

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OFLOVIR 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de ofloxacino.

Excipientes con efecto conocido: 85 mg de lactosa, 61 mg de almidón de maíz y 32,5 mg de carboximetilalmidón sódico de patata.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos son oblongos, ranurados y de color blanco.

El comprimido se puede dividir en dos dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

OFLOVIR está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en adultos, cuando están provocadas por organismos sensibles a ofloxacino (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Cervicitis y uretritis no gonocócica
- Prostatitis bacteriana (ver sección 4.4)
- Epididimitis no gonocócica

En las indicaciones abajo mencionadas, ofloxacino solo se debe utilizar cuando no se considere apropiado el uso de otros antibacterianos recomendados de forma habitual para estas infecciones:

- Neumonía adquirida en la comunidad
- Exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica)
- Infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas
- Infecciones del tracto gastrointestinal (por ejemplo, diarrea del viajero)
- Cistitis aguda no complicada (ver sección 4.4)
- Enfermedad inflamatoria pélvica, en combinación con otros antibacterianos

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Uso reservado para adultos.

Se pueden administrar hasta 400 mg de ofloxacino en una sola dosis. La dosis diaria generalmente se divide en dos tomas iguales por la mañana y por la noche. Es importante que los intervalos de tiempo entre las dos tomas sean aproximadamente idénticos. Las dosis únicas de hasta 400 mg de ofloxacino al día se deben tomar, preferiblemente, por las mañanas.

Posología en función renal normal

| Indicaciones | Pauta posológica diaria | Duración habitual del tratamiento |
|--|--|-----------------------------------|
| Neumonía adquirida en la comunidad Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica) | 200 mg – 400 mg dos veces al día | 7-10 días |
| Infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas | 400 mg dos veces al día | 10 días |
| Cistitis aguda no complicada | 200 mg dos veces al día | 3 días |
| Prostatitis bacteriana | 200 mg dos veces al día | 10-28 días |
| Cervicitis y uretritis no gonocócica | 200 mg dos veces al día o 400 mg una vez al día | 7 días |
| Epididimitis no gonocócica | 200 mg dos veces al día | 14 días |
| Infecciones del tracto gastrointestinal (por ejemplo, diarrea del viajero) | 200 mg dos veces al día | 3 días |
| Enfermedad inflamatoria pélvica, en combinación con otros antibacterianos | 400 mg dos veces al día | 14 días |

En general se recomienda aumentar la dosis (400 mg dos veces al día) en caso de infecciones por patógenos con sensibilidad variable, en fibrosis quística, en infecciones graves, así como en casos de respuesta inadecuada de los pacientes al tratamiento. Esto es también aplicable en infecciones con complicaciones concomitantes.

Posología en insuficiencia renal

Dado que ofloxacino se elimina predominantemente por vía renal, la dosis debe ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal.

Dosis de 400 mg de ofloxacino no son adecuadas en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, determinada por el aclaramiento de creatinina o por la creatinina plasmática, ya que es preciso reducir la dosis. En estos casos se recomienda la administración de dosis unitarias de 100 mg o 200 mg de ofloxacino. La primera dosis es la misma que para pacientes con una función renal normal, dependiendo del tipo y de la gravedad de la infección.

La dosis de mantenimiento se debe reducir como se indica a continuación:

| Aclaramiento de creatinina | Creatinina plasmática | Dosis de mantenimiento |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| 50 - 20 ml/min. | 1,5 - 5 mg/dl | 100 mg - 200 mg de ofloxacino al día |
| < 20 ml/min. | > 5 mg/dl | 100 mg de ofloxacino al día |
| Hemodiálisis o diálisis peritoneal | | 100 mg de ofloxacino al día |

En casos particulares (véase arriba) puede ser necesario aumentar la dosis.

Ver sección 4.4 y 4.5. Es conveniente proceder a un control de las tasas séricas del fármaco en las insuficiencias renales y en los hemodializados.

Posología en insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave (p. ej., cirrosis hepática con ascitis), la excreción de ofloxacino puede estar disminuida. Por tanto, se recomienda no superar, en estos casos, una dosis máxima diaria de 400 mg.

Posología en pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada pueden requerirse ajustes de dosis teniendo en cuenta la función renal y hepática.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento generalmente varía desde 7 a 10 días dependiendo de la sensibilidad del patógeno y del lugar y de la gravedad de la infección. En principio, se recomienda continuar con el tratamiento durante al menos tres días después de que desaparezca la fiebre y los síntomas hayan remitido.

En caso de infecciones agudas, un tratamiento de 7 a 10 días suele ser suficiente.

Para infecciones no complicadas del tracto urinario inferior, normalmente es suficiente un tratamiento de 3 días de duración.

Forma de administración

Los comprimidos de OFLOVIR se deben tomar sin masticar acompañados de suficiente cantidad de líquido (medio vaso o 1 vaso), en ayunas o bien con las comidas.

4.3. Contraindicaciones

No debe administrarse OFLOVIR en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad a ofloxacino, a otras quinolonas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con epilepsia o desórdenes preexistentes del sistema nervioso central con un bajo umbral de convulsión.
- Niños y adolescentes en fase de crecimiento.
- Durante el embarazo.
- Durante la lactancia.
- Historia previa de daño/enfermedad en tendones asociada a una terapia con otras quinolonas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar el uso de ofloxacino en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas (ver sección 4.8). El tratamiento de estos pacientes con ofloxacino sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo (ver también sección 4.3).

La resistencia a fluoroquinolonas de *E. coli* (el microorganismo más comúnmente implicado en infecciones del tracto urinario) varía en la Unión Europea. Los prescriptores deben tener en cuenta las tasas de resistencia local en *E. coli* a fluoroquinolonas.

El uso de ofloxacino en el tratamiento de la enfermedad pélvica inflamatoria aguda está recomendado solo si el tratamiento de primera elección no es factible y la prevalencia en la comunidad y el riesgo individual de gonococos resistentes a quinolonas es bajo.

Ofloxacino puede causar reacciones de hipersensibilidad graves, potencialmente mortales, ocasionalmente después de la dosis inicial (ver apartado 4.8. “Reacciones adversas”). Los pacientes deben interrumpir inmediatamente el tratamiento e iniciar el tratamiento adecuado.

Enfermedad asociada a Clostridium difficile

La diarrea, particularmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta, que ocurra durante o después del tratamiento con ofloxacino, puede ser un indicio de una enfermedad provocada por *Clostridium difficile*, cuya manifestación más grave es la colitis pseudomembranosa. Si se sospecha la presencia de colitis pseudomembranosa, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ofloxacino, teniendo en cuenta la indicación y gravedad de los síntomas. Los pacientes afectados deben recibir inmediatamente un tratamiento con medidas de soporte y tratamiento específico. En estos casos están contraindicados los medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles

Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (persistentes durante meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoesquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes que recibieron quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con ofloxacino, y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

Tendinitis y rotura de tendones

Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (especialmente, pero no únicamente limitada, al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas, y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones se encuentra aumentado en los pacientes de edad avanzada, en los pacientes con insuficiencia renal en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos y en los pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de corticosteroides.

Ante el primer signo de tendinitis (p.ej., tumefacción dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con ofloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (p.ej., inmovilización) la(s) extremidad(es) afectada(s). No se debe utilizar corticosteroides si se producen signos de tendinopatía.

Pacientes con predisposición a convulsiones

Ofloxacino está contraindicado en pacientes que presentan epilepsia y, al igual que otras quinolonas, se debe administrar también con extrema precaución en pacientes con predisposición a ataques epilépticos, por ejemplo pacientes con lesiones preexistentes del sistema nervioso central, en caso de tratamiento concomitante con fenbufeno o fármacos antiinflamatorios no esteroideos o con medicamentos que reduzcan el umbral de convulsión como teofilina (ver también el apartado 4.5. “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Neuropatía periférica

Se han descrito casos de neuropatía periférica sensorial o sensitivomotora en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas, incluido ofloxacino, que pueden presentarse poco tiempo después del inicio del tratamiento. Se deberá interrumpir el tratamiento con ofloxacino si el paciente presenta síntomas de neuropatía. Esto minimizaría el posible riesgo de desarrollar un estado irreversible (ver sección 4.8).

Trastornos cardíacos

Las fluoroquinolonas, incluyendo ofloxacino, deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, tales como:

- Síndrome congénito de prolongación del intervalo QT
- Uso concomitante de sustancias medicinales que prolonguen el intervalo QT (por ej. antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos y antipsicóticos).
- Desequilibrio electrolítico sin corregir (por ej. hipopotasemia, hipomagnesemia)
- Enfermedad cardíaca (por ej. fallo cardíaco, infarto de miocardio, bradicardia) Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a las medicaciones que prolongan el intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre fluoroquinolonas, incluyendo Ofloxacino, en estas poblaciones (ver sección 4.2, sección 4.5, sección 4.8 y sección 4.9).

Trastornos oculares

Se debe consultar inmediatamente a un oftalmólogo si se presenta alguna alteración en la visión o se experimenta cualquier síntoma ocular.

Pacientes con antecedentes de trastornos psicóticos

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes tratados con fluoroquinolonas, incluyendo ofloxacino. Éstas, en algunos casos, han evolucionado a pensamientos suicidas o comportamiento de autolesión incluyendo intentos de suicidio, a veces después de una dosis única. En el caso que un paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con ofloxacino e iniciar medidas apropiadas. Ofloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos psicóticos o en pacientes con enfermedad psiquiátrica.

Pacientes con la función hepática dañada / grave enfermedad del hígado

Dado que podría ocurrir daño hepático, ofloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden llevar a fallo hepático (incluyendo muerte) con fluoroquinolonas. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el tratamiento y contacten con su médico si se desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen blando (ver sección 4.8).

Pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K

Debido al posible aumento en las pruebas de la coagulación sanguínea (PT/INR) y/o sangrado en pacientes tratados con fluoroquinolonas, incluyendo ofloxacino, en combinación con un antagonista de la vitamina K (por ej. warfarina), deben monitorizarse las pruebas de coagulación cuando estos medicamentos se administran concomitantemente (ver sección 4.5).

Hipoglucemia

Como ocurre con todas las quinolonas, se han descrito hipoglucemias, normalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales (por ej. glibenclamida) o con insulina. En estos pacientes diabéticos, se recomienda un estrecho seguimiento de la glucosa en sangre (ver sección 4.8)

Pacientes con defectos en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Pacientes con defectos latentes o presentes en la actividad de la de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden ser propensos a reacciones hemolíticas cuando se les somete a un tratamiento con quinolonas. En consecuencia, ofloxacino debe ser administrado con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, dado que ofloxacino se elimina principalmente por vía renal.

Prevención de la fotosensibilización

Aunque la fotosensibilización por la administración de ofloxacino sólo ocurre raramente, se recomienda que los pacientes eviten una exposición a la luz solar intensa o radiación ultravioleta artificial (p. ej. lámpara solar, solarium), con el fin de evitar una fotosensibilización.

El uso de ofloxacino, especialmente si es durante un periodo de tiempo prolongado, puede ocasionar la proliferación de organismos resistentes. Es esencial la monitorización del paciente y la realización periódica de tests de sensibilidad *in vitro*. En caso de infección secundaria, se debe instaurar una terapia apropiada.

Durante el uso de ofloxacino puede producirse un empeoramiento de la miastenia gravis.

En caso de terapia prolongada con ofloxacino, los sistemas renal, hepático y hematológico deben ser evaluados periódicamente.

Aneurisma y disección aórticos y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórticos, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la ingestión de fluoroquinolonas. Se han notificado casos de disección o aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.8).

Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan a:

- Tanto para aneurisma y disección aórticos como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan, o de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide); o
- disección y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o
- regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de disección y aneurisma aórticos y su rotura también puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con corticoesteroides sistémicos.

En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias.

Se debe recomendar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda, aparición reciente de palpitations cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración simultánea de ofloxacino (por vía oral) y fármacos y suplementos minerales que contienen *cationes multivalentes* (por ejemplo, calcio, zinc, magnesio, aluminio, hierro), fijadores del fosfato polimérico (por ejemplo, sevelamer), *sucralfato* o *antiácidos* que contienen magnesio o aluminio, y fármacos muy tamponados (por ejemplo, comprimidos de didanosina) que contienen magnesio, aluminio o calcio reducen la absorción de ofloxacino. En consecuencia, ofloxacino debe administrarse 2 horas antes o bien al menos 2 horas después de administrar estos preparados. Esta restricción no es aplicable a los antiácidos de la clase de los antagonistas de los receptores H₂.

Existe evidencia para sugerir que los ataques epilépticos pueden producirse más frecuentemente cuando las quinolonas se administran concomitantemente con otros fármacos que reducen el umbral de convulsión. Estos fármacos incluyen, por ejemplo, *fármacos antiinflamatorios no esteroideos* (como *fenbufeno*) o *teofilina*. Sin embargo, la concentración de teofilina no se ve alterada significativamente por ofloxacino.

Ofloxacino, así como otras fluoroquinolonas, deben usarse con precaución en pacientes que estén tomando otra sustancia medicinal que prolongue el intervalo QT (por ej. Antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos y antipsicóticos) (ver sección 4.4 prolongación del intervalo QT).

En especial, en caso de tratamientos con dosis elevadas, es preciso tener presente que las quinolonas y otros fármacos con secreción tubular renal (p. ej. *probenecid*, *cimetidina*, *furosemida*, *metotrexato*) pueden presentar una interacción a nivel de la eliminación, lo cual puede producir un aumento de los niveles plasmáticos y potenciar los efectos adversos.

Algunas quinolonas, incluido posiblemente ofloxacino, pueden intensificar la acción de los *derivados cumarínicos*. Se recomienda por tanto monitorizar cuidadosamente los pacientes que son tratados concomitantemente con derivados cumarínicos.

Ofloxacino puede provocar un ligero aumento de los niveles plasmáticos de *glibenclamida*. Como en estos casos es más probable una situación de hipoglicemia, se recomienda someter al paciente a una monitorización estricta de la glucemia.

Interferencia con pruebas de laboratorio

La determinación de *opiáceos* o *porfirinas* en orina puede dar falsos positivos durante el tratamiento con ofloxacino. Es necesario confirmar el resultado positivo a opiáceos o porfirina mediante métodos más específicos.

Ver también sección 4.2 Posología y forma de administración en el caso de que el paciente padezca alguna enfermedad o tome algún medicamento que pueda alterar la farmacocinética del fármaco.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Ofloxacino no debe administrarse durante el embarazo o en mujeres con riesgo de quedar embarazadas, ni tampoco durante la lactancia.

En base a un limitado número de datos en humanos, el uso de fluoroquinolonas en el primer trimestre de embarazo no ha sido asociado con un aumento del riesgo de malformaciones mayores u otros efectos adversos sobre el recién nacido. Los estudios en animales han mostrado daño en el cartílago de las articulaciones en animales inmaduros, pero no se han observado efectos teratogénicos (ver apartado 5.3 “Datos preclínicos de seguridad”). En consecuencia, no debe usarse ofloxacino durante el embarazo.

Ofloxacino se excreta en pequeñas cantidades en leche humana. Debido al potencial de artropatía y otro tipo de toxicidad grave en el lactante, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con ofloxacino.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos efectos adversos (p. ej. mareo/aturdimiento, somnolencia, trastornos visuales) pueden influir negativamente sobre la concentración y la capacidad de reacción del paciente, y puede por tanto representar un riesgo en situaciones en las que estas habilidades son de especial importancia (p. ej. en la conducción de vehículos, manejo de máquinas). Estos efectos pueden ser potenciados por la ingestión de alcohol. Así pues, los pacientes deben observar cómo reaccionan al tratamiento antes de conducir o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Se ha informado de efectos adversos en un 2,5-8,5% de los pacientes tratados con ofloxacino. Los efectos adversos más frecuentes del fármaco afectan al tracto gastrointestinal y al sistema nervioso central.

Los efectos adversos raros que se describen a continuación pueden, en determinadas ocasiones, constituir un peligro agudo para la vida del paciente y, precisan, por lo tanto, medidas que los contrarresten:

Colitis pseudomembranosa:

Dependiendo de la indicación, se debe considerar la interrupción de la terapia con ofloxacino y aplicar inmediatamente un tratamiento adecuado. No se deben usar fármacos que inhiban el peristaltismo.

Reacciones de hipersensibilidad aguda y grave (p. ej., anafilaxis):

Se debe interrumpir inmediatamente la terapia con ofloxacino e instaurar las correspondientes medidas de emergencia.

Convulsiones (tipo epilepsia):

Está indicadas las medidas de emergencia habituales (p. ej. liberar las vías respiratorias, anticonvulsivantes como el diazepam o barbitúricos).

Se han observado las siguientes reacciones adversas:

| Clasificación por órganos y sistema | Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) | Muy raras ($< 1/10.000$) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)* |
|---|--|---|--|--|---|
| Infecciones e infestaciones | | Desarrollo de microorganismos resistentes e infección | | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | Anemia, anemia hemolítica leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacciones anafilácticas* o anafilactoides*, angioedema* | Shock anafiláctico* o anafilactoide* | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Anorexia | | Hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes* |

| | | | | | |
|---------------------------------------|--|---|---|--|--|
| Trastornos psiquiátricos * | | Agitación, trastornos del sueño, insomnio | Trastornos psicóticos (alucinaciones), ansiedad, confusión, pesadillas, depresión | | Trastornos psicóticos y depresión con comportamiento de autolesión, incluyendo pensamientos suicidas e intentos de suicidio* |
| Trastornos del sistema nervioso * | | Mareo, vértigo, cefalea, inquietud | Somnolencia, parestesia, disgeusia, parosmia | Neuropatía periférica sensitiva* o sensitivo motora, convulsiones*, síntomas extrapiramidales u otros trastornos de la coordinación muscular | |
| Trastornos oculares * | | Irritación de ojos | Trastornos visuales (como visión borrosa) | | Uveitis |
| Trastornos del oído y del laberinto * | | Vértigo | | Tinnitus, Pérdida de audición | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|---------------------------|---|
| Trastornos cardíacos** | | | Taquicardia, colapso circulatorio debido a una reducción de la presión sanguínea | | Arritmias ventriculares, <i>torsades de pointes</i> (notificado predominantemente en pacientes con factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), prolongación del |
| Trastornos vasculares** | | | Hipotensión | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Tos, nasofaringitis | Disnea, broncoespasmo | | Pneumonitis alérgica, disnea grave |
| Trastornos gastrointestinales | | Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos | Enterocolitis, algunas veces hemorrágica | Colitis pseudomembranosa* | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Aumento de las enzimas hepáticas (SGOT, SGPT, LDH, γ -GT y/o fosfatasa alcalina), y/o de la bilirrubina | Ictericia colestática | Hepatitis, que puede ser grave* Se ha notificado daño hepático grave con ofloxacino, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda, a veces mortal, principalmente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes. (ver sección 4.4). |

| | | | | | |
|--|--|---------------------------|--|---|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito, erupción cutánea | Urticaria, sofocos, hiperhidrosis (sudoración), erupciones cutáneas con pústulas | Eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad*, erupción cutánea, púrpura vascular, vasculitis que puede conducir en casos excepcionales a necrosis cutánea. | Síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustulosos agudo generalizado, rash cutáneo. Dermatitis exfoliativa |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo * | | | Tendinitis | Artralgia, mialgia, rotura de tendones (ej. Tendón de Aquiles) que puede producirse dentro de 48 horas tras el inicio del tratamiento y puede ser bilateral. | Rabdomiolisis y/o miopatía, debilidad muscular, desgarro muscular, rotura muscular |
| Trastornos renales y urinarios | | | Aumento de la creatinina sérica | Fallo renal agudo | Nefritis intersticial aguda |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | | | | | Ataques de porfiria en pacientes predispuestos |

* Se han notificado casos muy raras de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteración de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición la visión el gusto y el olfato) en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas, en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes (ver sección 4.4).

** Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

a) Síntomas de sobredosis

Los principales síntomas de una sobredosis aguda son los síntomas del sistema nervioso central como confusión, mareo, obnubilación de la consciencia y convulsiones, y sintomatología gastrointestinal como náuseas y erosión (úlceras poco profundas) de la mucosa gastrointestinal o lesión del estómago o del duodeno cuando es erosionado por los ácidos gástricos o los jugos duodenales.

b) Tratamiento de la sobredosis

Puede ser necesario monitorizar y garantizar las funciones vitales y de los órganos bajo condición de cuidados intensivos.

No se conoce ningún antídoto. Si surgen convulsiones, se recomienda la sedación con diazepam.

En caso de una sobredosis debe iniciarse un tratamiento sintomático, realizarse monitorización del ECG debido a la posibilidad de una prolongación del intervalo QT.

En caso de una sobredosis masiva, se recomienda tomar las siguientes medidas:

Para eliminar el ofloxacino que aún no ha sido absorbido, se recomienda un lavado gástrico, la administración de adsorbentes y sulfato de sodio (si es posible, dentro de los primeros 30 minutos); se recomiendan antiácidos para proteger la mucosa gástrica y diuresis para favorecer la eliminación de la sustancia ya absorbida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Quinolonas antibacterianas, Fluoroquinolonas. Código ATC: J01MA01.

Mecanismo de acción

Como antibiótico fluoroquinolónico, la acción bactericida de ofloxacino es el resultado de la inhibición de la topoisomerasa tipo II (ADN-girasa) y la topoisomerasa IV, necesarias para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Relación PK/PD:

La eficacia depende principalmente de la relación entre la concentración máxima en suero (C_{max}) y la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ofloxacino para una bacteria patógena y la relación entre el área bajo la curva (AUC) y la CMI.

Mecanismo de resistencia

La resistencia *in-vitro* a ofloxacino puede adquirirse a través de un proceso gradual mediante mutaciones clave tanto en la ADN-girasa como en la topoisomerasa IV

Otros mecanismos de resistencia resultan en concentraciones menores en el lugar de acción. Esto se debe a la permeabilidad de la membrana, formación de porinas y bombas de expulsión.

Se ha observado resistencia mediada por plásmidos, transferible, con *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp.

Existe resistencia cruzada parcial o total con otras fluoroquinolonas.

Puntos de corte:

El EUCAST recomendó puntos de corte de CMI para ofloxacino, separando organismos sensibles de los microorganismos con sensibilidad intermedia, y estos últimos de los organismos resistentes. Estos se presentan en la siguiente tabla para la determinación de CMI (mg/l).

Puntos de corte clínicos EUCAST para ofloxacino[§] (versión 3.1, 11-02-2013)

| Patógeno | Sensibilidad | Resistencia |
|--|---------------------|--------------------|
| Enterobacteriaceae | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤ 1 mg/l | > 1 mg/l |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,12 mg/l | > 4 mg/l |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} | ≤ 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤ 0,12 mg/l | > 0,25 mg/l |
| Puntos de corte no relacionados con especies específicas | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |

[§] Los puntos de corte corresponden a una dosis por vía oral de 200 mg x 2 a 400 mg x 2 y a una dosis por vía intravenosa de 200 mg x 2 a 400 mg x 2.

¹ Cepas con valores CMI por encima del punto de corte son muy raras o no se han notificado. Los tests de identificación y sensibilidad antimicrobiana en cualquier aislado deben repetirse y si el resultado se confirma, se debe enviar el aislado a un laboratorio de referencia. Hasta que no tengamos una evidencia en relación a la respuesta clínica para el aislado confirmado con CMI por encima del punto de corte actual, se deberá notificar como resistente.

² Pueden tener lugar resistencias a fluoroquinolonas de nivel bajo (ciprofloxacino CMIs de 0,12 -0,5 mg/l) pero no hay evidencia que esta resistencia tenga una importancia clínica en infecciones del tracto respiratorio debidas a *H. influenzae*.

Prevalencia de la resistencia adquirida

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es aconsejable consultar la información local sobre resistencias, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Cuando sea necesario, debe consultarse a un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente al menos en algunos tipos de infección es cuestionable. Especialmente en infecciones graves o fallo de la terapia, debe solicitarse diagnóstico microbiológico verificando el patógeno y su sensibilidad a ofloxacino.

Especies frecuentemente sensibles

Microorganismos aerobios gram-positivos*Staphylococcus saprophyticus*^o*Streptococcus pyogenes*^o**Microorganismos aerobios gram-negativos***Enterobacter aerogenes**Enterobacter cloacae**Haemophilus influenzae**Moraxella catarrhalis**Proteus vulgaris**Salmonella enterica**Serratia marcescens***Otros microorganismos***Chlamydomphila pneumoniae*^{o\$}*Chlamydia trachomatis*^{o\$}*Legionella pneumophila*^o*Mycoplasma hominis*^{o\$}*Mycoplasma pneumoniae*^{o\$}*Ureaplasma urealyticum*^{o\$}**Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema****Microorganismos aerobios gram-positivos***Enterococcus faecalis*^o*Staphylococcus aureus* (sensibles a meticilina) *Staphylococcus aureus* (resistentes a meticilina)⁺*Staphylococcus epidermidis*⁺*Staphylococcus haemolyticus*⁺*Staphylococcus hominis*⁺*Staphylococcus pneumoniae*^{\$}**Microorganismos aerobios gram-negativos***Acinetobacter baumannii*^{o\$}*Campylobacter jejuni*^{\$}*Citrobacter freundii**Escherichia coli*[&]*Klebsiella oxytoca**Klebsiella pneumoniae**Morganella morganii**Neisseria gonorrhoeae**Proteus mirabilis**Pseudomonas aeruginosa*^{\$}*Stenotrophomonas maltophilia*^{\$}**Microorganismos intrínsecamente resistentes**

Microorganismos aerobios gram-positivos*Enterococcus faecium***Otros microorganismos***Bacteroides spp.**Clostridium difficile*

Las categorizaciones anteriores se basan principalmente en datos sobre ciprofloxacino y levofloxacino.

^o En fecha de la publicación de la tabla, los datos recientes no estaban disponibles. Se asume según literatura primaria o literatura estándar y recomendaciones para la sensibilidad en la terapia.

^s La sensibilidad natural de la mayoría de los microorganismos aislados es intermedia.

⁺ Ratio de resistencia $\geq 50\%$ en uno o más países de la UE

[&] En microorganismos aislados de mujeres que padecían de cistitis no complicada el ratio de resistencia es menor del 10%, en el resto de casos es igual o mayor al 10%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ofloxacino se absorbe rápida y casi completamente tras administración a voluntarios en ayunas. Tras una dosis única oral de 200 mg, la concentración plasmática máxima alcanza, por término medio, 2,6 $\mu\text{g/ml}$ al cabo de una hora. La semivida de eliminación oscila entre las 5,7 y las 7,0 horas, y no es función de la dosis. El volumen aparente de distribución es de 120 litros. Con dosis múltiples no se aumenta de manera significativa la concentración plasmática (factor de acumulación con dos administraciones diarias: 1,5).

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 25%. Ofloxacino se biotransforma por debajo del 5%. Los dos metabolitos principales que se encuentran en la orina son N-desmetil-ofloxacino y N-óxido-ofloxacino. La eliminación se realiza principalmente por vía renal. Entre el 80 y el 90 % de la dosis se excreta inalterada en la orina. Ofloxacino se encuentra en forma de glucurónido en bilis. La farmacocinética de ofloxacino tras perfusión intravenosa es muy similar a la de la administración oral. En personas con insuficiencia renal se prolonga la semivida plasmática; el aclaramiento total y renal disminuye de acuerdo con el aclaramiento de la creatinina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad aguda, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad sobre la reproducción, se observaron efectos preclínicos sólo a exposiciones suficientemente elevadas respecto a la exposición humana máxima, indicando poca relevancia clínica.

Por exposiciones de ofloxacino en el rango terapéutico humano, se detectó toxicidad articular en ratas y en perros jóvenes. Los estudios de mutagenicidad no mostraron evidencia de la mutagenicidad de ofloxacino. Sin embargo, como otras quinolonas, ofloxacino es fototóxica en animales a exposiciones en el rango terapéutico humano. El potencial fototóxico, fotomutagénico y fotocarcinogénico de ofloxacino es comparable al de otros inhibidores de la girasa.

No hay indicaciones de efectos cataratógenos o co-cataratógenos tras la exposición a ofloxacino. Se sabe que algunos inhibidores de la girasa tienen un potencial de prolongación del intervalo QT. Investigaciones preclínicas previas mostraron que en comparación con los mencionados inhibidores de la girasa, ofloxacino tiene un bajo potencial de prolongación del intervalo QT.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes del núcleo: lactosa, almidón de maíz, carboximetilalmidón sódico de patata, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, gelatina.

Excipientes de recubrimiento: ftalato de dietilo, hipromelosa, opaspray K-1R-7000 (espíritu metilado industrial, dióxido de titanio (E-171), hidroxipropilcelulosa.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

OFLOVIR se presenta en blister de Alu/Alu con 7 y 14 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INDUSTRIA QUÍMICA Y FARMACÉUTICA VIR, S.A.
C/ Laguna 66-68-70
28923 Alcorcón (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.653

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero de 1995

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020