

Levofloxacin

DEKLARATION

Levofloxacin (J01MA12) är en fluorokinolon som är den S-optiska isomeren av ofloxacin. Medlet finns för oralt och intravenöst bruk.

RAFS BEDÖMNING

Levofloxacin har aktivitet mot flertalet gramnegativa bakterier och atypiska luftvägspatogener. Aktiviteten mot grampositiva bakterier är ofta otillräcklig men något bättre än aktiviteten av ciprofloxacin. Levofloxacin bör normalt inte användas för behandling av luftvägsinfektioner annat än vid legionellapneumoni. Nedre okomplicerad urinvägsinfektion hos kvinnor skall inte behandlas med kinoloner. På grund av tilltagande resistens bör kinoloner användas restriktivt.

FARMAKODYNAMIK

Levofloxacin har baktericid effekt genom hämning av både topoisomeras II (DNA-gyras) och topoisomeras IV, vilka krävs för bakteriell DNA-replikering, transkription, reparation och rekombination. Effekten beror huvudsakligen på sambandet mellan högsta koncentrationen i serum (C_{max}) och den minsta hämmande effekten (MIC) av levofloxacin för en bakteriell patogen samt relationen mellan ytan under kurvan (AUC) och MIC.

Aktivitet levofloxacin

- **God aktivitet:** Enterobacteriaceae, pneumokocker, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pseudomonas aeruginosa, stafylokocker, streptokocker A, B, C, G, Acinetobacter, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.
- **Lägre aktivitet:** -
- **Otillräcklig aktivitet:** anaeroba bakterier, enterokocker

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

BRYTPUNKTER

- **Icke-artrelaterade brytpunkter:** $S \leq 1$ och $R > 2$ mg/L
- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Acinetobacter, stafylokocker, streptokocker A, B, C och G, pneumokocker. Haemophilus influenzae, Moraxella catharralis.

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 %):** Neisseria meningitidis, Shigella (?), Haemophilus influenzae.
 - **Resistens förekommer (1 - 10 %):** Pneumokocker, Staphylococcus aureus
 - **Resistens är vanlig (>10 %):** Enterobacteriaceae inkl Campylobacter och Salmonella, koagulasnegativa stafylokocker, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia.
 - **Internationella trender:** Hög förekomst av resistens hos gramnegativa bakterier.
-

FARMAKOKINETIK

- **Biotillgänglighet:** 100%.
- **Serumkoncentration:** ca 5 mg/L 1-1,5 timme efter en oral dos på 500 mg, ca 2,5 mg/L efter en oral dos på 250 mg.
- **Skenbar distributionsvolym:** ca 1,1 L/kg.
- **Serumproteinbindning:** 30-40%.

- **Halveringstid:** 6-7 timmar. Förlängs med sviktande njurfunktion.
 - **Metabolism och elimination:** >80% utsöndras oförändrat via njurarna på 24 timmar. Mycket lite (3%) utsöndras som desmetyl- och N-oxidmetabolit. Ca 14% utsöndras i feces.
 - **Aktiva metaboliter:** -
 - **Viktig interaktion:** Levofloxacin kan förstärka warfarins antikoaguleringsseffekt. Halveringstiden för ciklosporin förlängs vid samtidig behandling med levofloxacin. Levofloxacin kan förlänga QT-intervallet och bör användas med försiktighet hos patienter som använder andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (t ex klass IA och III antiarytmika, tricykliskt antidepressiva, makrolider). Absorptionen av levofloxacin kan minska vid samtidigt intag av kelatbildande joner (antacida, kalcium, sukralfat, zink, preparat innehållande järnsalter).
-

RAF & RAF-M

Uppdaterat 2010-09-02