

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. Det är ett alternativt förstahandspreparat vid övre urinvägsinfektion och prostatit. Pga den höga kinolonresistensen hos gramnegativa bakterier är preparatet däremot inte längre ett förstahandspreparat vid svår bakteriell taminfektion. Ciprofloxacin bör kombineras med aminoglykosid vid empirisk behandling av livshotande urogenitala infektioner och man bör överväga annat preparat vid svår septisk enterit innan resistensbestämning föreligger. Ciprofloxacin är ett alternativ vid behandling av svåra luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier, men bör för övrigt inte användas vid luftvägsinfektioner. Nedre okomplicerad urinvägsinfektion hos kvinnor skall inte behandlas med kinoloner. Pga ökande resistens bör kinoloner användas restriktivt.

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.

Aktivitet ciprofloxacin

- **God aktivitet:** Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *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 känsliga för ciprofloxacin.
- **Lägre aktivitet (nativ population i I-grupp):** *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*.
- **Otillräcklig aktivitet:** enterokocker, streptokocker, anaeroba bakterier, *Stenotrophomonas maltophilia*.

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

BRYTPUNKTER

- **Icke-artrelaterade brytpunkter:** $S \leq 0.5$ och $R > 1$ mg/L
- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., stafylokocker, pnemokocker, Haemophilus influenzae, Moraxella catharralis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i separat tabell

(<http://www.srga.org/MICTAB/Brytpunktstabeller%20RAF-M%20v1.1.xls>).

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 mycket 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')Ib-cr), eller effluxproteiner (Qep). Vanligen ger plasmidmedierad kinolonresistens låggradig resistensnivå.
 - **Korsresistens:** Resistensmekanismerna är i huvudsak gemensamma för alla kinoloner. Resistens mot en fluorokinolon leder som regel till resistens mot övriga fluorokinoloner.
 - **Resistens ännu ej beskriven:** -
 - **Resistens sällsynt (<1 %):** Pneumokocker, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae.
 - **Resistens förekommer (1 - 10 %):** Staphylococcus aureus
 - **Resistens är vanlig (>10 %):** Enterobacteriaceae, Campylobacter, koagulasnegativa stafylokocker, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia.
 - **Internationella trender:** Hög förekomst av resistens hos gramnegativa bakterier.
-

FARMAKOKINETIK

- **Biotillgänglighet (% av given dos):** 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 timmar. Efter intravenös infusion av 400 mg uppnås 3,2 mg/L.
- **Skenbar distributionsvolym:** 2-3 L/kg.
- **Serumproteinbindning:** 20-40%
- **Halveringstid:** 4-7 timmar 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 adminstrering utsöndras 2,6% av metaboliterna i feces och vid oral adminstrering är motsvarande utsöndring i feces 7,5%
- **Viktig interaktion:** Teofyllin, tizanidin, metotrexat skall inte ges samtidigt med ciprofloxacin pga ökning av dessa preparats serumkoncentrationer. Ciprofloxacin kan förstärka warfarins antikoaguleringsseffekt. Samtidig administrering av fenytoin kan resultera i ökade eller minskade serumnivåer av fenytoin. Absorptionen kan minska vid samtidigt intag av kelatbildande joner (antacida, kalcium, sukralfat, zink, preparat innehållande järnsalter). Ciprofloxacin skall därför tas oralt antingen 1–2 timmar före eller 4 timmar efter dessa preparat.

RAF & RAF-M

Uppdaterat 2010-09-02