

Nierfunctie: ofloxacin

417

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Fillastre JP ea. Ofloxacin pharmacokinetics in renal failure. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:156-60 .	3	$t_{1/2}$ verlengd van 7.86 ± 1.81 uur bij 12 personen met een normale nierfunctie naar 15.0 ± 4.4 uur bij Clcr 45.0 ± 4.8 ml/min/ $1.73m^2$ (n=4), 25.3 ± 8.5 uur bij Clcr 20-39 (26.2 ± 4.4) ml/min/ $1.73m^2$ (n=7) en 34.8 ± 15.4 uur bij Clcr <20 (11.5 ± 3.0) ml/min/ $1.73m^2$ (n=5) na 1-malig 200 mg. oraal. AUC neemt toe van 13.1 ± 3.1 $\mu g \cdot h/ml$ bij de eerste groep naar 65.9 ± 15.0 $\mu g \cdot h/ml$ bij de laatstgenoemde groep. Het schijnbare distributievolume, de fractionele klaring en de nonrenale klaring zijn niet anders bij een verminderde nierfunctie. De totale lichaamsklaring en de renale klaring nemen wel af bij een verminderde nierfunctie.	Voorstel auteurs voor dosisaanpassing: normaal: 200-400 mg om de 12 uur Clcr > 20 ml/min: 200 mg om de 24 uur Clcr < 20 ml/min: 200 mg om de 36-48 uur Er is geen extra dosis nodig na hemodialyse omdat de eliminatie via dialyse verwaarloosbaar is.
ref. 2 Höffler D ea. Pharmacokinetics of ofloxacin in healthy subjects and patients with impaired renal function. Drugs 1987;34 suppl 1:51-5.	3	$t_{1/2\beta}$ verlengd van 5.4 ± 0.9 uur bij 10 personen met een normale nierfunctie naar 19.3 ± 7.9 uur bij 20 personen met GFR 28.4 ± 32.8 ml/min na 1-malig 200 mg oraal. AUC _{0-∞} neemt toe van 16.6 ± 2.6 mg/l·h naar 67.8 ± 32.9 mg/l·h. De renale en totale lichaamsklaring nemen af bij een verminderde nierfunctie.	'In order to reduce the risk of CNS side effects, it is advisable to reduce the ofloxacin dosage or increase the interval between doses.'
ref. 3 Sanchez Navarro A ea. Effect of renal impairment on distribution of ofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:455-9.	3	$t_{1/2}$ verlengd bij 9 personen met Clcr 2.1-63.9 ml/min in vergelijking met 9 gezonde personen na 1-malig 400 mg oraal. Dit geldt ook voor AUC _{0-∞} hoewel er wel een grote intervariabiliteit is.	Met behulp van berekeningen kan gesteld worden dat een verminderde nierfunctie niet leidt tot veranderingen in absorptie of distributie, maar wel in eliminatie.
ref. 4 Flor S ea. Pharmacokinetics of ofloxacin in healthy subjects and patients with varying degrees of renal impairment. Int J Clin Pharmacol Res 1991;11:115-21.	3	$t_{1/2}$ verlengd van 6.51 uur bij Clcr ≥ 50 (74.8 ± 19.4) ml/min (n=7) naar 16.3 uur bij Clcr 10-49 (21.8 ± 9.5) ml/min (n=6) en 21.6 uur bij 5 dialysepatiënten, na 1-malig 300 mg oraal (200 mg voor dialysepatiënten). AUC _{t0} neemt significant toe van respectievelijk 40.4 ± 10.4 mg/l·h naar 83.2 ± 29.4 mg/l·h naar 152.4 ± 32.2 mg/l·h. Er is een significante positieve relatie tussen de schijnbare totale plasmaklaring en Clcr.	"dosage adjustment of ofloxacin would not be necessary when creatinine clearance exceeds 50 ml/min. However, dosing intervals should probably be extended to 24 and 48 h in patients with moderate (creatinine clearance 20-50 ml/min) and severe (creatinine clearance below 20 ml/min) renal impairment, respectively. Using these guidelines for dosage adjustment, clinically-significant drug accumulation should not occur with multiple dose regimens."

ref. 5 Registratiedossier (deel IB) Ofloxacin CF 18-12-2003.	0	In patiënten met nierinsufficiëntie is de plasma-halfwaardetijd verlengd; totale en renale klaring nemen evenredig af met de creatinineklaring.	De doseringen, volgend op een normale eerste startdosis, moeten verlaagd worden voor patiënten met een gestoorde nierfunctie op basis van creatinineklaring of de hoeveelheid creatinine in het plasma. Clcr 20-50 ml/min: 100-200 mg per dag Clcr < 20 ml/min: 100 mg per dag Hemo- of peritoneaaldialyse: 100 mg per dag.
--	---	---	--

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

Clcr < 10 ml/min:

- White LO ea. A preliminary report on the pharmacokinetics of ofloxacin, desethyl ofloxacin and ofloxacin N-oxide in patients with chronic renal failure. Drugs 1987;34 suppl 1:56-61. Bij 2 dialysepatiënten wordt een verlengde $t_{1/2}$ gevonden in vergelijking met waarden uit andere studies met gezonde personen na een 1-malige orale dosis van 600 mg. Cmax en tmax van ofloxacin en zijn metabolieten verschillen erg tussen de 2 personen.
- Kampf D ea. Multiple dose kinetics of ofloxacin and ofloxacin metabolites in haemodialysis patients. Eur J Clin Pharmacol 1992;42:95-9. 7 dialysepatiënten krijgen na een oplaaddosis van 200 mg oraal, 100 mg ofloxacin gedurende 7, 10 of 11 dagen. De top- en dalspiegels die verkregen worden zijn vergelijkbaar met waarden die gevonden zijn bij gezonde personen in andere studies met 300-400 mg per dag oraal. Extrarenale klaring is niet anders dan bij gezonde personen na een 1-malige dosis en ongeveer een vijfde van de klaring vindt plaats via de dialyse.
- Thalhammer F ea. Ofloxacin clearance during hemodialysis: a comparison of polysulfone and cellulose acetate hemodialysers. Am J Kidney Dis 1998;32:642-5. Het materiaal van het membraan beïnvloedt $t_{1/2}$, de dialyseklaring en het percentage geneesmiddel dat in het dialysaat wordt gevonden.
- Dörfler A ea. Pharmacokinetics of ofloxacin in patients on haemodialysis treatment. Drugs 1987;34 suppl 1:62-70. Bij een dosering met oplaaddosis van 200 mg en een extra dosis van 100 mg na de eerste dialysesessie en vervolgens een dagelijkse dosis van 100 mg worden goede resultaten verkregen.
- McMullin CM ea. The pharmacokinetics of once-daily oral 400 mg ofloxacin in patients with peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Antimicrob Chemother 1997;39:829-31. Ofloxacin cumuleert bij 7 dialysepatiënten die dagelijks 400 mg ofloxacin oraal krijgen gedurende 7 dagen. Dit geldt ook voor 2 metabolieten.
- Fuhrmann V ea. Single-dose pharmacokinetics of ofloxacin during continuous venovenous hemofiltration in critical care patients. Am J Kidney Dis 2003;42:310-14. Ofloxacin wordt significant en snel verwijderd door CVVH met een high-flux polysulfon membraan.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Ja	50 ml/min	13 december 2005

Actie balie	Overleg met apotheker
Actie apotheker	Pas de dosering aan: bij creatinineklaring 30-50 ml/min: 50% van de normale dosering; bij creatinineklaring 10-30 ml/min: 25% van de normale dosering. Bij 1-malige toediening bij gonorrhoe: dosering niet aanpassen. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Per patient gebruik afwegen en dosering bepalen.
Actie voorschrijver	idem
Actie ziekenhuis	idem