganella, Providencia och Serratia) och mot Pseudomonas och Acinetobacter.

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

Den vanligaste biverkan är nefrotoxicitet som är dosberoende. Denna är vanligen reversibel vid dossänkning eller utsättning. Ökad risk finns vid tidigare nedsatt njurfunktion och vid kombinationsbehandling med andra nefrotoxiska läkemedel. Neurotoxiska biverkningar såsom parestesier, muskelsvaghet, yrsel och sluddrigt tal finns beskrivna men rapporteras mer sällan i senare studier.

Meropenem

Verkningsmekanism

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

Spektrum

Meropenem har god aktivitet på flertalet gramnegativa bakterier, inklusive *Pseudomonas* och *Acinetobacter*, grampositiva bakterier, och anaerobier. Bakterier som bildar ESBL är vanligen känsliga för meropenem.

Farmakokinetik/farmakodynamik

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

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

Meropenem-vaborbaktam

Verkningsmekanism

Meropenem är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att inhibera syntesen av peptidoglykan i den bakteriella cellväggen. Vaborbaktam är en betalaktamashämmare av icke betalaktamtyp.

Spektrum

Meropenem-vaborbaktam har god aktivitet mot *Pseudomonas*, *Acinetobacter* och Enterobacterales inklusive stammar som bildar ESBL och karbapenemaser av typen KPC men inte mot stammar som bildar OXA-48 eller metallobetalaktamaser (NDM, IMP, VIM).

Farmakokinetik/farmakodynamik

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

Dosering

Vuxna

Normaldos 2g/2g x 3 givet som infusion över 3 timmar.

Nedsatt njurfunktion: för patienter med clearance $<40\text{ mL/min}$ kan dosen behöva minskas.

Barn

Säkerhet och effektivitet inte fastställt för barn.

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-tazobaktam

Verkningsmekanism

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

Spektrum

Piperacillin-tazobaktam 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-tazobaktam men sämre effekt har setts i studier. Bakterier som bildar karbapenemas är resistent.

Farmakokinetik/farmakodynamik

Piperacillin-tazobaktam 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, ESBL-bildande bakterier 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.

Spektrum

Mecillinam har ett smalt gramnegativt spektrum med effekt på Enterobacterales. 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 Enterobacterales har MIC <1 mg/L vilket teoretiskt skulle kunna möjliggöra behandling av systemiska infektioner. Mecillinam har även aktivitet mot vissa karbapenemresistenta Enterobacterales som bildar NDM-1 och IMP. Bakterier som producerar karbapenemas av typen OXA-48 är huvudsakligen resistenta.

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 bakterier 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.

Spektrum

Rifampicin har hög aktivitet 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 predikterar effekt är inte helt klarlagt. Högt C_{max}/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)

Temocillin

Verkningsmekanism

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

Spektrum

Temocillin har ett smalt gramnegativt spektrum med effekt huvudsakligen på Enterobacterales. Det saknar effekt på icke-fermenterande bakterier som *Pseudomonas* och *Acinetobacter* och anaeroba bakterier. Temocillin är motståndskraftigt mot de flesta ESBL-enzymmer. Det har effekt på vissa karbapenemresistenta Enterobacterales, framför allt de som

Behandling av infektioner orsakade av MDR gramnegativa bakterier

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.

Tigecyklin

Verkningsmekanism

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

Spektrum

Tigecyklin har ett brett spektrum med effekt på grampositiva, gramnegativa och anaeroba bakterier inklusive Enterobacterales och Acinetobacter. Pseudomonas och Proteus är naturligt resistent. Ca 85-95% av karbapenemresistenta Enterobacterales 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.

Spektrum

Tobramycin har aktivitet mot Enterobacterales 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_{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: $\leq 1-2\text{mg/L}$.

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 ≤ 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 ≥ 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.