

Ofloxacin

DEKLARATION

Ofloxacin (J01MA01) är en fluorokinolon som finns för oralt och parenteralt bruk.

RAFs BEDÖMNING

Ofloxacin har aktivitet mot gramnegativa stavar, gonokocker och Chlamydia trachomatis. Levofloxacin som är den S-optiska isomeren av ofloxacin har på grund av dess bättre aktivitet ersatt ofloxacin.

FARMAKODYNAMIK

Ofloxacin 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.

Aktivitet ofloxacin

- **God aktivitet:** Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella pneumophila, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis.
- **Lägre aktivitet (nativ population i I-grupp):** stafylokokker, pneumokocker, enterokocker, Pseudomonas aeruginosa
- **Otillräcklig aktivitet:** streptokocker, Stenotrophomonas maltophilia, anaeroba bakterier.

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

BRYTPUNKTER

- **Icke-artrelaterade brytpunkter:** S ≤ 0,5 mg/L, R > 1 mg/L
- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae.

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

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, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis.
- **Resistens förekommer (1 – 10 %):** Staphylococcus aureus
- **Resistens är vanlig (>10 %):** Enterobacteriaceae, Neisseria gonorrhoeae.
- **Internationella trender:** Hög förekomst av resistens hos gramnegativa bakterier.

FARMAKOKINETIK

- **Biotillgänglighet:** ca 90 %. Vid samtidigt födointag minskar biotillgängligheten med ca 25 % och absorptionstiden ökar något.
- **Serumkoncentration:** Vid oral tillförsel av 100 respektive 200 mg ses maximal serumkoncentration på ca 1 respektive 2 mg/L efter 2 tim. Efter intravenös infusion uppnås initialt en något högre serumkoncentration men den farmakokinetiska profilen för infusionsvätskan skiljer sig för övrigt inte från oral dosering.
- **Skenbar distributionsvolym:** 1,6 L/kg
- **Serumproteinbindning:** 25 %
- **Halveringstid:** 5-7 tim vid normal njurfunktion, längre hos patienter med nedsatt njurfunktion.
- **Metabolism och elimination:** ca 90 % av en oral dos (varav 97 % utgörs av oförändrat ofloxacin) utsöndras i urinen genom glomerulär filtration och tubulär sekretion.
- **Aktiva metaboliter:** -
- **Viktig interaktion:** Absorptionen kan minska vid samtidigt intag av kelatbildande joner (antacida, kalcium, sukralfat, zink, preparat innehållande järnsalter) och även didanosin. Kombination med prokainamid kan kräva dosanpassning. Ofloxacin interagerar ej med teofyllin.