

Norfloxacin

DEKLARATION

Norfloxacin (J01MA06) är en fluoriderad 4-kinolon (4-oxokinolin-karboxylsyra derivat) för oralt bruk.

RAFS BEDÖMNING

Norfloxacin har aktivitet mot aeroba gramnegativa bakterier. Ciprofloxacin har emellertid högre aktivitet än norfloxacin mot gramnegativa bakterier och rekommenderas ersätta norfloxacin. Pga ökande resistens bör alla kinoloner användas restriktivt.

FARMAKODYNAMIK

Norfloxacin verkar genom att hämma bakteriers DNA-gyras och har baktericid effekt. Den antibakteriella effekten är bäst korrelerad till AUC/MIC eller toppkoncentration(C_{max})/MIC.

Aktivitet norfloxacin

- **God aktivitet:** Enterobacteriaceae
- **Lägre aktivitet (nativ population i I-grupp):-**
- **Otillräcklig aktivitet:** grampositiva bakterier, Pseudomonas aeruginosa och andra Pseudomonasarter

MIC-distributioner för norfloxacin 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 (finns endast i EUCASTs tabell).

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i separat tabell

(http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.1.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 är vanlig (>10 %):** Enterobacteriaceae,
 - **Internationella trender:** Hög förekomst av resistens hos gramnegativa bakterier.
-

FARMAKOKINETIK

- **Biotillgänglighet** (% av given dos): ca 40 %
 - **Serumkoncentration:** Vid oral tillförsel av; 200 mg = 0,8 mg/L och 400 mg = 1,5 mg/L efter 1-2 timmar.
 - **Skenbar distributionsvolym:** 2.5 - 3.1 L/kg.
 - **Serumproteinbindning:** 15 %
 - **Halveringstid:** 3-5 timmar vid normal njurfunktion. Vid måttlig till grav njurinsufficiens fördubblas halveringstiden. Hemodialys påverkar inte halveringstiden.
 - **Metabolism och elimination:** Cirka 25-35% av en oral dos (80% i oförändrad aktiv form) utsöndras i urinen genom glomerulär filtration och tubulär sekretion och 30% utsöndras i aktiv form i feces.
 - **Aktiva metaboliter:** Cirka 15 % av tillförd dos utsöndras via urinen i form av metaboliter. Metaboliterna är avsevärt mindre aktiva än norfloxacin eller inaktiva.
 - **Viktig interaktion:** Absorptionen kan minska vid samtidigt intag av kelatbildande joner (antacida, kalcium, sukralfat, zink, preparat innehållande järnsalter) och didanosin. Norfloxacin hämmar CYP1A2 vilket kan leda till interaktioner med andra läkemedel som metaboliseras av detta enzym. Kombination med teofyllin, warfarin, ciklosporin och preventivmedel kan kräva dosanpassning.
-

RAF & RAF-M

Uppdaterat 2010-09-02