

Procedimientos en Microbiología Clínica

Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades

Infecciosas y Microbiología Clínica

Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón

49.

**Procedimiento de
registro de un
antibacteriano**

2 0 1 3

Coordinador: Antonio López Navas

**Autores: Nuria García-Escribano Ráez
Antonio López Navas**



ISBN-13: 978-84-616-8845-6

ÍNDICE DEL DOCUMENTO CIENTÍFICO

1. Introducción

2. Estructura y funciones de las agencias reguladoras (FDA, EMA, AEMPS) en el procedimiento de registro de un medicamento

3. Procedimientos de registro de un nuevo medicamento

- 3.1. Procedimientos europeos
 - 3.1.1. Procedimiento centralizado
 - 3.1.2. Procedimiento descentralizado
 - 3.1.3. Procedimiento reconocimiento mutuo
- 3.2. Procedimiento nacional

4. Guías europeas para el desarrollo de nuevos antibacterianos

- 4.1. Guía europea para la Evaluación de Medicamentos Indicados en el Tratamiento de Infecciones Bacterianas
 - 4.1.1. Estudios microbiológicos
 - 4.1.1.1. Evaluación *in vitro* de la actividad antibacteriana
 - 4.1.1.2. Evaluación microbiológica durante los ensayos clínicos
 - 4.1.1.3. Determinación de la relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD)
 - 4.1.1.4. Determinación de los puntos de corte
 - 4.1.1.5. Estudios post autorización de sensibilidad y resistencia
 - 4.1.2. Recomendaciones generales sobre los ensayos clínicos en antibacterianos
 - 4.1.2.1. Selección de pacientes
 - 4.1.2.2. Resultados, variables de eficacia y análisis
 - 4.1.3. Estudios pivotales
 - 4.1.3.1. Estudios de no inferioridad
 - 4.1.3.2. Estudios de superioridad
 - 4.1.3.3. Diseños alternativos
 - 4.1.4. Estudios en niños y adolescentes
- 4.2. Addendum de la guía europea de antibacterianos
 - 4.2.1. Indicaciones para las cuales es aceptable la demostración de no inferioridad frente a un comparador adecuado
 - 4.2.1.1. Infecciones de piel y tejidos blandos
 - 4.2.1.2. Neumonía adquirida en la comunidad
 - 4.2.1.3. Neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación
 - 4.2.1.4. Infecciones intra-abdominales
 - 4.2.1.5. Infecciones del tracto urinario
 - 4.2.2. Indicaciones para las cuales se podría requerir un estudio de superioridad
 - 4.2.2.1. Otitis media aguda
 - 4.2.2.2. Sinusitis bacteriana aguda
 - 4.2.2.3. Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica
 - 4.2.2.4. Regímenes antibacterianos por vía inhalatoria (excluyendo tratamiento de fibrosis quística)
 - 4.2.2.5. Infecciones de piel no complicadas
 - 4.2.3. Otras indicaciones contempladas
 - 4.2.3.1. Bacteriemia
 - 4.2.3.2. Erradicación en portadores asintomáticos
 - 4.2.3.3. Tratamiento por vía oral para ejercer acción local en el intestino
 - 4.2.4. Circunstancias en las que sólo es posible generar datos clínicos limitados

5. Importancia de la farmacocinética y la farmacodinamia en el desarrollo de un nuevo antibacteriano

- 5.1. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos a tener en cuenta en el desarrollo de un nuevo antibacteriano
- 5.2. Relación farmacocinética/farmacodinámica y su aplicación en el desarrollo de un nuevo antibacteriano

6. El enfoque del desarrollo de nuevos antibacterianos frente a los microorganismos multirresistentes

- 6.1. Situación actual de la multirresistencia
- 6.2. Requisitos para el desarrollo de nuevos antibacterianos frente a microorganismos multirresistentes

7. Elaboración de la ficha técnica de un antibacteriano

- 7.1. Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas
- 7.2. Sección 4.2 Posología y forma de administración
- 7.3. Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo
- 7.4. Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas
- 7.5. Microorganismos multirresistentes

8. Bibliografía

DOCUMENTO TÉCNICO

1. PNT-RA-01. ELABORACIÓN DE LA FICHA TÉCNICA DE UN NUEVO ANTIBACTERIANO

Procedimientos en Microbiología Clínica

**Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y
Microbiología Clínica**

Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón

49. PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DE UN ANTIBACTERIANO. 2013

Coordinador: Antonio López Navas

**Autores: Antonio López Navas
Nuria García-Escribano Ráez**

1. INTRODUCCIÓN

El registro de un nuevo medicamento es el paso previo a la comercialización y culmina todo el proceso de investigación llevado a cabo con un fármaco. El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y costoso, que puede llegar a suponer hasta trece años de investigación desde el descubrimiento de la molécula hasta su aprobación para su uso en pacientes. Los costes desde el inicio de la investigación con una nueva molécula hasta su comercialización se estiman entre 600 y 975 millones de euros.

Cuando un medicamento llega a la fase de registro para su posterior comercialización el conocimiento del mismo es ya muy amplio. En este momento, las distintas fases de la investigación clínica habrán finalizado. Estas fases son las siguientes:

A) Fase preclínica (investigación en animales)

B) Fase clínica (investigación en humanos):

a) Ensayos clínicos fase I: constituyen el primer paso en la investigación de una nueva sustancia o medicamento en humanos. Incluyen los estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporcionan información preliminar sobre la eficacia y seguridad del producto en sujetos sanos o, en algunos casos, en pacientes (sería el caso de los ensayos clínicos en pediatría), y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

b) Ensayos clínicos fase II: representan el segundo paso en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. Se realiza en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Tienen como objetivos: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo y conocer las variables empleadas para medir eficacia, y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.

c) Ensayos clínicos fase III: se trata del último paso en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. Son ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realiza con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

A partir del desastre de la talidomida, se inició la regulación en materia de medicamentos con el fin de garantizar la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los mismos, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas. Por otra parte en los últimos años, se han producido cambios importantes, tanto a nivel de procedimiento como de

organismos competentes, que afectan a la evaluación, autorización y supervisión de medicamentos en Europa.

Para el registro de un nuevo medicamento, se deben presentar los resultados de todos los estudios preclínicos y clínicos junto con los datos de calidad y la descripción del proceso de fabricación. Se recopila todo el material y se presenta para su revisión por parte de los organismos correspondientes.

2. ESTRUCTURA Y FUNCIONES DE LAS AGENCIAS REGULADORAS (FDA, EMA, AEMPS) EN EL PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DE UN MEDICAMENTO

Existen dos grandes agencias, una europea (*European Medicines Agency*, EMA) y otra americana (*Food and Drug Administration*, FDA) que regulan el registro de los medicamentos en Europa y en Estados Unidos, respectivamente. A su vez, en Europa existen agencias a nivel nacional en cada país miembro de la Unión Europea, que son las responsables de la evaluación de la documentación presentada por los laboratorios para obtener la autorización del medicamento en cuestión. En el caso de España la responsable es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, <http://www.aemps.gob.es/>).

De forma global, la función de la FDA y de las agencias nacionales europeas es evaluar la información presentada por las compañías farmacéuticas acerca de un nuevo medicamento para asegurar que se cumplan los requisitos de eficacia, seguridad y calidad antes de que se conceda la autorización de comercialización de los mismos. El fin último de cada una de estas agencias es la protección de la salud de los ciudadanos que utilizarán los medicamentos.

La FDA, cuyo origen se remonta a 1906, es una agencia federal, por lo que depende del gobierno de la nación y el desarrollo de sus funciones se extiende a todos los estados. La organización de la misma consiste en una oficina del Comisionado, que es el responsable máximo de la agencia, y cuatro departamentos que cubren las funciones principales de la agencia (que son las siguientes): medicamentos y tabaco, alimentación, centro global de operaciones de registro y control, y administración.

La FDA es responsable de:

a) Proteger la salud pública mediante la regulación de los medicamentos de uso humano y veterinario, vacunas y otros productos biológicos, dispositivos médicos, el abastecimiento de alimentos, los cosméticos, los suplementos dietéticos y los productos que emiten radiaciones. b) Favorecer la salud pública mediante el fomento de las innovaciones de productos.

c) Proveer al público la información necesaria, exacta, con base científica, que le permita utilizar medicamentos y alimentos para mejorar su salud.

En 1993 tras la imperiosa necesidad de un órgano europeo que ejecutase la política farmacéutica comunitaria en materia de evaluación y registro de medicamentos en Europa se creó la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), cuyo marco legal se recogía en el Reglamento 2309/93. En el año 2004 se publicó un nuevo Reglamento (726/2004) tras la revisión del funcionamiento de la EMA, modificándose las funciones de ésta con el fin de adecuarse a la evolución científica. A partir de esta fecha la Agencia pasó a denominarse Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Al igual que el resto de organismos de la Unión Europea, la EMA tiene una dependencia orgánica y presupuestaria de la Comisión Europea.

La función principal de la EMA es la promoción y protección de la salud, tanto de los seres humanos como de los animales, mediante la coordinación de la evaluación de los medicamentos que serán usados en unos y en otros. Dicha evaluación será utilizada por la Comisión para decidir si un medicamento puede ser autorizado para su comercialización en Europa.

En cuanto a su estructura, la EMA está constituida por:

1. El director ejecutivo, responsable máximo de la agencia.
2. El consejo de administración, encargado de aprobar los reglamentos de los comités científicos, elaboración de informes y del programa anual de trabajo, así como de la elaboración de los presupuestos anuales de la agencia.
3. Los comités científicos, formados por representantes de las diferentes agencias de evaluación de medicamentos nacionales, cuya función es evaluar los medicamentos desde tres perspectivas principales: eficacia, seguridad y calidad. Son los responsables últimos en las materias que les competen a cada uno de ellos. Son los siguientes:
 - a. Comité de medicamentos de uso humano (CHMP)
 - b. Comité de evaluación del riesgo en materia de farmacovigilancia (PRAC)
 - c. Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP)
 - d. Comité de medicamentos huérfanos (COMP)
 - e. Comité de medicamentos a base de plantas (HMPC)
 - f. Comité pediátrico (PDCO)
 - g. Comité de terapias avanzadas (CAT)
4. La secretaría, la cual da apoyo administrativo a los diferentes comités científicos.

Además de estos comités científicos, la EMA cuenta con una serie de grupos de trabajo permanentes que dan soporte a los mismos. En el caso particular de los antibacterianos, existen dos grupos de trabajo que ayudan en la toma de decisiones al CHMP y CVMP respectivamente y que son el *Infectious Disease Working Party* (IDWP) y el

Antimicrobial Group (AMG). Además, existe un grupo de asesoramiento científico específico en materia de antibacterianos (*Scientific Advisory Group on Antibacterials*) al que el CHMP realiza consultas concretas. Los miembros de estos grupos de trabajo se eligen por su experiencia en diferentes materias.

Además de la coordinación de la evaluación científica de los diferentes medicamentos para su comercialización, la EMA realiza otras funciones en colaboración con las agencias nacionales:

1. Control de la seguridad de los medicamentos (farmacovigilancia).
2. Arbitrajes para resolver cuestiones de seguridad que pongan en duda el beneficio-riesgo de un medicamento.
3. Inspecciones para asegurar que se cumplen las normas de correcta fabricación (*Good Manufacturing Practice*, GMP), la buena práctica clínica (*Good Clinical Practice*, GCP), buenas prácticas de laboratorio (*Good Laboratory Practice*, GLP), así como la farmacovigilancia. Estándares que deben ser cumplidos por todos los laboratorios responsables de la fabricación de medicamentos.
4. Estimulación de la investigación e innovación en el sector de la industria farmacéutica.

Por último, la agencia reguladora en materia de medicamentos a nivel nacional es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En 1997, se creó la Agencia Española del Medicamento, a la que se le atribuyeron competencias en materia de medicamentos de uso humano y veterinario. Posteriormente en el año 2003, se designó a la Agencia como responsable, junto con la Dirección General de Farmacia, de la ejecución de la política farmacéutica. Actualmente, la AEMPS, como agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, es responsable de garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas, de la sanidad animal y el medio ambiente.

La estructura de la Agencia está compuesta por:

1. Órganos directivos, que incluye al presidente, vicepresidente, director, secretaría general y los distintos departamentos, incluyendo:
 - a) Inspección y Control de Medicamentos, cuyas funciones son: realizar las inspecciones de normas de correcta fabricación, buenas prácticas de laboratorio, buena práctica clínica y de farmacovigilancia; también tramita las autorizaciones de los laboratorios farmacéuticos y desarrolla las funciones en materia de control de los medicamentos legales (incluyendo los estupefacientes y psicótropos) e ilegales, que corresponden al ámbito de competencia de la Administración General del Estado.
 - b) Medicamentos de Uso Humano, departamento entre cuyas funciones principales se encuentran las

relativas a la evaluación, autorización y registro de las especialidades farmacéuticas y los demás medicamentos de uso humano, la evaluación y autorización de los productos en fase de investigación clínica y ensayos clínicos, así como la revisión y adecuación de los medicamentos de uso humano ya comercializados.

c) Productos Sanitarios, al cual le corresponden las funciones relativas a la evaluación de la idoneidad sanitaria y de la conformidad con la reglamentación de los productos sanitarios, cosméticos, productos de higiene y biocidas de uso clínico y personal; las de autorización, certificación CE de conformidad y registro de dichos productos y de sus empresas fabricantes e importadoras, así como las actuaciones de vigilancia y control del mercado que se deben realizar sobre los mismos; las de evaluación y autorización de investigaciones clínicas con productos sanitarios; y autorizaciones expresas de importación y/o utilización de dichos productos en interés de la salud.

d) Medicamentos Veterinarios, al cual corresponde desarrollar las funciones relativas a la evaluación, autorización y registro de las especialidades farmacéuticas y demás medicamentos especiales de uso veterinario; la evaluación y autorización de los productos en fase de investigación clínica y de los estudios y ensayos complementarios; así como la revisión y adecuación de los medicamentos de uso veterinario ya comercializados y la planificación estratégica y evaluación de la farmacovigilancia veterinaria.

2. Unidad de Apoyo a la Dirección

3. Organismo Notificado, el cual se encarga de evaluar aquellos productos sanitarios que soliciten la certificación que les permita colocar el mercado CE.

4. Órganos colegiados y consultivos.

5. La AEMPS también cuenta con diferentes comités científicos que detallamos a continuación:

- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMH) es el órgano colegiado de la AEMPS que representa los intereses de la sociedad y vela por la transparencia, objetividad y rigor científico de las decisiones de la Agencia, en materia de comercialización de medicamentos de uso humano.
- Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) siendo el órgano colegiado para el asesoramiento técnico y científico en materia de seguridad de los medicamentos de uso humano.
- Comité de la Farmacopea y el Formulario Nacional
- Comité de Disponibilidad de Medicamentos Veterinarios (CODI-VET)
- Comité de Medicamentos Veterinarios (CODEM-VET) realiza la misma función que el CMH pero en materia de comercialización de medicamentos de uso animal.
- Comité de Seguridad de Medicamentos Veterinarios (CSMV) siendo el órgano colegiado

para el asesoramiento técnico y científico en materia de seguridad de los medicamentos de uso animal.

- Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano
- Comité de Coordinación de Estudios Posautorización
- Comité Técnico de Inspección (CTI) es el órgano coordinador en materia de inspección y control de medicamentos, productos sanitarios, cosméticos y productos de higiene personal
- Comité de Coordinación de Servicios Farmacéuticos Periféricos
- Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Veterinarios (CTSEF-VET).

3. PROCEDIMIENTOS DE REGISTRO DE UN NUEVO MEDICAMENTO

La evaluación de medicamentos y el procedimiento de toma de decisiones es una actividad compleja no sólo por la naturaleza de los datos que normalmente se manejan, sino también porque está sujeta a una serie de normativas y procedimientos legales que, en el caso de España, tiene dos dimensiones: la nacional y la europea. Así pues, el acceso de un nuevo medicamento al mercado puede seguir varios procedimientos de autorización. Actualmente coexisten en la Unión Europea cuatro procedimientos de registro de medicamentos de uso humano. La elección de uno u otro vendrá determinada por el tipo de medicamento, el ámbito de solicitud y posterior comercialización del producto, la situación regulatoria del producto en el momento de la solicitud y la autoridad sanitaria que otorga finalmente la autorización de comercialización. Los diferentes procedimientos son los que se indican a continuación y en la tabla 1:

1. Procedimientos europeos:

- a) Procedimiento centralizado
- b) Procedimiento descentralizado
- c) Procedimiento de reconocimiento mutuo

2. Procedimiento nacional

3.1. PROCEDIMIENTOS EUROPEOS

En la Unión Europea, el registro de medicamentos de uso humano se rige por la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de Marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, y por el Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de Marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario, y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.

3.1.1. Procedimiento centralizado. En este procedimiento, la solicitud de la autorización de comercialización presentada por la compañía

farmacéutica es única y la autorización obtenida es válida para la comercialización del producto en todos los estados miembros de la Unión Europea. En este procedimiento se nombran dos estados miembros como responsables de la evaluación de la documentación presentada por el solicitante y como responsables de la elaboración de un informe de evaluación. Estos informes son discutidos y consensuados entre los estados miembros en el seno del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Este comité adopta una opinión (positiva o negativa) que será remitida a la Comisión Europea. La coordinación de todo este proceso corresponde a la EMA y la autorización es emitida por la Comisión Europea, una vez que el nuevo medicamento ha recibido la opinión positiva del CHMP en relación con su calidad, seguridad y eficacia.

Este procedimiento de registro es obligatorio para:

1. Medicamentos de uso humano desarrollados por medio de uno de los siguientes procesos biotecnológicos:

- a) Técnica del ADN recombinante.
- b) Expresión controlada de codificación de genes para las proteínas biológicamente activas en procariontes y eucariontes, incluidas las células de mamífero transformadas.
- c) Métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal.

2. Medicamentos veterinarios empleados principalmente como potenciadores para fomentar el crecimiento o aumentar el rendimiento de los animales tratados.

3. Medicamentos de uso humano que contengan una sustancia activa nueva que cuya indicación terapéutica sea el tratamiento de alguna de las enfermedades siguientes:

- el síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- el cáncer
- los trastornos neurodegenerativos
- la diabetes
- las enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes
- las enfermedades víricas.

4. Los medicamentos designados como medicamentos huérfanos de conformidad con el Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999.

En cuanto a los antibacterianos, aunque no es obligatorio que se presenten por procedimiento centralizado sí es cierto que habitualmente se solicita la autorización de comercialización siguiendo esta vía.

3.1.2. Procedimiento descentralizado. El procedimiento descentralizado de registro de un medicamento es el procedimiento comunitario establecido para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un estado miembro cuando el medicamento no disponga previamente de una autorización en ningún

estado miembro de la Unión Europea en el momento de la solicitud. En este procedimiento, el solicitante presenta a la vez las solicitudes de comercialización en aquellos estados donde quiera comercializar su producto eligiendo uno de estos estados como el Estado Miembro de Referencia (EMR). El organismo responsable de la evaluación de medicamentos en cada estado (en el caso de España, la AEMPS) será el encargado de realizar los informes de evaluación tras la revisión de la documentación presentada por el solicitante, así como la información de producto preliminar (ficha técnica, prospecto y etiquetado). Dichos informes serán enviados al resto de estados miembros implicados en el procedimiento (Estados Miembros Concernidos, EMC) para evaluación y emisión de comentarios, si los hubiera. El solicitante deberá contestar a todas aquellas objeciones emitidas por los EMC y por el propio EMR. Este procedimiento puede durar entre 150-210 días, dependiendo de cuándo se alcance el consenso entre todos los estados. En caso de no lograrse el acuerdo entre todos los estados implicados, mediará primero el Grupo Europeo de Coordinación de Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado de Medicamentos de Uso Humano (CMDh), y si las diferencias persisten se llevará a cabo un arbitraje por parte de la EMA que será la que emita la decisión final que acatarán todos los estados y el solicitante. Finalizada la fase europea se llevará a cabo la implementación nacional en un período de 30 días por parte de la AEMPS. España (AEMPS) podrá actuar como EMR o EMC.

3.1.3. Procedimiento reconocimiento mutuo. Este procedimiento de registro es el indicado para conseguir la autorización de comercialización de un medicamento en más de un estado miembro, pero a diferencia del procedimiento descentralizado, el medicamento en cuestión ha de estar autorizado en algún estado miembro. El estado en el que el medicamento está autorizado ejercerá de EMR y los demás estados reconocerán la primera evaluación realizada por dicho EMR. En el caso de que no se llegase a un acuerdo también se podrá lanzar un arbitraje que será resuelto por parte de la EMA y cuyas conclusiones serán asumidas por todos los estados implicados y por el propio solicitante. El calendario de este procedimiento constaría de una fase nacional de 210 días en la que se obtiene la autorización nacional, posteriormente el solicitante comunicará al EMR su decisión de iniciar un reconocimiento mutuo indicando los Estados (EMC) en los que quiere solicitar la autorización. A partir de este momento se iniciaría la fase europea con una duración de 90 días para la evaluación del informe realizado por el EMR y de la documentación presentada por el solicitante. España (AEMPS) podrá actuar como EMR o EMC.

Tabla 1. Características y diferencias de los distintos procedimientos de registro

	Agencia donde se presenta la solicitud	Duración (días)	Comité de evaluación	Emisión de la autorización	Validez de la autorización
Procedimiento centralizado	EMA	210	CHMP	Comisión Europea	Toda la UE
Procedimiento descentralizado	Agencias reguladoras de los Estados miembros implicados	210	Comités de las Agencias de los Estados miembros implicados	Agencias de los Estados miembros implicados	Estados miembros implicados en el procedimiento
Procedimiento reconocimiento mutuo		90 (+210 autorización nacional)			
Procedimiento nacional	AEMPS	210	CMH	AEMPS	Sólo España

3.2. PROCEDIMIENTO NACIONAL

Este tipo de procedimiento es el elegido cuando se quiere comercializar un medicamento sólo en un estado miembro. En nuestro caso, la evaluación y emisión de la autorización de comercialización se llevan a cabo por la AEMPS. Este procedimiento de registro tiene un calendario de 210 días para la evaluación de la documentación presentada por el solicitante y la emisión de un informe. Dicho informe será enviado al Comité de Medicamentos Humanos para que emita el dictamen final. En caso de dictamen desfavorable el solicitante podrá efectuar las alegaciones que considere oportunas en un plazo de 15 días. Dichas alegaciones serán evaluadas emitiéndose un dictamen final.

4. GUÍAS EUROPEAS PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS ANTIBACTERIANOS

El desarrollo de nuevos antibacterianos se considera una prioridad en estos momentos. Para facilitar el desarrollo de los programas clínicos, tanto si se trata de una molécula nueva, como de la variación en las condiciones de comercialización de una molécula conocida (por ejemplo, una nueva indicación o una nueva formulación) existe un marco común para la evaluación de un antibacteriano, la “Guía para la Evaluación de Medicamentos Indicados en el Tratamiento de Infecciones Bacterianas”, recientemente revisada. Existe además un anexo a la guía, considerado también de referencia, en el que se detallan los requisitos específicos que deben tener los ensayos clínicos que se lleven a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad en las indicaciones que son más habituales en el registro de medicamentos (por ejemplo neumonía comunitaria, infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, infecciones urinarias). Además, este anexo detalla los requisitos para la evaluación de antibacterianos en situaciones específicas, por ejemplo antibacterianos potencialmente activos frente a

bacterias raras o difíciles de tratar, incluidas las bacterias multirresistentes.

Ambos documentos están desarrollados de tal forma que permiten cierta flexibilidad en los requisitos, siempre garantizando que cada indicación está justificada con datos suficientes que permitan una estrecha evaluación del balance beneficio-riesgo de la molécula. Tanto la guía como el anexo se desarrollaron con esta premisa.

4.1. GUÍA EUROPEA PARA LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS

La guía considera todos los aspectos microbiológicos y clínicos que se requieren para justificar la indicación, dosis y duración de tratamiento de un antibacteriano así como otros aspectos, incluyendo el redactado de ciertas secciones de la ficha técnica.

4.1.1. Estudios microbiológicos

4.1.1.1. Evaluación *in vitro* de la actividad antibacteriana. Durante todo el programa de desarrollo microbiológico y clínico la compañía debe recoger suficientes datos para caracterizar el espectro antibacteriano *in vitro* de la nueva molécula frente a aislados clínicos recientes, obtenidos en los cinco años previos a la solicitud de autorización de comercialización. La guía recomienda específicamente que los métodos y el número de pruebas de sensibilidad se hagan de acuerdo a las recomendaciones del EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Los aislados clínicos seleccionados para caracterizar la sensibilidad *in vitro* deben ser especies patógenas relevantes para la indicación para la cual se pretende autorizar y deben proceder de diferentes países y áreas de interés, incluyendo una representación relevante de distintas regiones de la Unión Europea.

Algunas recomendaciones generales en cuanto a la caracterización del espectro son:

a) Para las especies más comunes debería ser posible estudiar el antibacteriano en varios cientos de aislados y especies, incluyendo un número representativo de organismos que sean resistentes a una o varias clases de antibacterianos. Si el antibacteriano pertenece a una clase ya conocida, debe documentarse el grado de resistencia cruzada que puede esperarse.

b) Para microorganismos poco frecuentes con mecanismos de resistencia raros o patrones de resistencia múltiple, es recomendable que se evalúe en al menos 10 organismos de cada especie o con un mecanismo de resistencia particular.

c) La distribución de CMI se debe presentar por especie y cuando sea apropiado, por subgrupo (por ejemplo, con o sin la presencia de un mecanismo de resistencia de interés).

d) Otros estudios *in vitro* pertinentes incluyen la evaluación de la actividad bactericida, la caracterización de la posible sinergia o antagonismo, del efecto post antibacteriano, y para algunos antibacterianos, la determinación de la tasa de selección de mutantes resistentes y cómo las concentraciones por encima de la CMI previenen la aparición de mutantes resistentes. En los casos en los que el antibacteriano presente uno o varios metabolitos importantes, también hay que caracterizar la actividad de los mismos.

En el caso de nuevos inhibidores de β -lactamasas debe caracterizarse si el inhibidor *per se* presenta actividad antibacteriana a las concentraciones que alcanza en sangre. Debe detallarse la cinética enzimática frente a una variedad de β -lactamasas. Los datos *in vitro* de la combinación del β -lactámico y el inhibidor de β -lactamasas deberían ser suficientes para proporcionar una evaluación inicial de la combinación para proceder posteriormente a su estudio en modelos animales y justificar cuál es la concentración mínima del inhibidor necesaria para inhibir las β -lactamasas de interés.

En el caso de combinaciones fijas de antibacterianos, la actividad *in vitro* de la combinación se tiene que evaluar con la combinación fija de los dos antibacterianos que la conformen, incluyendo diferentes ratios de la combinación.

Si existe un modelo animal para el tipo de infección que se va a estudiar en clínica, debe realizarse un estudio con el fin de obtener datos que orienten acerca de los posibles resultados en humanos.

4.1.1.2. Evaluación microbiológica durante los ensayos clínicos. Los protocolos de los ensayos clínicos deben especificar qué pruebas de diagnóstico rápido se van a aceptar como evidencia de infección durante el reclutamiento y que servirán de alternativa a los cultivos de rutina.

La caracterización microbiológica de la infección bacteriana debe hacerse con muestras obtenidas antes (o dentro de una ventana estricta aceptable) de la administración de la primera dosis de antibacteriano.

Siempre que sea posible, deben estandarizarse los métodos para la siembra e identificación de los microorganismos y su aislamiento, así como las pruebas de sensibilidad en laboratorios centrales. Los protocolos deben incluir un laboratorio central que se encargue de la clasificación de los aislados que se obtengan durante el estudio, para diferenciar de infecciones persistentes o recurrentes de nuevas infecciones.

También es preferible que se usen los datos del laboratorio central para el análisis principal de los resultados de sensibilidad *in vitro* de los microorganismos aislados antes y después de iniciar el tratamiento, incluyendo los que se obtengan de pacientes con una nueva infección o con infección recurrente o persistente.

En algunos casos es aceptable que la identificación del microorganismo causal se base principalmente o únicamente en los resultados de los estudios serológicos (por ejemplo, organismos que producen neumonía atípica y que es difícil aislar en el laboratorio). La serología se llevará a cabo preferiblemente en un laboratorio central.

4.1.1.3. Determinación de la relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD).

Basándose en la sensibilidad *in vitro*, la información que proporcionan los modelos en animales de eficacia y los datos de PK en humanos, se pueden usar los análisis PK/PD para justificar la selección de la dosis y posología así como los puntos de corte. En aquellas circunstancias en las que no es posible obtener un número amplio de datos (por ejemplo en microorganismos poco frecuentes o multiresistentes) los análisis PK/PD son aún más importantes, dado que proporcionarán información sobre la posible eficacia del antibacteriano.

La evaluación de la relación PK/PD debe ser lo suficientemente robusta como para determinar que el antibacteriano, cuando se use a la dosis y posología adecuada, tendrá eficacia clínica frente a los microorganismos relevantes que son sensibles *in vitro*. Se tendrá en cuenta la distribución de las CMI de las poblaciones salvajes de los microorganismos relevantes para la indicación en estudio, considerando la CMI más alta que podría tratarse con un régimen tolerable.

Siempre que sea posible, es recomendable que los análisis PK/PD que se usen para la selección de la dosis y posología se basen en los datos de PK de pacientes infectados, en vez de basarlo en datos procedentes de voluntarios sanos. Si no es posible hacerlo desde el inicio, los análisis deben repetirse una vez que sea posible obtener los datos de los pacientes para validar las conclusiones iniciales.

En algunos antibacterianos, la relación PK/PD podría ser lo suficientemente concluyente y bien descrita para que se puedan omitir los estudios de búsqueda de dosis y evaluar la eficacia de uno o varios regímenes directamente.

Es deseable que la relación PK/PD se evalúe también durante los ensayos clínicos en pacientes

para cada una de las indicaciones que se estudien, utilizando los resultados *in vitro* de sensibilidad de los aislados clínicos, la PK de los pacientes y los resultados clínicos y microbiológicos.

En cualquier caso, y a pesar de los análisis de la relación PK/PD, dependiendo de lo concluyentes que sean los resultados, puede seguir siendo necesario identificar el régimen posológico más adecuado y/o la duración de tratamiento mediante un estudio de eficacia preliminar. Otra alternativa sería evaluar la eficacia de un número limitado de regímenes durante los ensayos pivotaes.

Dada la importancia que cada vez más tiene la caracterización de la relación PK/PD en el desarrollo de nuevos antibacterianos, su determinación y caracterización será discutida en el apartado 5 de este documento de forma más detallada.

4.1.1.4. Determinación de los puntos de corte. Se recomienda a los laboratorios que sea EUCAST quien determine los puntos de corte en una fase temprana del desarrollo del producto, dado que esta decisión tiene implicación en la determinación de la sensibilidad *in vitro* y clasificación de los microorganismos dentro de las categorías clínicas de sensible, intermedio o resistente.

Para los antibacterianos que vayan a ejercer únicamente acción local cuando se administren por vía tópica (piel, mucosas, oído u ojos), vía inhalatoria o vía oral, no se considera apropiado por el momento establecer los puntos de corte (independientemente de si ya se han establecido los puntos de corte para el mismo principio activo cuando se administra por vía sistémica), salvo que la experiencia clínica demuestre que los puntos de corte establecidos son relevantes para la acción local. Para el resto de casos, la sección 5.1 de la ficha técnica (ver documento técnico de este procedimiento) incluirá la información de los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) que se deriven de las curvas de distribución de CMIs.

4.1.1.5. Estudios post autorización de sensibilidad y resistencia. En el momento en el que se autoriza un antibacteriano, el laboratorio debe tener un plan para evaluar la aparición de resistencias durante un periodo de 3 a 5 años posteriores a la autorización. La duración de este plan podrá prolongarse otros 3-5 años si se considera necesario por la aparición de algún microorganismo resistente durante el primer periodo de seguimiento.

Se considera que la información más fiable será aquella procedente de redes de vigilancia bien establecidas, las cuales son capaces de detectar cambios de tendencia en el tiempo, basándose en criterios de inclusión consistentes procedentes de los centros colaboradores.

Se debe notificar inmediatamente al CHMP toda la información relativa a la aparición de resistencias, cambios en los patrones de resistencia o aparición de nuevos mecanismos de resistencia al antibacteriano y discutir las posibles implicaciones

que podría tener para la sección 5.1 de la ficha técnica, actualizándola en caso necesario.

4.1.2. Recomendaciones generales sobre los ensayos clínicos en antibacterianos

4.1.2.1. Selección de pacientes. Los criterios de inclusión y exclusión deben determinarse para restringir el reclutamiento de los pacientes a un tipo de infección bacteriana, pero presentando a la vez unas características mínimas que permitan la extrapolación de los resultados a los pacientes que se encontrarán en la práctica clínica.

Siempre que sea posible, el reclutamiento de los pacientes no se basará sólo en la clínica. La evidencia de infección puede provenir del análisis microscópico, de pruebas de diagnóstico rápido y de técnicas de diagnóstico por imagen.

Debe limitarse la duración de tratamiento antibacteriano previo al inicio del estudio a menos que claramente haya habido un fracaso terapéutico tras un curso mínimo de tratamiento (en términos de dosis y duración) con otro antibacteriano. Se deben hacer análisis exploratorios en los subgrupos de pacientes que recibieron o no terapia previa para la infección en estudio.

Se debe considerar la estratificación de los pacientes de acuerdo a factores específicos (por ejemplo, tipo de infección o gravedad). También es apropiado estratificar por edad (ancianos vs. adultos, niños vs. neonatos vs. prematuros) o por patología subyacente (por ejemplo inmunosupresión). El objetivo de estos análisis es demostrar la consistencia de los resultados en los diferentes subgrupos.

4.1.2.2. Resultados, variables de eficacia y análisis.

Se deben definir los tiempos en los que se realizará la evaluación de los resultados. Estos serán "durante el tratamiento, al final del tratamiento y en la visita de curación" y cualquier otra visita del estudio en la que se evalúe el progreso del paciente y/o las variables que resulten pertinentes en función de la indicación y las características farmacocinéticas del antibacteriano en estudio y del comparador.

El análisis principal se hará en un momento definido en el protocolo una vez finalizado el tratamiento (visita de curación). Normalmente los protocolos establecen una visita de curación en un número predefinido de días después de la aleatorización. La ventana adecuada para la visita de curación se seleccionará teniendo en cuenta la duración máxima posible del tratamiento y la semivida de los antibacterianos que se van a comparar.

Siempre es recomendable llevar a cabo un seguimiento de los pacientes durante un periodo establecido para proporcionar información sobre las recaídas y nuevas infecciones.

Resultados clínicos:

En la visita de curación los resultados clínicos se definirán como cura, fallo o indeterminado. La curación normalmente supone la resolución completa de los signos y síntomas clínicos. Se pueden

considerar definiciones alternativas en cierto tipo de infecciones. Por ejemplo, retorno al estado basal sin necesidad de más tratamiento antibacteriano.

Resultados microbiológicos:

Los resultados microbiológicos se documentarán en función de la erradicación o persistencia del agente causal. Es obligatorio en los estudios de infecciones del tracto urinario e infecciones de transmisión sexual. Para el resto de infecciones hay que hacerlo siempre que sea posible. Si es posible encontrar múltiples microorganismos, los resultados microbiológicos se deben presentar y analizar por paciente y por microorganismo.

Variables de eficacia:

Para la mayoría de las indicaciones la evaluación de la eficacia del tratamiento se basará principalmente en variables clínicas. Sin embargo, para algunas indicaciones, tales como las infecciones del tracto urinario, la respuesta microbiológica será la variable principal de eficacia. En otras indicaciones, los resultados clínicos y microbiológicos son de similar importancia (por ejemplo en osteomielitis o endocarditis bacteriana) por lo que la variable clínica (curación) y la microbiológica (erradicación) se considerarán co-primarias. En cualquier caso, es de esperar que los resultados clínicos se correlacionen con los microbiológicos.

4.1.3. Estudios pivotaes. Estos ensayos serán los fundamentales para conseguir la autorización de comercialización en las indicaciones estudiadas en los mismos. La guía recomienda que se lleven a cabo al menos dos ensayos pivotaes por cada indicación que se pretenda investigar.

Preferiblemente, los estudios deben llevarse a cabo en diferentes áreas geográficas. No es obligatorio que los estudios se lleven a cabo en la Unión Europea, pero el solicitante tendrá que proporcionar una discusión de la relevancia de los resultados en los pacientes europeos.

Todos los estudios deben ser doble-ciego salvo que sea imposible desde el punto de vista práctico. Si no es posible, al menos el médico que evalúa las variables clínicas y los efectos adversos no debe ser consciente de los tratamientos asignados.

4.1.3.1. Estudios de no inferioridad. La elección del comparador, lo cual incluye la elección del antibacteriano, intervalo de dosis y duración de tratamiento, es crítica en estos estudios. El régimen seleccionado debe ser uno de los mejores tratamientos disponibles basado en los resultados de estudios previos, opinión médica y guías de tratamiento de sociedades científicas y en la prevalencia de resistencia al comparador en los lugares donde se vaya a hacer el estudio. Preferiblemente, el comparador debe ser un único antibacteriano, dado que facilita la interpretación de los análisis.

La elección del límite de no inferioridad (delta) debe ajustarse a la indicación en estudio y será definido como la máxima diferencia permitida entre el

test y el comparador para considerar el test como no inferior al comparador en la indicación en estudio.

4.1.3.2. Estudios de superioridad. Los antibacterianos no han demostrado su superioridad frente a placebo de forma consistente en estudios randomizados y bien realizados en determinadas infecciones que se asocian con una elevada tasa de resolución espontánea (por ejemplo, sinusitis maxilar aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). También hay algunos tipos de infección donde la superioridad sólo se ha demostrado en un tipo muy específico de subgrupos (por ejemplo, otitis media). En aquellas infecciones o subgrupos de pacientes donde un tratamiento antibacteriano no haya demostrado ser superior a placebo (o al vehículo en el caso de los tratamientos tópicos), el beneficio clínico del test no se puede evaluar en un estudio de no inferioridad.

Aunque en el anexo de la guía (ver apartado 4.2 de este documento) se dan recomendaciones específicas, en la guía se dan una serie de recomendaciones generales a tener en cuenta en el diseño y realización de estos estudios:

A) En los estudios controlados con placebo, el objetivo es demostrar una ventaja estadísticamente significativa del test frente a placebo con un límite inferior del intervalo de confianza bilateral al 95% para la diferencia entre las tasas de curación por encima de cero. En cualquier caso, esta diferencia debe ser clínicamente relevante. Siempre es preferible que estos estudios incluyan un tercer brazo con un comparador activo y usar así la diferencia entre el comparador y placebo para determinar la relevancia clínica de la diferencia observada entre el test y el placebo.

B) En los estudios controlados con un comparador activo, es poco probable que pueda demostrarse la superioridad en términos de tasas de curación, por lo que puede ser aceptable el uso de otras variables clínicas relevantes, por ejemplo, tiempo hasta aclaramiento bacteriano, tiempo hasta respuesta o mejoría en algún/os parámetros clínicos (por ejemplo, función pulmonar). Es fundamental que se justifique la variable clínica elegida finalmente.

4.1.3.3. Diseños alternativos. Puede haber circunstancias donde sea poco práctico llevar a cabo al menos un estudio randomizado y controlado con suficiente poder para justificar una indicación. Ya se han mencionado estas situaciones, por ejemplo cuando el antibacteriano sea eficaz únicamente en el tratamiento de infecciones raras o por ejemplo, en endocarditis infecciosa o meningitis bacteriana.

En cualquier caso, aunque se espere un reclutamiento de un número muy reducido de pacientes, siempre es preferible que se lleve a cabo un estudio randomizado y que sea controlado, aunque sea con una comparación con controles históricos. La aleatorización proporciona un control interno que hace posible la interpretación de los resultados de forma más fiable en comparación con estudios que no sean randomizados.

4.1.4. Estudios en niños y adolescentes. Es posible asumir cuál es la dosis inicial más adecuada para niños y adolescentes haciendo una comparación de los datos de PK obtenidos de una muestra limitada de niños infectados tratados con el test y los datos de los adultos procedentes de un estudio clínico donde se demostró la eficacia del test. La selección de la dosis debe tener en cuenta datos relevantes de PK/PD y toda la información disponible de eficacia y seguridad. Son de especial importancia la evaluación de la PK en recién nacidos y bebés.

En aquellas indicaciones que son comunes a todos los grupos de edad, puede ser razonable extrapolar la eficacia de los adultos a la población pediátrica siempre que se hayan obtenido datos de PK y de seguridad con el régimen propuesto y siempre que no haya diferencias en cuanto a la enfermedad y los microorganismos responsables entre los diferentes grupos de edad.

Algunos tipos de infección como, por ejemplo, la otitis media aguda, ocurren casi exclusivamente en niños. En comparación con adultos, ciertas infecciones en niños pueden deberse a diferentes microorganismos o a diferentes condiciones subyacentes (tales como anomalías anatómicas que predisponen a infecciones en el tracto urinario). En estos casos, se requieren ensayos clínicos randomizados y controlados para demostrar la eficacia y seguridad.

4.2. ADDENDUM DE LA GUÍA EUROPEA DE ANTIBACTERIANOS

Ya se ha mencionado previamente que existe un anexo a la guía de antibacterianos donde se proporcionan recomendaciones más específicas para el diseño de los ensayos clínicos que se lleven a cabo para evaluar la eficacia de un antibacteriano en una indicación en particular. El objetivo de este anexo es guiar a los laboratorios en el desarrollo de antibacterianos en indicaciones o situaciones concretas. Se indican aspectos particulares tales como criterios de inclusión de los pacientes, las variables principales de análisis, qué indicaciones requieren estudios diseñados para demostrar superioridad o no inferioridad frente al estándar de tratamiento y sugiere cuál sería el límite de no inferioridad aceptable en cada caso. En general, establece los requisitos mínimos para obtener la autorización del antibacteriano en cada una de las indicaciones que contempla.

En infecciones en las que una resolución espontánea de la infección es poco probable se aceptaría la demostración de no inferioridad del nuevo medicamento frente a un tratamiento estándar adecuado.

En aquellas infecciones en las que se requiere una demostración de superioridad frente a placebo o frente a un comparador adecuado, lo que el anexo ofrece son recomendaciones más generales para seleccionar a los pacientes y sobre las variables que podrían ser útiles, dado que en estas indicaciones no

hay tanta evidencia sobre cuál sería el diseño más adecuado de los estudios.

También se contemplan otras indicaciones que los laboratorios podrían investigar y sobre las cuales, por su particularidad, la guía de antibacterianos incluye determinadas sugerencias en cuanto al diseño de los estudios.

Por último, el anexo contempla una serie de situaciones en las que se puede obtener una evidencia limitada de la eficacia del antibacteriano (infecciones o microorganismos poco comunes) o para aquellas infecciones graves para las que hay pocas opciones terapéuticas. Dada la importancia que tiene el desarrollo de nuevos antibacterianos para tratar infecciones por bacterias multirresistentes, esta parte del anexo se discute en un apartado específico.

4.2.1. Indicaciones para las cuales es aceptable la demostración de no inferioridad frente a un comparador adecuado.

Consideraciones generales:
A) Límite de no inferioridad (delta): se sugiere cuál sería el límite de no inferioridad considerado aceptable en cada caso, asumiendo que esa diferencia será suficiente para determinar el efecto del tratamiento del medicamento en estudio y observar una diferencia clínicamente aceptable frente a un comparador adecuado. Estos límites se sugieren asumiendo que se llevarán a cabo dos ensayos pivotaes para demostrar la eficacia, tal y como recomienda la guía general de antibacterianos. Si se lleva a cabo un único estudio, se debe establecer un nivel de significación (valor α) menor al habitual.

B) Vía de administración: en general, los cinco tipos de infección que se detallan suelen requerir tratamiento intravenoso, con o sin cambio a vía oral transcurridos unos días de tratamiento. En el caso particular de la neumonía comunitaria o de las infecciones del tracto urinario que puedan tratarse únicamente por vía oral, las variables sugeridas siguen siendo adecuadas, pero es probable que los criterios de inclusión deban ajustarse.

C) Tratamiento antibacteriano previo al estudio: los protocolos de los ensayos clínicos deben especificar cuáles son los tratamientos previos que puede haber recibido el paciente para que no interfieran en la evaluación de la eficacia del nuevo antibacteriano. En general, son aceptables tratamientos previos hasta 24 horas durante el reclutamiento de los pacientes antes del inicio del estudio. Los límites vendrán determinados por el tipo de infección. Por ejemplo, en una neumonía comunitaria o en infecciones del tracto urinario se aceptaría el uso de un antibacteriano administrado una vez al día o dos o tres dosis de antibacterianos que normalmente se administran más de una vez al día. En infecciones intra-abdominales sería adecuado limitar los antibacterianos previos al inicio del estudio a una dosis antes y después de la cirugía como profilaxis. En cualquier caso, cuando se presenten los resultados del estudio, se debe incluir un análisis

exploratorio por subgrupos en función de si recibieron o no tratamiento previo. Los tratamientos previos siempre serán aceptables si se demuestra claramente que el paciente no ha respondido a dicho tratamiento (especificando si se refiere a no mejoría o empeoramiento) y por tanto es susceptible de recibir un tratamiento diferente.

4.2.1.1. Infecciones de piel y tejidos blandos.

Criterios de selección de pacientes:

Se consideran infecciones válidas: celulitis, erisipelas, heridas infectadas (traumáticas o post quirúrgicas) y abscesos mayores. Es primordial que se documente la extensión de la infección, teniendo en cuenta que una infección aguda puede rodear a la lesión crónica (por ejemplo, una úlcera varicosa) y es poco probable que responda al tratamiento sistémico. El protocolo debe especificar un área mínima de infección (por ejemplo, área del eritema o tamaño de la herida) o un tamaño estimado del absceso.

En general es recomendable que el número de pacientes con abscesos se limite a un 30% como máximo debido a que el tratamiento de estos incluye el drenaje quirúrgico, lo que dificulta el análisis de la respuesta ligada sólo al tratamiento antibacteriano. También se debe limitar el número de pacientes incluidos con quemaduras y pre especificar la extensión y el grosor de las mismas.

Estos ensayos clínicos deben excluir a pacientes con osteomielitis, con artritis séptica o con infecciones necrosantes que requieran cirugía y tratamiento farmacológico específico. Asimismo, es recomendable que los pacientes con una infección de pie diabético se estudien en un ensayo clínico separado ya que las características de este tipo de infección son diferentes a las de una infección de piel y tejidos blandos.

Análisis principal de eficacia:

En esta indicación el análisis principal es el “resultado clínico (curación, mejoría o fracaso) documentado en la visita de curación (del inglés *Test of Cure* o TOC), que será aproximadamente entre los 7 y 14 días después del último día de tratamiento. En este caso, el límite aceptable de no inferioridad es -10%.

4.2.1.2. Neumonía adquirida en la comunidad.

Criterios de selección de pacientes:

El protocolo debe definir un número mínimo de síntomas (al menos 3-4 de los siguientes) tales como tos, producción de esputo purulento, fiebre, disnea, taquipnea y pleuritis, así como la percusión y/o auscultación asociada con consolidación características. Es imprescindible que el paciente tenga una radiografía de tórax de buena calidad obtenida en las 48 horas previas al reclutamiento que muestre la aparición de nuevo infiltrado lobular o multilobular.

Antes de iniciar el estudio se tienen que recoger datos suficientes que permitan clasificar a los pacientes en función del riesgo de muerte, utilizando el índice de PORT (*Patient Outcomes Research*

Team) y la puntuación en la escala CURB-65 (sistema de puntuación basado en signos clínicos de confusión, niveles de urea, respiración, presión arterial y edad superior a 65 años). Esto permitirá analizar los resultados estratificando según las distintas categorías. También es recomendable estratificar de acuerdo a la edad (<65 años vs. > 65 años). Los requisitos mínimos de los pacientes que hay que incluir son:

- Si el tratamiento va a ser intravenoso los pacientes que se incluyan deben tener al menos un índice PORT de III y al menos el 25% (y preferiblemente el 50%) tienen que tener un índice de IV-V. Podrían excluirse pacientes con índices de V que requieran admisión inmediata en la UCI.
- Si el tratamiento va a ser únicamente por vía oral, los pacientes deben tener un índice PORT de II o III en el momento de la aleatorización y al menos el 50% deben presentar un índice de III.

Es recomendable utilizar pruebas rápidas de diagnóstico en el caso de que se pretenda enriquecer o minimizar una población de estudio en particular. Por ejemplo, usar pruebas de detección de antígenos en orina de *Streptococcus pneumoniae* o *Legionella pneumophila*.

Los ensayos clínicos no deben incluir aquellos pacientes en los que se sospeche una neumonía por aspiración u obstrucción específica o pacientes con fibrosis quística (para el desarrollo de fármacos para esta indicación existen guías específicas de la EMA).

Variable principal de eficacia:

La variable principal debe ser el “resultado clínico (resolución de los signos y síntomas) documentado en la visita de curación (TOC)”, que será aproximadamente entre los 5 y 10 días después del último día de tratamiento. En este caso, el límite aceptable de no inferioridad es de -10%. Si el ensayo clínico va a incluir un número elevado de pacientes con índices de PORT de IV-V, en los que no se espera que la resolución de los signos y síntomas sea espontánea, se podría aceptar un límite de no inferioridad más amplio.

4.2.1.3. Neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación

Criterios de selección de pacientes:

En este caso los estudios se pueden realizar en pacientes con neumonía nosocomial (NN) o con neumonía asociada a ventilación (NAV). Una demostración robusta de la eficacia del antibacteriano en el tratamiento de la NAV supondría que los resultados podrían extrapolarse a NN, pero no al revés. Se puede hacer un estudio que incluya los dos tipos de pacientes, pero de ser así, se debe estratificar a los pacientes por el tipo de infección y el diseño debe asegurar que al menos un 30% de los pacientes incluidos presenten NAV.

Los pacientes deben llevar hospitalizados al menos 48 horas antes del inicio de los primeros signos o síntomas o estos deben iniciarse en los siguientes 7 días después del alta hospitalaria. En este caso se requiere que los pacientes presenten un número

mínimo de hallazgos clínicos (como los sugeridos para neumonía adquirida en la comunidad, pero sin incluir los signos en la examinación o auscultación, los cuales podrían no estar presentes) además de la aparición de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax.

Para facilitar el reclutamiento de pacientes con NAV, además de los hallazgos clínicos y radiológicos arriba mencionados, se incluirán pacientes que hayan recibido ventilación mecánica a través de un tubo endotraqueal o nasotraqueal al menos durante 48 horas (lo que significa que no se pueden incluir pacientes que estén recibiendo únicamente ventilación con presión positiva no invasiva). Otros criterios de inclusión adicionales para reclutar pacientes con NAV incluirán una escala de valoración clínica de la infección pulmonar (*Clinical Pulmonary Infection Score*, CPIS) como por ejemplo, la inclusión de pacientes con una puntuación mínima de 6, presión parcial de oxígeno en sangre arterial < 60 mm Hg, saturación de oxígeno < 90% o empeoramiento del índice PaO₂/FiO₂.

Los protocolos pueden utilizar otras escalas de valoración para seleccionar a los pacientes más graves, donde la tasa de mortalidad es probable que sea superior al 10-20% como, por ejemplo, escala de Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial (SOFA), Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (MODS), o Evaluación fisiológica aguda y crónica (APACHE II).

En este caso también se pueden usar pruebas de diagnóstico rápido que ayuden a enriquecer o excluir del estudio pacientes infectados o colonizados con ciertas especies.

Análisis principal de eficacia:

“Resultado clínico documentado en la visita de curación (TOC)”, que será aproximadamente entre los 7 a 14 días después del último día de tratamiento. Las variables secundarias deben incluir la evaluación de la mortalidad por cualquier causa (por ejemplo, número de muertes hasta los 28 días post aleatorización) y la proporción de pacientes dados de alta del hospital.

En este caso, el margen de no inferioridad que se sugiere no debe superar el -12,5%.

4.2.1.4. Infecciones intra-abdominales

Criterios de selección de pacientes:

Se incluirán pacientes con diagnóstico de infección intra-abdominal (IIA) establecida durante procedimientos tales como laparotomía, laparoscopia o drenaje percutáneo. Otras posibles patologías que se podrían incluir serían perforación de la vesícula biliar, de divertículos o del apéndice o peritonitis secundaria a traumatismo o absceso establecido y asociado a cualquiera de estas condiciones. Es recomendable que la proporción de pacientes con infecciones originadas en el apéndice no exceda el 30% y que los pacientes se estratifiquen en función del tipo de infección. No deben incluirse pacientes con perforación de estómago o intestino delgado a menos que haya una evidencia clara de un proceso

infeccioso secundario establecido en la cavidad abdominal.

Análisis principal de eficacia:

Una variable principal de eficacia válida sería el “Resultado clínico documentado en la visita de curación (TOC)”, que será aproximadamente entre los 7 a 14 días después del último día de tratamiento.

Se recomienda un margen de no inferioridad de -12,5%.

4.2.1.5. Infecciones del tracto urinario

Criterios de selección de pacientes:

Los pacientes deben tener al menos un catéter uretral permanente (no percutáneo), retención urinaria, obstrucción urinaria o vejiga neurogénica. No se deben incluir pacientes con íleo mecánico o con reflujo vesicoureteral. En la medida de lo posible, no se deben incluir pacientes con clínica que sugiera prostatitis.

Los pacientes con pielonefritis aguda no siempre requieren tratamiento parenteral. Es preferible que estos pacientes se evalúen en un ensayo clínico por separado. Si finalmente el estudio incluye estos pacientes, deben estratificarse durante el reclutamiento de acuerdo al diagnóstico y limitar el número de pacientes con pielonefritis aguda incluido finalmente. Un porcentaje razonable sería un 30%.

La clínica debe ser consistente con un proceso infeccioso agudo cuyo foco primario probable sea el tracto urinario. Por ejemplo, los protocolos pueden incluir un número mínimo de signos de afectación sistémica acompañados de dolor pélvico o costal, sensibilidad de la zona costo-vertebral, fiebre, disuria, micción urgente o frecuente.

Es posible reclutar a los pacientes antes de que los resultados de los cultivos estén disponibles basándose en la detección de piuria (≥ 10 leucocitos/mm³) en muestras de orina por micción media espontánea. Si no es posible una toma de muestra de orina limpia o por micción media espontánea, es preferible que, antes de obtener la muestra, se sustituya el catéter en los pacientes con catéter permanente.

Es esencial que los métodos de cultivo permitan la estimación del recuento bacteriano (expresada como Unidades Formadoras de Colonias, UFC) en orina. Para considerar que el paciente tiene una infección debe tener $> 1 \times 10^5$ UFC/ml. Puede que haya algunos casos específicos en los que no se cumpla este punto de corte con el aislamiento de un único microorganismo, sin embargo, puede cumplirse en cultivos mixtos, basándose en la inspección visual de la morfología en un medio selectivo adecuado. En cuanto al análisis, es recomendable que la población de análisis microbiológicamente evaluable se limite a aquellos pacientes que tengan un solo tipo de microorganismo.

Análisis principal de eficacia:

Cura microbiológica se define como un recuento $< 1 \times 10^3$ UFC/ml. La variable principal recomendada es la “tasa de curación microbiológica documentada

en la visita de curación (TOC)", que será aproximadamente a los 7 días después del último día de tratamiento. Es de esperar que una reducción de la carga bacteriana en orina hasta $<1 \times 10^3$ UFC/ml se acompañe de una resolución de los signos y síntomas clínicos de la infección urinaria. Los pacientes que cumplan el criterio de cura microbiológica sin una cura clínica tienen que ser ampliamente descritos y estudiados.

4.2.2. Indicaciones para las cuales se podría requerir un estudio de superioridad. En algunos tipos de infección o subgrupos de pacientes con situaciones específicas que podrían asociarse a una infección bacteriana, no se ha demostrado que el uso de tratamiento antibacteriano sea superior a no administrar ningún tratamiento. Entre las posibles razones están la elevada tasa de curación espontánea de dichas infecciones, o a que en ciertos subgrupos de pacientes con dichas infecciones la probabilidad de que esa clínica no se deba a una infección bacteriana es elevada. Estas infecciones son (entre otras) la sinusitis maxilar bacteriana aguda, la exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica, la otitis media aguda y las infecciones de piel superficiales (tales como impétigo y heridas menores). Otro ejemplo es el uso de antibacterianos por vía inhalatoria para prevenir las exacerbaciones infecciosas en pacientes con una obstrucción crónica o con bronquiectasias o como terapia adyuvante a tratamientos sistémicos para el tratamiento de exacerbaciones o neumonía bacteriana aguda.

En estas circunstancias no se considera que la eficacia de un nuevo antibacteriano se pueda demostrar mediante un estudio de no-inferioridad frente a un antibacteriano autorizado en el pasado para esa indicación. Es preferible, por tanto, que la eficacia se evalúe en estudios diseñados para demostrar la superioridad frente a placebo o a ser posible frente a un comparador activo.

Aunque no es posible hacer recomendaciones definitivas sobre el desarrollo clínico en estas circunstancias, sí que se pueden hacer sugerencias a tener en cuenta.

Consideraciones generales:

En las indicaciones que se van a tratar en esta sección, es improbable o poco práctico como objetivo la demostración de superioridad basándose en la cura clínica frente a placebo o frente a un comparador. Por ello, es recomendable que antes de iniciar un ensayo pivotal de estas características se lleve a cabo un estudio exploratorio para identificar las variables clínicas y la población diana en las haya mayor probabilidad de demostrar superioridad en un estudio de mayor escala. Por ejemplo, en el caso de un estudio donde el beneficio sólo se observa en las diferencias en la velocidad de curación de la infección pero no se ven diferencias en las tasas de curación en la visita TOC. Un efecto superior del tratamiento se podría considerar de importancia desde el punto de vista clínico si las diferencias en

cuanto al "tiempo hasta resolución de los síntomas" son de suficiente magnitud. Esta situación es bastante probable en estudios en los que se dé un tratamiento tópico para el impétigo o heridas superficiales, aunque podría aplicarse también para indicaciones como la otitis media aguda, la sinusitis bacteriana o la exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica.

4.2.2.1. Otitis media aguda. En este caso se considera que la bibliografía justifica una excepción específica al requisito de hacer un estudio de superioridad frente a placebo en otitis media aguda (OMA). Basándose en las conclusiones de Tähtinen et al. (2011) y de Hoberman et al. (2011), no es necesario hacer un estudio controlado con placebo en niños de 6 meses hasta 3 años con OMA adecuadamente diagnosticada, aunque los datos disponibles no permiten recomendar una variable primaria y un límite de no inferioridad específico.

Estos estudios de no inferioridad deben satisfacer unos criterios de inclusión muy estrictos. Es recomendable que los niños presenten como mínimo otalgia aguda (dentro de las 48h) y visión otoscópica de membrana timpánica inflamada o abombada. La otitis puede ser unilateral o bilateral, pero los pacientes deben estratificarse para el análisis. Todos los signos y síntomas que sean compatibles con la infección durante el tratamiento deben documentarse y es recomendable el uso de escalas. Basándose en las publicaciones anteriormente mencionadas, el comparador debe ser amoxicilina-ácido clavulánico administrada a la dosis máxima autorizada para OMA en el grupo de edad de 6 meses a 3 años durante 7 días.

La curación clínica requiere la resolución de las anomalías observadas en la otoscopia (en ambos oídos si la infección es bilateral) y la resolución de la otalgia, así como la resolución de los signos y síntomas de la infección que estuvieran presentes al inicio. La demostración de la no inferioridad se puede basar en las tasas de curación clínica en la visita de curación, que podrá ser 1 ó 2 días después de finalizar el tratamiento. El límite de no inferioridad debe ser de -10%. Además, se debe hacer una comparación de las tasas de curación aproximadamente a los 14-21 días post aleatorización, en función de la duración del tratamiento y de cuándo se establezca la visita TOC.

En estos momentos, en otros grupos de edad que no sean los mencionados anteriormente y en poblaciones que no cumplan los criterios de inclusión detallados no será posible la obtención de la autorización del medicamento para el tratamiento de la OMA basándose únicamente en estudios de no inferioridad.

4.2.2.2. Sinusitis bacteriana aguda. En estos momentos no se aceptaría la autorización de un medicamento para el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda basándose únicamente en estudios de no inferioridad. Se deberá caracterizar

adecuadamente la población de estudio antes de recomendar un diseño concreto en esta indicación.

Si finalmente se quiere estudiar esta indicación, es recomendable que la población de estudio consista en pacientes con clínica y evidencia compatible con una infección bacteriana aguda en los senos maxilares. Además de los síntomas clásicos tales como dolor facial y cefalea, la radiografía debe ser compatible con una infección activa en uno o ambos senos maxilares. El problema fundamental reside en establecer si la clínica es debida a una infección bacteriana. Actualmente, el único método definitivo para establecer la etiología es el drenaje maxilar.

4.2.2.3. Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica. En estos momentos no se aceptaría la autorización de un medicamento para el tratamiento de la exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica basándose únicamente en estudios de no inferioridad. La falta de consenso en cuanto a lo que constituye una exacerbación y los criterios que deben determinar la necesidad de tratamiento antibacteriano u otros tratamientos dificulta la realización de estos estudios.

Determinar lo que se considera curación clínica tampoco es sencillo. Teniendo en cuenta el deterioro posterior que supone cada episodio de exacerbación, el retorno del paciente al estado basal pre exacerbación es posiblemente el mejor escenario que se puede conseguir.

4.2.2.4. Regímenes antibacterianos por vía inhalatoria (excluyendo tratamiento de fibrosis quística). Actualmente no se ha establecido la eficacia del uso de antibacterianos por vía inhalatoria para prevenir las exacerbaciones infecciosas en pacientes con una obstrucción crónica o con bronquiectasias o como terapia adyuvante a tratamientos sistémicos para el tratamiento de exacerbaciones o neumonía bacteriana aguda y por tanto se requiere la demostración de superioridad frente a placebo. Además, para las situaciones clínicas descritas, tampoco se ha establecido la relación entre el efecto de la disminución de la carga bacteriana en las secreciones respiratorias y el beneficio clínico, por tanto el análisis principal debe basarse en una variable clínica adecuada.

En el caso de los tratamientos profilácticos en pacientes con bronquitis crónica o bronquiectasias es fundamental que se lleve a cabo una investigación adecuada antes de iniciar el estudio para documentar completamente la presencia y gravedad de la condición pulmonar subyacente. Ya se ha mencionado que un problema importante de estos estudios es la falta de consenso en cuanto lo que se considera una exacerbación bacteriana aguda.

En estudios diseñados para evaluar el efecto de un único o múltiples cursos del antibacteriano inhalado en la prevención de las exacerbaciones, una variable principal adecuada podría ser "tiempo hasta la exacerbación" evaluado durante 12 meses después de la finalización del primer curso de tratamiento.

En el mejor escenario posible, para evaluar la eficacia en el tratamiento de la exacerbación bacteriana aguda en pacientes con condiciones subyacentes o de neumonías agudas, se puede añadir el antibacteriano y placebo inhalados al tratamiento sistémico estándar. En estos casos sería aceptable que el estudio demostrase la superioridad del test inhalado sobre la inhalación de placebo basándose en un criterio clínico más específico (por ejemplo, tiempo hasta resolución de los signos y síntomas o retorno al estado basal).

En el caso del tratamiento de neumonía, si se han obtenido resultados convincentes en los estudios exploratorios, se puede buscar la demostración de no inferioridad de la terapia inhalada sola en comparación con un tratamiento sistémico apropiado en términos de tasas de curación. En esta situación, serían aplicables las sugerencias hechas en las secciones de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y NN.

4.2.2.5. Infecciones de piel no complicadas. No se aceptaría una autorización fundada únicamente en estudios de no inferioridad. Es factible llevar a cabo estudios controlados con placebo en pacientes con impétigo, heridas superficiales y algunos tipos de dermatosis secundarias. Se deben estudiar por separado y poner especial énfasis en la limitación del uso de terapias adyuvantes, incluyendo el uso de antisépticos.

Sería aceptable si el test demuestra ser superior al placebo en el tiempo hasta la resolución de la infección, siendo evaluada esta al final del tratamiento. También debe evaluarse la resolución clínica una vez finalizados el tratamiento, para documentar las tasas de recaída. En los dos microorganismos principales (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*) puede haber producción de diferentes toxinas que podrían tener un impacto negativo en el tratamiento antibacteriano oral o tópico. Es recomendable que se investigue la producción de toxinas si se obtiene un microorganismo en una infección que no se ha resuelto o si ha habido una recaída.

En los estudios que incluyan pacientes con impétigo se debe hacer un recuento del número de lesiones y una estimación de la superficie corporal total afectada. Dependiendo de la estrategia adoptada (selección de lesiones específicas, limitar el número de lesiones o superficie afectada, etc.) se predefinirán análisis adicionales de acuerdo con el número de lesiones o del área dado que las lesiones cercanas no tratadas pueden afectar a la probabilidad de éxito clínico de las tratadas.

El diseño de los estudios para tratar dermatosis secundarias debe tener en cuenta la posibilidad de estratificar de acuerdo al diagnóstico subyacente, la necesidad de tratamiento esteroideo tópico y el uso de oclusión.

4.2.3. Otras indicaciones contempladas

4.2.3.1. Bacteriemia. Es posible acumular suficientes datos clínicos que apoyen una indicación de uso de

un antibacteriano en el tratamiento de la bacteriemia asociada a un tipo específico de infección, con restricción o no a ciertos microorganismos. Si un antibacteriano se ha evaluado en diferentes indicaciones y el número total de pacientes con bacteriemia tratados en estas indicaciones se considera suficiente (50 o más) para justificar su eficacia, se podría añadir en la ficha técnica que el antibacteriano está indicado para el “*tratamiento de pacientes con bacteriemia que ocurre en asociación con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas*” (refiriéndose a las indicaciones autorizadas).

Normalmente, si un estudio incluye pacientes con bacteriemia debida a un microorganismo específico independientemente de la infección de origen, no se considera suficiente para autorizar una indicación específica frente a un microorganismo sin que se mencione el tipo de infección, dado que una indicación así implicaría que el antibacteriano se podría usar para tratar cualquier caso independientemente de la localización del foco/focos primario de infección. Una excepción contemplada sería para aquellos antibacterianos que sean clínicamente activos frente a microorganismos raros o poco comunes y/o multirresistentes, para los cuales hay muy pocas opciones de tratamiento.

4.2.3.2. Erradicación en portadores asintomáticos.

No se aceptaría una indicación relacionada con la reducción o erradicación de un microorganismo en un lugar específico del cuerpo a menos que los hallazgos microbiológicos resulten en un beneficio clínico medible.

En estos casos, el efecto sobre la eliminación en portadores asintomáticos se debe evaluar en un estudio controlado con placebo. La demostración de no inferioridad frente a un comparador activo sólo sería aceptable si la opinión clínica actual desaconseja el uso de placebo. Entre las excepciones que se contemplan está el uso de tratamiento oral para la erradicación de portadores de meningococo en la zona nasofaríngea y los casos de contacto y la erradicación de *S. pyogenes* para reducir el riesgo de síndromes post-estreptocócicos (por ejemplo fiebre reumática o glomerulonefritis). En estos casos particulares, tiene que demostrarse la no inferioridad frente a un régimen adecuado basándose en las tasas de erradicación microbiológica.

En el caso de portadores nasales de *S.aureus*, los estudios deben estar diseñados para demostrar la superioridad del test frente a placebo/vehículo en términos de tasa de erradicación microbiológica. Al menos hasta que la práctica clínica no haga posible el uso de placebo.

Las técnicas de cultivo microbiológico no pueden demostrar la erradicación absoluta dado que siempre habrá un número mínimo de microorganismos que no se podrán detectar. Por tanto, sólo podrá demostrarse una *reducción en el recuento o una erradicación aparente* (por ejemplo, cultivo negativo).

En el caso de tratamientos tópicos está el problema añadido del efecto sostenido que pueda haber por los residuos activos del medicamento en el lugar de toma de la muestra. Por ello, es fundamental que se documenten los límites de detección en la muestra y los métodos de cultivo empleados en los ensayos pivotales.

Los ensayos clínicos se deben llevar a cabo en situaciones similares a las que se va a usar en la práctica clínica. Cuando se recuperen organismos en pacientes en los que aparentemente ha fallado la erradicación o que responden más lentamente, la recolonización o crecimiento tiene que caracterizarse en términos de sensibilidad, mecanismos de resistencia y cualquier otra característica relacionada con la especie en particular como, por ejemplo, el subtipo o aquellos genes que codifican para la producción de toxinas.

4.2.3.3. Tratamiento por vía oral para ejercer acción local en el intestino. Últimamente se han autorizado antibacterianos que ejercen su acción local en el intestino (algunos de los cuales no se absorben sistémicamente y no tendrían otro uso clínico) para el tratamiento de la diarrea producida por *Clostridium difficile* y para el tratamiento de la diarrea del viajero.

En este caso, se tiene que caracterizar la posible absorción sistémica del antibacteriano y las implicaciones que esto podría tener para la selección de organismos resistentes que colonicen otros lugares distintos al intestino.

En este tipo de indicación los análisis PK/PD no ayudan a predecir la dosis más eficaz y, por tanto, deben hacerse estudios de búsqueda de dosis adecuada.

En el caso de la diarrea asociada a *C. difficile* se debe demostrar la no inferioridad frente a un régimen autorizado aceptable. Antes de iniciar el estudio se tienen que documentar la presencia de toxinas (A o B) en heces. Entre los criterios de inclusión se tiene que determinar el índice de gravedad de la infección por *C. difficile*. La variable principal de eficacia debe ser la tasa de curación usando una definición que incluya la resolución de los síntomas y la no necesidad de continuar el tratamiento antibacteriano. El margen de no inferioridad será -10%. Además, se deben documentar las tasas de recaídas durante un periodo de seguimiento razonable.

En el caso de la diarrea del viajero, las tasas y la velocidad de curación varían en función del microorganismo. Para el tratamiento de la diarrea del viajero no asociada a la presencia de un microorganismo invasivo se debe demostrar la superioridad frente a placebo. Se puede incluir un tercer antibacteriano autorizado para esta indicación para determinar la sensibilidad del ensayo. El protocolo debe especificar las medidas a tomar en caso de detectarse un microorganismo después de la aleatorización que requiera tratamiento específico o si hay un empeoramiento brusco (por ejemplo, por la presencia de sangre en heces) durante el estudio.

Los criterios de inclusión serán, entre otros, diarrea aguda en un tiempo previo definido antes del reclutamiento, que se caracterizará por un número mínimo de deposiciones líquidas al día. La variable principal será “tiempo hasta la última deposición líquida”.

Los antibacterianos tienen que demostrar al menos actividad *in vitro* frente a *Escherichia coli*. A la hora de diseñar el estudio se tiene que tener en cuenta el riesgo de hallar organismos de esta u otra especie que no sean sensibles al test a las concentraciones que se alcancen en el intestino, para lo cual se tienen que considerar también las posibles diferencias geográficas donde se lleven a cabo los estudios. Es muy importante que se identifique y evalúe la sensibilidad *in vitro* de los microorganismos que se recuperen en heces en los pacientes que no responden al tratamiento.

4.2.4. Circunstancias en las que sólo es posible generar datos clínicos limitados. Ya se ha mencionado que estas situaciones incluyen, entre otras, la evaluación de tratamientos para infecciones producidas por microorganismos que han demostrado un tipo y/o patrón de multirresistencia que actualmente son raros o poco comunes. Es poco probable que pocos o ningún paciente infectado con tales microorganismos se recluten en un estudio pivotal para las indicaciones más habituales.

Otra situación en la que se pueden plantear problemas es en el desarrollo de un nuevo antibacteriano con un espectro antibacteriano reducido pero que puede ser potencialmente activo frente a organismos multirresistentes.

Debido a la escasez de nuevos antibacterianos en desarrollo frente a bacterias multirresistentes, especialmente a la ausencia de agentes con actividad frente a aerobios/anaerobios facultativos gram negativos, esta parte del anexo pone como ejemplo el desarrollo de antibacterianos frente a dichos organismos. Las sugerencias que se hacen podrían aplicarse, con las modificaciones pertinentes, a otras situaciones en las que se pueden generar datos muy limitados.

Dada la importancia que tiene el desarrollo de nuevos antibacterianos para tratar infecciones por bacterias multirresistentes, esta parte del anexo se discute en el apartado 6 de este documento.

5. IMPORTANCIA DE LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACODINAMIA EN EL DESARROLLO DE UN NUEVO ANTIBACTERIANO

5.1. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS A TENER EN CUENTA EN EL DESARROLLO DE UN NUEVO ANTIBACTERIANO

La farmacocinética estudia los efectos a los que el fármaco es sometido en su paso por el organismo. Esta agrupa los siguientes pasos: liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

En el caso de los antibacterianos los parámetros farmacocinéticos más empleados en el estudio de los mismos son los siguientes:

- Concentración plasmática máxima (C_{max}): ésta sería la concentración máxima alcanzada durante un intervalo entre dosis. Se denomina también concentración pico.
- Concentración plasmática en el estado estacionario (C_{ss}), ésta sería la concentración plasmática del fármaco en el estado estacionario.
- Concentración plasmática mínima (C_{min}): ésta sería la concentración mínima alcanzada durante un intervalo entre dosis. Se denomina también concentración valle.
- Volumen de distribución (V_d).
- Área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC): se considera la exposición del organismo al fármaco.
- AUC_{24h} : se define como el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en un intervalo de 24 horas.

Por otro lado la farmacodinamia se encarga del estudio de los cambios que el fármaco produce en el organismo tras su administración, midiendo la actividad del antibacteriano. Teniendo en cuenta esto, los antibióticos se clasifican en función de su actividad antibacteriana y del efecto postantibiótico de la siguiente forma:

- Antibióticos concentración dependientes y con efecto postantibiótico prolongado. En este caso los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos útiles a la hora de medir su eficacia serán C_{max}/CMI y/o AUC_{24h}/CMI .
- Antibióticos tiempo (T) dependiente y con efecto postantibiótico mínimo o moderado. Para estos el parámetro a tener en cuenta es T/CMI.
- Antibióticos concentración independientes y con efecto postantibiótico prolongado, aquí el parámetro a tener en cuenta será AUC_{24h}/CMI .

A lo largo del desarrollo de una nueva molécula todos estos parámetros han de estar perfectamente establecidos con el fin de poder aplicar diferentes modelos farmacocinéticos dentro del plan de desarrollo del nuevo antibacteriano que ayuden a establecer una adecuada pauta posológica a utilizar durante los ensayos clínicos.

5.2. RELACIÓN FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÁMICA Y SU APLICACIÓN EN EL DESARROLLO DE UN NUEVO ANTIBACTERIANO

La relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) junto con los diferentes modelos de simulación son imprescindibles actualmente para identificar la dosis y el intervalo de dosificación más correctos, así como para establecer los puntos de corte adecuados para cada antibacteriano.

La práctica clínica actual conlleva la inclusión del análisis PK/PD en la toma de decisiones de tratamiento antibacteriano, no sólo con el fin de pautar la dosis correcta sino también para evitar el

desarrollo de resistencias *a posteriori*, debido al uso inadecuado de los mismos.

Actualmente, gracias a simulaciones matemáticas, como la simulación de Montecarlo en la que se incluyen parámetros farmacocinéticos junto con la sensibilidad del microorganismo al antibacteriano, se consigue obtener datos acerca de la probabilidad de que el índice PK/PD establecido para cada uno de los antibacterianos alcance el valor relacionado con la eficacia.

El panorama actual tanto de la escasez de investigación clínica en antibacterianos, como el aumento de las resistencias, han hecho que las autoridades sanitarias implicadas en la autorización de nuevos medicamentos se planteen la posibilidad de aceptar la omisión de algunos estudios con el fin de agilizar la autorización de determinados antibacterianos que serían útiles en circunstancias extremas en las que no existen otras posibilidades, como es el caso de las bacterias multirresistentes. Así las propias guías de la EMA indican la posibilidad de aceptar estudios PK/PD y omitir la realización de los clásicos estudios de búsqueda de dosis, incluyendo en este caso uno o varios regímenes terapéuticos en los ensayos posteriores. En estos casos el mínimo nivel de evidencia requerido para la autorización de una determinada indicación ha de ser evaluado por las autoridades sanitarias caso por caso, teniendo en cuenta las características del nuevo antibacteriano, la población en la que se usará y la realidad de la necesidad médica de dicho antibacteriano.

Una limitación importante de este tipo de aproximación es el hecho de que la relación PK/PD no es capaz de establecer la duración más adecuada del tratamiento. En estos casos el solicitante deberá plantearse la necesidad de realizar estudios que establezcan la duración de los tratamientos para las indicaciones solicitadas. Teniendo en cuenta todo esto, la guía sigue recomendando que la relación PK/PD siga siendo investigada en los ensayos clínicos con pacientes basándose en los datos *in vitro* de sensibilidad, datos farmacocinéticos y los resultados clínicos y microbiológicos obtenidos en fases tempranas de la investigación.

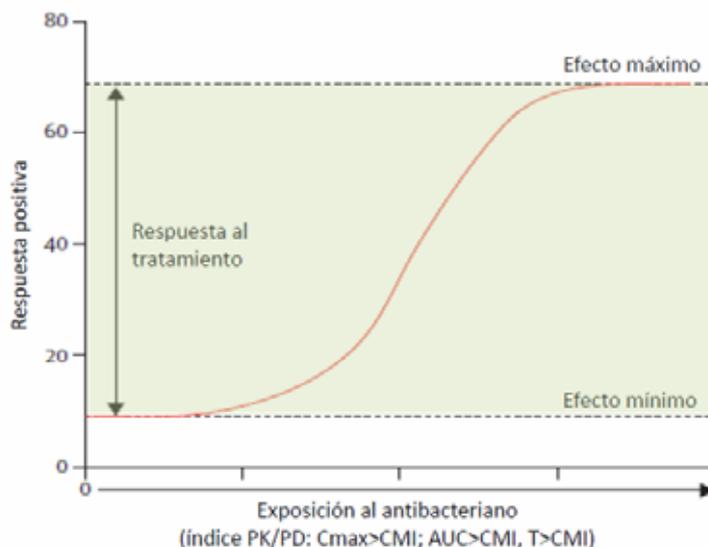
Uno de los problemas que surgen en el caso de antibacterianos dirigidos a microorganismos multirresistentes es la incapacidad de realizar ensayos clínicos con tamaños de muestra adecuados para demostrar la no-inferioridad. Es este uno de los escenarios en el que surgen métodos alternativos basados en la farmacocinética con el fin de estimar el efecto de no dar ningún tratamiento *vs.* la utilización de controles históricos. Uno de los métodos farmacocinéticos que las autoridades reguladoras están empezando a valorar como alternativa es la farmacometría.

La farmacometría es la parte de la farmacología que permite analizar y predecir mediante métodos estadísticos y matemáticos la farmacocinética, farmacodinamia y la relación entre ambas para un

determinado fármaco. Consiste en la utilización de la relación entre la exposición al antibacteriano y la respuesta para medir la magnitud de la respuesta al mismo (ver figura 1).

Figura 1. Relación entre la exposición del medicamento y la respuesta al tratamiento.

La eficacia del tratamiento será la diferencia entre el efecto máximo y mínimo observado (Adaptado de Ambrose PG, et al. New EMA guideline for antimicrobial development. Lancet Infect Dis, 2012; 4:265-266).



Para establecer dicha relación se utilizan los datos actuales de los ensayos realizados con el antibacteriano. El uso de controles históricos ha quedado relegado en la mayoría de los casos por la farmacometría, ya que conllevaba limitaciones principalmente relacionadas con los diferentes diseños de los estudios utilizados para realizar el análisis, lo que suponía una interpretación no válida del efecto del antibacteriano en cuestión según los parámetros actuales. Sin embargo siguen existiendo situaciones en las que debido a la dificultad para incluir un comparador válido, muchas veces por falta de un tratamiento de elección bien establecido en la práctica clínica, el uso de datos históricos ayuda a poner en perspectiva los resultados que se deberían esperar en cuanto a eficacia del nuevo antibacteriano. Esto supone que la valoración de los datos ha de hacerse de forma individualizada teniendo en cuenta las características del antibacteriano y la indicación solicitada.

6. EL ENFOQUE DEL DESARROLLO DE NUEVOS ANTIBACTERIANOS FRENTE A LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

6.1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA MULTIRRESISTENCIA

La situación actual de la resistencia a nivel mundial es un tema preocupante. Sin lugar a dudas la

resistencia bacteriana se ha convertido en uno de los principales problemas de la salud pública, causando gran impacto clínico, epidemiológico y microbiológico a nivel mundial. Existe un cierto número de microorganismos que han logrado adquirir una gran variedad de mecanismos de resistencia a múltiples antibacterianos que le permiten en la actualidad evadir prácticamente la mayoría de opciones terapéuticas disponibles.

La resistencia en las bacterias grampositivas se centra en *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, *S. aureus* resistente a la meticilina y *Enterococcus* resistentes a la vancomicina. Mientras que en estos casos siguen existiendo opciones terapéuticas, en el caso de las bacterias gramnegativas la escasez de antibacterianos activos frente a determinados microorganismos empieza a ser preocupante. Dentro de los gramnegativos cabe destacar las enterobacterias resistentes a carbapenémicos y la resistencia tanto en *Acinetobacter* spp. como en *Pseudomonas aeruginosa*.

Las carbapenemasas son un tipo de β -lactamasas que hidrolizan a los carbapenémicos confiriendo resistencia a la mayoría de los β -lactámicos incluyendo a las carbapenemas. Fueron identificadas en los años noventa y su crecimiento está siendo alarmante. La mayor parte la constituyen los siguientes tipos: KPC (clase A), VIM y NDM (clase B) y OXA-48 y sus variantes (clase D). Su prevalencia en Europa es variable siendo muy elevada en países como Grecia e Italia y baja en los países nórdicos. Han sido principalmente identificadas en *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, aunque también se han detectado en *Acinetobacter* spp. y *P. aeruginosa*. Se han descrito tanto infecciones (bacteriemias, neumonías nosocomiales, infecciones urinarias e infecciones de catéter) como colonizaciones. El tratamiento de dichas infecciones supone un reto para el profesional dado que el uso de los β -lactámicos queda descartado y hay que recurrir a otros grupos de antibacterianos tanto en monoterapia como en combinación sin unos resultados muy satisfactorios. La mortalidad y el fracaso terapéutico en este tipo de infecciones es elevado.

Las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibacterianos, especialmente los microorganismos denominados con el acrónimo "ESKAPE" (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp.), siguen en aumento en frecuencia y presentan una morbilidad y mortalidad significativas. Desde el 2008, sólo se han autorizado dos nuevos antibacterianos en Europa, uno para el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes (ceftarolina) y otro para el tratamiento de la diarrea asociada a *C. difficile* (fidaxomicina). Actualmente hay siete medicamentos parenterales en desarrollo clínico

para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes (MDR) (ver tabla 2), y uno cuya fase 2 del programa de desarrollo clínico se detuvo recientemente. Como se indica en la tabla 2, la infección complicada del tracto urinario (ITUc), la infección intraabdominal complicada (IIAc), y la infección complicada de piel y tejidos blandos (IPTBc), son las indicaciones donde los laboratorios están investigando para demostrar la eficacia de sus moléculas. De los 7 nuevos medicamentos, 4 son combinaciones de un β -lactámico más un inhibidor de β -lactamasa, que ofrecen el potencial de mejorar las opciones terapéuticas de los β -lactámicos por sí solos; 2 son inhibidores de la síntesis de proteínas (uno con un nuevo mecanismo de acción y un aminoglucósido), y uno de ellos es un péptido mimético. El antibacteriano cuyo desarrollo fue interrumpido es un inhibidor de la ARNt sintetasa. Además, hay algunas moléculas prometedoras en fases tempranas de desarrollo.

El número de nuevos antibacterianos en fase II o III de desarrollo sigue siendo alarmantemente bajo. Lo más preocupante es la ausencia casi total de candidatos a fármacos potencialmente activos frente a bacterias gramnegativas que producen metalo- β -lactamasas, por ejemplo, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* productoras de IMP, VIM o NDM. Además, este último microorganismo a menudo posee mecanismos de resistencia concomitantes que dan como resultado la resistencia a prácticamente todas las demás clases de antibacterianos y solo algunos como las polimixinas, gliciliclinas (por ejemplo, la tigeciclina) y la fosfomicina demuestran cierta actividad frente a ellos.

Tanto la AEMPS, como la EMA, estados miembros y la Comisión Europea continúan apoyando iniciativas para minimizar la resistencia a los antibacterianos. Existen iniciativas nacionales y europeas junto con las administraciones públicas para reforzar los programas de salud con el fin de preservar la eficacia de los antibacterianos esenciales y optimizar el uso de los antibacterianos disponibles, a través de la vigilancia, prevención y control de resistencias. La propia Comisión Europea y el Consejo de Europa instan a los Estados miembros en 2011 a la creación de un Plan de Acción sobre Resistencias a los antibacterianos y a la elaboración de un plan nacional estratégico y de acción conjunto que abarque medicina humana y medicina veterinaria para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibacterianos.

Tabla 2. Antibacterianos activos por vía intravenosa frente a bacilos gramnegativos en desarrollo clínico (fase II ó III) (adaptado de Boucher HW, et al. Clin Infect Dis 2013; 56:1685-94)

Producto	Clase (mecanismo de acción)	Nuevo mecanismo de acción	Fase de desarrollo (Indicaciones)	Activo frente a								
				Enterobacteriaceae			Pseudomonas aeruginosa			Acinetobacter spp.		
				BLEE	sCBP	mCBP	WT	MDR	mCBP	WT	MDR	
Ceftolozano/tazobactam (CXA-201; CXA101 /tazobactam)	Combinación cefalosporina antipseudomonas/ IBL (inhibición síntesis pared celular)	No	III (ITUc, IIA)	X			X	ND				
Ceftazidima-avibactam (ceftazidima/ NXL104)	Combinación de cefalosporina antipseudomonas /IBL (inhibición síntesis pared celular)	No	III (IIA)	X	X		X	ND				
Ceftarolina-avibactam (CPT-avibactam; ceftarolina/ NXL104)	Combinación cefalosporina anti-SARM/IBL (inhibición síntesis pared celular)	No	II (ITUc, IIA)	X	X							
Imipenem/ MK-7655	Combinación carbapenem/IBL (inhibición síntesis pared celular)	No	II (ITUc, IIA)	X	X	X	X	ND	X	ND	X	
Plazomicina (ACHN-490)	Aminoglicósido (inhibición síntesis proteica)	No	II (ITUc)	X ^a	X ^a	ND						
Eravaciclina (TP-434)	Fluorociclina (inhibición síntesis proteica ribosomal)	No	II (IIA)	X ^a	X	ND					ND	ND
Brilacidina (PMX-30063)	Péptido mimético antimicromibano (alteración de la pared celular)	Si?	II (ICPTB)	X	ND	ND	ND	ND	ND			

Abreviaturas: ICPTB, infección complicada de piel y tejidos blandos; IBL, inhibidor de β -lactamasas; IIA, infección intraabdominal complicada; ITUc, infección del tracto urinario complicada; BLEE, productores de β -lactamasas de espectro extendido; mCPB, productores de metalo carbapenemasas (ej. NDM, VIM, IMP); MDR, patrón de multirresistencia, incluyendo la consistencia a aminoglicósidos (amikacina, gentamicina, tobramicina), fluoroquinolonas, tetraciclinas y β -lactámicos de amplio espectro; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; sCBP, productores de serin carbapenemasas (ej. KPC); WT, cepa salvaje; ND, no hay suficientes datos disponibles.

^a No cubre ciertas especies (*Proteus mirabilis* y *Proteus* spp. indol positivo).

6.2. REQUISITOS PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS ANTIBACTERIANOS FRENTE A MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la necesidad de nuevos antibacterianos para el tratamiento de microorganismos problemáticos cobra más importancia. La escasez de moléculas en desarrollo para el tratamiento de dichos microorganismos ha hecho que las autoridades sanitarias publiquen nuevas guías para la industria farmacéutica con el fin de guiarles en el diseño del plan de desarrollo de un nuevo antibacteriano.

Existen, tal y como se ha comentado en el apartado 4, dos guías desarrolladas por la EMA que incluyen los requisitos que debe cumplir un nuevo antibacteriano para ser autorizado para su comercialización. A continuación se detallan cuáles son los requisitos establecidos en dichas guías en el caso del desarrollo de un antibacteriano dirigido al tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes.

La primera consideración a tener en cuenta es el hecho de que los pacientes infectados por microorganismos multirresistentes se comportan de modo diferente a aquellos infectados por microorganismos sensibles. Estos pacientes habrán recibido antibacterianos previamente con más frecuencia, y presentarán comorbilidades que disminuirán su respuesta al tratamiento.

El problema que surge en estos casos es que, a pesar de que se necesitan datos de eficacia la relativa baja frecuencia de este tipo de microorganismos hace difícil la inclusión de un número elevado de pacientes en los ensayos clínicos, sin que se pueda exigir un número concreto de pacientes a incluir en cada ensayo clínico diseñado para una indicación concreta.

Existen dos situaciones claramente diferenciadas y que se detallan a continuación:

A) Microorganismos resistentes pero para los que existen alternativas terapéuticas (como por ejemplo SARM en infecciones de piel y tejidos blandos o *S.*

pneumoniae en NAC). La recomendación por parte de la EMA en este caso es la de hacer una cuidadosa selección de los centros a incluir en los ensayos clínicos, de manera que se puedan llegar a incluir al menos 20-30 casos, con o sin agrupar los resultados de los estudios realizados en la misma indicación.

B) Microorganismos menos frecuentes por su patrón de resistencia (como por ejemplo gramnegativos productores de carbapenemasas con o sin resistencia a otras clases de antibacterianos). En este caso una de las posibilidades sería realizar uno o más ensayos clínicos controlados y aleatorizados en al menos una indicación relevante según el espectro y las características farmacocinéticas del nuevo antibacteriano, con el fin de obtener datos de eficacia en pacientes con condiciones clínicas similares a la población que pudiera estar afectada por dichos microorganismos en la práctica clínica diaria. Lo ideal es que estos ensayos incluyan al menos algunos pacientes infectados por los microorganismos de interés en este caso. Se recomienda realizar un ensayo clínico que incluya sólo pacientes con infecciones causadas por dichos microorganismos multirresistentes. Asimismo en el Addendum se incluye la posibilidad de llevar a cabo aproximaciones alternativas dada la dificultad de reclutamiento de pacientes infectados con este tipo de microorganismos, lo que prolongaría en exceso el desarrollo de los ensayos clínicos.

Dada la escasez de nuevos antibacterianos en desarrollo y más en concreto la ausencia de antibacterianos para el tratamiento de las infecciones por gramnegativos multirresistentes, en las guías europeas se incluyen diferentes aproximaciones de cara al diseño de los ensayos clínicos. Estas recomendaciones, con ciertas modificaciones, podrían ser aplicadas también en otras circunstancias en las que sea difícil la obtención de datos de eficacia siguiendo las recomendaciones tradicionales (por ejemplo el caso de un antibacteriano ya existente que se va a administrar con un nuevo inhibidor de β -lactamasas donde a su vez se deberán tener en cuenta los datos relevantes de la actividad del antibacteriano ya autorizado). En estas circunstancias el nivel de evidencia requerido para llegar a la autorización del antibacteriano en cuestión será valorada caso a caso teniendo en cuenta las características del agente, la población diana y la percepción de la existencia de una necesidad médica no cubierta.

En todos los casos es esencial acumular evidencia que apoye la predicción de eficacia en la indicación elegida, dicha evidencia estará apoyada por los datos PK/PD obtenidos a partir de la información de la actividad *in vitro*, evidencia de los estudios de preclínica y de los datos de farmacocinética obtenidos en humanos. Estos datos deberán apoyar la posibilidad de que el antibacteriano en estudio sea clínicamente activo frente a microorganismos que son resistentes a algunos o a todos los tratamientos

autorizados. Dado que en un mismo microorganismo pueden coexistir diferentes mecanismos de resistencia y un nuevo antibacteriano puede no ser eficaz en todos los casos, esta circunstancia ha de ser explorada. Un ejemplo sería el caso de un inhibidor de β -lactamasas que previene la hidrólisis del β -lactámico por β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) y por carbapenemasas con el que se asocia, sin embargo la actividad *in vitro* puede verse reducida por la presencia de bombas de expulsión o por impermeabilidad de la membrana. Esto podría afectar a la eficacia clínica que se esperaría mayor teniendo en cuenta sólo los datos de inhibición enzimática.

Siempre que el agente antibacteriano en estudio lo permita, lo ideal es obtener datos de eficacia a partir de al menos un ensayo clínico controlado con un comparador activo y aleatorizado en una indicación concreta. Un ejemplo de esta situación sería el caso de un antibacteriano activo frente a gramnegativos multirresistentes. Este podría ser estudiado para evaluar la eficacia en neumonía nosocomial (incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica) o en infección intraabdominal en las que se podrían reclutar pacientes con dichos microorganismos con cierta facilidad. Una alternativa sería llevar a cabo un ensayo para infección urinaria, pero en este caso podrían existir limitaciones en cuanto a la extrapolación de los datos obtenidos en este tipo de infecciones a otro tipo de infecciones (diferente concentración necesaria para obtener eficacia clínica o microbiológica en una infección urinaria vs. una infección respiratoria o intraabdominal). Con este tipo de estudios no se espera que se incluyan un gran número de pacientes infectados con microorganismos multirresistentes, sin embargo aquellos pacientes incluidos con este tipo de microorganismos serán evaluados cuidadosamente de cara a los resultados de eficacia.

La mayoría de los pacientes infectados por microorganismos multirresistentes han recibido tratamiento antibacteriano previamente, han sido hospitalizados y pueden tener una serie de comorbilidades que podrán afectar a los resultados. Es importante que en los ensayos se incluyan pacientes con dichas características y al menos un grupo de pacientes con infección grave. Deberá haber una obtención de muestras para la realización de estudios de farmacocinética y si es posible estudios PK/PD adicionales.

Además de todo lo anterior, sería deseable que se proporcione cierta evidencia de eficacia clínica frente a microorganismos multirresistentes, incluso aunque ésta se base en series de casos bien documentadas de estudios prospectivos no aleatorizados que incluyan pacientes con infecciones en distintas localizaciones.

Otro de los problemas que surge es el caso de un antibacteriano con un espectro muy estrecho (normalmente frente a un único género o especie). Lo ideal en esta situación es la evaluación de dichos

antibacterianos utilizados en monoterapia y frente a un comparador de cara a evaluar la seguridad del nuevo fármaco. Sin embargo, esto sólo sería apropiado en el caso de determinados tipos de infección monomicrobiana y se necesitaría tener disponibles en los ensayos pruebas de diagnóstico rápido, que a veces se deberán diseñar *ad hoc*, con el fin de detectar la presencia del microorganismo para el que el antibacteriano es activo. Si la única indicación en la que este planteamiento sería viable es en las infecciones urinarias se deberá incluir una advertencia en la información del producto de cara a reseñar el hecho de que para tratar infecciones en otra localización pueden necesitarse dosis más altas. Si por el contrario la evaluación en monoterapia no es posible, una opción sería usar una terapia combinada (el antibacteriano en estudio junto a otro ya autorizado que no tenga el mismo espectro) vs. la terapia estándar en al menos una indicación.

Si la evidencia aportada con todos los datos descritos anteriormente apoya la posibilidad de que exista eficacia clínica, se podría considerar la autorización de una indicación para el uso en pacientes infectados por microorganismos multirresistentes específicos cuando originasen otro tipo de infecciones distintas a las estudiadas en los ensayos clínicos bajo determinadas circunstancias.

7. ELABORACIÓN DE LA FICHA TÉCNICA DE UN ANTIBACTERIANO

La fase final del desarrollo de un nuevo antibacteriano consiste en la implementación de los resultados obtenidos durante todo el plan de investigación en la información de producto que acompaña a la autorización. La información de producto consta de ficha técnica, prospecto y etiquetado.

En la ficha técnica se incluyen todos los datos relevantes para el uso del nuevo fármaco por el profesional sanitario. El prospecto será un fiel reflejo de la información de la ficha técnica pero escrito con un lenguaje más coloquial, con el fin de que la población general sea capaz de entender toda la información incluida en el mismo. El etiquetado reflejará la composición del medicamento, incluyendo sus excipientes, así como cualquier tipo de advertencia que el paciente deba tener en cuenta antes de usar dicho medicamento, entre otro tipo de información.

Dentro de las diferentes secciones que incluye la ficha técnica, a continuación se detallan las más relevantes de cara al profesional sanitario.

7.1. SECCIÓN 4.1, INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La sección 4.1 de la ficha técnica reflejará las indicaciones para las que el antibacteriano ha sido autorizado y el rango de edad en el que puede ser utilizado. Deberá incluirse una referencia cruzada a la sección 5.1 en la que, como veremos más adelante, se incluirán todos los microorganismos

causantes de las indicaciones autorizadas y que han sido aislados en los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo del nuevo antibacteriano.

Las indicaciones que se incluirán en esta sección serán aquellas para las que se haya demostrado un balance beneficio-riesgo positivo tras la evaluación de todos los datos presentados por la compañía para la autorización del nuevo antibacteriano.

Normalmente no se incluyen indicaciones microorganismo-específicas, una excepción sería el caso en el que el antibacteriano haya demostrado eficacia clínica frente a un microorganismo concreto o frente a un microorganismo que expresa un determinado patrón de resistencia en diferentes localizaciones.

En la sección 4.1 se incluirá una frase estándar que es la siguiente: “se deben tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos”. Con esta frase se pretende que el profesional sanitario cuando decida pautar este antibacteriano tenga en cuenta los patrones de resistencia de su país e incluso de su hospital ya que este puede variar de unos sitios a otros.

7.2. SECCIÓN 4.2, POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

En esta sección se ha de incluir la posología por indicación, en cuanto a la dosis para cada una de las indicaciones y la duración del tratamiento en cada caso. No se incluirá esta información detallada cuando tanto la dosis como la duración sea la misma para cualquiera de las indicaciones autorizadas.

En el caso de que haya una determinada población o un microorganismo específico que conlleve una dosis o pauta posológica diferente al resto de indicaciones deberá quedar claramente reflejado.

Se incluirán subsecciones que incluyan las indicaciones en cuanto a posología en poblaciones especiales, incluyendo población con insuficiencia renal o hepática, pacientes de edad avanzada y cualquier otra circunstancia que suponga un ajuste de dosis.

Se incluirá una subsección dedicada a la población pediátrica siempre que la posología en este grupo sea diferente a la de los adultos.

En esta sección se incluirá la forma de administración. En el caso de administración oral se indicará cómo se ha de tomar el antibacteriano y si se debe tomar con o sin comida. Si la administración es parenteral se incluirá la forma de reconstitución del medicamento y el tiempo de infusión del mismo una vez reconstituido. La información detallada en cuanto a la reconstitución y compatibilidad con diferentes soluciones para perfusión vendrá detallada en la sección 6.6.

7.3. SECCIÓN 4.4, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

En esta sección se incluirán por orden de relevancia aquellas situaciones que el profesional sanitario

deba conocer a la hora de pautar el antibacteriano en cuestión.

Se incluirá la siguiente información:

- Necesidad de monitorizar determinados parámetros de laboratorio y las pautas de actuación en cada caso.
- Aquellas situaciones en las que determinados grupos de población tengan un mayor riesgo de sufrir un efecto de clase.
- Reacciones adversas graves para las que el profesional sanitario ha de estar preparado, como es el caso de necesitar realizar maniobras de resucitación cardiopulmonar.
- Riesgos en cuanto a los excipientes incluidos en el medicamento.
- Riesgos con la primera dosis o tras la suspensión del tratamiento.
- Riesgo de no respuesta o de desarrollar determinados efectos adversos en pacientes con genotipos determinados.
- Riesgos específicos asociados al uso de una vía de administración incorrecta y las recomendaciones de actuación en caso de que ocurriese.
- Se deberán reflejar las limitaciones en cuanto a los datos existentes en alguna de las indicaciones autorizadas.
- Si el antibacteriano ha sido evaluado en una determinada indicación o frente a microorganismos concretos, sin conseguir demostrar la eficacia requerida, este hecho ha de ser incluido en esta sección de cara a que los profesionales sanitarios sean alertados de la necesidad de cambiar o añadir otro antibacteriano si dicha infección de desarrolla o aparece dicho microorganismo.

7.4. SECCIÓN 5.1, PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Esta sección ha de incluir la siguiente información en el orden en el que se expone a continuación:

1) Código ATC: el código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: acrónimo de *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos. El código recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco. Está estructurado en cinco niveles:

- Nivel 1 (anatómico): órgano o sistema en el cual actúa el fármaco. Existen 14 grupos en total. El que nos ocupa es el J (antiinfecciosos de uso sistémico).

- Nivel 2: subgrupo terapéutico, identificado por un número de dos cifras.

- Nivel 3: subgrupo terapéutico o farmacológico, identificado por una letra del alfabeto.

- Nivel 4: subgrupo terapéutico, farmacológico o químico, identificado por una letra del alfabeto.

- Nivel 5: nombre del principio activo o de la asociación farmacológica, identificado por un número de dos cifras.

2) Mecanismo de acción

3) Resistencia, incluyendo:

- Mecanismos de resistencia en determinados microorganismos relevantes para las indicaciones autorizadas.

- La posible resistencia cruzada dentro de la misma clase de antibacterianos o la ausencia demostrada de esta.

- La posibilidad de existencia de resistencia a otras clases de antibacterianos.

- La ausencia de efecto de otros mecanismos de resistencia en la actividad del antibacteriano en cuestión si esto es relevante para alguno de los microorganismos más relevantes causantes de las indicaciones autorizadas.

- El potencial de inducción de resistencia en el caso de exposición de determinados microorganismos a dicho antibacteriano.

- La posibilidad de encontrar microorganismos con sensibilidad intermedia, tanto innata como adquirida.

- Se resaltarán la existencia o aumento de determinados patrones de resistencia con implicaciones para el uso del antibacteriano. Esta sección será actualizada cuando se considere necesario por parte del laboratorio titular o a instancias del CHMP.

4) Puntos de corte establecidos por EUCAST:

- Se incluirán los de aquellos microorganismos relevantes para las indicaciones autorizadas.

- Estos puntos de corte podrán ser modificados post autorización en el caso de que se presenten nuevos datos microbiológicos o clínicos que lo justifiquen.

- En el caso de antibacterianos de uso tópico, en la mayoría de los casos no se pueden establecer unos puntos de corte clínicos y, se deberán utilizar los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) derivados de las curvas de distribución de las CMLs para los microorganismos considerados como relevantes para las indicaciones autorizadas.

5) Relación PK/PD, incluyendo los datos más relevantes al respecto.

6) Eficacia clínica frente a microorganismos específicos. La primera frase que ha de aparecer en esta subsección es la siguiente: *“La eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos frente a los microorganismos listados en cada una de las indicaciones y que fueron sensibles al antibacteriano in vitro”*. En este caso debajo de cada indicación se listarán aquellos microorganismos para los que el CHMP ha considerado que la eficacia clínica ha sido demostrada. Debe quedar reflejado si el antibacteriano ha demostrado eficacia clínica frente a microorganismos que son resistentes a uno o más agentes de la misma (o muy cercana) clase.

7) Actividad antibacteriana frente a otros microorganismos relevantes. En el caso de que existan determinados microorganismos que se consideren relevantes para la indicación estudiada pero que no se haya demostrado eficacia clínica en los estudios, se podrá hacer una mención al respecto, pero siempre indicando que la eficacia clínica no ha sido demostrada para dichos

microorganismos, aunque los estudios *in vitro* sugieren que podrían ser sensibles al antibacteriano en cuestión, siempre que no existan mecanismos de resistencia adquiridos.

8) Resultados de los ensayos clínicos. Normalmente no se incluyen en la ficha técnica, salvo que exista algún problema específico en cuanto a la eficacia clínica que deba ser mencionado de cara a que los profesionales sanitarios valoren el uso del nuevo antibacteriano en determinadas circunstancias.

7.5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

Respecto a los microorganismos multirresistentes, existen diferentes posibilidades y la redacción final de las indicaciones vendrá dada caso por caso tras la evaluación completa de toda la documentación.

La primera opción sería obtener una indicación frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos sin especificar ninguno en concreto. Se incluirá el listado de microorganismos para los que se ha demostrado eficacia en la sección 5.1.

Una segunda opción sería obtener una indicación específica de microorganismo, lo que permitiría usar el antibacteriano en infecciones que no se hayan estudiado, siempre que se conozca o haya una elevada sospecha de que se debe a un microorganismo multirresistente. Dependiendo del nivel de evidencia y del perfil farmacocinético y de seguridad del antibacteriano, se restringirá el uso del mismo a última línea de tratamiento, sólo si el resto de opciones terapéuticas no son adecuadas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data EMA/CHMP/776609/2011.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS, 2013. Consultada el 2 de Abril 2013 en <http://www.aemps.gob.es/>.
3. Aguilar Alfaro L, Canut Blasco A, Cobo Reinoso J, Gimenez Mestre, Rodríguez Gascón A. Análisis farmacocinético farmacodinámico en Microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antibacteriano. En: Procedimientos en Microbiología Clínica nº 46. SEIMC. E. Cercenado, R. Cantón (eds). 2013. www.seimc.org
4. Ambrose PG, Bhavnani SM, Dudley MN. New EMA guideline for antimicrobial development. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:265-266.
5. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1-12.
6. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin Jr DK, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, Murray BE, Bonomo RA, Gilbert D, for the Infectious Diseases Society of America. 10 x '20 Progress-development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1685-1694.
7. Cantón R, Akova M, Carmeli Y, Giske GC, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:413-431.
8. Carbapenemases. Literature review current through: Jan 2013. This topic last updated: Jan 23, 2013. Último acceso Mayo 2013 en <http://www.uptodate.com/contents/search>
9. Directive 2001/83/EC Of The European Parliament and of The Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
10. European Medicines Agency. EMA, 2013 (Consultada el 2 de Abril 2013 en <http://www.ema.europa.eu/ema/>)
11. García-Rey C. The role of the pharmaceutical industry. Why are new antibiotics not being marketed? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(Supl 4):45-49.
12. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. CPMP/EWP/558/95 rev 2.
13. Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) September 2009. Revision 2.
14. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med* 2011; 364:105-115.
15. Lázaro-Bengoa E, de Abajo Iglesias FJ, López-Navas A, Fernández-Cortizo MJ. Use of antibiotics in Spain and regulatory framework for their clinical development in the European Union. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(Supl 4):10-16.
16. Ley 66/1997 de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social.
17. Ley 50/1998 de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social.
18. Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud.
19. Millán Rusillo T. Estructura y funciones en registro de un medicamento de las agencias regulatorias (FDA, EMEA, AEMPS). En: Tratado de Medicina Farmacéutica. Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragoza García F, Porras Chavarino A (Eds). Editorial Médica Panamericana. Madrid. 2011. pp. 463-469.
20. Moreno Saturino MA. El registro de un nuevo medicamento en Europa. En: Tratado de Medicina Farmacéutica Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragoza García F, Porras Chavarino A (Eds). Editorial Médica Panamericana. Madrid. 2011. pp. 475-486.
21. Powel M. Licensing new antibacterial agents - a European perspective. *Intern J Antimicrob Agents* 2000; 16:199-203.
22. Reglamento (CE) No 726/2004 Del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.
23. Reglamento (CE) No 141/2000 Del Parlamento Europeo y Del Consejo de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos
24. Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med* 2011; 364:116-126.
25. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST. 2013. Consultada el 6 de Abril 2013 en: <http://www.eucast.org/>.
26. US Food and Drug Administration. FDA. 2013. Consultada el 2 de Abril 2013 en: <http://www.fda.gov/>.

Servicio de Microbiología Hospital.....	Elaboración de la ficha técnica de un nuevo antibacteriano	PNT-RA-01	
		Edición N° 01	Página 2 de 5

1. PROPÓSITO Y ALCANCE

El objetivo del presente documento es describir un ejemplo de cómo reflejar la información que se conoce y se ha evaluado en las diferentes secciones de la ficha técnica. Este procedimiento podrá ser utilizado como guía para la realización de recomendaciones basadas en la evidencia demostrada en cada una de las indicaciones incluidas en la ficha técnica del antibacteriano.

2. FUNDAMENTO

La información de producto consta de la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado. La elaboración de esta documentación es esencial de cara a plasmar la información obtenida durante el desarrollo del antibacteriano.

La ficha técnica será el documento de referencia para el profesional sanitario de cara a pautar o prescribir un antibacteriano, ayudando al clínico a utilizarlo de la forma más adecuada posible en cuanto a la indicación para la que se usará, la posología que hay que utilizar, las advertencias de uso, las contraindicaciones, las reacciones adversas y sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, principalmente.

El prospecto será un fiel reflejo de la información contenida en la ficha técnica pero en un lenguaje adaptado al paciente.

El etiquetado incluirá el nombre del medicamento, dosis, forma farmacéutica, vía de administración, contenido, condiciones de conservación y caducidad y lote del medicamento.

En el presente documento se describe la información que se ha de incluir en una ficha técnica y de dónde parten los datos incluidos en la misma.

3. DOCUMENTOS DE CONSULTA

- Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. CPMP/EWP/558/95 rev 2.
- Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data EMA/CHMP/776609/2011.
- Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) September 2009. Revision 2.

4. APARATOS Y MATERIAL

Ordenador personal con el programa Word.

5. PROCEDIMIENTO

Ejemplo de ficha técnica de *levofloxacin* 5 mg/ml solución para perfusión

5.1. ESTABLECER EL FORMATO DE LA FICHA TÉCNICA

Se procederá a incluir cada una de las secciones de las que consta una ficha técnica. Dichas secciones son las siguientes (sólo se desarrollarán más en

detalle aquellas que sean más relevantes para el grupo terapéutico que nos ocupa):

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nombre de fantasía elegido por la compañía. Dosis. Forma farmacéutica. Ejemplo:

Levofloxacin 5 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Se incluirá el principio activo cualitativa y cuantitativamente, y se incluirán también los excipientes que sean de declaración obligatoria según la normativa vigente (Circular 1/2008 de excipientes). Existen una serie de excipientes que han de ser declarados incluyendo la cantidad de los mismos, ya que esta información puede ser relevante para determinados grupos de población (diabéticos, hipertensos, alérgicos a determinados componentes, etc.)

100 ml de solución para perfusión contiene 500 mg de levofloxacin como levofloxacin hemihidrato.

Excipientes con efecto conocido:

100 ml de solución para perfusión contiene 15,8 mmol (363 mg) de sodio.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Se incluirán aquellas indicaciones para las que se ha demostrado una relación beneficio-riesgo favorable. A su vez se ha de incluir la población en la que ha sido demostrada la eficacia y que por tanto será en la que esté indicado el antibacteriano. En algunos casos los resultados de los ensayos clínicos, tanto los resultados de eficacia como los de seguridad, llevan a relegar al antibacteriano a una segunda línea de tratamiento. Esto ha de quedar claramente reflejado en esta sección con referencias cruzadas a la sección 4.4 como en el ejemplo que se incluye a continuación. En esta sección se incluirá una referencia cruzada a la sección 5.1 donde se incluirán los microorganismos causantes de las infecciones incluidas en indicaciones autorizadas y para los que se ha demostrado eficacia.

Levofloxacin solución para perfusión está indicado en adultos, para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

- *Neumonía adquirida en la comunidad*
- *Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos*

Para las infecciones arriba mencionadas levofloxacin solo debe utilizarse cuando el uso de los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento inicial de estas infecciones se considere inapropiado.

- *Pielonefritis e infecciones complicadas del tracto urinario (ver sección 4.4)*
- *Prostatitis bacteriana crónica*
- *Ántrax por inhalación: para la prevención después de la exposición y para el tratamiento curativo (ver sección 4.4)*

Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La posología se ha de especificar por indicación, incluyendo la duración del tratamiento en cada caso. La posología será la estudiada en los ensayos clínicos, ya que es con la que se ha demostrado eficacia. La elección de otra dosis diferente a la estudiada en los ensayos clínicos puede poner en duda la eficacia y en algunas poblaciones puede conllevar una mayor o menor exposición, influyendo esto en última instancia en la eficacia.

Posología

Las dosis recomendadas para levofloxacin son las siguientes:

Dosis en los pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min)	Pauta posológica diaria (según la gravedad)	Duración del tratamiento (según la gravedad)
Indicación		
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg una o dos veces al día	7 - 14 días
Pielonefritis	500 mg una vez al día	7 - 10 días
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg una vez al día	7 - 14 días
Prostatitis bacteriana crónica	500 mg una vez al día	28 días
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	500 mg una o dos veces al día	7 - 14 días
Ántrax por inhalación	500 mg una vez al día	8 semanas

4.3. CONTRAINDICACIONES

Se incluirán aquellas circunstancias en las que no se pueda utilizar el antibacteriano.

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se incluirá la información referente a riesgos concretos cuando estos supongan que el antibacteriano ha de utilizarse con precaución en determinadas circunstancias. Se han de incluir también aquellos microorganismos que pudieran

presentar resistencia y para los que hay que valorar si el tratamiento será efectivo o no.

Staphylococcus aureus resistente a la metilina (SARM) presenta con mucha probabilidad co-resistencia a las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin. Por lo tanto no se recomienda levofloxacin para el tratamiento de infecciones por SARM conocidas o sospechadas a no ser que los resultados de laboratorio hayan confirmado la sensibilidad del microorganismo a levofloxacin (y los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento de infecciones por SARM sean considerados inadecuados).

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 de tener en cuenta las tasas de resistencia local de *E. coli* a las fluoroquinolonas.

Ántrax por inhalación: el uso en humanos se basa en los datos de sensibilidad *in vitro* de *Bacillus anthracis* y en datos procedentes de experimentación animal junto con datos limitados en humanos. Los médicos prescriptores deben referirse a documentos consensuados tanto nacional y/o internacionalmente en cuanto al tratamiento del ántrax.

Otras advertencias incluidas en este caso son las siguientes:

- *Tendinitis y rotura de tendones: riesgo de clase*
- *Enfermedad asociada a Clostridium difficile: riesgo de aparición con el uso de cualquier antibacteriano.*
- *Pacientes con predisposición convulsiva: riesgo de clase.*
- *Pacientes con deficiencia en la G-6-fosfato deshidrogenasa y pacientes tratados con antagonistas de la Vitamina K: riesgo de clase pudiendo producirse hemólisis y hemorragias.*
- *Reacciones de hipersensibilidad y reacciones bullosas graves.*
- *Alteraciones de la glucemia: riesgo de clase.*
- *Prevención de la fotosensibilización*
- *Reacciones psicóticas.*
- *Prolongación del intervalo QT: riesgo de clase*
- *Neuropatía periférica.*
- *Alteraciones hepatobiliares.*
- *Exacerbación de la miastenia gravis: riesgo de clase.*
- *Sobreinfección: riesgo con el uso de cualquier antibacteriano*
- *Interferencias con pruebas analíticas: en este caso interacción con la determinación de opiáceos en orina dando falsos positivos y falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis dado que levofloxacin inhibe el crecimiento de Mycobacterium tuberculosis.*

4.5. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Se incluirán las interacciones con otros medicamentos, tanto los efectos del levofloxacino sobre otros medicamentos como la de otros medicamentos sobre levofloxacino.

4.6. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Se tendrán en cuenta los ensayos clínicos, ensayos en animales, vigilancia post autorización y la actividad farmacológica, así como los datos ya conocidos de clase.

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Se incluirá la información acerca de la influencia del antibacteriano en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esto se basa en el perfil PK/PD del fármaco, en las reacciones adversas y en estudios específicos al respecto.

4.8. REACCIONES ADVERSAS

Esta sección incluirá todas las reacciones adversas acontecidas en los ensayos clínicos, en la post comercialización y en las notificaciones espontáneas. Sólo se incluirán aquellas en las que la relación causa-efecto sea la más probable.

4.9. SOBREDOSIS

En esta sección se describirán los signos, síntomas y secuelas potenciales de diferentes niveles de fármaco incluyendo la ingestión accidental, errores de medicación o intentos de autólisis. Se incluirán también las medidas a tomar en caso de sobredosis y el antídoto a utilizar, si procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: código ATC.

En esta sección se incluirán aquellos microorganismos relevantes en cada una de las infecciones incluidas como indicación y para los que se ha demostrado eficacia clínica. Se incluirán los puntos de corte para dichos microorganismos establecidos por el EUCAST.

Grupo farmacoterapéutico: quinolonas antibacterianas, fluoroquinolonas.
Código ATC: J01MA12

Puntos de corte

- Se incluirán los de aquellos microorganismos relevantes para las indicaciones autorizadas.

- Estos puntos de corte se podrán modificar postautorización en el caso de que se presenten nuevos datos microbiológicos o clínicos que lo justifiquen.

- En el caso de antibacterianos de uso tópico en la mayoría de los casos no se pueden establecer unos puntos de corte clínicos, se deberán utilizar los puntos de corte epidemiológicos (ECOFF) derivados

de las curvas de distribución de las CMI para los microorganismos considerados como relevantes para las indicaciones autorizadas.

- En el caso de levofloxacino el EUCAST recomendó puntos de corte de CMI para levofloxacino, separando los organismos sensibles de los resistentes. Estos se presentan en la siguiente tabla de puntos de corte (CMI en mg/l).

Puntos de corte clínicos EUCAST para levofloxacino (versión 2.0, 01-01-2012)

Microorganismo	Sensible	Resistente
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Puntos de corte PK/PD (no relacionados con especies específicas)	≤1 mg/l	>2 mg/l

Especies comúnmente sensibles

Gram positivos aerobios

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus sensible a meticilina
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus grupos C y G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Gram negativos aerobios

Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Anaerobios

Peptostreptococcus

Otros

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Servicio de Microbiología Hospital.....	Elaboración de la ficha técnica de un nuevo antibacteriano	PNT-RA-01	
		Edición N° 01	Página 5 de 5

Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema

Gram positivos aerobios

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina

Staphylococcus coagulasa negativa

Gram negativos aerobios

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaerobios

Bacteroides fragilis

Especies intrínsecamente resistentes

Gram positivos aerobios

Enterococcus faecium

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Se incluirá la información acerca de: absorción, distribución, biotransformación, eliminación, linealidad/no linealidad, relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s).

5.3. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Se incluirá cualquier hallazgo de la fase preclínica de investigación que pudiera ser de relevancia para el prescriptor y que no haya sido incluido en otras secciones de la ficha técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Se incluirán todos los excipientes que contenga el medicamento de forma cualitativa.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Información de incompatibilidades tanto físicas como químicas con otros productos que se prevea que pueden ser administrados a la vez.

6.3. PERIODO DE VALIDEZ

Se corresponde con la caducidad del producto. Se incluirá también el período de validez tras reconstitución y tras apertura si fuese necesario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data EMA/CHMP/776609/2011.
2. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. CPMP/EWP/558/95 rev 2.
3. Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) September 2009. Revision 2.