

- 6 17 29 17 31  
- 0 11 2 63 4 9 5  
i 2 1 5 3 4 5 9 7

T.O.  
C/21

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA.**  
**FACULTAD DE MEDICINA.**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA.**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA  
OLOPATADINA FRENTE A LA  
LEVOCABASTINA EN EL TRATAMIENTO  
DE LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA  
ESTACIONAL.**

Tesis para optar al grado de doctor en Medicina y Cirugía que  
presenta y firma el Licenciado Daniel Carrasco Sánchez.

Sevilla a 24 de Mayo del 2002.



Fdo: Daniel Carrasco Sánchez.

**Tutor: José María Ortega Bevia.**

**Director: Jesús Montero Iruzubieta.**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 36 número 444 del libro  
correspondiente.

Sevilla, .....

~~MINUTA~~

5 JUN. 2002

El Jefe del Negociado de Teles.

*Rosa Iturbe*

S + D C/2023

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
Departamento de Cirugía  
FACULTAD DE MEDICINA

D. José María Ortega Bevia, Profesor Titular de Cirugía y D. Jesús Montero Iruzubieta, Profesor Asociado de Oftalmología.

CERTIFICAN Que:

D. Daniel Carrasco Sánchez ha desarrollado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación titulado "*Eficacia y seguridad de la Olopatadina frente a la Levocabastina en el tratamiento de la Conjuntivitis Alérgica Estacional*", y reúne, a nuestro entender, méritos suficientes de originalidad, metodología y rigor científico para que su autor pueda optar al grado de Doctor.

Por todo ello autorizamos la presentación de dicha Tesis Doctoral.



Fdo: José María Ortega Bevia.



Fdo: Jesús Montero Iruzubieta.

En Sevilla a de de

ILMO. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO.

# ÍNDICE GENERAL:

## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1- La alergia ocular.

1.1-1. Conceptos y aspectos generales.

1.1-2. Epidemiología.

1.1-3. Patogenia

1.1-4. Clínica.

1.1-5. Pruebas complementarias.

1.1-5.1. Citología conjuntival.

1.1-5.2. Composición lagrimal.

1.1-5.3. Test cutáneo.

1.1-6. Tratamiento.

1.1-6.1. Control del entorno.

1.1-6.2. Inmunoterapia.

1.1-6.3. Farmacoterapia.

1.1- Planteamiento del problema.

1.2- Hipótesis del estudio.

## 2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

### 3.1- Fundamentos éticos del estudio.

3.1-1. Comité ético independiente.

3.1-2. Conducta ética del estudio.

3.1-3. Información para el paciente.

3.1-4. Estructura administrativa e investigadores.

### 3.2- Plan de investigación.

3.2-1. Diseño y plan de estudio.

3.2-2. Selección de la población a estudio.

3.2-2.1. Criterios de inclusión.

3.2-2.2. Criterios de exclusión.

3.2-2.3. Expulsión de pacientes del tratamiento o de la evaluación.

3.2-3. Tratamientos.

3.2-3.1. Tratamientos administrados.

3.2-3.2. Identificación del producto testado.

3.2-3.3. Método de asignación de pacientes a los grupos de tratamiento.

3.2-3.4. Selección de la dosis en el estudio.

3.2-3.5. Selección y dosificación del tratamiento para cada paciente.

3.2-3.6. Estudio a doble ciego.

3.2-3.7. Terapias concomitantes.

3.2-3.8. Cumplimiento del tratamiento.

3.2-4. Variables de eficacia y seguridad.

3.2-4.1. Evaluación de los parámetros de eficacia y seguridad.

3.2-4.2. Conveniencia de las medidas.

3.2-4.3. Parámetros primarios de eficacia.

3.2-4.4. Medidas de las concentraciones de los fármacos.

- 3.2-5. Método estadístico utilizado y determinación del tamaño muestral.
  - 3.2-5.1. Análisis estadístico utilizado.
  - 3.2-5.2. Determinación del tamaño muestral.
- 3.2-6. Cambios en el plan de estudio.

#### 4. RESULTADOS.

- 4.1- Evaluación de eficacia.
  - 4.1-1. Datos analizados.
  - 4.1-2. Datos demográficos y otras características iniciales.
  - 4.1-3. Cumplimiento del tratamiento.
  - 4.1-4. Análisis de eficacia.
  - 4.1-5. Resultados estadísticos.
    - 4.1-5.1. Ajuste inicial.
    - 4.1-5.2. Pérdida de datos.
    - 4.1-5.3. Análisis intermedio y monitorización de los datos.
    - 4.1-5.4. Estudio multicéntrico.
    - 4.1-5.5. Multiplicidad: Comparaciones múltiples.
    - 4.1-5.6. Seguimiento de los pacientes para la evaluación de eficacia.
    - 4.1-5.7. Estudio con un control activo para mostrar su equivalencia.
    - 4.1-5.8. Examen de los subgrupos.
  - 4.1-6. Interacción de la medicación.
- 4.2- Evaluación de seguridad.
  - 4.2-1. Duración del tratamiento.
  - 4.2-2. Acontecimientos adversos.
    - 4.2-2.1. Breve descripción de los acontecimientos adversos.
    - 4.2-2.2. Exposición de los acontecimientos adversos.
    - 4.2-2.3. Acontecimientos adversos relacionados con la terapia.
    - 4.2-2.4. Acontecimientos adversos extraoculares relacionados con el tratamiento.
    - 4.2-2.5. Acontecimientos adversos oculares no relacionados con el tratamiento.
    - 4.2-2.6. Acontecimientos adversos extraoculares no relacionados con el tratamiento.
    - 4.2-2.7. Datos demográficos de los pacientes con y sin acontecimientos adversos.
    - 4.2-2.8. Listado de los acontecimientos adversos por pacientes.

- 4.2-3. Muertes y otros acontecimientos adversos graves o significativos.
  - 4.2-3.1. Muertes.
  - 4.2-3.2. Acontecimientos adversos graves.
  - 4.2-3.3. Acontecimientos adversos significativos.
  - 4.2-3.4. Descripción de las muertes relacionadas con el tratamiento.
  - 4.2-3.5. Descripción de acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento.
  - 4.2-3.6. Descripción del paciente con acontecimientos adversos significativos relacionados con el tratamiento.
  - 4.2-3.7. Análisis de las muertes, acontecimientos adversos graves, y acontecimientos adversos significativos.
- 4.2-4. Evaluación clínica por laboratorio.
- 4.2-5. Signos vitales, hallazgos físicos, y otras observaciones relacionados con la seguridad.
- 4.2-6. Agudeza visual.
- 4.2-7. Examen funduscópico sin dilatación pupilar.
- 4.2-8. Tensión ocular

## 5. DISCUSIÓN

- 5.1- Discusión del diseño del estudio, incluyendo la selección del grupo control.
- 5.2- Discusión de los resultados.
- 5.3- Discusión de los acontecimientos adversos.

## 6. CONCLUSIONES.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

# **1 INTRODUCCIÓN.**

## **1.1 LA ALERGIA OCULAR.**

### **1.1.1 CONCEPTOS Y ASPECTOS GENERALES.**

Las enfermedades alérgicas oculares son frecuentemente encontradas en la práctica diaria de la clínica oftalmológica, raramente conllevan la pérdida de agudeza visual permanente, sin embargo, éste término engloba una gran variedad de formas clínicas con muy diferentes grados de severidad.

El ojo, es un órgano diana frecuentemente afectado por las reacciones de hipersensibilidad, tanto locales, como sistémicas. Además, la conjuntiva expuesta continuamente a los factores ambientales, parece ser un lugar óptimo para la interacción de los alérgenos y el sistema inmunitario.

La alergia ocular, que comprende diversas enfermedades con reacciones de hipersensibilidad tipo I, se divide en 5 categorías:

- 1- Conjuntivitis alérgica estacional y perenne.
- 2- Queratoconjuntivitis atópica (QCA).
- 3- Queratoconjuntivitis vernal (QCV).
- 4- Conjuntivitis de contacto.
- 5- Conjuntivitis papilar gigante (CPG).

La *conjuntivitis alérgica* es una reacción inmediata de hipersensibilidad tipo I a un alérgeno específico o antígeno en un individuo sensibilizado. Dicho antígeno se mezcla en la lágrima y penetra posteriormente en la conjuntiva para contactar con los mastocitos que rodean los vasos conjuntivales, reaccionan con los anticuerpos IgE existentes en la superficie de los mastocitos y provocan su degranulación, liberando mediadores solubles de la inflamación, y originando los signos y síntomas de la enfermedad alérgica.

La *queratoconjuntivitis vernal* es un proceso inflamatorio ocular crónico, bilateral, de origen desconocido, y que se relaciona con atopias: eczemas, asma, y urticaria. Afecta principalmente a niños jóvenes, es más frecuente en primavera y verano, y produce signos externos como picor, epífora, fotofobia, y secreción mucosa. A partir de los 15 años su intensidad disminuye hasta

desaparecer, pero puede provocar alteraciones graves de la superficie ocular que conlleven una gran discapacidad funcional.

La *queratoconjuntivitis atópica* se asocia, en algún momento de la vida, a la dermatitis atópica. Suele iniciarse en la infancia, presentando intenso prurito, además de un carácter inflamatorio y crónico.

La *conjuntivitis papilar gigante* suele aparecer en portadores de lentes de contactos y ante la presencia de traumas crónicos entre la conjuntiva y el párpado: suturas, prótesis, etc. Por tanto, en su patogenia se mezclan un mecanismo inmune y elementos de tipo mecánico.

La *conjuntivitis de contacto* se asocia al uso de sustancias específicas como conservantes (timerosal, cloruro de benzalconio, algunos metales, etc..) o el uso de fármacos como neomicina y gentamicina.

### **1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA.**

Las enfermedades alérgicas se encuentran entre los problemas sanitarios más frecuentes de los países desarrollados, y su incidencia tiende a aumentar, sugiriendo algunos autores que las enfermedades alérgicas afectan a más del 18% de la población.

La mayoría de los pacientes alérgicos desarrollan su enfermedad en la infancia, perdiendo su sensibilidad en la pubertad algo menos del 50% de ellos, manteniéndose en el resto durante toda la vida.

En las enfermedades alérgicas existe un fuerte componente familiar, aunque no se ha demostrado satisfactoriamente el patrón de transmisión genética. Se ha determinado que un niño con un padre atópico tiene 4 veces más posibilidades de desarrollar una enfermedad alérgica, elevándose esta posibilidad a 10 si los dos padres están afectados por enfermedades atópicas.

La conjuntivitis alérgica estacional, tiene mayor prevalencia que la de tipo perenne.

La queratoconjuntivitis vernal es más común en niños y jóvenes, con una proporción hombre/mujer de 2-3/1 hasta la pubertad, equilibrándose posteriormente esta proporción.



La atopia suele ser un proceso de la infancia, estimándose que entre el 3 y el 10% de la población puede afectarse alguna vez. Presenta un carácter hereditario fuerte, encontrándose antecedentes familiares de atopia en 2 de cada 3 pacientes.

### **1.1.3 PATOGENIA.**

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata, son desencadenadas cuando los alérgenos reaccionan con las moléculas de IgE de las superficies de mastocitos y basófilos; esto, desencadena unos estímulos que, a su vez, provocan cambios en la membrana y citoplasma de estas células, desembocando en la síntesis de mediadores para los gránulos secretorios: histamina, serotonina, quininas, y factores quimiotácticos relacionados con las reacciones de inflamación tardías. También se desencadena la síntesis y aumento de nuevos productos capaces de activar las células de la respuesta inflamatoria secundaria, como son los mediadores derivados del ácido araquidónico: prostaglandinas, leucotrienos, y factor activador de plaquetas. Una gran concentración de mediadores químicos, puede atraer los neutrófilos a los espacios perivasculares y desencadenar el primer estadio de activación. El segundo estadio de activación de las células inflamatorias, puede llevar a una reacción tardía que se desarrolla horas más tarde de la exposición al antígeno, y que se caracteriza por un recrudecimiento del proceso inflamatorio.

Se ha descrito en la *conjuntivitis alérgica* estacional una reacción en dos fases: temprana (0-60 minutos), y tardía (de 4 a 24 horas).

En la fase temprana ocular, la citología conjuntival y lágrimas de pacientes estimulados con alérgeno específico, se evidencia un aumento de neutrófilos y eosinófilos, siendo su presencia suficiente para diagnosticar la conjuntivitis alérgica. Alcanzan los niveles elevados antes de las 24 horas, asociándose clínicamente con edema e hiperemia conjuntival, edema palpebral, y secreción mucosa.

En un estudio de la fase tardía ocular, mediante provocación en pacientes sensibles a la hierba de centeno, se evidenció la presencia de neutrófilos a los 20 minutos, eosinófilos a las 6 horas, y linfocitos entre las 12-14 horas.

La *queratoconjuntivitis vernal* se debe a una reacción alérgica inmediata y dependiente de IgE, o sea, una reacción de hipersensibilidad tipo I. La mediación de mastocitos IgE en este proceso se demuestra por el alto nivel de histamina en la lágrima y el hallazgo de mastocitos degranulados en el epitelio conjuntival.

La *queratoconjuntivitis atópica*, al igual que en la dermatitis atópica se encuentran implicados varios factores: ambientales, genéticos, y respuestas neuroinmunes y neurocutáneas. La inflamación de la dermatitis atópica, no se ajusta a ninguno de los cuatro patrones de hipersensibilidad descritos por Coombs. Se ha insinuado una alteración en células de la médula ósea, la superproducción de IgE, y una respuesta inmune anormal relacionada con las células T.

La *conjuntivitis papilar gigante* se relaciona con un cuerpo extraño que traumatiza mecánicamente el epitelio en cada parpadeo.

#### **1.1.4 CLÍNICA.**

Las *conjuntivitis alérgicas* pueden ocurrir a cualquier edad. El tipo “conjuntivitis alérgica perenne” se relaciona con el polvo doméstico y el pelo de animales, y normalmente aparece en la infancia temprana. La conjuntivitis alérgica estacional, se relaciona con los pólenes, y suele aparecer alrededor de los 20 y hasta los 40 años. La rinitis se asocia a menudo con estas conjuntivitis, mientras que el asma y el angioedema son poco frecuentes. La conjuntivitis alérgica perenne presenta signos y síntomas durante todo el año, mientras que la conjuntivitis alérgica estacional se caracteriza por ser sintomática sólo en las estaciones polínicas de aquellos alergenos a los que se sea sensible.

Los signos y síntomas presentan exacerbaciones y remisiones según la humedad, la estación polínica, las actividades del paciente, y el contacto con los irritantes. El síntoma principal es el picor, siendo otros síntomas la hiperemia conjuntival, la epífora, y el edema tanto palpebral como conjuntival. Puede existir secreción mucosa, escozor, sensación de cuerpo extraño, y reacción papilar difusa en la conjuntiva tarsal superior.

El picor suele aumentar por la tarde por la exposición al alergeno y las condiciones ambientales adversas: polvo, viento, etc.

La *queratoconjuntivitis vernal*, también tiene como síntoma principal el prurito intenso, acompañándose de epífora, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, ptosis, y secreción mucosa espesa. Aparece en cualquier época del año, pero siempre empeora en primavera y verano.

En la exploración podemos encontrar: quémosis, hiperemia conjuntival, hipertrofia papilar difusa, nódulos de Trantas, y afección corneal en forma de epiteliopatía puntiforme, erosiones epiteliales, úlceras en escudo, cicatrización subepitelial, y pseudogerontoxon.

La afección corneal es lo que distingue la queratoconjuntivitis vernal de la conjuntivitis alérgica estacional, y la que imprime el carácter de gravedad a la primera de ellas, pudiendo llevar a limitaciones funcionales importantes.

La *queratoconjuntivitis atópica* clínicamente se asemeja a la queratoconjuntivitis vernal, suele ser perenne y asociarse a blefaritis, eczema, fibrosis conjuntival, y simbléfaron.

### **1.1.5 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.**

#### 1.1.5.1 Citología conjuntival.

Se diagnostica alergia ocular tras confirmar la presencia de eosinófilos en una tinción de Giemsa de raspado conjuntival. Sin embargo, su ausencia no descarta una alergia ocular, ya que los eosinófilos pueden encontrarse a un nivel más profundo que el raspado realizado.

#### 1.1.5.2 Composición lagrimal.

La presencia de eosinófilos, neutrófilos, o linfocitos en lágrima indican alergia ocular. En la queratoconjuntivitis vernal, se evidencia un mayor nivel de histamina en lágrima que en la conjuntivitis alérgica estacional.

#### 1.1.5.3 Test cutáneo.

Son útiles para comprobar una alergia específica sospechada. Los alérgenos más comúnmente empleados son: pólenes, ácaros, y caspa de animales. Los alérgenos son específicos, variando según las zonas geográficas

y los países. Se utiliza un control positivo (histamina), y otro negativo (suero). La evaluación del test se realiza midiendo la respuesta dérmica al alérgeno: eritema agudo y roncha. Las ventajas de test incluyen su sencillez, bajo coste, y su alta sensibilidad, y sus principales inconvenientes son la posibilidad de reacciones adversas, y la necesidad de un examinador experimentado.

### **1.1.6 TRATAMIENTO.**

Hay tres posibles vías para luchar contra los alérgenos: control ambiental o del entorno, tratamiento farmacológico, e inmunoterapia específica. La primera línea de defensa contra las conjuntivitis alérgica, debería ser evitar el contacto con las sustancias desencadenantes de la reacción alérgica. La segunda línea de defensa de la que disponemos, son los tratamientos farmacológicos: uso de agentes profilácticos (por ejemplo estabilizadores de membranas), y uso de drogas para el tratamiento sintomático (descongestivos, antihistamínicos, y antiinflamatorios).

#### **1.1.6.1 CONTROL DEL ENTORNO.**

El primer paso a realizar sería la eliminación del alérgeno del entorno si esto es posible, como por ejemplo en el caso de alergia a un animal.

En algunos casos puede recurrirse incluso al cambio total de entorno, es decir, al cambio de residencia.

En el caso de alergia a los ácaros del polvo, se debe lavar la cama con agua caliente con frecuencia, disminuir la humedad ambiental por debajo del 50%, eliminar alfombras, y utilizar para la limpieza productos que desnaturalizan las proteínas antigénicas de los ácaros.

#### **1.1.6.2 INMUNOTERAPIA.**

No se conoce su mecanismo de actuación exacto, se sugirió que un aumento de IgE específico y posteriormente de Ig G4, pueden desempeñar una función bloqueadora que impediría al alérgeno alcanzar la IgE del mastocito.

La eficacia de la inmunoterapia se ha demostrado sobre todo en los casos de rinoconjuntivitis alérgica, usando pequeñas dosis crecientes de los alérgenos.

#### 1.1.6.3 FARMACOTERAPIA:

Antihistamínicos: La Levocabastina es un antihistamínico potente y específico de los receptores H1, de rápido comienzo de acción, y de efecto duradero. Muy útil en el alivio de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional. En los casos graves pueden utilizarse antihistamínicos orales.

Estabilizadores de mastocitos: Disminuyen la liberación de los mediadores de la inflamación por parte de los mastocitos, pero se desconoce su mecanismo exacto de actuación. El Cromoglicato Disódico, el Nedocromil Sódico, el Acido Aspáglumico, y la Lodoxamida, son los estabilizadores de membrana de mastocitos disponibles de forma tópica.

Corticosteroides: Son muy efectivos en el alivio sintomático de la conjuntivitis alérgica, pero debido a los efectos indeseables deberían reservarse para aquellos casos en los que las terapias anteriores no fuesen efectivas. Deben usarse de forma tópica los esteroides menos potentes y durante el menor tiempo posible. No está indicado su uso sistémico.

Antiinflamatorios no esteroideos: Son eficaces en el alivio sintomático de la alergia ocular, y no presentan los efectos secundarios de los esteroides. Son útiles utilizados tópicamente, no estando demostrada su utilidad administrados por vía sistémica.

La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% es un nuevo agente antialérgico de aplicación tópica ocular, actualmente comercializado bajo el nombre comercial de Patanol ® en Estados Unidos y Canadá. La Olopatadina al 0.1% presenta un doble mecanismo de acción:

- 1- Es un antihistamínico selectivo, capaz de antagonizar la histamina en el órgano diana.
- 2- Además, actúa directamente sobre los mastocitos de la conjuntiva inhibiendo la síntesis y liberación de los mediadores de la inflamación, que sigue a la reacción Ag-IgE.

Teniendo en cuenta las características farmacológicas y farmacodinámicas de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, se desarrolló un ensayo clínico para evaluar el efecto de este fármaco sobre los signos y síntomas de las alergias oculares. Los primeros estudios clínicos controlados, se basaron en un modelo de provocación conjuntival con una carga antigénica, el cual asemeja fielmente la sintomatología de una conjuntivitis alérgica. Estos estudios demostraron que la Olopatadina al 0.1%, era superior al placebo en el tratamiento sintomático de la conjuntivitis alérgica, y que la duración de su acción era de, al menos, 8 horas. Posteriores estudios basados en la administración diaria de dos dosis (mañana y noche), confirmaron la eficacia y el buen perfil de seguridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, en el tratamiento de los signos y síntomas de las conjuntivitis alérgicas.

La suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, se comercializa actualmente en muchos países para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica.

Este estudio fue diseñado para recopilar datos adicionales sobre la eficacia y seguridad de la Olopatadina al 0.1% en el tratamiento de los signos y síntomas de las conjuntivitis alérgica estacional, así como para realizar una comparación del Patanol®, con la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, potente antagonista selectivo de segunda generación de los receptores histamínicos H<sub>1</sub>.

## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La conjuntivitis alérgica estacional es una de las patologías oculares más frecuentes, actualmente se dispone de una amplia farmacopea para luchar contra la alergia ocular, requiriendo en la mayoría de las ocasiones la utilización de varios fármacos, con distintos mecanismos de acción, para el control sintomático de la enfermedad. Por este motivo se investigó un fármaco con un mecanismo de acción múltiple, para intentar el control sintomático de la enfermedad con una monoterapia de fácil cumplimiento por parte de los pacientes, en comparación con la polifarmacia requerida actualmente. De esta forma surgió la Olopatadina al 0.1%, cuyo doble mecanismo de acción, como antihistamínico y como inhibidor de la degranulación de mastocitos, cumple en principio éstos requerimientos.

Para comparar la eficacia y seguridad de éste nuevo fármaco, se desarrolló un ensayo clínico controlado de tercera fase multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego, randomizado, y con un control activo.

Se seleccionaron pacientes con historia de conjuntivitis alérgica estacional y test cutáneos positivos, contra los antígenos polínicos seleccionados, en los últimos doce meses previos a la inclusión del estudio. Además debían presentar signos y síntomas de conjuntivitis alérgica estacional moderada o grave en el momento de la inclusión.

Se dispensó de forma randomizada una suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, o de una solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% dos veces al día durante 6 semanas.

Se valoró la eficacia en cada visita mediante el registro de los signos y síntomas del paciente; tanto de forma objetiva como subjetiva.

Se cuantificó diariamente el nivel de polen ambiental para los antígenos polínicos seleccionados en cada lugar de investigación, para comprobar que el ensayo clínico se realizaba durante una estación polínica activa.

Por último, se compararon estadísticamente los resultados obtenidos en ambos grupos de tratamiento.

### **1.3 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO:**

La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% es superior a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en el control de los síntomas y signos oculares de la conjuntivitis alérgica estacional.



## **2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.**

El objetivo principal de este estudio, es demostrar la superioridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% frente a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, en el tratamiento de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional moderada o severa.

Como objetivo secundario, se investigó la eficacia de la Olopatadina al 0.1% en el control de los signos y síntomas nasales de la conjuntivitis alérgica estacional.

### **3 MATERIAL Y MÉTODOS.**

#### **3.1 FUNDAMENTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO.**

##### **3.1.1 COMITÉ ÉTICO INDEPENDIENTE.**

Cada protocolo de estudio, información para el paciente, y cada consentimiento informado, ha sido revisado por un comité ético local antes de la inclusión de cada paciente en el estudio. Además de la aprobación por el comité ético local, los protocolos de estudio y los consentimientos informados, fueron aprobados por un comité ético europeo independiente.

##### **3.1.2 CONDUCTA ÉTICA EL ESTUDIO.**

El estudio se llevó a cabo bajo los principios éticos que rigen la Declaración de Helsinki. La versión que estaba en vigor en el momento del inicio del estudio fue la de “Octubre de 1996, Somerset West, República de Sudáfrica”.

##### **3.1.3 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE, Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

La información del paciente y los consentimientos informados, fueron aprobados individualmente para cada paciente antes de su inclusión en el estudio. En cada sitio de estudio, el consentimiento informado se realizó en el lenguaje local y se aprobó por el comité ético local, antes del inicio del estudio.

El funcionamiento y objetivos del mismo, fueron explicados detenidamente a cada sujeto susceptible de participar en el estudio, antes de la obtención del consentimiento informado y su inclusión en la investigación.

El documento “Información Del Paciente”, debía ser leído y discutido por el paciente y el investigador previo a la inclusión en el estudio, para que éste pudiese responder todas las posibles dudas que surgieran en aquel.

El consentimiento informado, debía ser firmado por el investigador y el paciente, o por su representante legal en caso de que este fuese menor de edad. A aquellos pacientes menores de edad, cuya madurez intelectual permitiese la comprensión de los objetivos, riesgos, y beneficios del estudio, se les informó detalladamente, así como se les requirió su firma en el consentimiento

informado, independientemente de la firma de sus padres o representantes legales. El investigador, debía guardar el original del consentimiento informado y entregar una copia del mismo a cada paciente.

### **3.1.4 ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA E INVESTIGADORES.**

En este estudio, participaron un total de 20 investigadores localizados en Europa (19 sitios), y en Australia (1 sitio). De los 20 investigadores, sólo 17 consiguieron incluir pacientes en el estudio.

La duración total del estudio fue de 20 meses, siendo la fecha de la primera inclusión en el estudio el 4 de noviembre de 1998, y la fecha de la última visita del estudio el 19 junio del 2000. En este período se produjeron dos estaciones polínicas activas para la gramínea, polen finalmente seleccionado para la realización del estudio.

Este estudio se desarrolló en la fase 3 de desarrollo de los ensayos clínicos.

Tanto en Europa como en Australia se realizó la recolección de los datos polínicos usando un método estandarizado común, bajo la dirección del “Coordinador de Datos Polínicos”, el profesor Mandrioli. El profesor Mandrioli era responsable de suministrar la siguiente información a todos los sitios de investigación del estudio:

- 1- El calendario polínico.
- 2- El pronóstico de los niveles de polen para la estación polínica actual.
- 3- Los faxes de alerta con los cambios en los recuentos polínicos, avisando si los niveles polínicos habilitaban la inclusión de pacientes en el estudio.

En la tabla de la siguiente página se muestran los nombres, y el número asignado a cada investigador principal:

### **LISTA DE INVESTIGADORES PRINCIPALES**

<i>Investigador</i>	<i>Nº Investigador</i>
<i>Antonio Secchi</i>	764
<i>Philippe Verin</i>	768
<i>Jesús Montero</i>	1494
<i>Carlos Verges</i>	1498
<i>Danielle Denis</i>	1623
<i>Carlos Ruiz Puente</i>	1817
<i>Danielle Sangers</i>	1829
<i>Goirgio Cipiardi</i>	1843
<i>Connie Katelaris</i>	1847
<i>Philippe Partouche</i>	1995
<i>Caudine Estivin</i>	1996
<i>Christophe Baudoni</i>	2110
<i>Jeremy Diamond</i>	2149
<i>Paul Stadion</i>	2312
<i>Lieve Dralands</i>	2412
<i>Auguste Chiou</i>	2634
<i>Annet Geerards</i>	2636
<i>Stefano Bonini</i>	2642
<i>Juan Cano Parra</i>	2643
<i>Johan Arberg</i>	262

---

## **3.2 PLAN DE INVESTIGACIÓN.**

### **3.2.1 DISEÑO Y PLAN DEL ESTUDIO.**

Este estudio fue diseñado como un ensayo clínico multicéntrico de grupos paralelos, a doble ciego, y de seis semanas de duración, para comparar la eficacia de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% frente a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en el tratamiento de los signos y síntomas de los episodios activos de conjuntivitis alérgica estacional. Iniciaron el estudio un total de 211 pacientes en 17 de los 20 lugares habilitados para realizar el estudio en Europa y Australia, con el objetivo de poder evaluar finalmente un mínimo de 170 sujetos. Una gota del medicamento, debía ser instilada dos veces al día en cada ojo (una vez por la mañana y otra por la noche), durante un período de 6 semanas.

#### **Plan de estudio.**

Los pacientes que iniciasen el estudio debían ser mayores de 4 años de edad sin importar el sexo o la raza, debían tener una historia de conjuntivitis alérgica al menos una estación polínica previa, debían tener test cutáneos positivos para el polen más común de su zona de residencia, y debían presentar, en el momento de la inclusión en el estudio, signos y síntomas de conjuntivitis alérgica estacional.

Los pacientes debían presentar cierta severidad en su clínica para su inclusión en el estudio, debiendo cumplir para ello los siguientes signos y síntomas clave:

- 1- Signos clave: inyección conjuntival medida en la lámpara de hendidura y valorado por el investigador. En una escala del 0 al 4, debía presentar una puntuación mínima de 2.
- 2- Síntomas clave: picor. De una escala del 0 al 5 el paciente debía subjetivamente marcar un picor de intensidad mínima igual a 4.

Los pacientes debían presentar los síntomas en los dos ojos. Los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión, incluyendo los

signos y síntomas clave de severidad, fueron distribuidos aleatoriamente en dos posibles grupos de tratamiento:

- 1- Tratamiento con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% dos veces al día durante un período de 6 semanas.
- 2- Tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% dos veces al día durante un período de 6 semanas

Las líneas generales del diseño del estudio pueden observarse en la siguiente tabla:

<i>Fase del estudio</i>		
<b><i>Grupo</i></b>	<b>Selección del paciente</b>	<b>Tratamiento</b>
	Visita screening	Visitas días 0,7,14,30,42
<b><i>Olopatadina</i></b>	Período de lavado si precisa	Olopatadina 0.1% 2v/día
<b><i>Levocabastina</i></b>		Levocabastina 0.05% 2v/día

A continuación se resumen los tests realizados en cada una de las visitas:

- 1- Visita de screening: De los posibles pacientes a estudio se obtiene el consentimiento informado, la historia médica, datos demográficos, tests cutáneos, test de embarazo si precisase, revisión de los criterios de inclusión y exclusión, y se indica un período de lavado antes de la administración del fármaco a estudio si es necesario.
- 2- Día 0= Randomización: Se revisan los criterios de inclusión y exclusión (sobre todo los signos y síntomas claves), la medicación concomitante, agudeza visual, tensión ocular, biomicroscopía, fondo de ojo sin dilatación pupilar, preguntas sobre “salud económica”, explicación del contenido y forma adecuada de completar los diarios, se entrega el diario a cada paciente, y se realiza la primera instilación del medicamento.
- 3- Día 7+/-2: Se pregunta al paciente sobre los síntomas y signos oculares y nasales, se practica la biomicroscopía (signos oculares), se dispensa nueva medicación si es necesario, se realizan preguntas sobre “salud económica”, medicaciones concomitantes, impresión del investigador, acontecimientos adversos, y cumplimiento del tratamiento.
- 4- Día 14+/-2: Se pregunta al paciente sobre los síntomas y signos oculares y nasales, biomicroscopía (signos oculares), se dispensa nueva medicación si es necesario, preguntas sobre “salud económica”, medicaciones concomitantes, impresión del investigador, acontecimientos adversos, cumplimiento del tratamiento.
- 5- Día 30+/-3: Se pregunta al paciente sobre los síntomas y signos oculares y nasales, biomicroscopía (signos oculares), se

dispensa nueva medicación si es necesario, preguntas sobre “salud económica”, medicaciones concomitantes, impresión del investigador, acontecimientos adversos, cumplimiento del tratamiento.

6- Día 42+/-3: Se pregunta al paciente sobre los síntomas y signos oculares y nasales, biomicroscopía (signos oculares), se dispensa nueva medicación si es necesario, preguntas sobre “salud económica”, medicaciones concomitantes, impresión del investigador, acontecimientos adversos, cumplimiento del tratamiento, Test de embarazo si precisa, recolección de la medicación a estudio, y del diario.

7- Salida del estudio: Debe realizarse en la visita del día 42, o cuando el paciente decida abandonar el estudio. Incluye la toma de agudeza visual, tensión ocular, fondo de ojo sin dilatación, y los test adicionales de laboratorio cuando sean necesarios.

### **Test cutáneos: selección de los alergenos.**

En una evaluación preliminar, se identificó el polen más frecuente entre todos los pacientes a estudio y entre todos los lugares de investigación, para ello, se realizaron test cutáneos para los siguientes alergenos:

- 1- Histamina: como control positivo.
- 2- Placebo: como control negativo.
- 3- Gramíneas.
- 4- Parietaria Judáica.
- 5- Abedul.
- 6- Plátano.
- 7- Artemisa.



La positividad a los test cutáneos en los distintos pacientes, puede verse en la siguiente figura:

<b>Sensibilidad polínica de los pacientes</b>	
<b>TIPO DE POLEN</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES ALÉRGICOS</b>
<i>Gramíneas</i>	185
<i>Abedul</i>	2
<i>Parietaria</i>	20
<i>Plátano</i>	2
<i>Artemisa</i>	1

---

Como resultado de estas pruebas, se seleccionó el grupo de gramíneas como el más frecuente.

En la siguiente tabla se muestra una lista completa de los lugares de investigación y el polen más común de la zona:

<i>Investigador</i>	<i>Nº</i>	<i>País</i>	<i>Estación recuento</i>	<i>Polen común</i>
<i>Secchi</i>	764	ITALIA	Padova	Gramíneas
<i>Bonini</i>	2642	ITALIA	Roma	Gramíneas
<i>Ciprandi</i>	1843	ITALIA	Génova	Parietaria
<i>Verin</i>	768	FRANCIA	Bordeaux	Gramíneas
<i>Denis</i>	1623	FRANCIA	Marsella	Gramíneas
<i>Partouche</i>	1995	FRANCIA	Lion	Gramíneas
<i>Estivin</i>	1996	FRANCIA	Tours	Gramíneas
<i>Baudoni</i>	2110	FRANCIA	Paris	Gramíneas
<i>Montero</i>	1494	ESPAÑA	Sevilla	Gramíneas
<i>Verges</i>	1498	ESPAÑA	Barcelona	Gramíneas
<i>Ruiz</i>	1817	ESPAÑA	Barcelona	Gramíneas
<i>Cano</i>	2643	ESPAÑA	Barcelona	Gramíneas
<i>Diamond</i>	2149	INGLATERRA	Bristol	Gramíneas
<i>Geerards</i>	2636	HOLANDA	Rotterdam	Gramíneas
<i>Chiou</i>	2634	SUIZA	Losan	Gramíneas
<i>Sangers</i>	1829	BELGICA	Overijse	Gramíneas
<i>Stadion</i>	2312	BELGICA	Wavre	Gramíneas
<i>Dralands</i>	2412	BELGICA	Leuven	Gramíneas
<i>Katellaris</i>	1847	AUSTALIA	Sydney	Gramíneas
<i>Aberg</i>	2662	SUECIA	Kristianstad	Abedul

### **Recuento polínico:**

Se seleccionó una estación de pólenes cercana al área geográfica de cada lugar de estudio para determinar diariamente los valores ambientales de polen. Todos los pacientes debían tener unos test cutáneos positivos, para el alérgeno más común de la zona, para demostrar que eran alérgicos al mismo.

Antes del inicio de la estación polínica activa, cada investigador era informado sobre las fluctuaciones habituales del polen seleccionado en el lugar de estudio, y se le suministraba un calendario polínico de su zona para prever las recurrencias de las estaciones polínicas activas. Además, un sistema de alerta era puesto en marcha en cada zona del estudio para suministrar información sobre los niveles de polen. Antes del inicio de la estación polínica, se enviaba semanalmente una previsión del posible aumento de polen, y cuando el nivel ambiental del polen ascendía, se enviaba una confirmación al investigador de los niveles aéreos de polen. Durante la estación polínica activa, el investigador se mantenía informado de los niveles de polen, y se le comunicaba cuando descendían los niveles del mismo. El investigador sólo podía incluir pacientes en el estudio dentro de la estación polínica y, dentro de ésta, cuando los niveles de polen en el aire eran elevados.

Al final del estudio, los valores polínicos diarios encontrados fueron tabulados para cada lugar de investigación, tal como se muestra en la sección 4.1.4 bajo el epígrafe de “Análisis ambiental”.

## **3.2.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.**

### **3.2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

A continuación se enumeran los criterios de inclusión de los pacientes:

- 1- Historia de conjuntivitis alérgica estacional en, al menos, una estación polínica previa.
- 2- Test cutáneos positivos para el alergeno más común de la zona, realizado en los doce meses previos a la inclusión en el estudio.
- 3- La evaluación del picor por parte del paciente, debía alcanzar al menos una puntuación de 4 (“dos o más veces al día en los últimos tres días”), en ambos ojos. La evaluación de la inyección conjuntival en la lámpara de hendidura por parte del investigador, debía alcanzar como mínimo una puntuación de 2.0 en ambos ojos (ver descripción más adelante, en el apartado definición de los signos y síntomas).
- 4- Los pacientes afectados de rinoconjuntivitis alérgica, debían estar de acuerdo en usar para el alivio de la sintomatología nasal, sola y exclusivamente, la medicación permitida (ver criterios de exclusión).
- 5- Los pacientes afectados de una forma leve de asma, debían estar de acuerdo en usar para el alivio de los síntomas sólo broncodilatadores, cuando fuese necesario.
- 6- Los pacientes, o sus representantes legales, debían comprender y firmar voluntariamente el consentimiento informado.
- 7- Los pacientes, o sus representantes legales, debían desear y estar capacitados para acudir a las visitas del estudio y cumplir todos sus requerimientos (por ejemplo, cumplimentar el diario).
- 8- Los pacientes portadores de lentes de contacto, debían retirar sus lentes antes de la instilación de cada gota del tratamiento,

- y permanecer sin ellas al menos diez minutos. Los portadores de lentes de contacto debían considerarse “estables”, es decir que debían usar sus lentes al menos tres meses antes de la inclusión en el estudio. Los pacientes debían además estar de acuerdo en no llevar sus lentes de contacto los días de las visitas.
- 9- Los pacientes debían estar de acuerdo en no utilizar los medicamentos no permitidos al menos durante la semana previa al estudio (período de lavado), y durante todo el período del ensayo.
  - 10- Debían tener cuatro (4) o más años de edad.
  - 11- Los pacientes podían ser de cualquier raza o sexo.
  - 12- Las mujeres en etapas fértiles de la vida, sólo podían participar en el estudio si no estaban en período de lactancia, presentaban un test de embarazo negativo antes de la inclusión en el estudio, y estaban de acuerdo en usar un método efectivo de contracepción durante toda la duración del estudio para prevenir el embarazo durante el mismo (anticonceptivos hormonales orales, inyectables o implantables, espermicidas asociado a un método barrera como el diafragma o el preservativo, el dispositivo intrauterino, o la esterilización quirúrgica).

#### 3.2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Los criterios de exclusión fueron seleccionados inicialmente por seguridad de los pacientes. Los criterios de exclusión referentes al uso de terapias concomitantes, fueron seleccionados para eliminar posibles efectos de los mismos en los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional, intentando eliminar así, posibles sesgos en la valoración de la eficacia de los tratamientos.

A continuación se enumeran los criterios de exclusión del estudio:

- 1- Mujeres con test gestacional positivo, en período de lactancia, o que desearan quedar embarazadas.
- 2- Mujeres en edad de procrear que no desearan la realización de un test gestacional, o el uso de métodos anticonceptivos efectivos (anticonceptivos hormonales orales, inyectables o implantables, espermicidas asociado a un método barrera como el diafragma o el preservativo, el dispositivo intrauterino, o la esterilización quirúrgica).
- 3- Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del tratamiento, incluido el cloruro de benzalconio.
- 4- Uso de medicación concomitante, sistémica o tópica, que pudiese interferir con la evaluación de la respuesta al tratamiento. Éstos medicamentos incluyen: esteroides (hidrocortisona, betametasona, dexametasona, etc.); antihistamínicos (loratadina, astemizol, terfenadina, etc.); estabilizadores de mastocitos (cromoglicato disódico, lodoxamida, etc.); inmunosupresores; vasoconstrictores tópicos oculares; antibióticos que contengan sulfamidas o neomicina; otros antibióticos a los que el paciente sepa que es sensible; y otros preparados tópicos oculares como las lágrimas artificiales.

Se permite el uso de los siguientes medicamentos: paracetamol para el dolor, e hidroclorato de epinefrina sin antihistamínicos para la congestión; medicación tópica extraocular con poca absorción sistémica, como la mometasona en spray nasal para la rinitis y los broncodilatadores inhalados para el tratamiento del asma (beta-adrenérgicos, como el salbutamol).

La inmunoterapia, como inyecciones de anti-alérgenos, se permitía en el estudio siempre que estuviese en la fase de mantenimiento (dosis estable desde al menos tres meses

previos a la inclusión en el estudio), y permaneciese estable durante todo el período a estudio.

- 5- Si el paciente fue sometido a cirugía ocular debía pasar, antes de la inclusión en el estudio un mínimo de tres meses para la cirugía láser, y un mínimo de 6 meses para el resto de cirugías.
- 6- Otra patología ocular además de la conjuntivitis alérgica estacional.
- 7- Queratoconjuntivitis vernal, o queratoconjuntivitis atópica confirmada.
- 8- Participación concomitante en otro estudio, o finalización del mismo dentro del mes previo al inicio del ensayo actual.
- 9- Historia de desprendimiento de retina, retinopatía diabética, u otra patología retiniana que pudiese progresar durante la realización del estudio.
- 10- Presencia de alguna patología grave que se prevea pueda interferir con el estudio, particularmente alguna enfermedad autoinmune como artritis reumatoide, que pueden asociarse a ojo seco.
- 11- Historia de enfermedad cardiovascular, hepática, renal, u otra enfermedad severa, o no controlada.
- 12- Pacientes con historia de “síndrome de erosión corneal recurrente”, ya sea idiopática, secundaria a un traumatismo ocular previo, o a un síndrome de ojo seco.
- 13- Pacientes con un solo ojo, o mejor agudeza visual corregida en ambos ojos inferior a 0.6 en la escala de ETDRS.

### 3.2.2.3 EXCLUSIÓN DE UN PACIENTE DEL TRATAMIENTO O DE LA EVALUACIÓN.

El paciente podía abandonar el estudio por cualquier motivo y en cualquier momento. Además, el investigador podía excluir unilateralmente a

cualquier paciente del estudio, si consideraba que existía algún riesgo. Los pacientes que no reunían los criterios de inclusión y exclusión eran automáticamente excluidos del estudio, y en este caso, los datos de eficacia generados por el paciente eran eliminados de los análisis estadísticos “Fin de protocolo”, pero se consideraban válidos para el análisis estadístico “Intento de tratamiento”. Se debía realizar un “Examen de salida” en todos aquellos participantes del estudio que, por uno u otro motivo, abandonasen el estudio voluntariamente, o por decisión del investigador. Este “Examen de salida” incluye: toma de agudeza visual, tensión ocular, y examen del fondo de ojo sin dilatación pupilar. Los pacientes que abandonaran el estudio por un efecto secundario del tratamiento, debían ser sometidos, si el investigador lo creyese adecuado, a cuantas pruebas complementarias fuesen necesarias, y de ser necesario, a la administración de un tratamiento para paliar los efectos adversos de medicamento. En cualquier caso, los pacientes que dejasen el estudio, debían recibir otros tratamientos antialérgicos distintos a los sometidos a estudio, para luchar contra los síntomas y signos de su conjuntivitis alérgica estacional.

Los pacientes que no mostrasen mejoría, o aquellos cuyos signos y síntomas empeorasen después de una semana de tratamiento, podían abandonar el estudio al considerarse que, en su caso, el tratamiento no era efectivo. Los pacientes que no se hubiesen instilado la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% o la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, o que hubiesen recibido medicamentos contraindicados (por ejemplo fármacos antialérgicos) durante algunos días, generalmente se consideraban aptos para continuar el estudio hasta el final. Los datos de eficacia generados durante el período en el que el paciente no se administró el medicamento o durante el que tomó fármacos no permitidos, eran excluidos del análisis estadístico.

### **3.2.3 TRATAMIENTOS.**

#### **3.2.3.1 TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS.**

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, fueron considerados aptos para ingresar en el estudio. Los pacientes que en ese momento estuviesen tomando medicación para su conjuntivitis alérgica



estacional, debían cumplir una semana de lavado sin tratamiento si deseaban participar en el estudio.

En el día 0, se realizaba una exploración de los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional, para permitir asegurar al investigador el cumplimiento de los síntomas clave para la inclusión en el estudio. Todos los pacientes que cumplían esta condición, se consideraban aptos para participar en la fase de tratamiento a doble ciego y eran distribuidos aleatoriamente en uno de los dos grupos de tratamiento: solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, o suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. Además se informaba a los pacientes que no debían usar tratamientos esteroideos, ni cualquiera de las otras medicaciones no permitidas. Los pacientes podían llevar sus lentes de contacto durante su participación en el estudio, pero no debían llevarlas los días de las visitas, ni durante los 10 minutos siguientes a la instilación del producto estudiado.

### 3.2.3.2 IDENTIFICCIÓN DEL PRODUCTO TESTADO.

La medicación utilizada en el estudio durante la fase “doble ciego” era suministrada en un contenedor opaco de 5 ml, registrado como “DROP-TAINER®”, marcado con el número del paciente. El investigador debía suministrar el medicamento siguiendo la secuencia numérica de los Drop-trainer®, de acuerdo con el protocolo de randomización.

Se instruyó a los pacientes para agitar la botella antes de instilarse una gota del tratamiento en cada ojo dos veces al día, una por la mañana, y otra por la noche. La duración total del tratamiento debía ser de unas 6 semanas.

Los números de los lotes de fármacos usados en este estudio, se exponen a continuación en la siguiente tabla:

**Lotes de medicación dispensada durante el estudio.**

<i>Artículo testado</i>	<i>Número del lote</i>	<i>Nº de identificación de la formulación</i>
<i>Olopatadina al 0.1%</i>	ASEI-0286	902006
<i>Olopatadina al 0.1%</i>	99-600003-1	902006
<i>Levocabastina al 0.05%</i>	ASEI-02855A	88351
<i>Levocabastina al 0.05%</i>	ASEI-02855B	88351
<i>Levocabastina al 0.05%</i>	99-600011-1	88351

---

### 3.2.3.3 MÉTODO DE ASIGNACIÓN DE PACIENTES A LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.

Los pacientes fueron randomizados en uno de los dos grupos de tratamiento de forma equitativa, con un ratio de distribución de 1:1 mediante un protocolo de randomización generado por ordenador en el departamento de estadística de Alcon. Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión eran randomizados secuencialmente.

### 3.2.3.4 SELECCIÓN DE LA DOSIS EN EL ESTUDIO.

La dosificación de la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, fue establecida en dos veces al día, tal y como se recomienda en el prospecto del producto comercializado. La dosis de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, fue establecida en dos veces al día tras la evaluación de los resultados derivados de otros estudios realizados en Estados Unidos sobre conjuntivitis alérgica estacional y solución oftálmica de Olopatadina, que demostraron que la concentración más efectiva de Olopatadina era 0.1%, y que tenía una duración de acción de al menos 8 horas.

### 3.2.3.5 SELECCIÓN Y DOSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO PARA CADA PACIENTE.

**Selección del tratamiento.** La selección del tratamiento para cada paciente fue realizada basándose en la asignación randomizada del medicamento.

**Dosificación del tratamiento.** Los pacientes randomizados dentro del grupo de solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, recibieron la Olopatadina al 0.1% dos veces al día; y los pacientes randomizados en el grupo de suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, recibieron el tratamiento dos veces al día. Los pacientes, fueron instruidos por el investigador para que agitasen el bote de la medicación con anterioridad a su instilación dos veces al día, una vez por la mañana, y otra vez por la noche.

### 3.2.3.6 ESTUDIO A DOBLE CIEGO.

El estudio fue realizado a doble ciego, los pacientes, el investigador, y los analistas estadísticos, desconocían los códigos de los tratamientos asignados a los pacientes. La medicación estaba enmascarada en los Drop-Trainer®, que sustituían a las botellas habituales con las que se comercializan los medicamentos a estudio. El investigador poseía un sobre sellado en el que se descifraban los números y códigos de los Drop-Trainer® de cada paciente. El investigador, tenía órdenes de no abrir dicho sobre, salvo en caso de una emergencia médica si se consideraba necesario conocer el principio activo del tratamiento suministrado a un paciente en concreto. El investigador, debía contactar con Alcon antes de proceder a la apertura del sobre si disponía de suficiente tiempo, y Alcon, debía informar a todas las instancias donde y porqué se había roto la cadena de códigos enmascarados.

Durante el estudio, no fue necesaria la apertura de los sobres sellados, no existiendo, por tanto, ruptura de la cadena de códigos de enmascaramiento.

### 3.2.3.7 TERAPIAS CONCOMITANTES.

Los medicamentos tópicos y sistémicos desautorizados, incluían todos aquellos que podían interferir con la respuesta al tratamiento testado, como son: esteroides (hidrocortisona, betametasona, dexametasona, etc.); Antihistamínicos (loratadina, astemizol, terfenadina, etc.); Estabilizadores de mastocitos (cromoglicato disódico, lodoxamida, etc.); inmunosupresores; vasoconstrictores tópicos oculares; antibióticos que contengan sulfamidas o neomicina; otros antibióticos a los que el paciente sepa que es sensible; y otros preparados tópicos oculares, como las lágrimas artificiales. Se permitía el uso de los siguientes medicamentos: paracetamol para el dolor, e hidrocloreto de epinefrina sin antihistamínicos para la congestión; medicación tópica extraocular con poca absorción sistémica, como la mometasona en spray nasal para la rinitis, y los broncodilatadores inhalados para el tratamiento del asma (beta-adrenérgicos, como el salbutamol).

Los pacientes en tratamiento con algunos de los medicamentos no permitidos, y que desearan participar en el estudio, debían cumplir un período de lavado de al menos una semana antes de su inclusión en el estudio. El resto de medicación que no estuviese en el listado de medicamentos no permitidos, podía utilizarse durante el estudio.

### 3.2.3.8 CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO.

Los pacientes fueron instruidos por el investigador de la forma y dosificación en la que debían administrarse la medicación. La primera dosis del medicamento en estudio se instilaba por el investigador en la sala de exploración, para mostrar a los pacientes la forma adecuada de administración: El párpado inferior debía desplazarse suavemente hacia abajo para crear un reservorio en el saco conjuntival inferior, y verter en el mismo una gota de la medicación en estudio. En el caso de que la gota no cayese en el ojo del paciente, éste debía instilarse una segunda gota del medicamento. En cada visita del estudio, el paciente era interrogado sobre el cumplimiento del tratamiento, y si había dejado de instilarse el medicamento en alguna ocasión, debían recogerse todas las variaciones en la documentación del estudio.

Si el paciente no cumplía con el tratamiento, podía utilizarse como indicador indirecto la evaluación del efecto farmacológico del mismo. Durante todo el estudio, los investigadores debían medir, a intervalos regulares, los efectos de la medicación mediante la valoración clínica de los signos y síntomas cardinales de la conjuntivitis alérgica estacional, y retirar del estudio a todos aquellos pacientes cuya patología no estuviese siendo adecuadamente controlada. Aunque unos signos y síntomas de conjuntivitis alérgica estacional no controlados podrían significar una mala respuesta terapéutica, también podrían significar un mal cumplimiento del tratamiento por el paciente. Como no es posible distinguir estas dos situaciones, los pacientes eran siempre incluidos en los datos del ensayo como fallo del tratamiento, situación, que puede considerarse como la peor respuesta posible al fármaco estudiado.

### 3.2.4 VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD.

#### 3.2.4.1 EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE EFICACIA Y SEGURIDAD.

Las variables de eficacia y seguridad evaluadas en este estudio, pueden verse en la siguiente tabla:

	<i>Screening</i>	<i>Día 0</i>	<i>Día 7+/-2</i>	<i>Día 14+/-2</i>	<i>Día 30+/-3</i>	<i>Día 42+/-3</i>
<i>Consent. Inf.</i>	Sí	-	-	-	-	-
<i>Demografía</i>	Sí	-	-	-	-	-
<i>Test cutáneo</i>	Sí	-	-	-	-	-
<i>Lavado</i>	Si precisa	-	-	-	-	-
<i>Test gestación</i>	Si precisa	-	-	-	-	-
<i>Historia médica</i>	Sí	-	-	-	-	-
<i>Criterios incl.</i>	Sí	Sí	-	-	-	-
<i>Agudeza visual</i>	-	Sí	-	-	-	Sí (1)
<i>Evaluación subj. Sig. y sin.</i>	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (1)
<i>Biomicroscopía</i>	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (1)
<i>Tensión ocular</i>	-	Sí	-	-	-	Sí (1)

	Screening	Día 0	Día 7+/-2	Día 14+/-2	Día 30+/-3	Día 42+/-3
<b>Fondo de ojo</b>	-	Sí	-	-	-	Sí (1)
<b>Entrega medicación</b>	-	Sí	Si precisa	Si precisa	Si precisa	-
<b>Completar diario</b>	-	Sí	-	-	-	-
<b>Salud y economía</b>	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (1)
<b>Cambio tratamientos</b>	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (1)
<b>Impresión invest.</b>	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí (1)
<b>Efec. Secund.</b>	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí (1)
<b>Cumplimiento tratamiento</b>	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí (1)
<b>Recogida tratamiento.</b>	-	-	-	-	-	Sí (1)
<b>Informe salida</b>	-	-	-	-	-	Sí (1)

(1)= A realizar cuando el paciente abandone el estudio.

**Visita de screening y randomización (Día 0):** La visita de screening incluía la realización de un test cutáneo (si no tenía uno en los últimos doce meses), y la verificación de los criterios de inclusión y exclusión. En el caso de que el paciente no estuviese tomando ninguna medicación desautorizada, y presentase signos y síntomas graves de conjuntivitis alérgica estacional, las visitas de screening y de randomización podían coincidir. La evaluación de eficacia, incluye una “exploración clínica inicial” de los signos y síntomas oculares.

**Test diagnósticos de alergia.** Los pacientes que no tuviesen unos test cutáneos positivos para el alérgeno más frecuente de su zona en los últimos doce meses, debían realizarse unos. Los pacientes debían dar positivo para el alérgeno seleccionado.

**Evaluación de eficacia:** los parámetros primarios de eficacia eran: picor, evaluado por el propio paciente mediante una escala de frecuencias del 0 al 5, e inyección conjuntival en la lámpara de hendidura, evaluado por el investigador en cada visita, usando una escala del 0 al 4 basada en unas fotografías de referencia.

Los parámetros secundarios de eficacia incluyen: enrojecimiento, evaluado por el paciente (usando una escala de frecuencia de seis puntos), quemosis, edema palpebral, impresión del investigador, signos y síntomas nasales, y los datos del diario.

Para estandarizar la evaluación de todos estos parámetros, el investigador disponía de un “*Manual de Definición de los Términos*”. Las definiciones de los términos, se referían a los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional, y no a la sintomatología relacionada con la instilación del tratamiento. Los signos y síntomas relativos a la administración del tratamiento, debía reflejarse en el apartado de “*Acontecimientos Adversos*”.

A continuación se muestra el contenido del “*Manual de Definición de los Términos*”:

#### **A- SIGNOS OCULARES.**

- 1- Inyección conjuntival:** Debe evaluarse mediante el uso de lámpara de hendidura. También puede basarse en las referencias fotográficas.



- 0** = compatible con la normalidad. No se evidencia dilatación vascular, sólo 1 o 2 vasos esclerales normales que permanecen constantes en tamaño y prominencia sobre la esclera blanca y lisa.
- 0.5** = Unos vasos rosados y muy finos comienzan a evidenciarse, formando un patrón delicado en tela de araña. Debe estar presente en uno o más cuadrantes.
- 1.0** = Los vasos aún permanecen rosados y delgados. El calibre vascular aún no se ha modificado, con un patrón como en tela de araña pero más difuso, y aparece en más cuadrantes que en el apartado anterior.
- 1.5** = Aparecen vasos finos y delgados con algunos otros vasos de color rojo pálido. El calibre vascular definitivamente se ha incrementado, con una coloración más oscura y un calibre mayor que en el apartado 1.0. Puede alterares sólo un cuadrante.
- 2.0** = El color de los vasos es marcadamente más rojo que rosado; el calibre vascular se ha incrementado tanto, que ha perdido el delicado patrón en tela de araña, y se ha extendido más que en el apartado anterior.
- 2.5** = Los vasos son marcadamente rojos, el calibre vascular ha aumentado considerablemente, con un color más oscuro y una distribución más difusa, propagándose a través del limbo.
- 3.0** = Los vasos son rojos, marcadamente dilatados, y presentes en los cuatro cuadrantes y alrededor del limbo con un patrón muy difuso; puede distinguirse el color escleral blanquecino de fondo, y alrededor de los vasos ingurgitados.
- 3.5** = Similar al apartado 3.0 pero más difuso, distinguiéndose del apartado anterior en que es muy difícil vislumbrar la esclera de fondo, y entorno a los vasos ingurgitados.
- 4.0** = Los vasos son rojos como el tomate; muy dilatados e ingurgitados; afecta a los cuatro cuadrantes, o a los 360° del limbo. El limbo de fondo a perdido su aspecto normal y aparece rosado, debido al edema e

ingurgitación perilímbica. Se distingue del apartado anterior, en que aquí no es posible distinguir nada de esclera entre los vasos ingurgitados.

**2- Quemosis:** Debe evaluarse mediante lámpara de hendidura.

**0.0** = Ninguna

**0.5** = Detectable solo por biomicroscopía; delgada separación de la conjuntiva sobre la esclera.

**1.0** = Detectable solo por biomicroscopía; separación definida entra conjuntiva y esclera.

**1.5** = Áreas de quemosis localizadas, detectables sin lámpara de hendidura, con una fuente de luz manual.

**2.0** = Áreas de quemosis más difusas, visibles con la luz habitual del cuarto de exploración.

**2.5** = Áreas de quemosis difusas que llegan hasta el limbo.

**3.0** = Áreas de quemosis muy marcadas y difusas, que forman como una almohada entorna al limbo.

**3.5** = Acumulo de fluido en cualquier parte de la conjuntiva.

**4.0** = Quemosis severa de toda la conjuntiva, que protuye a través de los párpados.

**2- Edema palpebral:** Debe evaluarse mediante lámpara de hendidura.

**0.0** = Ninguna

**0.5** = Algún cambio detectable en los párpados.

**1.0** = Edema en un cuadrante palpebral.

**1.5** = Edema en dos cuadrantes palpebrales.

**2.0** = Alteraciones detectables en los pliegues palpebrales.

**2.5** = Pérdida de los pliegues palpebrales.

**3.0** = Edema que se extiende por todos los párpados.

**3.5** = Ptosis.

**4.0** = Cierre palpebral.

**B - EVALUACIÓN DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS  
OCULARES POR EL PACIENTE.**

1- **Picor**: Se pregunta a los pacientes: “¿ Cuantas veces al día, en los últimos tres días, ha tenido un picor ocular tan intenso, que haya tenido que rascarse?”.

0 = Nunca. (No ha ocurrido)

1 = Raramente. (Una vez)

2 = Ocasionalmente. (Al menos una vez en dos días)

3 = Frecuentemente. (Al menos una vez al día)

4 = Muy frecuentemente. (Dos o más veces cada día)

5 = Continuamente. (Virtualmente todo el tiempo en los últimos tres días).

2- **Enrojecimiento**: Se pregunta al paciente: “¿ Cuantas veces, durante los últimos tres días, ha notado los ojos más enrojecidos de lo habitual?”.

0 = Nunca. (No ha ocurrido)

1 = Raramente. (Una vez)

2 = Ocasionalmente. (Al menos una vez en dos días)

3 = Frecuentemente. (Al menos una vez al día)

4 = Muy frecuentemente. (Dos o más veces cada día)

5 = Continuamente. (Virtualmente todo el tiempo en los últimos tres días).

## **C- IMPRESIÓN DEL INVESTIGADOR.**

### **1- Impresión del investigador:**

- 0** = Clínicamente curado: Los signos y síntomas oculares han sido adecuadamente suprimidos, de forma que la medicación podría dejar de administrarse. No es estrictamente necesario que la puntuación de todos los signos y síntomas oculares sea “cero” en todos los apartados.
- 1** = Respuesta clínicamente satisfactoria: Los signos y síntomas oculares han sido adecuadamente suprimidos o disminuidos, de forma que la dosificación de la medicación podría disminuirse.
- 2** = Ligera mejoría clínica: Los signos y síntomas oculares han sido suprimidos o disminuidos, pero sólo en una pequeña cantidad, de manera que la frecuencia de administración del medicamento, no puede disminuirse.
- 3** = Clínicamente estable: los signos y síntomas oculares, no se han modificado en ninguno de los parámetros de efectividad usados para evaluar la respuesta al tratamiento.
- 4** = Ligero empeoramiento clínico: Ligero aumento en alguno de los signos y síntomas oculares testados, no precisa la interrupción del tratamiento estudiado ni la instauración de terapias alternativas.
- 5** = Significativo empeoramiento clínico: Aumento moderado o severo en los signos y síntomas oculares testados, siendo necesaria la interrupción de la participación en el estudio, y la instauración de terapias alternativas.

## **D- SIGNOS Y SÍNTOMAS NASALES.**

Se pregunta a los pacientes: “¿ Cuantas veces, durante los últimos tres días, ha presentado los siguientes signos y síntomas nasales?”.

### **1 – Obstrucción o taponamiento nasal.**

0 = Nunca. (No ha ocurrido)

1 = Raramente. (Una vez)

2 = Ocasionalmente. (Al menos una vez en dos días)

3 = Frecuentemente. (Al menos una vez al día)

4 = Muy frecuentemente. (Dos o más veces cada día)

5 = Continuamente. (Virtualmente todo el tiempo en los últimos tres días).

### **2 - Estornudo.**

0 = Nunca. (No ha ocurrido)

1 = Raramente. (Una vez)

2 = Ocasionalmente. (Al menos una vez en dos días)

3 = Frecuentemente. (Al menos una vez al día)

4 = Muy frecuentemente. (Dos o más veces cada día)

5 = Continuamente. (Virtualmente todo el tiempo en los últimos tres días).

### **3 – Rinorrea.**

0 = Nunca. (No ha ocurrido)

1 = Raramente. (Una vez)

2 = Ocasionalmente. (Al menos una vez en dos días)

3 = Frecuentemente. (Al menos una vez al día)

4 = Muy frecuentemente. (Dos o más veces cada día)

5 = Continuamente. (Virtualmente todo el tiempo en los últimos tres días).

#### **4 – Picor nasal.**

**0** = Nunca. (No ha ocurrido)

**1** = Raramente. (Una vez)

**2** = Ocasionalmente. (Al menos una vez en dos días)

**3** = Frecuentemente. (Al menos una vez al día)

**4** = Muy frecuentemente. (Dos o más veces cada día)

**5** = Continuamente. (Virtualmente todo el tiempo en los últimos tres días).

#### **5 – Goteo postnasal.**

**0** = Nunca. (No ha ocurrido)

**1** = Raramente. (Una vez)

**2** = Ocasionalmente. (Al menos una vez en dos días)

**3** = Frecuentemente. (Al menos una vez al día)

**4** = Muy frecuentemente. (Dos o más veces cada día)

**5** = Continuamente. (Virtualmente todo el tiempo en los últimos tres días).

Durante el estudio, y para documentar información adicional sobre la eficacia del tratamiento, se daba un diario a cada paciente en el que debían anotar la severidad de los signos y síntomas oculares una vez al día, antes de la instilación matutina del tratamiento. La evaluación debía reflejar el episodio más severo de enrojecimiento y picor ocular, acontecido desde la misma hora del día anterior, durante toda la duración del estudio. En el día 0, el paciente completaba la primera página del diario antes de la primera instilación de la medicación a estudio. El paciente debía ser instruido para cumplimentar de la misma forma el diario, comenzando el día 1, y durante las seis semanas de duración del estudio. Un punto importante, era recalcar que la evaluación debía realizarse por la mañana, siempre a la misma hora, y previo a la instilación del tratamiento, para recoger en el diario períodos de 24 horas.

Además, en este estudio se incluyeron cuestiones sobre “Evaluación de Salud y Economía”. En cada visita se recogía información sobre la interrupción del sueño nocturno por el paciente o alguno de sus familiares. Ésta interrupción del sueño debía estar motivada por los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional. Así mismo, también debía recogerse, en el diario de los pacientes, el número de horas perdidas de trabajo y/o escolarización cada día por el paciente o sus padres. Éstas pérdidas debían deberse siempre a la conjuntivitis alérgica estacional. A continuación se muestran los detalles de la estructura de los diarios de los pacientes, tanto en el día 0, como en el resto de los días del estudio (día 1 al 42):

### **ESTRUCTURA DE LOS DIARIOS DE LOS PACIENTES, Día 0:**

<b>DÍA 0</b>										
<p>Por favor, puntúe el enrojecimiento y picor de sus ojos y responda a las preguntas sobre las horas de sueño y trabajo perdidas, <b>antes</b> de la instilación del tratamiento por primera vez.            Haga referencia al <b>episodio más severo</b> que haya presentado desde ayer a la misma hora.</p>										
<b>ENROJECIMIENTO</b>										
<b>Ninguno</b>									<b>Severo</b>	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
<b>PICOR</b>										
<b>Ninguno</b>									<b>Severo</b>	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
<p>¿Habéis perdido tu o tus padres algunas horas de <b>trabajo</b>, debido a tu <b>alergia ocular</b>?</p>					<p><input type="checkbox"/> Sí ¿Cuántas? ____</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No aplicable</p>					

**ESTRUCTURA DEL DIARIO DE LOS PACIENTES, Día 1 al 42:**

<b>DÍA 1</b>									
<p>Esta mañana, <b>antes</b> de la instilación del tratamiento .por favor puntúe el enrojecimiento y picor de sus ojos, y responda a las preguntas sobre las horas de sueño y trabajo perdidas. Haga referencia al <b>episodio más severo</b> que haya presentado desde ayer a la misma hora.</p>									
<b>ENROJECIMIENTO</b>									
<b>Ninguno</b>									<b>Severo</b>
<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<b>PICOR</b>									
<b>Ninguno</b>									<b>Severo</b>
<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<p>¿Habéis perdido tu o tus padres algunas horas de <b>trabajo</b>, debido a tu <b>alergia ocular</b>?</p>					<p><input type="checkbox"/> Sí ¿Cuántas? ____</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No aplicable</p>				



**Evaluación de seguridad:** La evaluación de la seguridad se basó en la medición de la agudeza visual, tensión ocular, y la exploración del fondo de ojo sin dilatación pupilar en el día 0, y el día final del estudio en cada paciente. Los acontecimientos adversos eran recogidos en todas las visitas posteriores al día 0. Los acontecimientos adversos eran recogidos mediante pregunta directa del investigador, o relatos de forma espontánea por los pacientes. Cualquier cambio relevante, a partir del inicio del estudio, en el estado ocular y/o la salud general del paciente se consideraría como efecto secundario del medicamento, exceptuando los acontecimientos relacionados con la conjuntivitis alérgica estacional, (empeoramiento de los signos y síntomas oculares de alergia), o debidos a enfermedades concomitantes que pudiese presentar el paciente. El seguimiento de los efectos adversos, dependía generalmente de la severidad de los mismos, y era determinado por el investigador, con la premisa principal de salvaguardar la salud del paciente.

A continuación, se expone el contenido sobre los acontecimientos adversos recogidos en el “*Manual de Definición de los términos*”.

### **EVALUACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS:** **DEFINICIÓN DE LOS TÉRMINOS.**

- 1 – Definitivamente no relacionados: Se debería reservar para los acontecimientos no esperados, cuya relación con el tratamiento en estudio no puede establecerse.
- 2 – Improbable: No hay una secuencia temporal razonable entre la aparición del efecto adverso y la administración del medicamento testado, es más probable que haya sido producida por una enfermedad subyacente del paciente, o por otras medicaciones intercurrentes que el paciente pudiese tomar durante el ensayo.
- 3 – Posible: El acontecimiento adverso debe seguir una secuencia temporal razonable desde la administración del medicamento testado, pero podría haber sido producido o imitado por una enfermedad subyacente del paciente,

o por otras medicaciones intercurrentes que el paciente pudiese tomar durante el ensayo.

4 – Probable: El acontecimiento adverso debe seguir una secuencia temporal razonable desde la administración del medicamento testado, mejorar después de la interrupción del tratamiento estudiado, y no debe haber una explicación razonable para demostrar el estado actual de la clínica del paciente.

5 – Definitivamente relacionado: Debería reservarse para aquellos efectos adversos cuya relación con la medicación en estudio se ha establecido de manera inequívoca.

**Salida del estudio:** La salida del estudio fue planeada al final del período de estudio (en el día 42), cuando el paciente hubiese terminado la administración del medicamento estudiado. En caso de deseo expreso del paciente, éste podía abandonar el estudio en cualquier momento. La salida del estudio incluye la evaluación de los parámetros de seguridad: tensión ocular, agudeza visual, y fondo de ojo sin dilatación pupilar.

**Administración:** Exceptuando la primera instilación del medicamento testado, el resto de aplicaciones debía ser realizadas por el propio paciente, o por sus padres o tutores legales. Debían haber sido adiestrados por el investigador, de la forma correcta en la que debía administrarse la medicación: primero agitar el bote, y después instilar una gota en el fondo de saco conjuntival inferior.

**Recuento polínico:** El recuento del polen más común en la zona fue realizado diariamente, antes del inicio del estudio, por una estación local de recuento polínico localizada en la misma área de la oficina del investigador. Los valores de los recuentos polínicos eran suministrados a la base de datos del investigador, para tenerlos en cuenta a la hora de la inclusión de pacientes en el estudio. Sólo podían incluirse pacientes en el estudio cuando existiese un recuento polínico ambiental aceptable.

### 3.2.4.2 CONVENIENCIA DE LAS MEDIDAS.

Las variables primarias que fueron medidas incluían los signos y síntomas cardinales de conjuntivitis alérgica estacional: inyección conjuntival evaluada mediante biomicroscopía por el investigador, y el picor evaluado por el paciente. El **picor** era evaluado por el paciente en una escala de frecuencia del 0 al 5. La **inyección conjuntival** era evaluada por el investigador en la lámpara de hendidura, y graduada en una escala del 0 al 4.0, utilizando para ello unas fotografías y unas definiciones de referencia. De esta forma, puede considerarse que la evaluación de los parámetros primarios de eficacia se realizaba de una forma estandarizada para todos los pacientes, independientemente de la medicación administrada, y del lugar de investigación. Las dos mismas variables, picor y enrojecimiento, eran evaluadas subjetivamente por el propio paciente una vez al día, utilizando una escala visual análoga de 10 puntos (del 0 al 9), y anotada cada mañana en su diario previamente a la instilación del tratamiento. Además, el paciente también debía autoevaluar subjetivamente en cada visita el enrojecimiento ocular de los tres días previos mediante una escala de frecuencia de 6 puntos, idéntica a la utilizada para el picor. Estos parámetros, nos proporcionaban una extensa evaluación sobre la reacción subjetiva del paciente ante el tratamiento estudiado. Se incluían unos signos oculares adicionales: quemosis, y edema palpebral, evaluados por el investigador en una escala de referencia del 0 al 4.0. Adicionalmente, el investigador realizaba una evaluación subjetiva de la eficacia del tratamiento recogida en la “*Impresión del investigador*”, en la que se comparaba el estado de cada paciente en cada visita, respecto a la exploración realizada en el día de su inclusión en el estudio.

De esta forma, los efectos de la terapia en estudio fueron evaluados con un completo rango de posibles manifestaciones clínicas de la conjuntivitis alérgica estacional.

La evaluación de la seguridad, se realizó basándose en el examen de los parámetros generales asociados con el uso crónico de medicación ocular tópica, e incluían la mejor agudeza visual corregida, tensión ocular, y fondo de ojo sin dilatación pupilar.

### 3.2.4.3 PARÁMETROS PRIMARIOS DE EFICACIA.

Las variables primarias de eficacia, fueron puntuaciones independientes de inyección conjuntival (evaluado en la lámpara de hendidura), y del picor ocular.

### 3.2.4.4 MEDIDAS DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS FÁRMACOS.

No se realizaron en este estudio, mediciones de la concentración de Olopatadina ni de Levocabastina en ningún fluido biológico.

## 3.2.5 MÉTODO ESTADÍSTICO UTILIZADO, Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.

### 3.2.5.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO UTILIZADO.

A continuación se expone un resumen del análisis estadístico planeado para evaluar los datos extraídos del estudio a doble ciego, y que incluye los apartados de evaluabilidad, objetivos estadísticos, y justificación del tamaño de la muestra.

#### **Evaluabilidad.**

Todos los sujetos que recibieron tratamiento fueron considerados evaluables para el análisis estadístico "*Intento de tratamiento*", y la evaluación de seguridad del tratamiento. Todos los pacientes que recibieron tratamiento cumplían los criterios de inclusión y exclusión, y tenían al menos una visita de seguimiento para considerarlos evaluables en el análisis del protocolo.

#### **Análisis de los parámetros de eficacia.**

El objetivo estadístico de este estudio, era demostrar la superioridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% sobre la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, en la reducción del picor y la inyección conjuntival debidas a conjuntivitis alérgicas estacionales. El análisis primario de eficacia consistía en comparar, en cada visita, los marcadores de picor e inyección conjuntival entre ambos tratamientos.

El análisis secundario de eficacia comparaba los datos obtenidos en cada visita para los marcadores de quemosis, edema palpebral, enrojecimiento

ocular, e impresión clínica del investigador, entre los pacientes tratados con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% y los tratados con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. Para comparar los marcadores obtenidos entre los dos tratamientos a estudio se utilizó el test de Mantel-Haenszel, basado en variables puntuables y controlables para centros.

#### **Análisis de los datos de los diarios.**

Los datos de picor y enrojecimiento obtenidos de los diarios, fueron considerados como parámetros secundarios de eficacia. Los datos de los diarios fueron recogidos en cada visita de seguimiento: días 7, 14, 30, 42. Se utilizaron para el análisis estadístico de los diarios las puntuaciones medias obtenidas en el período de tiempo transcurrido entre cada visita. Para comparar los datos obtenidos entre los dos tratamientos a estudio, se utilizó el test de Mantel-Haenszel.

#### **Análisis de los datos polínicos.**

Los recuentos polínicos se realizaron en la zona donde se llevaba a cabo la investigación. Se calculó el recuento polínico medio por tratamiento y día para cada tipo de polen. Además, se realizaron análisis basándose en la correlación existente entre los parámetros de eficacia y los recuentos polínicos de gramíneas. Los datos de las visitas del día 0, y de las visitas de seguimiento de todos los pacientes sensibles a las gramíneas, fueron incluidos en este análisis.

Basándose en los hallazgos de otros estudios ambientales realizados por Alcon, se llevó a cabo un “Análisis ambiental” para evaluar los efectos de los niveles polínicos sobre el tratamiento estudiado. El análisis, evaluaba la relación existente entre los parámetros primarios de eficacia, y el polen más prevalente de la zona: las gramíneas, siendo sensibles a este polen un total de 185 pacientes de los 210 inicialmente evaluados (88.1%), e incluidos en el análisis “Intento de tratamiento”. Los resultados de éste análisis se muestran en la sección 4.1.4.

### **Análisis de los datos obtenidos de los signos y síntomas nasales.**

El estudio tenía el objetivo secundario de evaluar la eficacia de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% en la reducción de los signos y síntomas nasales. El análisis de eficacia para los síntomas y signos nasales, comparó las puntuaciones medias de las escalas individuales para los signos y síntomas nasales: obstrucción nasal, rinorrea, picor nasal, y goteo postnasal. Para comparar los datos obtenidos entre los dos tratamientos a estudio, se utilizó el test de Mantel-Haenszel.

### **Análisis de los parámetros de eficacia.**

Los datos de eficacia incluían la evaluación de la mejor agudeza visual corregida en ambos ojos, tensión ocular, y exploración del fondo de ojo sin dilatación pupilar, prestando atención sobre todo al aspecto de la retina, mácula coroides, vítreo, y palidez del nervio óptico.

La agudeza visual se analizó para cada ojo usando el test de Fisher, anotando la mejor agudeza visual corregida, comenzando por la línea de peor agudeza visual hasta la línea más pequeña que el paciente pudiese leer.

Debía tabularse por tratamiento el número y porcentaje de pacientes que presentasen una alteración de la retina, mácula, coroides, vítreo, o palidez del nervio óptico en la última visita, respecto de la exploración del día 0.

Los cambios de tensión ocular encontrados en la visita de salida respecto a los encontrados en la visita inicial, fueron comparados utilizando el test -“t” para dos muestras.

### **3.2.5.2 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.**

Con un tamaño muestral de 85 pacientes evaluables, el estudio tenía más del 90% de poder para detectar diferencias en el picor ocular y la inyección conjuntival, evaluada mediante biomicroscopía. Este tamaño de la muestra se estimó basándose en el test de Wilcoxon, como aproximación al test de Mantel-Haenszel. La distribución de probabilidades de las puntuaciones de picor ocular, se estimó a partir de cálculos obtenidos en otros estudios similares, asumiendo que la diferencia entre la Olopatadina al 0.1% y la

Levocabastina al 0.05% debía ser igual o mayor que la diferencia obtenida entre Levocabastina al 0.05% y la Emedastina al 0.5%.

La distribución de probabilidades que se usó para computar el poder muestral, se muestra en la siguiente tabla:

	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<i>Emedastina</i>	0.2500	0.3261	0.1630	0.1739	0.0870
<i>Levocabastina</i>	0.1224	0.2857	0.1531	0.1224	0.3163

### **3.2.6 CAMBIOS EN EL PLAN DEL ESTUDIO.**

No hubo cambios en el plan del estudio diseñado inicialmente.

Basándose en los datos de otros estudios ambientales realizados por Alcon, se realizó un “Análisis ambiental” para estimar la interferencia de los niveles polínicos, en los efectos de los tratamientos. El análisis, evaluó la relación entre los parámetros primarios de eficacia, y los niveles del polen prevalente en la zona; gramíneas para el 88.1% (185/210) de los pacientes incluidos en la base de datos “Intento de tratamiento”.

## **3.3 PACIENTES ESTUDIADOS.**

### **3.3.1 DISPOSICIÓN DE LOS PACIENTES.**

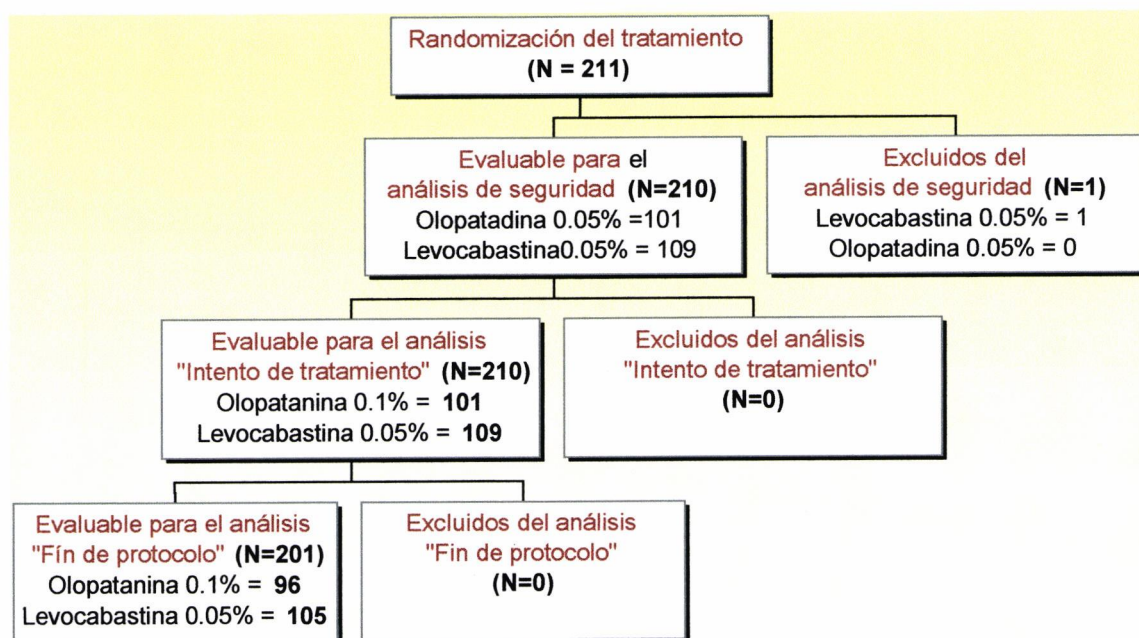
En los 17 países en los que se incluyeron pacientes, un total de 211 fueron randomizados en uno de los dos grupos de tratamiento. Diecisiete (17) pacientes no terminaron el estudio, o lo abandonaron prematuramente, 5 correspondían al grupo de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, y 12 correspondían al grupo de suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. Un paciente del grupo de la Levocabastina al 0.05%, no llegó a recibir tratamiento, y no fue incluido en el análisis de seguridad ni eficacia. La disposición de todos los pacientes randomizados se muestra en la siguiente tabla, así como los motivos por los que su participación en el estudio fue interrumpida:



**ABANDONOS PRODUCIDOS EN EL ESTUDIO.**

<i>Motivo de abandono</i>	<i>Olopatadina al 0.1%</i>	<i>Levocabastina al 0.05%</i>
<i>Acontecimiento adverso</i>	0	2
<i>Pérdida de seguimiento</i>	1	2
<i>Decisión del paciente</i>	2	3
<i>Fallo del tratamiento</i>	1	5
<i>Otros (curación clínica)</i>	1	0
<i>Total</i>	5	12

La distribución de los pacientes randomizados en el análisis de la eficacia y seguridad del tratamiento, se muestra en el organigrama de la siguiente:



### **3.3.2 DESVIACIONES DEL PROTOCOLO.**

El número de pacientes randomizados para el análisis de seguridad, tanto en el análisis “Intento de tratamiento” como en el análisis “Fin de protocolo”, se han mostrado en el organigrama anterior.

Un paciente de los 211 randomizados en este estudio, nunca recibió tratamiento, por lo que fue excluido de todos los análisis.

Además, hubo nueve pacientes que presentaron una desviación mayor del protocolo (Cinco en el grupo de Olopatadina al 0.1%, y cuatro en el grupo de suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%), todos sus datos fueron excluidos del análisis fin de protocolo. Estas desviaciones incluían siete pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión/exclusión:

- 1- Un paciente no cumplía con la severidad suficiente de los signos y síntomas oculares de conjuntivitis alérgica estacional en ambos ojos.
- 2- Cinco pacientes no eran sensibles al alérgeno más común de la zona.
- 3- Un paciente fue incluido en el estudio fuera de la estación polínica de las gramíneas.

Las otras dos exclusiones, de las nueve totales, se debieron a las siguientes razones:

- 1- Un paciente no acudió a ninguna de las visitas de seguimiento posteriores a la de randomización.
- 2- El otro paciente no cumplió con el régimen de tratamiento establecido, y además, se administró alguna de los fármacos no permitidos.

Estos pacientes fueron incluidos en el análisis “Intento de tratamiento”, pero fueron excluidos del análisis “Fin de protocolo”.

Se detectaron otras desviaciones del protocolo definidas como “menores”, y fueron excluidas del análisis “Fin de protocolo” de las visitas afectadas. Las desviaciones menores del protocolo encontradas fueron:

- 1- Tres pacientes, que acudieron correctamente a las visitas de seguimiento del estudio, no se administraron las dosis del fármaco testado durante tres o más días previos a las visitas, por lo que los datos recogidos en estas visitas fueron invalidados.
- 2- Ocho pacientes tomaron en algún momento entre visitas fármacos no autorizados, por lo que los datos surgidos de 10 visitas de seguimiento no pudieron incluirse en los análisis estadísticos.

Los datos recopilados en los diarios de estos pacientes entre las visitas invalidadas, también fueron excluidos del análisis estadístico “Fin de protocolo”.

Hubo otras desviaciones del protocolo que se consideraron “Clínicamente irrelevantes”, y que consistieron en:

- 1- Un paciente no completó las puntuaciones de su diario en una visita (puntuaciones perdidas)
- 2- Un paciente acudió a una visita de seguimiento fuera del plazo establecido (acudió a la visita de seguimiento el día 18 en vez del 14), pero cumplió con el resto de requisitos, por lo que los datos de esta visita no fueron excluidos de los análisis estadísticos.

Todas las desviaciones del protocolo de este estudio, se encuentran resumidas en la tabla de la siguiente página:

**DESVIACIONES DEL PROTOCOLO DE ESTE ESTUDIO.**

	<i>Total de desviaciones</i>	<i>Olopatadina al 0.1%</i>	<i>Levocabastina al 0.05%</i>
<i>Desviaciones mayores.</i>			
<i>No cumplir criterios</i>	7	3	4
<i>No recibir tratamiento</i>	1	0	1
<i>Perdida de seguimiento</i>	1	1	0
<i>No cumplir tratamiento</i>	1	1	0
<i>Subtotal pacientes afectados</i>	10	5	5
<i>Desviaciones menores</i>			
<i>Sin tratamiento previo a la visita</i>	3	1	2
<i>Con medicación no permitida</i>	8	1	7
<i>Subtotal pacientes afectados</i>	11	2 (visitas)	9 (11 visitas)
<b><i>TOTAL</i></b>	21	7	14

## **4 RESULTADOS.**

### **4.1. EVALUACIÓN DE EFICACIA.**

#### **4.1.1 DATOS ANALIZADOS.**

Este estudio fue diseñado para demostrar la superioridad de la Olopatadina al 0.1%, frente a la Levocabastina al 0.05%, en el tratamiento de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional. Doscientos once (211) pacientes fueron randomizados para el tratamiento. Doscientos diez (210) pacientes recibieron aleatoriamente Olopatadina al 0.1%, o Levocabastina al 0.05%. Todos los pacientes que recibieron uno de los dos tratamientos fueron considerados aptos para el análisis estadístico de “Seguridad” e “Intento de Tratamiento”: 101 fueron tratados con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, y 109 con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. De los 210 pacientes 9 no fueron aptos para el análisis estadístico “Fin de protocolo” porque no reunieron los criterios de inclusión/exclusión, abandonaron el estudio antes de su finalización, o presentaron una excepción grave del protocolo. De este modo, sólo 201 pacientes fueron aptos para el análisis estadístico de eficacia “Fin de protocolo”: 96 de ellos en el grupo tratado con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%; y 105 en el grupo tratado con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. De los 101 pacientes tratados con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% 44 fueron hombres, y 57 mujeres. De los 109 pacientes tratados con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% 47 fueron hombres y 62 mujeres. El rango de edad se extendía entre 5 y 81 años, estableciéndose una media de 36 años en el grupo de Olopatadina al 0.1%, y de 34 años en el grupo de la Levocabastina al 0.05%.

El número de pacientes randomizados para el tratamiento y cuyos datos se incluyeron en el protocolo “Intento de tratamiento” y “Fin del tratamiento”, se muestran respectivamente en las siguientes tablas:

**ESTADO DE LAS VISITAS PARA EL ANÁLISIS "INTENTO DE TRATAMIENTO"**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Aptos</i></b>	Olopatadina	101	100	96	95	96
	Levocabastina	109	109	104	100	99
<b><i>Abandonos</i></b>	Olopatadina	0	0	3	3	5
	Levocabastina	0	0	3	6	10
<b><i>Pérdidas</i></b>	Olopatadina	0	1	2	3	0
	Levocabastina	0	0	2	3	0
<b><i>Total</i></b>	Olopatadina	101	101	101	101	101
	Levocabastina	109	109	109	109	109
	Total	210	210	210	210	210

**ESTADO DE LAS VISITAS PARA EL ANÁLISIS “FIN DE PROTOCOLO”**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Aptos</i></b>	Olopatadina	96	95	93	92	92
	Levocabastina	105	104	96	93	91
<b><i>Abandonos</i></b>	Olopatadina	0	0	1	1	3
	Levocabastina	0	0	3	6	10
<b><i>Pérdidas</i></b>	Olopatadina	0	1	2	3	0
	Levocabastina	0	0	2	3	0
<b><i>No evaluables</i></b>	Olopatadina	0	0	0	0	1
	Levocabastina	0	1	4	3	4
<b><i>Total</i></b>	Olopatadina	96	96	96	96	96
	Levocabastina	105	105	105	105	105
	<b>Total</b>	<b>201</b>	<b>201</b>	<b>201</b>	<b>201</b>	<b>201</b>



#### **4.1.2 DATOS DEMOGRÁFICOS, Y OTRAS CARACTERÍSTICAS INICIALES.**

De los 210 pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento 91 fueron hombres (43%), y 119 mujeres (57%). Doscientos (95%) pacientes fueron de raza caucasiana, 4 (2%) fueron negros, otros 4 fueron asiáticos, y 2 (1%), de otras razas.

El color del iris fue marrón oscuro en 82 pacientes (39%), castaño en 37 pacientes (18%), verde en 28 (13%), azul en 55 (26%), y gris en 8 (4%).

La edad media de los pacientes fue de 35 años, con un rango de edad desde los 5, a los 81 años.

A continuación, se muestran en las siguientes tablas los datos demográficos distribuidos por grupos de tratamiento:

**DATOS DEMOGRÁFICOS DE EDAD POR GRUPO DE TRATAMIENTO**

<i>Tratamiento</i>	<i>Media</i>	<i>Estándar</i>	<i>N</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Valor P</i>
<i>Olopatadina</i>	35.77	18.87	101	5	81	0.423
<i>Levocabastina</i>	33.81	16.58	109	5	70	-
<i>Total pacientes</i>	34.75	17.70	210	5	81	-

**DATOS DEMOGRÁFICOS POR GRUPO DE TRATAMIENTO**

	<i>Total</i>	<i>Olopatadina</i>	<i>Levocabastina</i>	<i>Valor P</i>			
<b>Grupo de Edad</b>	-	-	-	0.65			
<b>2-11</b>	22	10.5	10	9.9	12	11.0	
<b>12-17</b>	12	5.7	6	5.9	6	5.5	
<b>18-64</b>	162	77.1	76	75.2	86	78.9	
<b>&gt;64</b>	14	6.7	9	8.9	5	4.6	
<b>Sexo</b>	-	-	-	-	-	-	0.948
Hombres	91	43.3	44	43.6	47	43.1	
Mujeres	119	56.7	57	56.4	62	56.9	
<b>Raza</b>	-	-	-	-	-	-	0.498
Caucasiana	200	95.2	96	95	104	95.4	
Negra	4	1.9	2	2	2	1.8	
Asiática	4	1.9	1	1	3	2.8	
Otras	2	1.0	2	2	0	0.0	
<b>Color de Iris</b>	-	-	-	-	-	-	0.769
Marrón	82	39	36	35.6	46	42.2	
Castaño	37	17.6	20	19.8	17	15.6	
Verde	28	13.3	13	12.9	15	13.8	
Azul	55	26.2	27	26.7	28	25.7	
Gris	8	3.8	5	5	3	2.8	

Los dos grupos de tratamiento fueron comparables en la primera visita para los parámetros a estudio siguientes: picor ocular, inyección conjuntival, enrojecimiento ocular, quemosis, edema, y signos y síntomas nasales (taponamiento nasal, estornudo, rinorrea, goteo postnasal).

#### **4.1.3 CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO.**

La instilación tópica ocular de medicamentos en forma de colirios, no permite una evaluación precisa del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. El contenido de las botellas retornadas por los pacientes no refleja minuciosamente el número de instilaciones. En este estudio, no se realizó una medida directa del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Sin embargo, el protocolo incluye unas precisas instrucciones de dosificación del tratamiento que debían ser conocidas por cada paciente. En cada visita de seguimiento, el paciente era cuestionado específicamente sobre el cumplimiento del tratamiento durante los días previos a la visita, y todos los incumplimientos del tratamiento debían ser recogidos en los impresos del protocolo.

El incumplimiento del tratamiento era documentado, y podía llevar a la exclusión parcial o total de los datos del paciente de las bases de datos a analizar (Ver la sección 3.3.2 para identificar las desviaciones del protocolo).

#### **4.1.4 ANÁLISIS DE EFICACIA.**

Los resultados de este estudio muestran que la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% es superior a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en el alivio de los síntomas y signos oculares de conjuntivitis alérgica estacional. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en favor de la Olopatadina al 0.1% en el examen de la inyección conjuntival y el enrojecimiento ocular evaluado subjetivamente por el paciente en la visita del día 42. Además, se encontraron diferencias marginalmente no significativas a favor de la Olopatadina al 0.1% para el picor en las visitas de los días 14 y 42. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% para los siguientes parámetros: quemosis y edema palpebral en el día 7, e impresión del investigador en el día 14.

La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% administrada dos veces al día es efectiva en el tratamiento de los signos y síntomas nasales y oculares de la conjuntivitis alérgica estacional, y produce una mejoría progresiva durante todo el período a estudio. Ambos tratamientos, Olopatadina al 0.1% y Levocabastina al 0.05%, producen una reducción significativa de los signos y síntomas oculares y nasales producidos por la conjuntivitis alérgica estacional respecto a la primera exploración realizada en el estudio.

#### **Análisis de los parámetros primarios de eficacia:**

**Los resultados del análisis para los parámetros primarios de eficacia fueron favorables a la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% respecto a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. La Olopatadina al 0.1% dos veces al día es significativamente superior a la Levocabastina al 0.05% dos veces al día en el alivio ocular de la inyección conjuntival en la visita del día 42. La Olopatadina al 0.1% es marginalmente superior a la Levocabastina al 0.05% en el alivio ocular del picor en el día 42 del estudio.**

Los parámetros primarios de eficacia fueron puntuables para el picor ocular y para la inyección ocular evaluada mediante biomicroscopía. El picor era evaluado en cada visita del estudio mediante una escala de frecuencias de 5 puntos (0=ninguno, 4=continuamente). La inyección conjuntival evaluada en lámpara de hendidura, fue evaluada en cada visita del estudio mediante la utilización de una escala de 5 puntos (0= ninguno, 4=severo). Para comparar los tratamientos se utilizó el test de Mantel-Haenszel.

La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% fue estadísticamente superior ( $p=0.049$ ) a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en el alivio de la inyección conjuntival en el día 42. Se encontró una diferencia marginalmente no significativa a favor de la Olopatadina al 0.1% para el picor ocular en el día 14 ( $p=0.066$ ) y en el día 42 ( $p=0.062$ ). Se evidenció una tendencia favorable a la Olopatadina al 0.1% para la inyección conjuntival en el día 7 ( $p=0.093$ ). Los marcadores medios para el picor y enrojecimiento ocular, fueron inferiores para la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% respecto a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en todas las visitas de seguimiento del estudio. Los marcadores medios para el picor y la

inyección conjuntival en cada visita de seguimiento, para el análisis “Intento de tratamiento“, se muestran en la siguiente tabla:

**MARCADORES MEDIOS DE PICOR E INYECCIÓN CONJUNTIVAL**

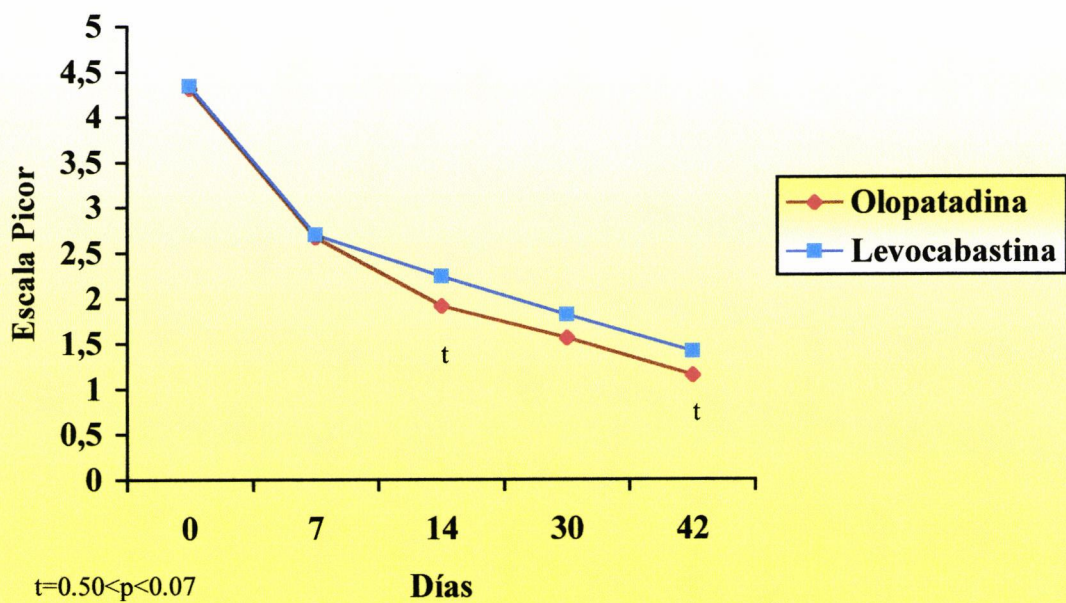
	<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Picor</i></b>					
Olopatadina	4.31	2.27	1.91	1.56	1.15
Levocabastina	4.34	2.70	2.24	1.81	1.41
Valor P observado	0.577	0.609	0.066	0.210	0.062
Valor P corregido	---	0.609	0.132	0.210	0.062
<b><i>Inyección</i></b>					
Olopatadina	2.54	1.37	1.07	0.78	0.62
Levocabastina	2.57	1.54	1.23	0.94	0.80
Valor p observado	0.143	0.093	0.256	0.105	0.049
Valor p corregido	---	0.186	0.256	0.210	0.062

La corrección del valor P se ha realizado basándose en el método de Hommel. El error tipo I se controló con 0.05 para cada día de visita.

Después del ajuste por multiplicidad para el control del error Tipo I en la comparación de los dos parámetros primarios de eficacia, los resultados estadísticamente significativos para la inyección conjuntival en la lámpara de hendidura para el día 42 de las visitas de seguimiento, pasó a ser marginalmente no significativo.

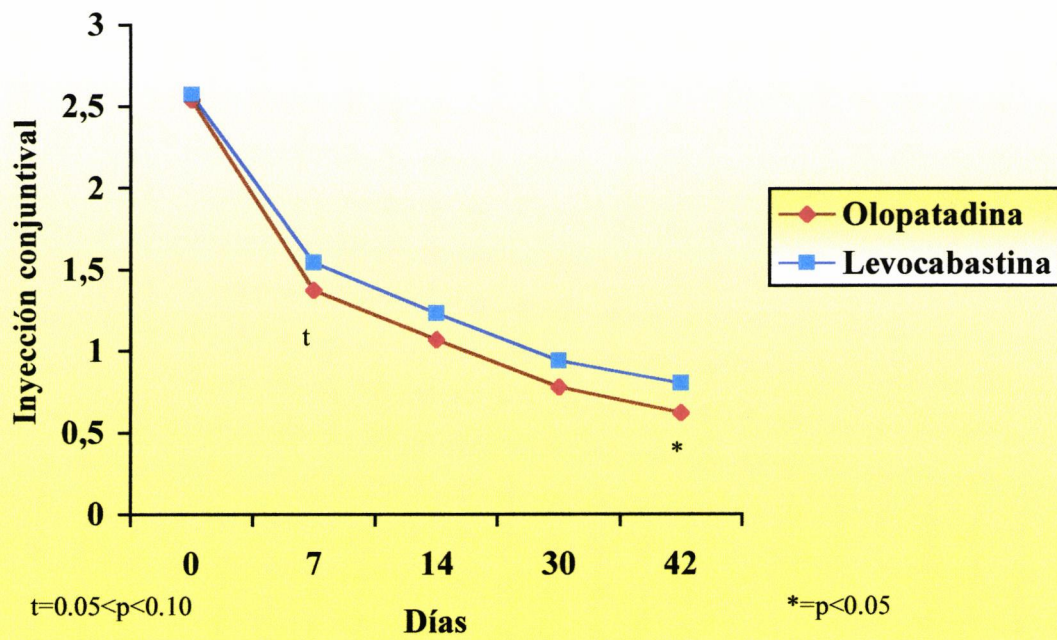
Los marcadores medios por cada grupo y día de visita, se encuentran recogidos en las gráficas de picor y enrojecimiento ocular siguientes:

### Valores medios del picor





### Valores medios de inyección conjuntival



Se compararon los resultados obtenidos en las bases de datos de los análisis “Intento de tratamiento” y de “Fin de protocolo”. En el análisis “Intento de tratamiento”, el marcador de la inyección conjuntival fue significativamente menor para la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% que para la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en la visita del día 42, y el marcador medio para el picor ocular fue menor (marginamente no significativo) para la Olopatadina al 0.1%, que para la Levocabastina al 0.05%. Sin embargo, las diferencias no fueron clínicamente significativas en el análisis “Fin de protocolo”.

La diferencia principal entre las dos bases de datos, (Ver sección 4.1.1) se encuentra en aquellos pacientes que abandonaron el estudio prematuramente. En la base de datos del análisis “Intento de tratamiento” se encuentran los datos de la última visita realizada por los pacientes que abandonaron el estudio prematuramente. En la base de datos del análisis “Fin de protocolo” no se recogió ningún dato de aquellos pacientes que abandonaron el estudio o que olvidaron alguna de las visitas. El total de pacientes que discontinuaron el tratamiento fue mayor para la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% (10%, once de un total de 109), que para la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% (5%, cinco de un total de cien paciente). Hubo cinco fallos de tratamiento en el grupo de la Levocabastina al 0.05%, y uno en el grupo de la Olopatadina al 0.1%. Puesto que el abandono del tratamiento se relaciona con la efectividad del mismo, y en el análisis “Intento de tratamiento” se recogen los datos de todos los pacientes hasta que abandonaban el estudio, es razonable que se observen mayores diferencias en los resultados del análisis “Intento de tratamiento” que en los resultados del análisis “Fin de protocolo”. La diferencia de los marcadores medios para el picor y la inyección conjuntival en la visita del día 42 fueron respectivamente de 0.26 y 0.18 en el análisis “Intento de tratamiento”, y de 0.07 y 0.09 para la inyección conjuntival en el análisis “Fin de protocolo”.

#### **Análisis de los parámetros secundarios de eficacia:**

**Los resultados del análisis de los parámetros secundarios de eficacia muestran claramente que la Olopatadina al 0.1% es superior que la**

**Levocabastina al 0.05%. El alivio de los signos y síntomas oculares debidos a la conjuntivitis alérgica estacional, así como la impresión del investigador, fueron superiores para la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% administrada dos veces al día, que para la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% administrada dos veces al día. La Olopatadina al 0.1% es superior a la Levocabastina al 0.05% en la mejoría del edema palpebral, y la quemosis conjuntival.**

Los parámetros secundarios de eficacia de este estudio incluyen marcadores para la impresión del investigador y para los signos oculares asociados a la conjuntivitis alérgica estacional (por ejemplo, autoevaluación del enrojecimiento ocular por el paciente, quemosis conjuntival, y edema palpebral). La impresión del investigador se evaluaba mediante una escala de 6 puntos desde el cero (cura clínica), al 5 (empeoramiento clínico significativo). El enrojecimiento se evaluó en una escala de frecuencias de 6 puntos, desde el 0 (ninguno), al 5 (continuamente). La quemosis y el edema palpebral se evaluaron en una escala desde el 0 (ninguno), al 4.0 (severo). Para comparar ambos tratamientos se utilizó el test de Mantel-Haenszel.

La evidencia más clara de la superioridad de la Olopatadina al 0.1% sobre la Levocabastina al 0.05% se encuentra en el análisis de los parámetros secundarios de eficacia. Destaca sobre todo la impresión del investigador, donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% en los días de visita 14, 30, y 42, indicando que la frecuencia de cura clínica para la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% en los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional es superior al de la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en estos días de visita.

Además, la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% fue estadísticamente superior a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, en el alivio ocular del enrojecimiento ( $p=0.011$ ) en la visita del día 42. Se observó una tendencia favorable a la Olopatadina al 0.1% en el enrojecimiento ocular en el día 14 ( $p=0.79$ ). La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% fue estadísticamente superior a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en el alivio de la quemosis conjuntival en las visitas de

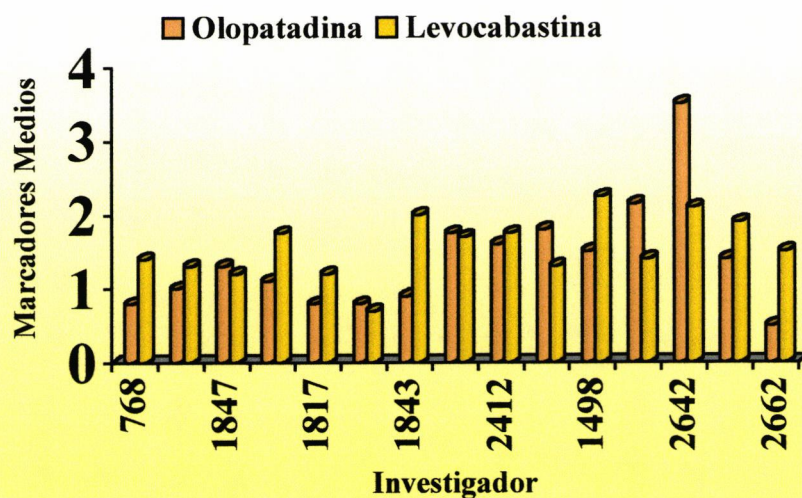
los días 7, 14, 30, y 42, y la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% fue también estadísticamente superior en el alivio del edema palpebral en las visitas de los días 7, 14, y 42. Los marcadores medios para la impresión del investigador, enrojecimiento ocular, quemosis, y edema palpebral, fueron menores para la Olopatadina al 0.1% que para la Levocabastina al 0.05% en todas las visitas de seguimiento del estudio.

Debido al gran número de parámetros secundarios de eficacia estudiados en cada lugar de investigación, se aplicó el método de Hommel usando un valor de 0.05 para controlar el error tipo I por multiplicidad en cada día de visita, y poder comparar en una misma base de datos los parámetros secundarios de eficacia procedentes de los distintos investigadores. Después de aplicar el método de Hommel, la superioridad estadística de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% sobre la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% se mantuvo para la impresión del explorador en los días de visita 14, 30, y 42. Después de la corrección por multiplicidad de los cuatro resultados estadísticamente significativos para el valor "P" en lo que a la quemosis conjuntival se refiere, uno de ellos pasó a ser no estadísticamente significativos (Día 7), y otro, pasó a ser marginalmente no significativo (Día 30). Para el edema palpebral, de los tres resultados estadísticamente significativos y uno marginalmente significativo del valor "P", uno de los estadísticamente significativo y el marginalmente significativo pasaron a ser no estadísticamente significativos. A pesar de todo, los parámetros secundarios de eficacia, una vez ajustados por multiplicidad, muestran una fuerte evidencia estadística de la superioridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, frente a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%.

Se evaluó la impresión del investigador para cada sitio de investigación. Se encontró una interacción significativa entre el tratamiento y el investigador ( $p=0.0172$ ), indicando que la diferencia en los marcadores medios para la impresión del investigador no era consistente entre los distintos sitios de investigación. Sin embargo, observando la siguiente gráfica, donde se muestran los marcadores medios para la impresión del investigador (por tratamiento e investigador), se evidencia que el marcador medio para la impresión del investigador fue menor para la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% que

para la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en 9 de los 15 sitios de estudio. Estos resultados para la impresión del investigador, son similares a los observados para el picor ocular.

### Impresión del investigador



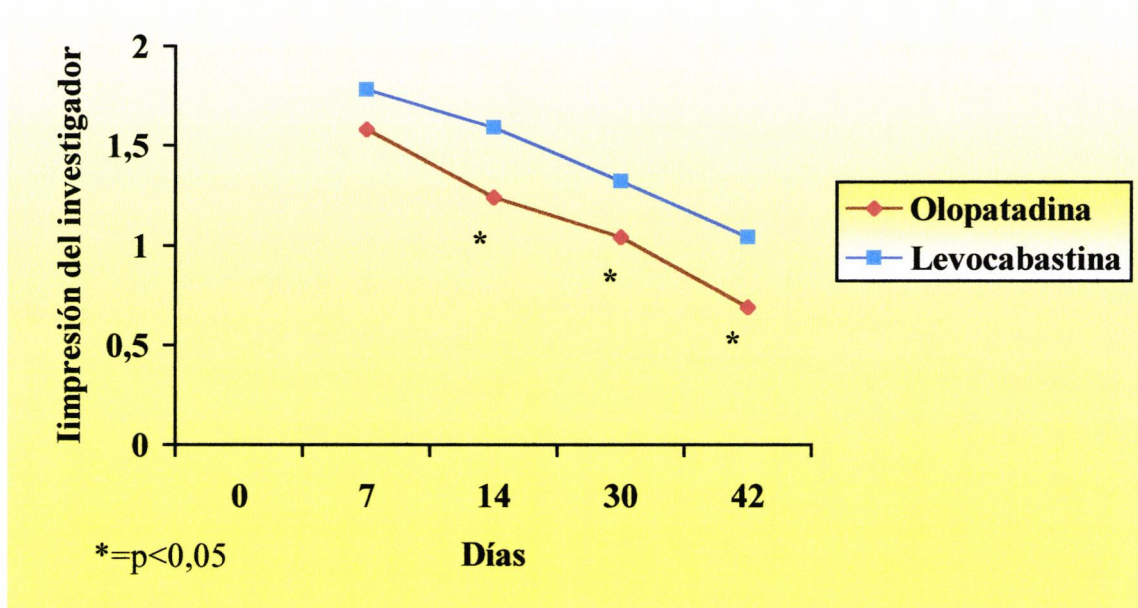
Los marcadores medios para la impresión del investigador, enrojecimiento ocular, quemosis conjuntival, y edema palpebral para el análisis “Intento de tratamiento”, se muestran en la tabla y gráficas de las siguientes páginas.

**MARCADORES MEDIOS EN EL ANÁLISIS “INTENTO DE TRATAMIENTO”**

	<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Impresión Investigador</i></b>					
<i>Olopatadina</i>	---	1.58	1.24	1.04	0.69
<i>Levocabastina</i>	---	1.78	1.59	1.32	1.04
<i>Valor “P”</i>	---	0.132	0.004	0.005	0.004
<i>“P” corregido</i>	---	0.262	0.012	0.020	0.0012
<b><i>Enrojecimiento</i></b>					
<i>Olopatadina</i>	3.74	2.23	1.67	1.40	1.00
<i>Levocabastina</i>	3.78	2.24	1.95	1.57	1.37
<i>Valor “P”</i>	0.808	0.871	0.079	0.257	0.011
<i>“P” corregido</i>	--	0.871	0.079	0.257	0.022
<b><i>Quemosis</i></b>					
<i>Olopatadina</i>	1.14	.61	0.42	0.27	0.18
<i>Levocabastina</i>	1.19	0.68	0.50	0.34	0.22
<i>Valor “P”</i>	0.760	0.038	0.023	0.28	0.036
<i>“P” corregido</i>	---	0.114	0.046	0.086	0.036
<b><i>Edema</i></b>					
<i>Olopatadina</i>	1.14	0.57	0.34	0.24	0.12
<i>Levocabastina</i>	1.15	0.64	0.45	0.29	0.19
<i>Valor “P”</i>	0.635	0.050	0.003	0.084	0.004
<i>“P” corregido</i>	---	0.150	0.009	0.168	0.012

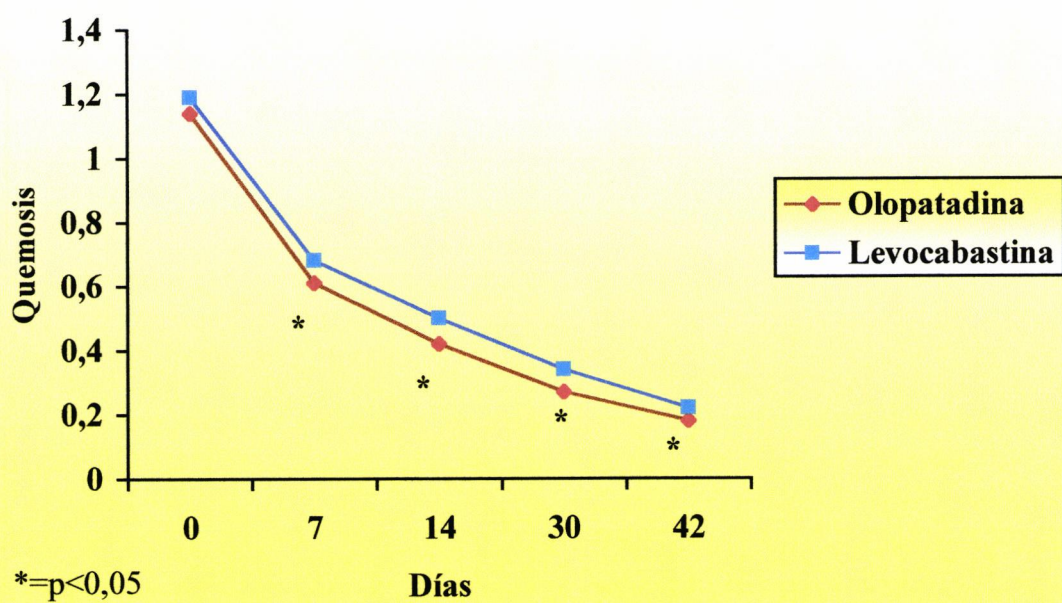
Corrección del valor “P” por el método de Hommel, para controlar el error tipo I.

## Impresión del investigador durante el tratamiento

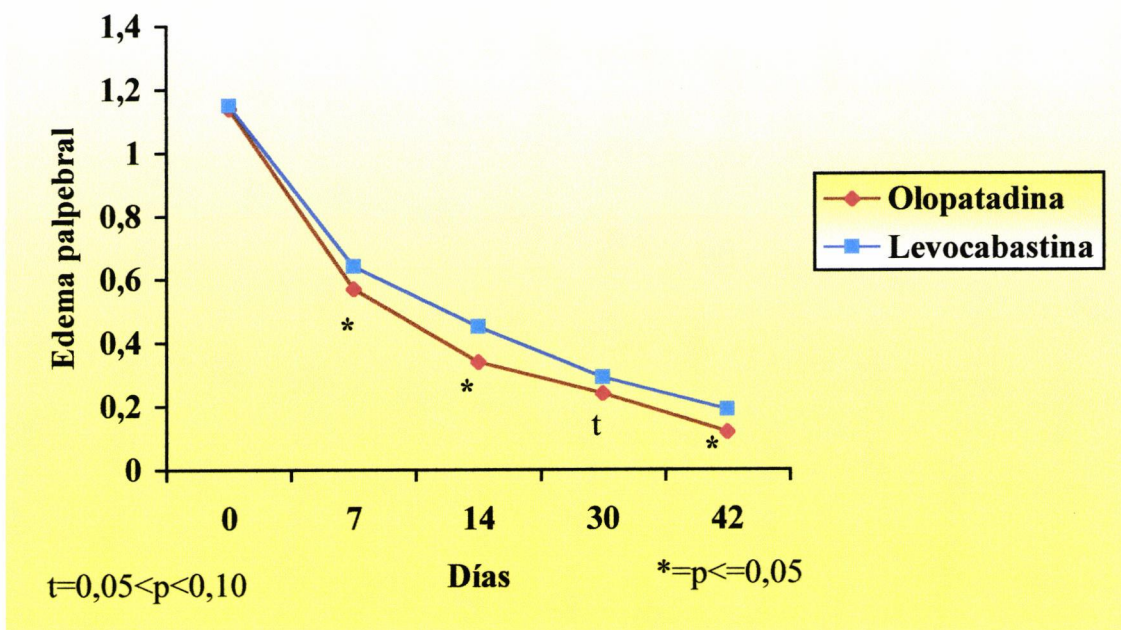




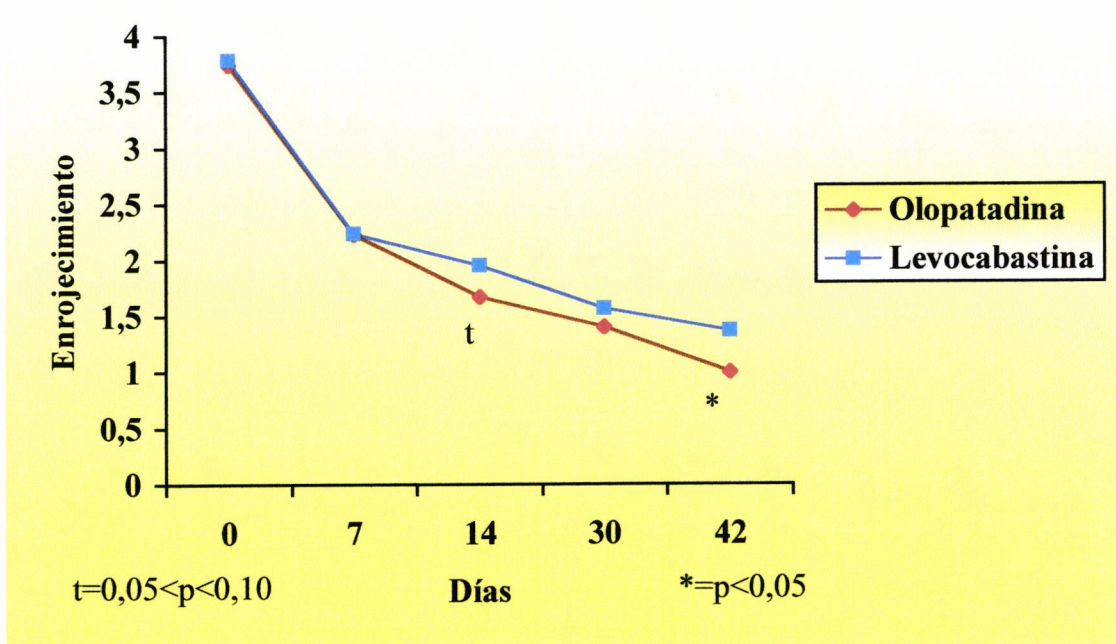
### Quemosis durante el tratamiento



### Edema palpebral durante el tratamiento



### Enrojecimiento durante el tratamiento



Los resultados del análisis “Fin de protocolo” fueron muy similares a los mostrados para el análisis “Intento de tratamiento”. Ver las tablas siguientes:

***SIGNOS Y SÍNTOMAS OCULARES “INTENTO DE TRATAMIENTO”***

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Picor</i></b>						
Olopatadina	Media	4.31	2.67	1.91	1.56	1.15
	D. Estand.	0.46	1.20	1.32	1.37	1.32
	N	101	100	99	98	101
Levocabastina	Media	4.34	2.70	2.24	1.81	1.41
	D. Estand.	0.49	1.21	1.29	1.45	1.44
	N	109	109	107	106	109
<b><i>Inyección</i></b>						
Olopatadina	Media	2.54	1.37	1.07	0.78	0.62
	D. Estand.	0.53	0.78	0.68	0.65	0.60
	N	101	100	99	98	101
Levocabastina	Media	2.57	1.54	1.23	0.94	0.80
	D. Estand.	0.53	0.85	0.80	0.73	0.68
	N	109	109	107	106	109
<b><i>Enrojecim.</i></b>						
Olopatadina	Media	3.74	2.23	1.67	1.40	1.00
	D. Estand.	0.99	1.25	1.29	1.35	1.29
	N	101	100	99	98	101
Levocabastina	Media	3.78	2.24	1.95	1.57	1.37
	D. Estand.	0.95	1.30	1.24	1.28	1.34
	N	109	109	107	106	109

**SIGNOS Y SÍNTOMAS OCULARES “INTENTO DE TRATAMIENTO”**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Quemosis</i></b>						
Olopatadina	Media	1.14	0.61	0.42	0.27	0.18
	D. Estand.	1.17	0.80	0.62	0.52	0.39
	N	101	100	99	98	101
Levocabastina	Media	1.19	0.68	0.50	0.34	0.22
	D. Estand.	1.20	0.90	0.76	0.57	0.42
	N	109	109	107	106	109
<b><i>Edema Palp.</i></b>						
Olopatadina	Media	1.14	0.57	0.34	0.24	0.12
	D. Estand.	1.19	0.86	0.63	0.51	0.30
	N	101	100	99	98	101
Levocabastina	Media	1.15	0.64	0.45	0.29	0.19
	D. Estand.	1.19	0.87	0.74	0.55	0.45
	N	109	109	107	106	109
<b><i>Impresión In.</i></b>						
Olopatadina	Media	-	1.58	1.24	1.04	0.69
	D. Estand.	-	0.70	0.70	0.82	0.81
	N	0	100	99	98	101
Levocabastina	Media	-	1.78	1.59	1.32	1.04
	D. Estand.	-	0.81	0.87	0.90	1.04
	N	0	109	107	106	109

**SIGNOS Y SÍNTOMAS OCULARES “FIN PROTOCOLO”**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Picor</i></b>						
Olopatadina	Media	4.31	2.68	1.90	1.56	1.14
	D. Estand.	0.47	1.19	1.33	1.40	1.32
	N	96	95	93	92	92
Levocabastina	Media	4.35	2.67	2.16	1.66	1.21
	D. Estand.	0.47	1.22	1.25	1.32	1.22
	N	105	104	96	93	91
<b><i>Inyección</i></b>						
Olopatadina	Media	2.54	1.37	1.06	0.76	0.60
	D. Estand.	0.52	0.79	0.70	0.66	0.62
	N	96	95	93	9	92
Levocabastina	Media	2.58	1.52	1.13	0.85	0.69
	D. Estand.	0.53	0.85	0.71	0.66	0.53
	N	105	104	96	93	91
<b><i>Enrojecim.</i></b>						
Olopatadina	Media	3.76	2.26	1.65	1.36	0.92
	D. Estand.	0.99	1.26	1.29	1.35	1.22
	N	96	95	93	92	92
Levocabastina	Media	3.80	2.21	1.95	1.42	1.19
	D. Estand.	0.94	1.31	1.17	1.20	1.19
	N	105	104	96	93	91

**SIGNOS Y SÍNTOMAS OCULARES “FIN DE PROTOCOLO”**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Quemosis</i></b>						
Olopatadina	Media	1.11	0.61	0.43	0.27	0.18
	D. Estand.	1.15	0.82	0.63	0.52	0.40
	N	96	95	93	92	92
Levocabastina	Media	1.18	0.69	0.45	0.35	0.19
	D. Estand.	1.21	0.92	0.69	0.56	0.33
	N	109	109	107	106	109
<b><i>Edema Palp.</i></b>						
Olopatadina	Media	1.10	0.56	0.34	0.25	0.13
	D. Estand.	1.18	0.85	0.63	0.52	0.31
	N	96	95	93	92	92
Levocabastina	Media	1.18	0.65	0.40	0.29	0.14
	D. Estand.	1.20	0.89	0.64	0.54	0.29
	N	105	104	96	93	91
<b><i>Impresión In.</i></b>						
Olopatadina	Media	-	1.60	1.25	1.02	0.65
	D. Estand.	-	0.69	0.70	0.83	0.78
	N	0	95	93	92	92
Levocabastina	Media	-	1.76	1.45	1.19	0.87
	D. Estand.	-	0.82	0.65	0.73	0.83
	N	0	104	96	93	91

**SIGNOS Y SÍNTOMAS OCULARES: CAMBIOS DESDE EL  
INICIO EN EL ANÁLISIS “INTENTO DE TRATAMIENTO”**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Picor</i></b>	Media	4.31	-1.64	-2.39	-2.74	-3.15
Olopatadina	D. Estand.	0.46	1.25	1.34	1.41	1.37
	N	101	100	99	98	101
	T	-	-13.07	-17.74	-19.30	-23.12
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Levocabastina	Media	4.34	-1.64	-2.10	-2.53	-2.93
	D. Estand.	0.49	1.30	1.39	1.55	1.57
	N	109	109	107	106	109
	T	-	-13.91	-15.66	-16.79	-19.42
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
<b><i>Inyección</i></b>	Media	2.54	-1.18	-1.48	-1.78	-1.92
Olopatadina	D. Estand.	0.53	0.69	0.69	0.72	0.76
	N	101	100	99	98	101
	T	-	-17.04	-21.45	-24.61	-25.3
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Levocabastina	Media	2.57	-1.03	-1.36	-1.64	-1.77
	D. Estand.	0.53	0.76	0.77	0.80	0.87
	N	109	109	107	106	109
	T	-	-11.71	-13.20	-14.29	-15.17
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001



**SIGNOS Y SÍNTOMAS OCULARES: CAMBIOS DESDE EL  
INICIO EN EL ANÁLISIS “INTENTO DE TRATAMIENTO”**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Quemosis</i></b>	Media	1.14	-0.54	-0.74	-0.91	-0.96
Olopatadina	D. Estand.	1.17	0.66	0.84	0.96	1.06
	N	101	100	99	98	101
	T	-	-8.16	-8.74	-9.30	-9.05
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Levocabastina	Media	1.19	-0.50	-0.70	-0.88	-0.97
	D. Estand.	1.20	0.70	0.86	0.95	1.09
	N	109	109	107	106	109
	T	-	-7.54	-8.50	-9.48	-9.21
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
<b><i>Enrojecim.</i></b>	Media	3.74	-1.51	-2.06	-2.32	-2.74
Olopatadina	D. Estand.	0.99	1.43	1.49	1.60	1.57
	N	101	100	99	98	101
	T	-	-10.50	-13.70	-14.36	-17.48
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Levocabastina	Media	3.78	-1.54	-1.83	-2.22	-2.42
	D. Estand.	0.95	1.37	1.44	1.60	1.66
	N	109	109	107	106	109
	T	-	-11.71	-13.20	-14.29	-15.17
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

***SIGNOS Y SÍNTOMAS OCULARES: CAMBIOS DESDE EL INICIO EN EL ANÁLISIS “INTENTO DE TRATAMIENTO”***

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<i>Edema palp.</i>	Media	1.14	-0.58	-0.82	-0.94	-1.02
Olopatadina	D. Estand.	1.19	0.75	0.89	1.01	1.10
	N	101	100	99	98	101
	T	-	-7.76	-9.16	-9.20	-9.28
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Levocabastina	Media	1.15	-0.52	-0.73	-0.88	-0.97
	D. Estand.	1.19	0.72	0.89	0.99	1.12
	N	109	109	107	106	109
	T	-	-7.44	-8.45	-9.19	-9.00
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

***SIGNOS Y SÍNTOMAS OCULARES: CAMBIOS DESDE EL INICIO EN EL ANÁLISIS “FIN DE PROTOCOLO”***

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<i>Edema palp.</i>	Media	1.10	-0.55	-0.80	-0.90	-0.96
Olopatadina	D. Estand.	1.18	0.70	0.86	0.98	1.07
	N	96	95	93	92	92
	T	-	-7.71	-8.95	-8.86	-8.68
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Levocabastina	Media	1.18	-0.54	-0.80	-0.97	-1.09
	D. Estand.	1.20	0.73	0.87	1.00	1.15
	N	105	104	96	93	91
	T	-	-7.60	-9.01	-9.31	-9.09
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

**SIGNOS Y SÍNTOMAS OCULARES: CAMBIOS DESDE EL INICIO EN EL ANÁLISIS “INTENTO DE TRATAMIENTO”**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Picor</i></b>	Media	4.31	-1.63	-2.41	-2.74	-3.16
Olopatadina	D. Estand.	0.47	1.22	1.34	1.42	1.36
	N	96	95	93	92	92
	T	-	-12.99	-17.40	-18.60	-22.23
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Levocabastina	Media	4.35	-1.68	-2.17	-2.69	-3.16
	D. Estand.	0.47	1.31	1.32	1.42	1.37
	N	105	104	96	93	91
	T	-	-13.15	-16.08	-18.27	-22.06
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
<b><i>Inyección</i></b>	Media	2.54	-1.18	-1.49	-1.80	-1.94
Olopatadina	D. Estand.	0.52	0.70	0.70	0.72	0.77
	N	96	95	93	92	92
	T	-	-16.39	-20.50	-24.06	-24.33
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Levocabastina	Media	2.58	-1.06	-1.44	-1.72	-1.88
	D. Estand.	0.53	0.76	0.71	0.76	0.78
	N	105	104	96	93	91
	T	-	-11.80	-13.93	-14.70	-16.86
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

**SIGNOS Y SÍNTOMAS OCULARES: CAMBIOS DESDE EL  
INICIO EN EL ANÁLISIS “INTENTO DE TRATAMIENTO”**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Quemosis</i></b>	Media	1.11	-0.51	-0.72	-0.89	-0.92
Olopatadina	D. Estand.	1.15	0.63	0.82	0.95	1.05
	N	96	95	93	92	92
	T	-	-7.83	-8.36	-8.93	-8.41
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Levocabastina	Media	1.18	-0.50	-0.72	-0.90	-1.05
	D. Estand.	1.21	0.68	0.82	0.95	1.11
	N	105	104	96	93	91
	T	-	-7.38	-8.59	-9.18	-9.01
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
<b><i>Enrojecim.</i></b>	Media	3.74	-1.51	-2.06	-2.32	-2.74
Olopatadina	D. Estand.	0.99	1.43	1.49	1.60	1.57
	N	101	100	99	98	101
	T	-	-10.50	-13.70	-14.36	-17.48
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Levocabastina	Media	3.78	-1.54	-1.83	-2.22	-2.42
	D. Estand.	0.95	1.37	1.44	1.60	1.66
	N	109	109	107	106	109
	T	-	-11.71	-13.20	-14.29	-15.17
	“P”	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

**DATOS DE LOS DIARIOS PARA PICOR E  
INYECCIÓN (INTENTO DE TRATAMIENTO)**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b>PICOR</b>						
<b><i>Olopatadina</i></b>	Media	5.85	3.60	2.61	2.11	1.67
	D. Estand.	1.94	2.09	2.01	1.84	1.78
	N	101	101	101	101	100
<b><i>Levocabastina</i></b>	Media	5.79	3.74	3.13	2.55	1.98
	D. Estand.	2.26	2.04	2.09	1.95	1.98
	N	108	108	108	107	107
<b>ENROJECIM.</b>						
<b><i>Olopatadina</i></b>	Media	5.56	3.83	2.96	2.47	1.94
	D. Estand.	1.69	1.96	2.00	1.92	1.97
	N	101	101	101	101	100
<b><i>Levocabastina</i></b>	Media	5.41	3.88	3.41	2.87	2.31
	D. Estand.	1.94	1.97	2.02	1.97	1.97
	N	108	108	108	107	107

**DATOS DE LOS DIARIOS PARA PICOR E  
INYECCIÓN (INTENTO DE TRATAMIENTO)**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b>PICOR</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	5.85	3.66	2.67	2.16	1.67
	D. Estand.	1.92	2.07	2.03	1.86	1.76
	N	96	96	95	95	92
<b>Levocabastina</b>	Media	5.92	3.80	3.16	2.45	1.78
	D. Estand.	2.17	2.03	2.11	1.88	1.77
	N	104	104	101	99	92
<b>ENROJECIM.</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	5.60	3.86	2.95	2.44	1.84
	D. Estand.	1.68	1.93	1.97	1.87	1.84
	N	96	96	95	95	92
<b>Levocabastina</b>	Media	5.50	3.92	3.46	2.76	2.11
	D. Estand.	1.88	1.96	2.05	1.97	1.79
	N	104	104	101	99	92

**SIGNOS Y SÍNTOMAS NASALES (INTENTO DE TRATAMIENTO)**

*Día 0    Día 7    Día 14    Día 30    Día 42*

**TAPONAMIENTO NASAL**

<b>Olopatadina</b>	Media	1.74	1.45	1.31	1.15	1.03
	D. Estand.	1.84	1.74	1.53	1.52	1.59
	N	101	100	99	98	101
<b>Levocabastina</b>	Media	1.63	1.32	1.20	1.08	0.83
	D. Estand.	1.58	1.51	1.40	1.34	1.25
	N	109	109	107	106	109

**ESTORNUDOS**

<b>Olopatadina</b>	Media	1.93	1.54	1.17	1.26	1.01
	D. Estand.	1.75	1.68	1.41	1.45	1.37
	N	101	100	99	98	101
<b>Levocabastina</b>	Media	1.89	1.50	1.28	1.14	0.89
	D. Estand.	1.58	1.53	1.45	1.41	1.27
	N	109	109	107	106	109

**RINORREA**

<b>Olopatadina</b>	Media	1.72	1.37	1.13	0.91	0.89
	D. Estand.	1.73	1.59	1.39	1.29	1.41
	N	101	100	99	98	101

---



**SIGNOS Y SÍNTOMAS NASALES (INTENTO DE TRATAMIENTO)**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>RINORREA</i></b>						
<b>Levocabastina</b>	Media	1.68	1.31	1.26	1.11	0.81
	D. Estand.	1.60	1.50	1.45	1.46	1.25
	N	109	109	107	106	109
<b><i>PICOR NASAL</i></b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.66	1.35	1.08	1.06	1.03
	D. Estand.	1.74	1.70	1.50	1.48	1.49
	N	101	100	99	98	101
<b>Levocabastina</b>	Media	1.58	1.32	1.01	0.85	0.78
	D. Estand.	1.70	1.51	1.36	1.32	1.19
	N	109	109	107	106	109
<b><i>GOTEO POSTNASAL</i></b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.15	0.81	0.76	0.64	0.52
	D. Estand.	1.65	1.41	1.36	1.32	1.19
	N	101	100	99	98	101
<b>Levocabastina</b>	Media	0.96	0.88	0.83	0.58	0.61
	D. Estand.	1.53	1.37	1.37	1.10	1.17
	N	109	109	107	106	109

**SIGNOS Y SÍNTOMAS NASALES (FIN DE PROTOCOLO)**

*Día 0    Día 7    Día 14    Día 30    Día 42*

**TAPONAMIENTO NASAL**

<b>Olopatadina</b>	Media	1.73	1.47	1.32	1.13	0.97
	D. Estand.	1.88	1.76	1.54	1.53	1.56
	N	96	95	93	92	92
<b>Levocabastina</b>	Media	1.59	1.25	1.11	1.04	0.73
	D. Estand.	1.59	1.44	1.37	1.28	1.15
	N	105	104	96	93	91

**ESTORNUDOS**

<b>Olopatadina</b>	Media	1.89	1.54	1.15	1.24	0.96
	D. Estand.	1.77	1.69	1.41	1.46	1.36
	N	96	95	93	92	92
<b>Levocabastina</b>	Media	1.86	1.45	1.22	1.11	0.80
	D. Estand.	1.58	1.47	1.36	1.39	1.22
	N	105	104	96	93	91

**RINORREA**

<b>Olopatadina</b>	Media	1.69	1.37	1.06	0.86	0.79
	D. Estand.	1.74	1.58	1.33	1.20	1.30
	N	96	95	93	92	92

**SIGNOS Y SÍNTOMAS NASALES (FIN DE PROTOCOLO)**

*Día 0    Día 7    Día 14    Día 30    Día 42*

***RINORREA***

<b>Levocabastina</b>	Media	1.67	1.25	1.20	1.06	0.69
	D. Estand.	1.59	1.43	1.37	1.43	1.11
	N	105	104	96	93	91

***PICOR NASAL***

<b>Olopatadina</b>	Media	1.64	1.34	1.03	1.01	0.96
	D. Estand.	1.75	1.67	1.45	1.43	1.44
	N	96	95	93	92	92
<b>Levocabastina</b>	Media	1.57	1.26	0.97	0.77	0.68
	D. Estand.	1.69	1.44	1.31	1.18	1.09
	N	105	104	96	93	91

***GOTEO POSTNASAL***

<b>Olopatadina</b>	Media	1.17	0.85	0.77	0.65	0.50
	D. Estand.	1.67	1.44	1.37	1.33	1.15
	N	96	95	93	92	92
<b>Levocabastina</b>	Media	0.94	0.85	0.78	0.59	0.59
	D. Estand.	1.53	1.35	1.34	1.11	1.12
	N	105	104	96	93	91

**CAMBIOS DESDE EL INICIO DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS  
NASALES (INTENTO DE TRATAMIENTO)**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b>TAPONAMIENTO NASAL</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.74	-0.29	-0.42	-0.58	-0.71
	D. Estand.	1.84	1.08	1.13	1.21	1.60
	N	101	100	99	98	101
	T	-	-2.70	-3.75	-4.76	-4.49
	P	-	0.0083	0.0003	0.0001	0.0001
<b>Levocabastina</b>	Media	1.63	-0.31	-0.43	-0.52	-0.81
	D. Estand.	1.58	1.24	1.36	1.32	1.50
	N	109	109	107	106	109
	T	-	-2.63	-3.27	-4.05	-5.26
	P	-	0.0097	0.0015	0.0001	0.0001
<b>ESTORNUDOS</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.93	-0.39	-0.77	-0.68	-0.92
	D. Estand.	1.75	1.01	1.10	1.26	1.53
	N	101	100	99	98	101
	T	-	-3.85	-6.91	-5.39	-6.06
	P	-	0.0002	0.0001	0.0001	0.0001
<b>Levocabastina</b>	Media	1.89	-0.39	-0.64	-0.77	-1.00
	D. Estand.	1.58	1.14	1.25	1.36	1.50
	N	109	109	107	106	109
	T	-	-3.54	-5.27	-5.85	-6.97
	P	-	0.0006	0.0001	0.0001	0.0001

**CAMBIOS DESDE EL INICIO DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS  
NASALES (INTENTO DE TRATAMIENTO)**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b>RINORREA</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.72	-0.36	-0.62	-0.86	-0.83
	D. Estand.	1.73	1.17	1.39	1.46	1.66
	N	101	100	99	98	101
	T	-	-3.08	-4.41	-5.82	-5.05
	P	-	0.0027	0.0001	0.0001	0.0001
<b>Levocabastina</b>	Media	1.68	-0.37	-0.42	-0.58	-0.87
	D. Estand.	1.60	1.18	1.43	1.30	1.59
	N	109	109	107	106	109
	T	-	-3.26	-3.03	-4.55	-5.73
	P	-	0.0015	0.0030	0.0001	0.0001
<b>PICOR NASAL</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.66	-0.31	-0.59	-0.61	-0.63
	D. Estand.	1.74	1.18	1.23	1.13	1.55
	N	101	100	99	98	101
	T	-	-2.36	-4.74	-5.38	-4.10
	P	-	0.0099	0.0001	0.0001	0.0001
<b>Levocabastina</b>	Media	1.58	-0.26	-0.60	-0.74	-0.80
	D. Estand.	1.70	1.40	1.45	1.053	1.59
	N	109	109	107	106	109
	T	-	-1.91	-4.28	-4.94	-5.24
	P	-	0.0587	0.0001	0.0001	0.0001

**CAMBIOS DESDE EL INICIO DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS  
NASALES (INTENTO DE TRATAMIENTO)**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b>GOTEO POSTNASAL</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.15	-0.33	-0.40	-0.53	-0.62
	D. Estand.	1.65	0.97	1.29	1.33	1.55
	N	101	100	99	98	101
	T	-	-3.38	-3.11	-3.96	-4.05
	P	-	0.0010	0.0025	0.0001	0.0001
<b>Levocabastina</b>	Media	0.96	-0.08	-0.13	-0.35	-0.36
	D. Estand.	1.53	1.09	1.30	1.35	1.51
	N	109	109	107	106	109
	T	-	-0.79	-1.04	-2.67	-2.47
	P	-	0.4307	0.3016	0.0088	0.0151

**CAMBIOS DESDE EL INICIO DE LOS SIGNOS Y  
SÍNTOMAS NASALES (FIN DE PROTOCOLO)**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b>TAPONAMIENTO NASAL</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.73	-0.25	-0.38	-0.57	-0.72
	D. Estand.	1.88	1.04	1.09	1.19	1.62
	N	96	95	93	92	92
	T	-	-2.36	-3.32	-4.56	-4.25
	P	-	0.0201	0.0013	0.0001	0.0001
<b>Levocabastina</b>	Media	1.59	-0.31	-0.46	-0.48	-0.82
	D. Estand.	1.59	1.23	1.31	1.32	1.55
	N	105	104	96	93	91
	T	-	-2.55	-3.44	-3.55	-5.08
	P	-	0.0123	0.0009	0.0006	0.0001
<b>ESTORNUDOS</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.89	-0.35	-0.72	-0.63	-0.87
	D. Estand.	1.77	0.94	1.06	1.22	1.52
	N	96	95	93	92	92
	T	-	-3.59	-6.57	-4.96	-5.48
	P	-	0.0005	0.0001	0.0001	0.0001
<b>Levocabastina</b>	Media	1.86	1.45	1.22	1.11	0.80
	D. Estand.	1.58	1.47	1.36	1.39	1.22
	N	105	104	96	93	91
	T	-	-3.35	-5.45	-5.36	-6.54
	P	-	0.0011	0.0001	0.0001	0.0001

**CAMBIOS DESDE EL INICIO DE LOS SIGNOS Y  
SÍNTOMAS NASALES (FIN DE PROTOCOLO)**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b>RINORREA</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.69	-0.33	-0.62	-0.85	-0.86
	D. Estand.	1.74	1.08	1.35	1.40	1.59
	N	96	95	93	92	92
	T	-	-2.96	-4.45	-5.82	-5.19
	P	-	0.39	0.0001	0.0001	0.0001
<b>Levocabastina</b>	Media	1.67	-0.38	-0.50	-0.59	-0.97
	D. Estand.	1.59	1.18	1.37	1.33	1.64
	N	105	104	96	93	91
	T	-	-3.33	-3.58	-4.29	-5.64
	P	-	0.0012	0.0005	0.0001	0.0001
<b>PICOR NASAL</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.64	-0.29	-0.59	-0.62	-0.63
	D. Estand.	1.75	1.18	1.24	1.14	1.61
	N	96	95	93	92	92
	T	-	-2.43	-4.58	-5.23	-3.76
	P	-	0.172	0.0001	0.0001	0.0003
<b>Levocabastina</b>	Media	1.57	-0.29	-0.58	-0.76	-0.84
	D. Estand.	1.69	1.37	1.37	1.46	1.54
	N	105	104	96	93	91
	T	-	-2.15	-4.16	-5.03	-5.18
	P	-	0.341	0.0001	0.0001	0.0001



**CAMBIOS DESDE EL INICIO DE LOS SIGNOS Y  
SÍNTOMAS NASALES (FIN DE PROTOCOLO)**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b>GOTEO POSTNASAL</b>						
<b>Olopatadina</b>	Media	1.17	-0.31	-0.39	-0.52	-0.65
	D. Estand.	1.67	0.96	1.30	1.34	1.59
	N	96	95	93	92	92
	T	-	-3.11	-2.87	-3.74	-3.94
	P	-	0.0025	0.0051	0.0003	0.0002
<b>Levocabastina</b>	Media	0.94	-0.07	-0.13	-0.27	-0.31
	D. Estand.	1.53	1.09	1.26	1.32	1.55
	N	105	104	96	93	91
	T	-	-0.63	-0.97	-1.96	-1.90
	P	-	0.5305	0.3330	0.0525	0.0610

**PICOR POR EDAD Y DÍAS DE TRATAMIENTO**  
**("INTETNO DE TRATAMIENTO")**

<b>PICOR</b>			<b>Día 0</b>	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>	<b>Día 30</b>	<b>Día 42</b>
<b>Edad</b>	<b>Tratamiento</b>						
<b>2-11</b>	Olopatadina	Media	4.30	2.40	1.40	1.10	0.50
		D.Estd.	0.48	0.97	1.17	1.29	0.97
		N	10	10	10	10	10
	Levocabastina	Media	4.42	3.04	2.75	2.33	1.75
		D.Estd.	0.67	1.29	1.36	1.61	1.66
		N	12	12	12	12	12
<b>12-17</b>	Olopatadina	Media	4.00	2.00	1.00	1.00	0.33
		D.Estd.	0.00	0.89	1.10	1.00	0.33
		N	6	6	6	6	6
	Levocabastina	Media	4.33	3.00	2.00	1.00	1.33
		D.Estd.	0.52	0.89	1.67	0.89	1.51
		N	6	6	6	6	6
<b>18-64</b>	Olopatadina	Media	4.36	2.79	2.05	1.66	1.32
		D.Estd.	0.48	1.24	1.31	1.37	1.38
		N	76	75	74	73	76
	Levocabastina	Media	4.32	2.70	2.22	1.86	1.40
		D.Estd.	0.47	1.18	1.26	1.46	1.44
		N	86	86	84	83	86
<b>&gt;=65</b>	Olopatadina	Media	4.11	2.33	1.89	1.56	1.00
		D.Estd.	0.33	1.12	1.54	1.33	1.12
		N	9	9	9	9	9
	Levocabastina	Media	4.50	1.40	1.60	0.80	1.00
		D.Estd.	0.50	1.14	0.89	0.45	1.22
		N	5	5	5	5	5

**INYECCIÓN POR EDAD Y DÍAS DE TRATAMIENTO**  
**"INTEENO DE TRATAMIENTO"**

<b>INYECCIÓN OCULAR</b>			<b>Día 0</b>	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>	<b>Día 30</b>	<b>Día 42</b>
<b>Edad</b>	<b>Tratamiento</b>						
<b>2-11</b>	Olopatadina	Media	2.20	0.95	0.80	0.45	0.35
		D.Estd.	0.48	0.50	0.54	0.44	0.53
		N	10	10	10	10	10
	Levocabastina	Media	2.71	1.77	1.65	1.33	1.02
		D.Estd.	0.50	1.15	1.14	1.09	1.15
		N	12	12	12	12	12
<b>12-17</b>	Olopatadina	Media	2.67	1.25	1.17	0.58	0.25
		D.Estd.	0.61	1.04	0.82	0.80	0.42
		N	6	6	6	6	6
	Levocabastina	Media	2.42	1.17	0.75	0.33	0.54
		D.Estd.	0.49	0.52	0.52	0.26	0.46
		N	6	6	6	6	6
<b>18-64</b>	Olopatadina	Media	2.57	1.48	1.12	0.87	0.72
		D.Estd.	0.52	0.80	0.70	0.67	0.62
		N	76	75	74	73	76
	Levocabastina	Media	2.57	1.54	1.20	0.93	0.78
		D.Estd.	0.53	0.83	0.75	0.68	0.61
		N	86	86	84	83	86
<b>≥65</b>	Olopatadina	Media	2.61	0.94	0.83	0.56	0.33
		D.Estd.	0.49	0.30	0.50	0.39	0.35
		N	9	9	9	9	9
	Levocabastina	Media	2.50	1.45	1.20	0.80	1.00
		D.Estd.	0.71	0.48	0.57	0.27	0.61
		N	5	5	5	5	5

**PICOR POR SEXO Y DÍA DE TRATAMIENTO**  
**“INTENTO DE TRATAMIENTO”**

<i>PICOR</i>			<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<i>Sexo</i>	<i>Tratamiento</i>						
<b><i>Masculino</i></b>	Olopatadina	Media	4.27	2.66	2.02	1.77	1.40
		D.Estd.	0.45	1.01	1.22	1.48	1.46
		N	44	44	43	43	44
	Levocabastina	Media	4.32	2.70	2.50	2.12	1.86
		D.Estd.	0.50	1.28	1.39	1.58	1.62
		N	47	47	47	47	47
<b><i>Femenino</i></b>	Olopatadina	Media	4.33	2.67	1.82	1.39	0.96
		D.Estd.	0.48	1.34	1.40	1.28	1.18
		N	57	56	56	55	57
	Levocabastina	Media	4.35	2.69	2.03	1.57	1.07
		D.Estd.	0.48	1.16	1.17	1.30	1.19
		N	62	62	60	59	62

**INYECCIÓN POR SEXO Y DÍA DE  
TRATAMIENTO “INTENTO DE TRATAMIENTO”**

<b>INYECCIÓN CONJUNTIVAL</b>			<b>Día 0</b>	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>	<b>Día 30</b>	<b>Día 42</b>
<b>Sexo</b>	<b>Tratamiento</b>						
<b>Masculino</b>	Olopatadina	Media	2.49	1.34	1.16	0.84	0.69
		D.Estd.	0.54	0.75	0.61	0.67	0.68
		N	44	44	43	43	44
	Levocabastina	Media	2.52	1.61	1.31	1.07	0.91
		D.Estd.	0.53	0.85	0.78	0.80	0.72
		N	47	47	47	47	47
<b>Femenino</b>	Olopatadina	Media	2.57	1.39	0.99	0.73	0.57
		D.Estd.	0.52	0.80	0.73	0.63	0.53
		N	57	56	56	55	57
	Levocabastina	Media	2.61	1.49	1.16	0.83	0.72
		D.Estd.	0.53	0.84	0.82	0.65	0.34
		N	62	62	60	59	62

**PICOR POR RAZA Y DÍAS DE TRATAMIENTO**  
**(“INTEENO DE TRATAMIENTO”)**

<b>PICOR</b>			<b>Día 0</b>	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>	<b>Día 30</b>	<b>Día 42</b>
<b>Raza</b>	<b>Tratamiento</b>						
<b>Caucasiana</b>	Olopatadina	Media	4.31	2.65	1.92	1.58	1.13
		D.Estd.	0.47	1.19	1.33	1.38	1.31
		N	96	95	96	93	96
	Levocabastina	Media	4.36	2.72	2.24	1.85	1.44
		D.Estd.	0.50	1.19	1.31	1.47	1.46
		N	104	104	102	101	104
<b>Negra</b>	Olopatadina	Media	4.00	3.00	3.00	0.50	2.50
		D.Estd.	0.00	2.83	-	0.71	0.71
		N	2	2	1	2	2
	Levocabastina	Media	4.00	2.00	3.00	0.50	0.50
		D.Estd.	0.00	2.83	0.00	0.71	0.71
		N	2	2	2	2	2
<b>Asiática</b>	Olopatadina	Media	4.00	3.00	1.00	0.00	0.00
		D.Estd.	-	-	-	-	-
		N	1	1	1	1	1
	Levocabastina	Media	4.00	2.33	1.67	1.33	1.00
		D.Estd.	0.00	0.58	0.58	0.58	1.00
		N	3	3	3	3	3
<b>Otros</b>	Olopatadina	Media	4.50	3.00	1.00	2.50	1.50
		D.Estd.	0.71	0.00	-	0.71	2.12
		N	2	2	1	2	2

**INYECCIÓN POR EDAD Y DÍAS DE TRATAMIENTO  
"INTEENO DE TRATAMIENTO"**

<b>INYECCIÓN OCULAR</b>			<b>Día 0</b>	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>	<b>Día 30</b>	<b>Día 42</b>
<b>Edad</b>	<b>Tratamiento</b>						
<b>Caucasiana</b>	Olopatadina	Media	2.57	1.38	1.07	0.78	0.61
		D.Estd.	0.52	0.79	0.69	0.66	0.61
		N	96	96	96	96	96
	Levocabastina	Media	2.57	1.56	1.25	0.97	0.82
		D.Estd.	0.53	0.85	0.81	0.73	0.69
		N	104	104	102	101	104
<b>Negra</b>	Olopatadina	Media	2.00	1.13	1.00	0.75	1.00
		D.Estd.	0.00	0.18	-	0.35	0.00
		N	2	2	1	2	2
	Levocabastina	Media	3.00	1.25	0.75	0.00	0.00
		D.Estd.	0.00	0.35	0.35	0.00	0.00
		N	2	2	2	2	2
<b>Asiática</b>	Olopatadina	Media	2.00	1.50	1.00	1.00	0.50
		D.Estd.	-	-	-	-	-
		N	1	1	1	1	1
	Levocabastina	Media	2.25	1.00	0.67	0.50	0.50
		D.Estd.	0.43	0.87	0.29	0.00	0.00
		N	3	3	3	3	3
<b>Otros</b>	Olopatadina	Media	2.00	1.00	0.50	0.75	1.00
		D.Estd.	0.00	0.00	-	0.35	0.00
		N	2	2	1	2	2

**PICOR POR COLOR IRIDIANO Y DÍAS DE  
TRATAMIENTO (“INTEENO DE TRATAMIENTO”)**

<b>PICOR</b>			<b>Día 0</b>	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>	<b>Día 30</b>	<b>Día 42</b>
<b>Color</b>	<b>Tratamiento</b>						
<b>Marrón</b>	Olopatadina	Media	4.39	2.94	2.04	1.69	1.46
		D.Estd.	0.49	1.37	1.46	1.56	1.65
		N	36	35	34	36	36
	Levocabastina	Media	4.38	2.65	2.02	1.70	1.38
		D.Estd.	0.49	1.16	1.35	1.48	1.51
		N	46	46	46	45	46
<b>Castaño</b>	Olopatadina	Media	4.25	2.78	2.10	1.53	0.85
		D.Estd.	0.44	0.83	1.15	1.16	0.81
		N	20	20	20	20	20
	Levocabastina	Media	4.26	2.94	2.47	1.88	1.47
		D.Estd.	0.56	0.88	0.92	1.27	1.37
		N	17	17	16	17	17
<b>Verde</b>	Olopatadina	Media	4.23	2.08	1.19	1.69	1.08
		D.Estd.	0.44	1.38	1.22	1.55	1.38
		N	13	13	13	13	13



**PICOR POR COLOR IRIDIANO Y DÍAS DE TRATAMIENTO  
("INTEENO DE TRATAMIENTO")**

<b>PICOR</b>			<b>Día 0</b>	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>	<b>Día 30</b>	<b>Día 42</b>
<b>Color</b>	<b>Tratamiento</b>						
<b>Verde</b>	Levocabastina	Media	2.50	1.48	0.97	0.70	0.62
		D.Estd.	0.46	0.82	0.67	0.57	0.63
		N	15	15	15	14	15
<b>Azul</b>	Olopatadina	Media	2.42	1.17	0.89	0.61	0.62
		D.Estd.	0.36	0.62	0.63	0.45	0.45
		N	27	27	27	24	27
	Levocabastina	Media	2.49	1.38	1.14	0.82	0.86
		D.Estd.	0.47	0.89	0.90	0.74	0.64
		N	28	28	27	27	28
<b>Gris</b>	Olopatadina	Media	2.70	1.60	1.15	0.60	0.40
		D.Estd.	0.84	0.55	0.34	0.42	0.42
		N	5	5	5	5	5
	Levocabastina	Media	2.33	2.17	2.17	1.83	1.33
		D.Estd.	0.58	1.15	1.26	1.53	1.89
		N	3	3	3	3	3

**INYECCIÓN POR COLOR IRIDIANO Y DÍAS DE TRATAMIENTO  
"INTECTNO DE TRATAMIENTO"**

<b>INYECCIÓN CONJ.</b>			<b>Día 0</b>	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>	<b>Día 30</b>	<b>Día 42</b>
<b><i>Inyección Tratamiento</i></b>							
<b><i>Marrón</i></b>	Olopatadina	Media	2.70	1.69	1.37	1.03	0.82
		D.Estd.	0.58	0.93	0.81	0.80	0.81
		N	36	35	34	36	36
	Levocabastina	Media	2.73	1.65	1.33	1.04	0.79
		D.Estd.	0.57	0.86	0.81	0.74	0.69
		N	46	46	46	45	46
<b><i>Castaño</i></b>	Olopatadina	Media	2.35	1.23	0.95	0.69	0.55
		D.Estd.	0.40	0.57	0.39	0.45	0.39
		N	20	20	20	20	20
	Levocabastina	Media	2.40	1.46	1.16	0.88	0.79
		D.Estd.	0.48	0.71	0.44	0.55	0.48
		N	17	17	16	17	17
<b><i>Verde</i></b>	Olopatadina	Media	4.23	2.08	1.19	1.69	1.08
		D.Estd.	0.44	1.38	1.22	1.55	1.38
		N	13	13	13	13	13

**INYECCIÓN POR COLOR IRIDIANO Y DÍAS DE  
TRATAMIENTO (“INTEENO DE TRATAMIENTO”)**

<b>INYECCIÓN CONJ.</b>			<b>Día 0</b>	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>	<b>Día 30</b>	<b>Día 42</b>
<b><i>Inyección Tratamiento</i></b>							
<b>Verde</b>	Levocabastina	Media	4.47	2.63	2.03	1.54	1.27
		D.Estd.	0.52	1.42	1.32	1.28	1.39
		N	15	15	15	14	15
<b>Azul</b>	Olopatadina	Media	4.30	2.44	1.93	1.38	1.15
		D.Estd.	0.47	1.09	1.33	1.21	1.10
		N	27	27	27	24	27
	Levocabastina	Media	4.25	2.59	2.35	1.85	1.45
		D.Estd.	0.44	1.28	1.19	1.46	1.36
		N	28	28	27	27	28
<b>Gris</b>	Olopatadina	Media	4.20	3.00	2.00	1.20	0.40
		D.Estd.	0.45	0.71	1.00	1.30	0.89
		N	5	5	5	5	5
	Levocabastina	Media	4.33	3.33	4.33	4.00	2.00
		D.Estd.	0.58	2.08	1.15	1.73	2.65
		N	3	3	3	3	3

### **Datos de los diarios:**

Los resultados del análisis de los datos extraídos de los diarios avalan la eficacia de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% ya demostrada por el análisis de los parámetros primarios y secundarios de eficacia.

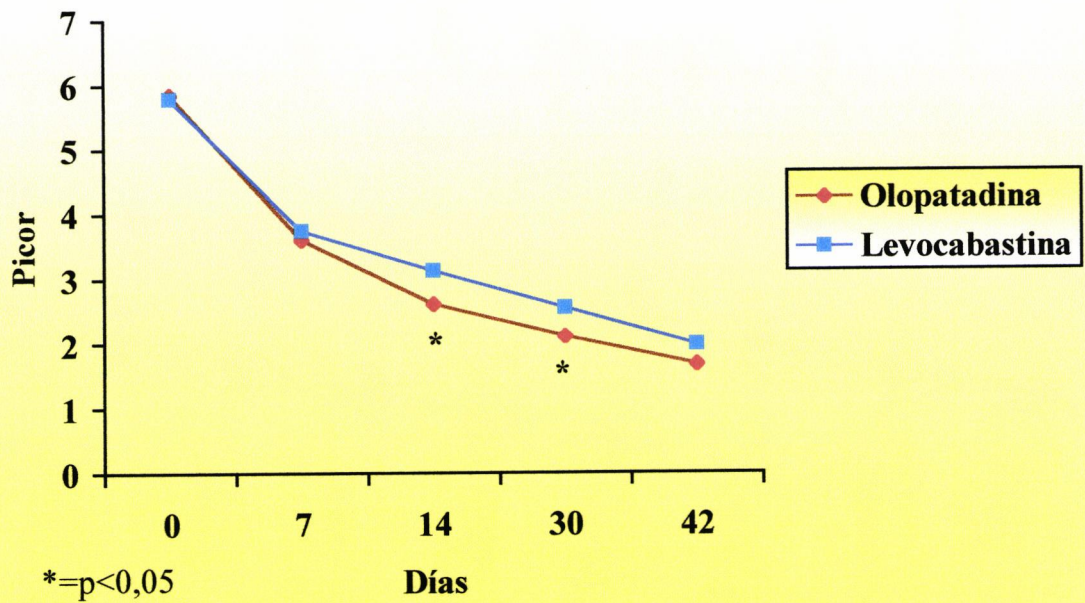
Para documentar esta información adicional, cada paciente debía tener un diario en el que registrar diariamente la evolución de su conjuntivitis alérgica estacional. Usando una escala visual los pacientes debían puntuar su picor y enrojecimiento ocular mediante la utilización de una escala desde el 0, ninguno, al 9, severo. La puntuación debía realizarse cada día antes de la instilación matutina de tratamiento, y durante todo el período de duración del estudio (Días 0 al 42+/-3).

Los datos de los diarios eran analizados en cada visita de seguimiento (Días 7, 14, 30, y 42). En el análisis de los datos de los diarios, se utilizaba la media de las puntuaciones de los días transcurridos entre los días de la visita de seguimiento. Para comparar los tratamientos se utilizó el test de Mantel-Haenszel.

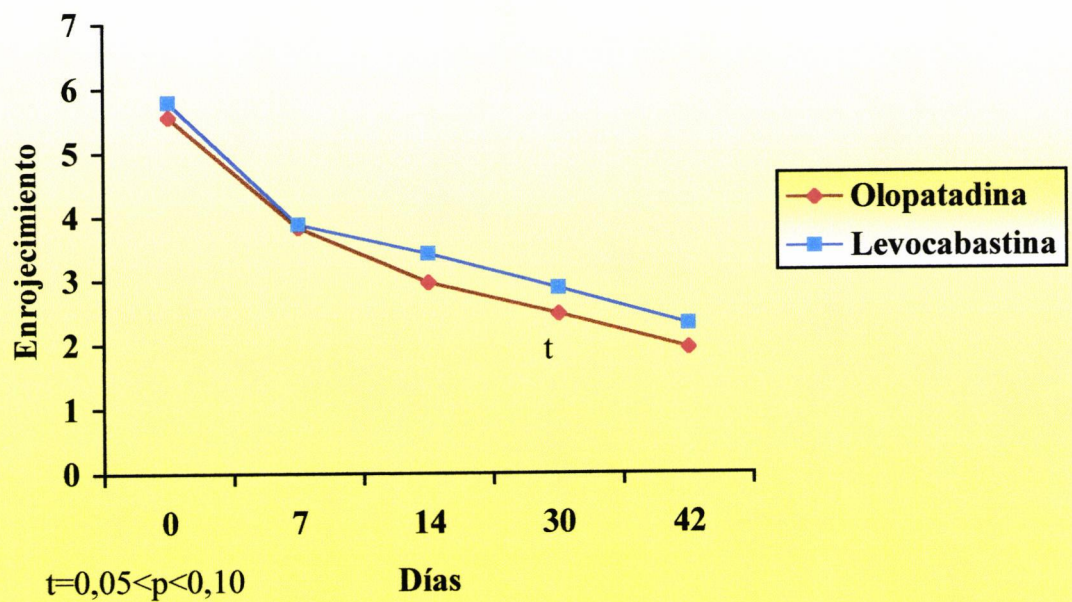
En la base de datos del análisis “Intento de tratamiento” para los datos extraídos de los diarios, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% para el picor en los días de visita 30 y 14. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos en lo que a enrojecimiento ocular se refiere. En la base de datos del análisis “Fin de protocolo” para los datos extraídos de los diarios, se observó una tendencia favorable al tratamiento con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% para el picor en los días 14 y 30. Sin embargo, los marcadores de enrojecimiento y picor fueron menores para la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% que para la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en las visitas de los días 7, 14, 30 y 42.

En las siguientes tablas y figuras se muestran los marcadores medios para el picor y enrojecimiento ocular recogidos en los diarios:

### Picor en los diarios de pacientes.



### Enrojecimiento en los diarios de pacientes.



**MARCADORES DE ENROJECIMIENTO Y PICOR EN LOS DIARIOS**

	<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Picor</i></b>					
<b><i>Olopatadina</i></b>	5.85	3.60	2.61	2.11	1.67
<b><i>Levocabastina</i></b>	5.79	3.74	3.13	2.55	1.98
<b><i>Valor P</i></b>	0.274	0.561	0.046	0.013	0.132
<b><i>Enrojecimiento</i></b>					
<b><i>Olopatadina</i></b>	5.56	3.38	2.96	2.47	1.94
<b><i>Levocabastina</i></b>	5.41	3.88	3.41	2.87	2.31
<b><i>Valor P</i></b>	0.980	0.750	0.215	0.087	0.123

### **Reducción de los signos y síntomas respecto a la exploración inicial:**

**La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% instilada de forma tópica dos veces al día, es efectiva en el tratamiento de los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional, y produce un progresivo alivio de los mismos durante las seis semanas de tratamiento en el periodo a estudio.**

Durante las seis semanas de duración del estudio, la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% administrada dos veces al día produjo una progresiva mejoría de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional. Los marcadores de picor, inyección conjuntival en la lámpara de hendidura, enrojecimiento ocular subjetivo, quemosis conjuntival, y edema palpebral recogidos en cada visita de seguimiento, fueron mejorando progresivamente. Tanto la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% como la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, producen una mejoría sintomática, estadísticamente significativa, en los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional en cada visita de seguimiento respecto a los encontrados en la visita inicial. Sin embargo, la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% produce una mayor reducción de los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional, que la producida por la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en todas las visitas de seguimiento.

Los marcadores medios para el picor, inyección conjuntival, enrojecimiento ocular, quemosis, y edema palpebral en las sucesivas visitas de seguimiento, se recogen en la siguiente tabla:



**CAMBIOS DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS  
OCULARES, RESPECTO A LA VISITA INICIAL.**

	<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b><i>Picor</i></b>					
<b><i>Olopatadina</i></b>	4.31	-1.64	-2.39	-2.74	-3.15
<b><i>Levocabastina</i></b>	4.34	-1.64	-2.10	-2.53	-2.93
<b><i>Inyección</i></b>					
<b><i>Olopatadina</i></b>	2.54	-1.18	-1.48	-1.78	-1.92
<b><i>Levocabastina</i></b>	2.57	-1.03	-1.83	-2.22	-2.42
<b><i>Enrojecimiento</i></b>					
<b><i>Olopatadina</i></b>	3.74	-1.51	-2.06	-2.32	-2.74
<b><i>Levocabastina</i></b>	3.78	-1.54	-1.83	-2.22	-2.42
<b><i>Quemosis</i></b>					
<b><i>Olopatadina</i></b>	1.14	-0.54	-0.74	-0.91	-0.96
<b><i>Levocabastina</i></b>	1.19	-0.50	-0.70	-0.88	-0.97
<b><i>Edema</i></b>					
<b><i>Olopatadina</i></b>	1.14	-0.58	-0.82	-0.94	-1.02
<b><i>Levocabastina</i></b>	1.15	-0.52	-0.73	-0.88	-0.97

Todos los cambios son estadísticamente significativos ( $P < 0.05$ )

en la reducción de los signos síntomas respecto a la exploración inicial (Día 0)

### **Datos ambientales:**

Se escogió como grupo polínico de referencia las gramíneas por ser el alérgeno más comúnmente encontrado entre los distintos sitios de investigación (15 de los 17 lugares en los que se incluyeron pacientes en el estudio), y consecuentemente, el tipo de polen más común en los pacientes estudiados (185 de 210 pacientes). Ver tabla siguiente:

### **Sensibilidad polínica de los pacientes**

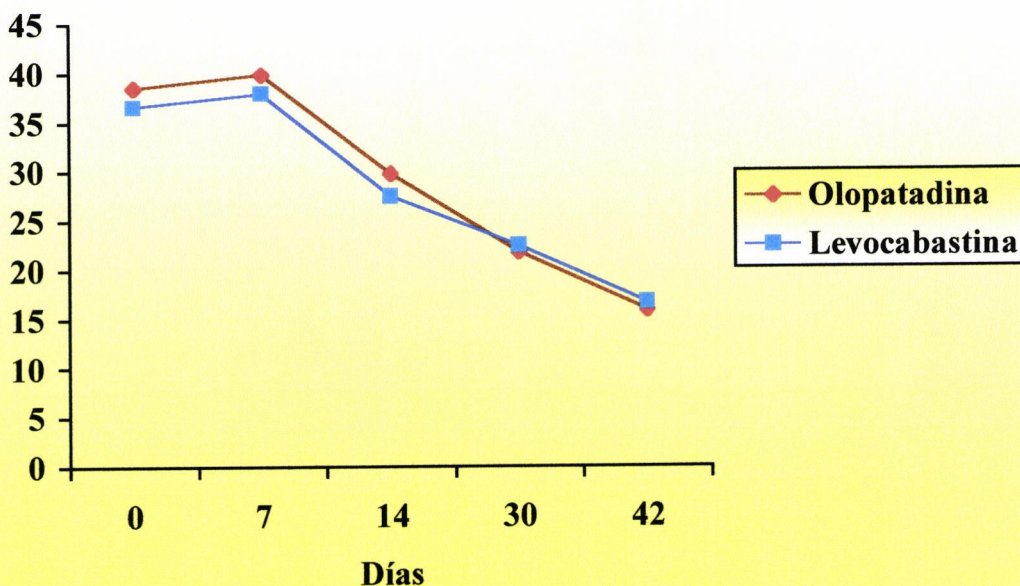
**TIPO DE POLEN      NÚMERO DE PACIENTES ALÉRGICOS**

<i>Gramíneas</i>	185
<i>Abedul</i>	2
<i>Parietaria</i>	20
<i>Plátano</i>	2
<i>Artemisa</i>	1

---

El análisis de los datos confirmó que el estudio fue realizado durante la estación polínica activa para las gramíneas. Los niveles ambientales del alérgeno fueron similares entre los dos grupos de tratamiento durante todo el período de estudio, como puede verse reflejado en la siguiente figura:

### Nivel medio de gramíneas por día de tratamiento



El recuento medio de polen por grupo de tratamiento y día de seguimiento, se muestra en la tabla siguiente para cada tipo de polen. El recuento polínico se basó en la medición durante los 7 días previos a cada visita de seguimiento para cada paciente. Esta tabla evidencia que los pacientes fueron admitidos durante la estación polínica activa, y que los dos grupos de tratamiento presentaban niveles polínicos similares:

**RECUESTO POLÍNICO MEDIO POR GRUPO DE TRATAMIENTO.**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<i>Gramíneas</i>						
<b><i>Olopatadina</i></b>	Media	38.47	39.82	29.72	21.82	15.90
	D. Estándar	40.95	39.34	34.95	21.65	17.18
	N	86	86	82	81	82
	Min.	0.00	0.63	0.38	0.00	0.00
	Max.	179.25	148.88	185.63	70.13	71.33
<b><i>Levocabastina</i></b>	Media	36.59	37.97	27.46	22.46	16.67
	D. Estándar	43.17	40.50	30.19	22.47	17.45
	N	92	93	90	87	85
	Min.	0.00	0.50	0.00	0.13	0.00
	Max.	179.25	150.38	134.25	70.13	63
<i>Parietaria</i>						
<b><i>Olopatadina</i></b>	Media	22.95	16.69	20.56	13.78	11.13
	D. Estándar	12.95	13.71	20.44	8.99	8.33
	N	8	8	8	8	8
	Min.	1.63	1.13	3.13	2.25	1.13
	Max.	45.00	45.38	58.38	27.88	26.00
<b><i>Levocabastina</i></b>	Media	27.01	20.90	19.96	17.27	7.84
	D. Estándar	24.97	19.78	17.23	11.31	6.94
	N	10	10	9	8	8
	Min.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Max.	77.00	58.38	50.63	31.88	21.38

**RECUENTO POLÍNICO MEDIO, POR GRUPO DE TRATAMIENTO Y DÍA.**

		<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<i>Plátano</i>						
<b><i>Olopatadina</i></b>	Media	12.88	27.88	26.13	0.88	0.00
	D. Estándar	-	-	-	-	-
	N	1	1	1	1	1
	Mín.	12.88	27.88	26.13	0.88	0.00
	Max.	12.88	27.88	26.13	0.88	0.00
<b><i>Levocabastina</i></b>	Media	157.00	37.00	16.50	17.50	0.63
	D. Estándar	-	-	-	-	-
	N	1	1	1	1	1
	Mín.	157.00	37.00	16.50	17.50	0.63
	Max.	157.00	37.00	16.50	17.50	0.63

### **Análisis ambiental.**

Basándose en hallazgos de otros estudios ambientales de Alcon, se efectuaron análisis adicionales para evaluar los efectos de los niveles polínicos en el tratamiento. Como se dijo anteriormente, los pacientes fueron incluidos en el estudio dentro de la estación polínica para el alérgeno al que eran sensibles. El polen más comúnmente hallado fue la gramínea, mostrando positividad para ella 185 de un total de 210 test cutáneos realizados. Veinte pacientes presentaron una reacción positiva a la Parietaria Judáica, y los cinco restantes presentaron test cutáneos positivos para abedul, plátano, y Artemisa. Los análisis ambientales se llevaron a cabo para los pacientes con test cutáneos positivos para las gramíneas.

La tabla anterior muestra que el estudio fue realizado durante la estación polínica activa para las gramíneas, y que los niveles polínicos fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento durante todo el período en estudio. El análisis adicional se realizó basándose en la correlación de los niveles polínicos detectados y los parámetros primarios de eficacia de eficacia del estudio. Todos los pacientes con positividad para las gramíneas en los test cutáneos de la visita inicial se incluyeron en el análisis ambiental.

El siguiente modelo se utilizó para testar la homogeneidad de los sesgos entre los dos tratamientos:

**Y = X\*TT0 + ERROR + AL**, donde:

**Y**= puntuación esperada de picor, o de inyección conjuntival, para cada grupo de tratamiento.

**X\*TT0**= recuento polínico de gramíneas por grupo de tratamiento.

**ERROR**= Error medio.

**AL**= efecto aleatorio.

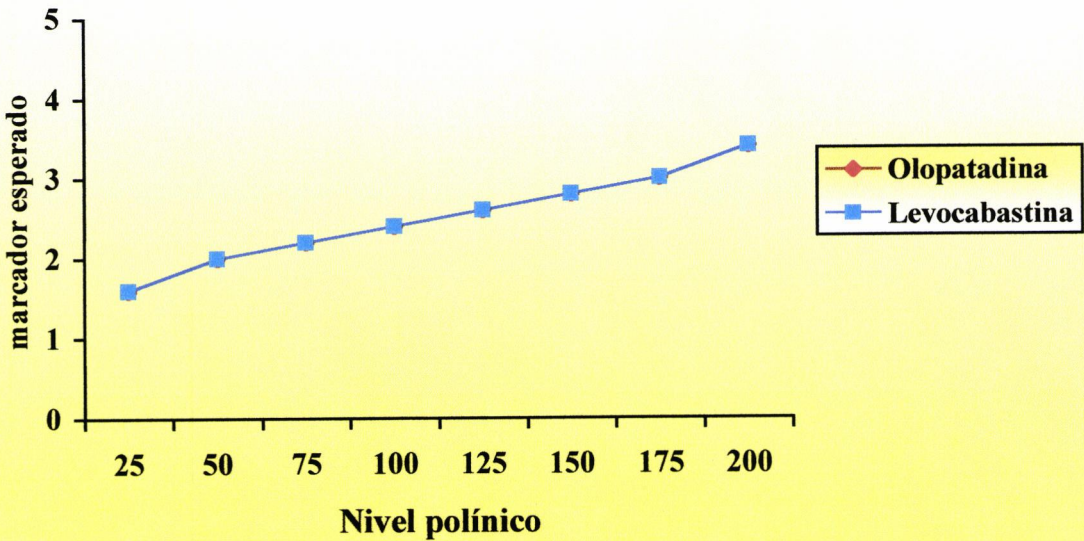
El sesgo en la línea de predictibilidad para el picor ocular en el grupo tratado con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, en función de los niveles polínicos, fue de 0.0115, no encontrándose una diferencia

estadísticamente significativa respecto al grupo tratado con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% (sesgo=0.0117).

El sesgo en la línea de predictibilidad para la inyección ocular en el grupo tratado con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, en función de los niveles polínicos, fue de 0.0020, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo tratado con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% (sesgo=0.0032).

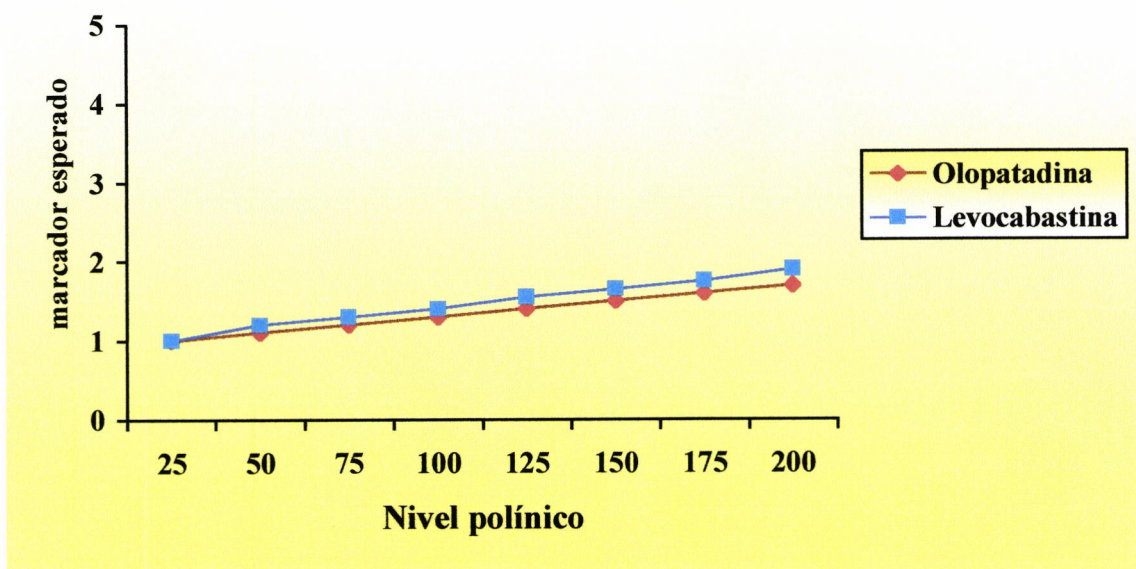
En las siguientes gráficas se reflejan los marcadores medios esperados para el picor y para la inyección conjuntival, por grupo de tratamiento, con relación a los niveles polínicos de las gramíneas:

### Correlación entre picor y nivel polínico





### Correlación entre inyección y nivel polínico



### **Síntomas y signos nasales.**

Este estudio también incluyó síntomas y signos nasales como parámetros secundarios de eficacia. Los signos y síntomas nasales (taponamiento nasal, estornudos, rinorrea, picor nasal, goteo postnasal), fueron evaluados con una escala de frecuencia de seis puntos: 0= ninguno, 5= continuamente. El test de Mantel-Haenszel, basado en escalas de frecuencias, fue utilizado para comparar los resultados entre tratamientos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos en el análisis de los resultados de los signos y síntomas nasales.

**PUNTUACIONES MEDIAS PARA SINTOMAS Y SIGNOS NASALES**

	<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b>Taponamiento</b>					
Olopatadina	1.74	1.45	1.31	1.15	1.03
Levocabastina	1.63	1.32	1.20	1.08	0.83
<b>Estornudos</b>					
Olopatadina	1.93	1.54	1.17	1.26	1.01
Levocabastina	1.89	1.50	1.28	1.14	0.89
<b>Rinorrea</b>					
Olopatadina	1.72	1.37	1.13	0.91	0.89
Levocabastina	1.68	1.31	1.26	1.1	0.81
<b>Picor nasal</b>					
Olopatadina	1.66	1.35	1.08	1.06	1.03
Levocabastina	1.58	1.32	1.01	0.85	0.78
<b>Goteo post.</b>					
Olopatadina	1.15	0.81	0.76	0.64	0.52
Levocabastina	0.96	0.88	0.83	0.58	0.61

**La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% es efectiva en el tratamiento de los síntomas y signos nasales de la conjuntivitis alérgica estacional.**

La siguiente tabla muestra los cambios en los signos y síntomas oculares durante los días de seguimiento respecto a la visita inicial (Día 0). La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, produce una reducción estadísticamente significativa de los signos y síntomas nasales de la conjuntivitis alérgica estacional en cada visita de seguimiento respecto de la visita inicial.

La suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% produce una reducción del taponamiento nasal, estornudos, rinorrea, y picor ocular respecto a la visita inicial, en cada visita de seguimiento. También produce una reducción significativa del goteo postnasal respecto a la visita inicial en las visitas de seguimiento de los días 30 y 42, no encontrando una reducción estadísticamente significativa en las visitas de los días 7 y 14.

En la tabla de la siguiente página, se muestra la reducción de los marcadores medios del picor, taponamiento nasal, rinorrea, estornudos, y goteo postnasal, que se producen en cada visita de seguimiento respecto a los encontrados en la visita inicial (Día 0):

**REDUCCIÓN DE LOS MARCADORES DE LOS SINTOMAS NASALES**

	<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 14</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 42</i>
<b>Taponamiento</b>					
Olopatadina	1.74	-0.29	-0.42	-0.58	-0.71
Levocabastina	1.63	-0.31	-0.43	-0.52	-0.81
<b>Estornudos</b>					
Olopatadina	1.93	-0.39	-0.77	-0.68	-0.92
Levocabastina	1.89	-0.39	-0.64	-0.77	-1.00
<b>Rinorrea</b>					
Olopatadina	1.72	-0.36	0.62	0.86	0.83
Levocabastina	1.68	-0.37	-0.42	-0.58	-0.87
<b>Picor nasal</b>					
Olopatadina	1.66	-0.31	-0.59	-0.61	-0.63
Levocabastina	1.58	-0.26	-0.60	-0.74	-0.80
<b>Goteo post.</b>					
Olopatadina	1.15	-0.33	-0.40	-0.53	-0.62
Levocabastina	0.96	-0.08	-0.13	-0.35	-0.36

---

Todas las reducciones de los marcadores medios en la sintomatología nasal de la conjuntivitis alérgica estacional encontrados en esta tabla, son estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ), excepto los resultados para el goteo postnasal en el grupo de la Levocabastina al 0.05% en los días de visita 7 y 14, cuya reducción es marginalmente significativa ( $0.05 < p < 0.10$ ).

Los resultados expuestos en este apartado se refieren al análisis “Intento de tratamiento”, siendo los resultados del análisis “Fin de protocolo” muy similares a los obtenidos en el análisis expuesto (Ver tablas del principio de la sección).

#### **4.1.5 RESULTADOS ESTADÍSTICOS.**

El objetivo estadístico de este estudio, era demostrar la superioridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% sobre la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en el alivio del picor y enrojecimiento ocular como síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional. A continuación, se detallan los resultados específicos derivados del análisis estadístico de los datos de este estudio.

##### **4.1.5.1 AJUSTE INICIAL.**

Los dos grupos de tratamiento eran comparables entre sí en la visita inicial del estudio en lo que a signos y síntomas aculares se refiere. Por tanto, el ajuste inicial por signos y síntomas oculares al inicio del estudio no fue necesario.

##### **4.1.5.2 PÉRDIDA DE DATOS.**

**Seguridad en el análisis “Intento de tratamiento” y “Fin de protocolo”.**

Doscientos diez pacientes (210) recibieron algún tipo de tratamiento y se consideraron aptos para la evaluación de la seguridad del tratamiento, y para el análisis “Intento de tratamiento”. De los 210 pacientes que recibieron tratamiento, nueve (9) no pudieron incluirse en el análisis “Fin de protocolo”. De la base de datos del análisis “Intento de tratamiento” se eliminaban los datos de la última visita de aquellos pacientes que interrumpían su

participación en el estudio prematuramente, independientemente del motivo que causara su exclusión del estudio.

#### 4.1.5.3 ANÁLISIS INTERMEDIO, Y MONITORIZACIÓN DE LOS DATOS.

No hubo un análisis intermedio formal o planeado durante el curso de este estudio. El progreso del estudio se monitorizó mediante una base de datos interna, y sin romper los códigos de los tratamientos administrados a cada paciente para, de esta forma, no romper el diseño a doble ciego del estudio.

Los parámetros monitorizados durante el transcurso del estudio incluyen los siguientes:

- 1- Semanalmente se computaban las nuevas incorporaciones de pacientes en el estudio para comprobar el número total de pacientes en cada lugar de estudio, y el cómputo global.
- 2- Semanalmente se comprobaba que la inclusión en los grupos de estudio se realizaba de forma aleatoria.
- 3- Periódicamente se comprobaban los parámetros de seguridad (por ejemplo efectos secundarios, agudeza visual, tensión ocular, y examen del fondo de ojo), para asegurar que no existía una desviación anormal de los parámetros de seguridad.

#### 4.1.5.4 ESTUDIO MULTICÉNTRICO.

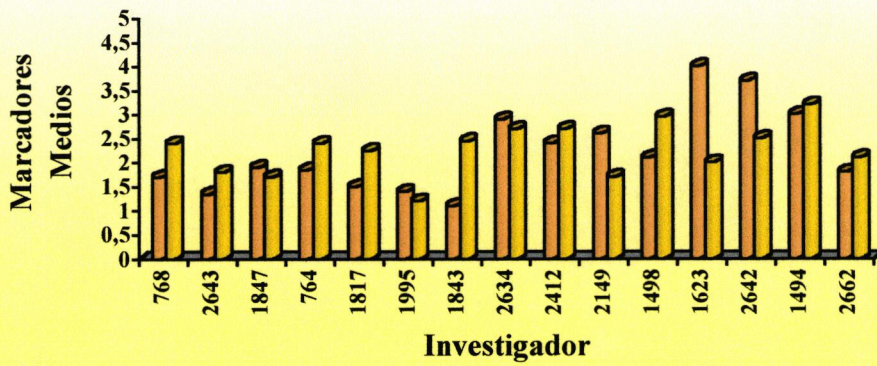
Este estudio se realizó en diecisiete (17) sitios de investigación diferentes. De los 17 sitios dos de ellos sólo incluyeron un paciente cada uno, uno de ellos no llegó a recibir tratamiento y abandonó el estudio. Se diseñó una estadística descriptiva para los dieciséis lugares de investigación en los que se enrolaron pacientes para el picor ocular y la inyección conjuntival estratificadas por tratamiento, día de visita, e investigador. El examen de los resultados globales en los diferentes sitios de investigación, muestra la eficacia de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% en todos ellos. Se detectó una interacción significativa entre el tratamiento y el investigador para el picor ocular ( $p=0.0393$ ), y para la inyección conjuntival ( $p=0.0033$ ). El marcador

medio para el picor ocular en los distintos sitios de investigación fue menor para el grupo de la Olopatadina al 0.1% que para el grupo tratado con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en la mayor parte de ellos. En la figura expuesta a continuación, se muestran los resultados de los marcadores medios del picor ocular en los 15 lugares de investigación donde se incluyó al menos un paciente en alguno de los dos grupos del estudio. Estos resultados son parecidos a los obtenidos para la impresión del investigador que se muestran en el apartado 4.1.4.



### Marcadores medios de picor

■ Olopatadina ■ Levocabastina



#### 4.1.5.5 MULTIPLICIDAD: COMPARACIONES MÚLTIPLES.

La corrección por multiplicidad se aplicó a los resultados del análisis primario de eficacia para, de esta forma, controlar el error tipo I con un porcentaje de 0.05 para cada día de visita. Ésta corrección cambia los resultados para la inyección conjuntival en el día 42 de visita de clínicamente significativo ( $p=0.049$ ), a marginalmente no significativo ( $p=0.062$ ). Ver sección 4.1.4.

La clara evidencia de la superioridad estadística de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% sobre la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, viene dada por el análisis de las variables secundarias de eficacia. Basándose en estos hallazgos los resultados del análisis secundario de eficacia fueron corregidos de forma similar para eliminar el error tipo I por multiplicidad. Se utilizó el mismo porcentaje de 0.05 debido a la comparación entre tratamientos de la impresión del investigador, enrojecimiento ocular, quemosis, y edema palpebral. Véase la tabla y la correspondiente discusión en la sección 4.1.4.

A pesar de esta corrección, cuando se ajustan los resultados por la multiplicidad de investigadores, los resultados globales de los parámetros secundarios de eficacia mostraron una fuerte evidencia estadística de la superioridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% sobre la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. Así, cuando el ajuste por multiplicidad se realizó desde el día de inclusión de los pacientes, la superioridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% sobre la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% seguía siendo estadísticamente significativa para la impresión del explorador en los días de visita 14 ( $p=0.048$ ) y 42 ( $p=0.048$ ), y pasó a ser marginalmente no significativo en el día 30 ( $p=0.06$ ). Además, se demostró una significación estadística para el edema palpebral en el día 14 ( $p=0.036$ ), y en el día 42 ( $p=0.048$ ).

#### 4.1.5.6 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES PARA LA EVALUACIÓN DE EFICACIA.

Doscientos diez (210) pacientes recibieron alguno de los dos tratamientos del estudio y fueron incluidos en el análisis “Intento de tratamiento”. Así mismo se incluyeron en el seguimiento para evaluar la seguridad de la medicación. De los 210 pacientes que recibieron tratamiento nueve (9) no fueron incluidos en el análisis “Fin de protocolo” porque ocurrió una desviación mayor del protocolo: positividad en los test cutáneos para un alérgeno diferente para el más común de la zona, incumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión, o abandono del estudio. De esta forma en el análisis “Fin de protocolo” sólo se incluyeron 201 pacientes.

#### 4.1.5.7 ESTUDIO CON UN CONTROL ACTIVO PARA MOSTRAR SU EQUIVALENCIA.

Éste estudio se diseñó con un control activo para mostrar la superioridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% sobre la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en el alivio sintomático del picor y enrojecimiento acular debidos a la conjuntivitis alérgica estacional.

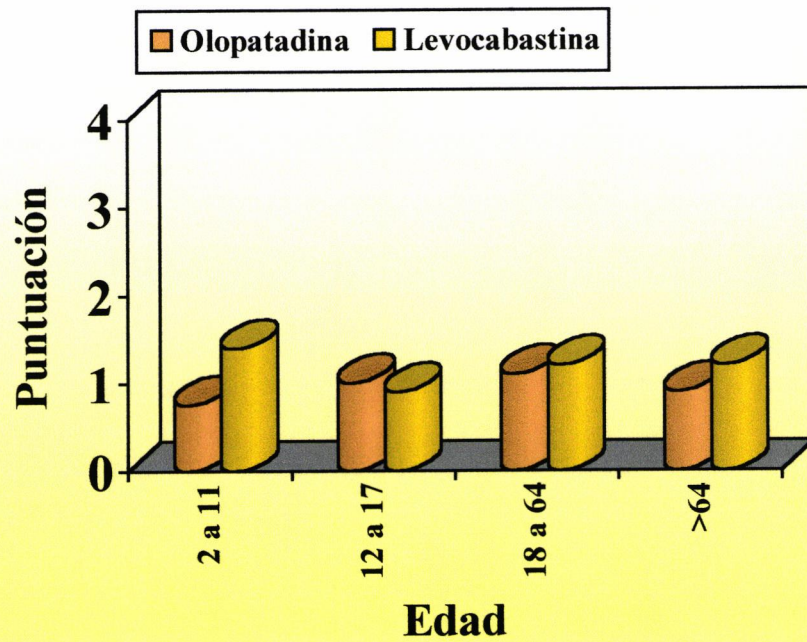
#### 4.1.5.8 EXAMEN DE LOS SUBGRUPOS.

Se diseñó una estadística descriptiva para el picor y la inyección conjuntival en cada visita de seguimiento, así como para los siguientes parámetros: edad, sexo, raza, y color del iris. Estos resultados se muestran en la sección 4.1.2 donde se muestran los resultados de los subgrupos mediante tablas. El análisis estadístico de los resultados en los diferentes subgrupos indican que la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% es efectiva en todos los subgrupos de pacientes realizados en el estudio (edad, sexo, raza, y color del iris).

Examinando los resultados de los distintos subgrupos, se comparó la eficacia de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% respecto a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% según la edad, sexo, raza, y color de iris; no encontrándose diferencias significativas en los resultados respecto a los obtenidos en el global del estudio. No se encontraron interacciones significativas entre el tratamiento y las características de sexo,

raza, y color iridiano de los distintos subgrupos respecto al picor y la inyección conjuntival. Sí se encontró una interacción significativa ( $p=0.04717$ ) entre el tratamiento y la edad de los distintos subgrupos a los que se les aplicó tratamiento. Sin embargo, los resultados muestran que la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% tiene un resultado similar en el alivio del enrojecimiento ocular en todos los grupos de edad, y que la interacción se explica en su mayor parte por los mejores resultados obtenidos con la Olopatadina al 0.1% respecto a la Levocabastina al 0.05% en los grupos de edad más jóvenes. (Véase la figura expuesta a continuación)

## Marcadores medios de inyección



#### **4.1.6 INTERACCIONES DE LA MEDICACIÓN.**

No se realizó un análisis específico de las interacciones entre la medicación administrada y otras medicaciones, o entre la medicación administrada y las posibles enfermedades de los pacientes incluidos en el estudio.

El seguimiento clínico de las interacciones de la medicación administrada en los dos grupos, con otras medicaciones o enfermedades concomitantes, se detalla en la sección de “Evaluación de seguridad”.

#### **4.2. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD.**

**La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% es segura y bien tolerada en pacientes adolescentes, adultos y ancianos, con conjuntivitis alérgica estacional.**

La evaluación de la seguridad se realizó en todos los pacientes cuya participación en el estudio fue aceptada y que recibieron, al menos, una dosis del tratamiento en estudio. El análisis de seguridad se basó en la evaluación de los siguientes parámetros:

- 1- La duración de la administración del fármaco en estudio.
- 2- Efectos secundarios acontecidos durante su administración.
- 3- Variación de la agudeza visual respecto a la inicial.
- 4- Variación en la tensión ocular respecto a la visita inicial.
- 5- Cambios en el fondo de ojo sin dilatación pupilar.

##### **4.2.1 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.**

La primera administración de la medicación se realizaba al final de la visita de inclusión del paciente. La duración de la administración del medicamento se definió como el número de días transcurridos desde la primera instilación del tratamiento (Visita de inclusión), hasta el último día en que se lo instilase, y que debía recogerse en el “Impreso de salida”. Un total de 210 pacientes con conjuntivitis alérgica estacional, y edades comprendidas entre los 5 y los 81 años, fueron tratados con una de las dos medicaciones posibles en este estudio. La dosificación para las dos medicaciones debía ser de una gota

en cada ojo dos veces al día, una por la mañana y otra por la noche, y durante un período inicial de seis semanas. Ciento un pacientes (48.1%), recibieron solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, y 109 (51.9%) recibieron tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en cada ojo dos veces al día. La distribución de los pacientes entre los dos grupos se realizó de forma aleatoria, desconociendo, tanto el paciente como el investigador, cual de las dos posibles medicaciones en estudio estaba recibiendo cada paciente.

Los resultados de la randomización se muestran en la siguiente tabla:

<i>Tratamiento</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Olopatadina al 0.1%</i>	101	48.1
<i>Levocabastina al 0.05%</i>	109	51.9

La mayor duración del tratamiento para un paciente fue de 98 días. Ochenta y tres (82.2%) de los 101 pacientes tratados con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, y 76 de los 109 pacientes (69.7%) tratados con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, recibieron el tratamiento durante 42 días. Dieciocho (17.8%) de los 101 pacientes tratados con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, y 33 de los 109 pacientes (30.3%) tratados con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, recibieron el tratamiento durante menos de 42 días. La diferencia entre los dos tratamientos, en el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento durante menos de 42 días, fue estadísticamente significativa, y se debió en su mayor parte, al mayor número de pacientes que discontinuaron el estudio en el grupo tratado con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. Estos resultados se encuentran resumidos en la siguiente tabla:

***DURACIÓN DE LA EXPOSICIÓN AL TRATAMIENTO***

<i>Tratamiento</i>	<i>Total N</i>	<i>&lt;= de 41 días</i>		<i>&gt;= de 42 días</i>	
		<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<b><i>Olopatadina al 0.1%</i></b>	101	18	17.8	83	82.2
<b><i>Levocabastina al 0.05%</i></b>	109	33	30.3	76	69.7



En el grupo de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, la duración media de exposición a la medicación fue de 42.1 días, y la mediana fue de 43 días. En el grupo de la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, la duración media de exposición a la medicación fue de 40.9 días, y la mediana fue de 42 días.

A continuación, se muestra la duración de la exposición al tratamiento por subgrupos demográficos (edad, sexo, raza y color de iris):

**DATOS DEMOGRÁFICOS POR DÍAS DE TRATAMIENTO.**

<i>Días de tratamiento</i>		<i>1-2</i>	<i>3-6</i>	<i>7</i>	<i>8-13</i>	<i>14-15</i>
	<b>Tratamiento</b>	N	N	N	N	N
<b>Total</b>	Olopatadina	0	1	2	0	0
	Levocabastina	0	1	1	3	0
<b>Edad</b>						
<b>0-11</b>	Olopatadina	0	1	0	0	0
	Levocabastina	0	1	0	1	0
<b>12-17</b>	Olopatadina	0	0	0	0	0
	Levocabastina	0	0	0	0	0
<b>18-64</b>	Olopatadina	0	0	2	0	0
	Levocabastina	0	0	1	2	0
<b>&gt;=65</b>	Olopatadina	0	0	0	0	0
	Levocabastina	0	0	0	0	0
<b>Sexo</b>						
<b>Masculino</b>	Olopatadina	0	1	1	0	0
	Levocabastina	0	1	1	2	0
<b>Femenino</b>	Olopatadina	0	0	1	0	0
	Levocabastina	0	0	0	1	0

**CONTINUACIÓN DATOS DEMOGRÁFICOS POR DÍAS DE TRATAMIENTO.**

<i>Días de tratamiento</i>		<i>16-27</i>	<i>28</i>	<i>29-41</i>	<i>42-45</i>	<i>46-89</i>	<i>90-98</i>
	<b>Tratamiento</b>	N	N	N	N	N	N
<b>Total</b>	Olopatadina	0	0	15	69	14	0
	Levocabastina	3	1	24	64	11	1
<b>Edad</b>							
<b>0-11</b>	Olopatadina	0	0	2	4	3	0
	Levocabastina	0	0	7	3	0	0
<b>12-17</b>	Olopatadina	0	0	2	4	0	0
	Levocabastina	0	0	1	4	1	0
<b>18-64</b>	Olopatadina	0	0	11	53	10	0
	Levocabastina	3	1	15	53	10	1
<b>&gt;=65</b>	Olopatadina	0	0	0	8	1	0
	Levocabastina	0	0	1	4	0	0
<b>Sexo</b>							
<b>Masculino</b>	Olopatadina	0	0	5	31	6	0
	Levocabastina	1	0	7	31	6	0
<b>Femenino</b>	Olopatadina	0	0	10	38	8	0
	Levocabastina	2	1	17	33	7	1

**DATOS DEMOGRÁFICOS POR DÍAS DE TRATAMIENTO.**

<i>Días de tratamiento</i>		<i>1-2</i>	<i>3-6</i>	<i>7</i>	<i>8-13</i>	<i>14-15</i>
<b>Raza</b>	<b>Tratamiento</b>	N	N	N	N	N
<b>Caucasiana</b>	Olopatadina	0	1	2	0	0
	Levocabastina	0	1	1	3	0
<b>Negra</b>	Olopatadina	0	0	0	0	0
	Levocabastina	0	0	0	0	0
<b>Asiática</b>	Olopatadina	0	0	0	0	0
	Levocabastina	0	0	0	0	0
<b>Otros</b>	Olopatadina	0	0	0	0	0
	Levocabastina	0	0	0	0	0
<b>Color iris</b>						
<b>Marrón</b>	Olopatadina	0	1	1	0	0
	Levocabastina	0	1	1	1	0
<b>Castaño</b>	Olopatadina	0	0	0	0	0
	Levocabastina	0	0	0	0	0
<b>Verde</b>	Olopatadina	0	0	0	0	0
	Levocabastina	0	0	0	0	0
<b>Azul</b>	Olopatadina	0	0	0	0	0
	Levocabastina	0	0	0	1	0
<b>Gris</b>	Olopatadina	0	0	0	0	0
	Levocabastina	0	0	0	1	0

**DATOS DEMOGRÁFICOS POR DÍAS DE TRATAMIENTO.**

<i>Días de tratamiento</i>		<i>16-27</i>	<i>28</i>	<i>29-41</i>	<i>42-45</i>	<i>46-89</i>	<i>90-98</i>
<b>Raza</b>	<b>Tratamiento</b>	N	N	N	N	N	N
<b>Caucasiana</b>	Olopatadina	0	0	15	66	12	0
	Levocabastina	3	1	23	61	10	1
<b>Negra</b>	Olopatadina	0	0	0	2	0	0
	Levocabastina	0	0	1	1	0	0
<b>Asiática</b>	Olopatadina	0	0	0	1	0	0
	Levocabastina	0	0	0	2	1	0
<b>Otros</b>	Olopatadina	0	0	0	0	2	0
	Levocabastina	0	0	0	0	0	0
<b>Color iris</b>							
<b>Marrón</b>	Olopatadina	0	0	4	27	3	0
	Levocabastina	2	0	12	26	2	1
<b>Castaño</b>	Olopatadina	0	0	4	12	4	0
	Levocabastina	0	0	2	10	5	0
<b>Verde</b>	Olopatadina	0	0	2	10	1	0
	Levocabastina	0	1	4	9	1	0
<b>Azul</b>	Olopatadina	0	0	5	16	5	0
	Levocabastina	1	0	6	18	2	0
<b>Gris</b>	Olopatadina	0	0	0	4	1	0
	Levocabastina	0	0	0	1	1	0

**RESUMEN ESTADÍSTICO DE LOS DÍAS DE EXPOSICIÓN AL TRATAMIENTO.**

	<i>Media</i>	<i>D. Estand.</i>	<i>N</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Mediana</i>
<b><i>Olopatadina</i></b>	42.13	7.17	101	5	61	43
<b><i>Levocabastina</i></b>	40.93	10.14	109	6	98	42

## **4.2.2 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.**

**Los acontecimientos adversos, relacionados o no con la medicación administrada, en ningún caso fueron serios; generalmente fueron leves o moderados, y normalmente cedieron con o sin la administración de tratamiento específico. En general, no fue necesario suspender la medicación en estudio.**

### **4.2.2.1 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVESOS.**

La seguridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% y la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, fue evaluada en sus respectivos grupos de tratamiento. Los efectos secundarios aparecidos durante el estudio fueron leves o moderados, resolviéndose espontáneamente o con tratamiento. En ningún caso se necesitó la salida del estudio de ningún paciente a causa de los efectos secundarios. El efecto secundario más común relacionado con el tratamiento fueron las molestias oculares, presentándose con una incidencia del 1.0% para la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, y del 3.7% para la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. No fueron descritos efectos secundarios extraoculares para la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, y sólo se informó de un efecto secundario extraocular para la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% (somnolencia, con una incidencia del 0.9%).

La incidencia y frecuencia de los acontecimientos adversos, se detallan en las tablas siguientes:

## FRECUENCIA E INCIDENCIA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

<i>Número pacientes</i>	<i>Olopatadina al 0.1%</i>		<i>Levocabastina al 0.05%</i>	
	N	%	N	%
<b>A.A. RELACIONADOS CON TRATAMIENTO</b>				
<b>A.A. Oculares</b>				
<i>Molestia inespecífica</i>	1	1.0	4	3.7
<i>Fatiga</i>	-	-	1	0.9
<i>Sensación C.E.</i>	-	-	1	0.9
<i>Epífora</i>	-	-	1	0.9
<i>Visión borrosa</i>	-	-	1	0.9
<b>A.A. Extraoculares</b>				
<i>Somnolencia</i>	-	-	1	0.9
<b>A.A.NO RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO</b>				
<b>A.A. oculares</b>				
<i>Molestia inespecífica</i>	1	1.0	-	-
<i>Cirugía ocular</i>	1	1.0	-	-
<i>Epífora</i>	1	1.0	-	-
<i>Sensación de C.E.</i>	-	-	1	0.9
<i>Chalacion</i>	-	-	1	0.9
<i>Conjuntivitis</i>	-	-	1	0.9
<i>Hiperemia</i>	-	-	1	0.9
<i>Triquiiasis</i>	-	-	1	0.9

**FRECUENCIA E INCIDENCIA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

	<i>Olopatadina al 0.1%</i>		<i>Levocabastina al 0.05%</i>	
	N	%	N	%
<i>Número pacientes</i>	101		109	
<b>A.A.NO RELACIONADOS CON TRATAMIENTO</b>				
<b>A.A. Extraoculares</b>				
<i>Cefalea</i>	2	2.0	3	2.8
<i>Sd. Frío</i>	2	2.0	2	1.8
<i>Fiebre</i>	1	1.0	1	0.9
<i>Dolor abdominal</i>	-	-	1	0.9
<i>Dolor de espalda</i>	-	-	1	0.9
<i>Cirugía extraocular</i>	-	-	1	0.9
<i>Migraña</i>	1	1.0	-	-
<i>Hipercloridia</i>	1	1.0	-	-
<i>Gastroenteritis</i>	1	1.0	-	-
<i>Diarrea</i>	-	-	1	0.9
<i>Vómitos</i>	-	-	1	0.9
<i>Depresión</i>	1	1.0	-	-



**FRECUENCIA E INCIDENCIA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

<i>Número pacientes</i>	<i>Olopatadina al 0.1%</i>		<i>Levocabastina al 0.05%</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<b>A.A.NO RELACIONADOS CON TRATAMIENTO</b>				
<b>A.A. Extraoculares</b>				
<i>Rinitis</i>	5	5.0	5	4.6
<i>Faringitis</i>	1	1.0	2	1.8
<i>Asma</i>	1	1.0	1	0.9
<i>Eczema</i>	1	1.0	-	-
<i>Prurito</i>	1	1.0	-	-
<i>Urticaria</i>	1	1.0	-	-
<i>Dermatitis</i>	-	-	1	0.9
<i>Herpes Simple</i>	-	-	1	0.9
<i>Carcinoma de Breast</i>	-	-	1	0.9

**FRECUENCIA E INCIDENCIA GLOBAL DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

<i>Acontecimientos Adversos</i>	<i>Olopatadina al 0.1%</i>						<i>Levocabastina al 0.05%</i>					
	<i>Numero de pacientes</i>											
	101						109					
	Rel. con		No rel.		Total		Rel con		No rel.		Total	
	tratam.		con trat.				tratam.		con trat.			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Ac. Adv. Oculares</i>												
<i>Molestias oculares</i>	1	1.0	1	1.0	2	2.0	4	3.7	-	-	4	3.7
<i>Epifora</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	1	0.9	-	-	1	0.9
<i>Cirugía ocular</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	-	-	-	-
<i>Sensación C.E.</i>	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9	2	1.8
<i>Chalacion</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9
<i>Conjuntivitis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9
<i>Fatiga Ocular</i>	-	-	-	-	-	-	1	0.9	-	-	1	0.9
<i>Hiperemia</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9
<i>Triquiiasis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9
<i>Visión borrosa</i>	-	-	-	-	-	-	1	0.9	-	-	1	0.9
<i>Ac. Adv. Extraoculares</i>												
<i>Cefalea</i>	-	-	2	2.0	2	2.0	-	-	3	2.8	3	2.8
<i>Sd. Frío</i>	-	-	2	2.0	2	2.0	-	-	2	1.8	2	1.8
<i>Fiebre</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	1	0.9	1	0.9
<i>Infección</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9
<i>Dolor abdominal</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9

**FRECUENCIA E INCIDENCIA GLOBAL DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

<i>Acontecimientos Adversos</i>	<i>Olopatadina al 0.1%</i>						<i>Levocabastina al 0.05%</i>						
	<i>Numero de pacientes</i>												
	Rel. con tratam.		No rel. con trat.		Total		Rel con tratam.		No rel. con trat.		Total		
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
<i>Ac. Adv. Extraoculares</i>													
<i>Dolor de espalda</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9
<i>Cirugía extraocular</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9
<i>Migraña</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	-	-	-	-	-
<i>Hipercloridia</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	-	-	-	-	-
<i>Gastroenteritis</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	-	-	-	-	-
<i>Diarrea</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9
<i>Vómitos</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9
<i>Depresión</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rinitis</i>	-	-	5	5.0	5	5.0	-	-	5	4.6	5	4.6	-
<i>Faringitis</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	2	1.8	2	1.8	-
<i>Asma</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	1	0.9	1	0.9	-
<i>Eczema</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	-	-	-	-	-
<i>Prurito</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	-	-	-	-	-
<i>Urticaria</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	-	-	-	-	-
<i>Dermatitis</i>	-	-	1	1.0	1	1.0	-	-	-	-	-	-	-
<i>Herpes Simple</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9	-
<i>Carcinoma Breast</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.9	1	0.9	-

**FRECUENCIA E INCIDENCIA GLOBAL DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS  
POR SEGURIDAD, CON IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES**

	<i>Ac. Adv. Leves</i>		<i>Ac. Adv. Moderados</i>		<i>Ac. Adv. Severos</i>	
	Rel.	No rel.	Rel.	No rel.	Rel	No rel.
<b>OCULARES</b>						
<i>Molestia ocular</i>	1(1%)614	1(1%)1617	-	-	-	1(1%)
<i>Cirugía ocular</i>	-	-	-	1(1%)1506	-	-
<i>Epífora</i>	-	1(1%)318	-	-	-	-
<b>EXTRAOCULARES</b>						
<i>Sd. Frío</i>	-	1(1%)602	-	1(1%)113	-	-
<i>Fiebre</i>	-	1(1%)409	-	1(1%)120	-	-
<i>Dolor</i>	-	1(1%)602	-	-	-	-
<i>Gastroenteritis</i>	-	-	1(1%)115	-	-	-
<i>Hipercloridia</i>	-	1(1%)409	-	-	-	-
<i>Depresión</i>	-	1(1%)2006	-	-	-	-
<i>Rinitis</i>	-	4(4%)303, 323,807, 1203	1(1%) 1202	-	-	-
<i>Asma</i>	-	-	1(1%) 1202	-	-	-
<i>Faringitis</i>	-	-	1(1%)113	-	-	-
<i>Eczema</i>	-	1(1%)323	-	-	-	-
<i>Prurito</i>	-	-	1(1%)112	-	-	-
<i>Urticaria</i>	-	-	1(1%)112	-	-	-

**FRECUENCIA E INCIDENCIA GLOBAL DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS  
POR SEGURIDAD, CON IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES**

	<i>Ac. Adv. Leves</i>		<i>Ac. Adv. Moderados</i>		<i>Ac. Adv. Severos</i>	
	Rel.	No rel.	Rel.	No rel.	Rel	No rel.
<b>OCULARES</b>						
<i>Molestia ocular</i>	3(2.8%) 609,1406, 1416	-	1(0.9%) 118	-	-	-
<i>Sensación C.E.</i>	1(0.9%)601	-	-	1(0.9%)501	-	-
<i>Chalacion</i>	-	-	-	1(0.9%)1261	-	-
<i>Conjuntivitis</i>	-	-	-	-	1(0.9%) 105	-
<i>Fatiga ocular</i>	1(0.9%)601	-	-	-	-	-
<i>Hipema</i>	-	1(0.9%) 1804	-	-	-	-
<i>Triquiasis</i>	-	-	-	1(0.9%)111	-	-
<i>Visión Borrosa</i>	-	-	1(0.9%) 118	-	-	-
<b>EXTRAOCULARES</b>						
<i>Cefalea</i>	-	1(0.9%) 1808	-	2(1.8%)108, 1210	-	-
<i>Sd. Frío</i>	-	-	-	2(1.8%)105, 108	-	-
<i>Fiebre</i>	-	-	-	1(0.9%)504	-	-
<i>Infección</i>	-	-	-	1(0.9%)403	-	-

**FRECUENCIA E INCIDENCIA GLOBAL DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS  
POR SEGURIDAD, CON IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES**

	<i>Ac. Adv. Leves</i>		<i>Ac. Adv. Moderados</i>		<i>Ac. Adv. Severos</i>	
	Rel.	No rel.	Rel.	No rel.	Rel.	No rel.
<b>EXTRAOCULARES</b>						
<i>Dolor Abdom.</i>	-	-	-	1(0.9%)118	-	-
<i>Dolor Espalda</i>	-	-	-	-	1(0.9%) 1207	-
<i>Cirugía Extraoc.</i>	-	1(0.9%) 109	-	-	-	-
<i>Diarrea</i>	-	-	-	1(0.9%)118	-	-
<i>Vómito</i>	-	1(0.9%) 1501	-	-	-	-
<i>Somnolencia</i>	1(0.9%)511	-	-	-	-	-
<i>Rinitis</i>	-	-	-	5(4.6%)313, 504,604, 1201,1024	-	-
<i>Faringitis</i>	-	1(0.9%) 2001	-	1(0.9%)504	-	-
<i>Asma</i>	-	1(0.9%) 1204	-	-	-	-
<i>Dermatitis</i>	-	-	-	1(0.9%)123	-	-
<i>Herpes simple</i>	-	-	-	1(0.9%)2005	-	-
<i>Carcinoma Breast</i>	-	-	-	-	1(0.9%) 515	-

Los efectos secundarios acontecidos en ningún caso fueron serios, generalmente fueron leves o moderados, y normalmente cedieron con o sin la administración de tratamiento específico, no requiriendo la supresión del fármaco en estudio. Se reportaron efectos secundarios leves e inesperados en ambos grupos de tratamiento: solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% y suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. Aún así, puede concluirse que la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, administrada dos veces al día en cada ojo, es segura y bien tolerada en niños, adolescentes, adultos y ancianos con conjuntivitis alérgica estacional.

#### 4.2.2.2 EXPOSICIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

Los acontecimientos adversos fueron obtenidos mediante el interrogatorio de los pacientes sometidos a estudio y por las observaciones de los investigadores. Los acontecimientos adversos se definieron como cualquier cambio esperado o inesperado, respecto de la visita inicial, en el estado oftalmológico y/o sistémico de los pacientes después del inicio del tratamiento a estudio. Se incluyeron dentro de esta definición acontecimientos que podrían estar relacionados con patologías subyacentes, o representar patologías concomitantes de los pacientes.

Se recogieron como acontecimientos adversos cualquier cambio en la medicación concomitante debido a un nuevo diagnóstico médico. Además, si ocurría algún cambio en la medicación de una enfermedad intercurrente, éste debía registrarse como acontecimiento adverso. También se registraba como acontecimiento adverso cualquier cambio clínico en la agudeza visual, tensión ocular, y fondo de ojo sin dilatación pupilar. La frecuencia e incidencia global de los acontecimientos adversos con una frecuencia mayor o igual al 1%, se presenta en las siguientes tablas:

**FRECUENCIA E INCIDENCIA TOTAL DE ACONTECIMIENTOS  
ADVERSOS CON UN ÍNDICE MAYOR O IGUAL A 1.0%**

	<i>Olopatadina al 0.1%</i>		<i>Levocabastina al 0.05%</i>	
<i>OCULAR</i>	N	%	N	%
<i>Molestias oculares</i>	2	2.0	4	3.7
<i>Cirugía Ocular</i>	1	1.0	-	-
<i>Lagrimo</i>	1	1.0	1	0.9
<i>Sensación C.E.</i>	-	-	2	1.8
<b><i>EXTRAOCULARES</i></b>				
<i>Sd. Frío</i>	2	2.0	2	1.8
<i>Cefalea</i>	2	2.0	3	2.8
<i>Fiebre</i>	1	1.0	1	0.9
<i>Dolor</i>	1	1.0	1	0.9
<i>Migraña</i>	1	1.0	-	-



**FRECUENCIA E INCIDENCIA TOTAL DE ACONTECIMIENTOS  
ADVERSOS CON UN ÍNDICE MAYOR O IGUAL A 1.0%**

	<i>Olopatadina al 0.1%</i>		<i>Levocabastina al 0.05%</i>	
	N	%	N	%
<b>EXTRAOCULAR</b>				
<i>Gastroenteritis</i>	1	1.0	-	-
<i>Hipercloridia</i>	1	1.0	-	-
<i>Depresión</i>	5	5.0	5	4.6
<i>Rinitis</i>	1	1.0	1	0.9
<i>Asma</i>	1	1.0	1	0.9
<i>Faringitis</i>	1	1.0	1	0.9
<i>Eczema</i>	1	1.0	-	-
<i>Prurito</i>	1	1.0	-	-
<i>Urticaria</i>	1	1.0	-	-

El acontecimiento adverso más frecuentemente registrado en el grupo de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% fue la rinitis (5%), seguido molestia ocular descrita como sensación de quemazón ocular (2%), síndrome frío (2%), y cefalea (2%). El acontecimiento adverso más frecuentemente registrado en el grupo de la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% fue la rinitis (4.6%), seguido de molestia ocular descrita como sensación de quemazón ocular (3.6%), y cefalea (2.8%). En las siguientes secciones se describen los acontecimientos adversos de acuerdo con su relación con los distintos tratamientos, según su clasificación, y según la distribución demográfica.

#### 4.2.2.3 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA.

Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron infrecuentes, generalmente leves o moderados, resolviéndose con o sin tratamiento específico, y generalmente no se requirió la interrupción de la participación en el estudio. El acontecimiento adverso más comúnmente descrito por los pacientes (molestia ocular), ocurrió con una frecuencia igual o mayor del 1%, y se recoge en la tabla siguiente:

#### ***ACONTECIMIENTOS ADVERSOS CON UNA FRECUENCIA $\geq 1\%$***

	<i>Olopatadina 0.1%</i>		<i>Levocabastina 0.05%</i>	
<b><i>Numero pacientes (N)</i></b>	101		109	
	<b><i>N</i></b>	<b><i>%</i></b>	<b><i>N</i></b>	<b><i>%</i></b>
<b><i>Molestia ocular</i></b>	1	1.0	4	3.7

A continuación, se muestra un listado completo de la frecuencia e incidencia de acontecimientos adversos, relacionados con el tratamiento administrado:

**FRECUENCIA E INCIDENCIA DE ACONTECIMIENTOS  
ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.**

	<i>Olopatadina al 0.1%</i>		<i>Levocabastina al 0.05%</i>	
<b>OCULARES</b>	N	%	N	%
<i>Molestias Oculares</i>	1	1.0	4	3.7
<i>Fatiga ocular</i>	-	-	1	0.9
<i>Sensación de C.E.</i>	-	-	1	0.9
<i>Epífora</i>	-	-	1	0.9
<i>Visión Borrosa</i>	-	-	1	0.9
<b>EXTRAOCULARES</b>				
<i>Somnolencia</i>	-	-	1	0.9

#### 4.2.2.4 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS EXTRAOCULARES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.

En este estudio no se presentaron acontecimientos adversos extraoculares relacionados con la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%. El único acontecimiento adverso extraocular relacionado con la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% fue considerado como leve, no requirió tratamiento específico, ni la interrupción de la participación en el estudio (Sección 7.3.1.8). Éste acontecimiento adverso (somnolencia), sólo se presentó en un paciente, correspondiéndole una incidencia del 0.9%.

#### 4.2.2.5 ACONTECIMIENTOS OCULARES NO RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.

Los acontecimientos oculares no relacionados con el tratamiento fueron infrecuentes, leves, se resolvieron con o sin tratamiento específico, y no requirieron la interrupción del tratamiento en estudio. Los acontecimientos oculares no relacionados con el tratamiento, que ocurrieron con una frecuencia mayor o igual al 0.9%, se recogen en la siguiente tabla:

**ACONTECIMIENTOS OCULARES SIN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO.**

<i>Numero pacientes (N)</i>	<i>Olopatadina 0.1%</i>		<i>Levocabastina 0.05%</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Procedim. Quirúrgico</i>	1	1.1	-	-
<i>Epífora</i>	1	1.0	-	-
<i>Disconfor ocular</i>	1	1.0	-	-
<i>Sensación C.E.</i>	-	-	1	0.9
<i>Chalacion</i>	-	-	1	0.9
<i>Conjuntivitis</i>	-	-	1	0.9
<i>Hiperemia</i>	-	-	1	0.9
<i>Triquiiasis</i>	-	-	1	0.9

En la sección 4.2.2.1 se muestra un listado completo de la frecuencia e incidencia de todos los acontecimientos adversos no relacionados con el tratamiento.

#### 4.2.2.6 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS EXTRAOCULARES NO RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.

Los acontecimientos adversos extraoculares no relacionados con el tratamiento fueron infrecuentes, leves, se resolvieron con o sin tratamiento específico, y generalmente no requirieron la interrupción de la participación en el estudio (Ver sección 4.2.2.8). En la siguiente tabla se muestran los acontecimientos adversos extraoculares no relacionados con el tratamiento, que ocurrieron con una frecuencia mayor o igual a 1%.

**ACONTECIMIENTOS ADVERSOS EXTRAOCULARES NO RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO, CON UNA FRECUENCIA  $\geq 1\%$**

	<i>Olopatadina 0.1%</i>		<i>Levocabastina 0.05%</i>	
<b>NUMERO PACIENTES</b>	101		109	
	N	%	N	%
<b>GENERALES</b>				
<i>Cefalea</i>	2	2.0	3	2.8
<i>Sd. Frío</i>	2	2.0	2	1.8
<i>Fiebre</i>	1	1.0	1	0.9
<i>Dolor</i>	1	1.0	1	0.9
<b>CARDIOVASCULAR</b>				
<i>Migraña</i>	1	1.0	-	-
<b>SIST. DIGESTIVO</b>				
<i>Hipercloridia</i>	1	1.0	-	-
<i>Gastroenteritis</i>	1	1.0	-	-
<b>SIST. NERVIOSO</b>				
<i>Depresión</i>	1	1.0	-	-
<b>SIST. RESPIRATORIO</b>				
<i>Rinitis</i>	5	5.0	5	4.6
<i>Faringitis</i>	1	1.0	2	1.8
<i>Asma</i>	1	1.0	1	0.9
<b>PIEL Y ANEJOS</b>				
<i>Eczema</i>	1	1.0	-	-
<i>Prurito</i>	1	1.0	-	-
<i>Urticaria</i>	1	1.0	-	-

#### 4.2.2.7 DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES CON Y SIN ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

Diecisiete de los 101 pacientes (16.8%) que recibieron tratamiento con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, y veintisiete de los 109 pacientes (24.8%) que recibieron tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, sufrieron acontecimientos adversos.

Estos datos se resumen en la siguiente tabla:

**FRECUENCIA DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES**

	<i>Total de pacientes</i>	<i>Pacientes con acontecimientos adversos</i>		<i>Pacientes sin acontecimientos adversos</i>	
		<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<b><i>Olopatadina 0.1%</i></b>	101	17	16.8	84	83.2
<b><i>Levocabastina 0.05%</i></b>	109	27	24.8	82	75.2

Los datos demográficos de todos los pacientes que sufrieron acontecimientos adversos se analizaron por tendencias de edad, sexo, raza, y color de iris. Los datos demográficos de los subgrupos por edad, sexo, raza, y color de iris para los pacientes con y sin acontecimientos adversos, se detallan en las siguientes tablas:



**DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES  
CON Y SIN ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.**

<i>Olopatadina al 0.1%. N=101</i>						
	Pac. con Ac. Advs.			Pac. sin Ac. Advs.		
<b>EDAD</b>	N=17			N=84		
	Años			Años		
	7 – 81			5 – 79		
<b>SEXO</b>	Masculino	Femenino		Masculino	Femenino	
	5	12		39	45	
	29.4%	70.6%		46.4%	53.6%	
<b>RAZA</b>	Caucasiana	Negra	Otras	Caucasiana	Negra	Otras
	16	0	1	80	2	2
	94.1%	0%	5.9%	95.2%	2.4%	2.4%
<b>IRIS</b>	Marrón	Azul	Otros	Marrón	Azul	Otros
	7	7	3	29	20	35
	41.2%	41.2%	17.6%	34.5%	23.8%	41.7%

**DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES CON  
Y SIN ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.**

<i>Levocabastina al 0.05%. N=101</i>						
	Pac. con Ac. Advs.			Pac. sin Ac. Advs.		
	N=27			N=82		
<b>EDAD</b>	Años			Años		
	7 – 70			5 – 70		
<b>SEXO</b>	Masculino	Femenino		Masculino	Femenino	
	13	14		34	48	
	48.1%	51.9%		41.5%	58.5%	
<b>RAZA</b>	Caucasiana	Negra	Otras	Caucasiana	Negra	Otras
	27	0	0	77	2	3
	100%	0%	0%	93.9%	2.4%	3.7%
<b>IRIS</b>	Marrón	Azul	Otros	Marrón	Azul	Otros

#### 4.2.2.8 LISTADO DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR PACIENTE.

En las tablas expuestas a continuación se incluye un listado completo de los acontecimientos adversos por paciente, incluyendo los acontecimientos adversos intermitentes, y aquellos que ocurrían con cada instilación del tratamiento. Estos acontecimientos se registraron por grupo de tratamiento, sistema afectado, frecuencia del acontecimiento adverso, y número de los pacientes afectados. Además, se incluyen los datos de edad, sexo, día de inicio y finalización de la participación en el estudio, seriedad de los acontecimientos adversos, y actuaciones que requirieron para su resolución.

**ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR PACIENTE, GRUPO DE OLOPATADINA.**

<b>Nº Pac.</b>	<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>	<b>Ac. Advs.</b>	<b>Intensidad</b>	<b>Duración</b>	<b>Trat. Esp.</b>	<b>Rel. Trat.</b>
614	81	M	Molestia Ocular	Leve	5 seg.	No	Sí
1617	21	M	Molestia Ocular	Leve	6 Min.	No	No
1506	53	M	Cirugía	Moderada	10 Min	No	No
318	47	M	Epífora	Leve	1 Día	No	No
113	42	M	Sd. Frío	Moderada	5 Días	No	No
602	27	M	Sd. Frío	Leve	6 Días	No	No
120	30	M	Cefalea	Moderada	6 Horas	Sí	No
409	57	M	Cefalea	Leve	-	Sí	No
303	7	H	Fiebre	Leve	10 Días	Sí	No
602	27	M	Dolor	Leve	6 Días	No	No
124	29	M	Migraña	Moderada	2 Días	Sí	No
115	37	H	Gastroenteritis	Moderada	1 Día	No	No
409	57	M	Hipercloridia	Leve	-	Sí	No
2006	36	M	Depresión	Leve	-	Sí	No
303	7	H	Rinitis	Leve	10 Días	Sí	No
323	31	M	Rinitis	Leve	2 Días	Sí	No
807	26	H	Rinitis	Leve	-	Sí	No
1202	22	H	Rinitis	Moderada	10 Días	Sí	No
1203	27	H	Rinitis	Leve	44 Días	Sí	No
1202	22	H	Asma	Moderada	10 Días	Sí	No
113	42	M	Faringitis	Moderada	5 Días	No	No
323	31	M	Eczema	Leve	2 Días	No	No
112	34	M	Prurito	Moderada	10 Horas	No	No
112	34	M	Urticaria	Moderada	10 Horas	No	No

**ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR PACIENTE, GRUPO DE LEVOCABASTINA.**

<i>Nº Pac.</i>	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>Ac. Adv.</i>	<i>Intensidad</i>	<i>Duración</i>	<i>Trat. Esp.</i>	<i>Rel. Trat.</i>
<b>118</b>	34	M	Molestia Ocular	Moderada	30 Min.	NO	NO
<b>609</b>	46	H	Molestia Ocular	Leve	3 Min.	NO	NO
<b>1406</b>	15	H	Molestia Ocular	Leve	3 Seg.	NO	NO
<b>504</b>	37	M	Fiebre	Moderada	2 Días	NO	ON
<b>403</b>	27	H	Infección	Moderada	24 Días	NO	ON
<b>109</b>	47	M	Dolor	Moderada	1 Día	NO	NO
<b>118</b>	34	M	Dolor Abdom.	Moderada	40 Horas	NO	NO
<b>1207</b>	30	H	Dolor Espalda	Severo	55 Días	NO	NO
<b>109</b>	47	M	Cirugía	Leve	2 Horas	NO	NO
<b>118</b>	34	M	Diarrea	Moderada	40 Horas	NO	NO
<b>1501</b>	7	H	Vomito	Leve	5 Min.	NO	NO
<b>313</b>	43	M	Rinitis	Moderada	/ Días	NO	NO
<b>504</b>	37	M	Rinitis	Moderada	2 Días	NO	NO
<b>604</b>	21	M	Rinitis	Moderada	66 Días	NO	NO
<b>1201</b>	23	H	Rinitis	Moderada	2 Horas	NO	NO
<b>1204</b>	23	H	Rinitis	Moderada	8 Días	NO	NO
<b>504</b>	37	M	Faringitis	Moderada	2 Días	NO	NO
<b>2001</b>	27	M	Faringitis	Leve	3 Días	NO	NO
<b>1204</b>	23	H	Asma	Leve	58 Días	NO	NO

**ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR PACIENTE, GRUPO DE LEVOCABASTINA.**

<b>Nº Pac.</b>	<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>	<b>Ac. Advs.</b>	<b>Intensidad</b>	<b>Duración</b>	<b>Trat. Esp.</b>	<b>Rel. Trat.</b>
<b>1416</b>	28	H	Molestia ocular	Leve	20 Seg.	NO	NO
<b>515</b>	42	M	Fatiga ocular	Leve	6 Horas	NO	NO
<b>601</b>	43	M	Sensación C.E.	Leve	10 Min.	NO	SÍ
<b>601</b>	43	M	Epífora	Leve	10 Min.	NO	SÍ
<b>118</b>	34	M	Visión borrosa	Moderada	30 Min.	NO	NO
<b>511</b>	56	M	Somnolencia	Leve	2 Horas	NO	NO
<b>1216</b>	21	H	Chalacion	Moderada	2 Días	SÍ	NO
<b>105</b>	40	M	Conjuntivitis	Severa	12 Días	NO	NO
<b>501</b>	28	H	Sensación C.E.	Moderada	5 Horas	NO	NO
<b>1804</b>	58	M	Hipema	Leve	8 Días	NO	NO
<b>111</b>	66	H	Triquiiasis	Moderada	3 Días	SÍ	NO
<b>108</b>	70	M	Cefalea	Moderada	12 Horas	SÍ	NO
<b>1210</b>	26	H	Cefalea	Moderada	2 Horas	SÍ	NO
<b>1808</b>	46	H	Cefalea	Leve	2 Días	NO	NO
<b>105</b>	40	M	Sd. Frío	Moderada	3 Días	SÍ	NO
<b>108</b>	70	M	Sd. Frío	Moderada	9 Días	NO	NO
<b>123</b>	41	M	Dermatitis	Moderada	4 Días	NO	NO
<b>2005</b>	21	M	Herpes Simple	Moderada	5 Días	SÍ	NO
<b>515</b>	42	M	Cáncer Breast	Severa	-----	--	NO

Los acontecimientos adversos y la descripción de los términos, se listan en las siguientes tablas, y se recogen con la identificación de los pacientes por grupo de tratamiento:

***CÓDIGOS Y DESCRIPCIÓN DE TÉRMINOS EN EL GRUPO TRATADO CON OLOPATADINA.***

<i>Paciente</i>	<i>Nº</i>	<i>Acontecimiento</i>	<i>Descripción del acontecimiento</i>
<i>Identificación</i>		<i>adverso</i>	<i>adverso</i>
<b>1506</b>	29878	Cirugía	Laser retina O.D.
<b>409</b>	26392	Hipercloridia	Hipercloridia gástrica
	26393	Hipercloridia	Hipercloridia gástrica
	26394	Cefalea	Cefalea
<b>602</b>	25418	Sd. Frío	Sensación de frío y dolor faríngeo
	25418	Dolor	Sensación de frío y dolor faríngeo
<b>614</b>	26944	Molestia ocular	Sensación de quemazón en O.D.
	26945	Molestia ocular	Quemazón palpebral
	26946	Molestia ocular	“Molestias en O.D.”
<b>112</b>	26710	Prurito	Picor en todo el cuerpo
	26710	Urticaria	Urticaria y picor en todo el cuerpo
<b>113</b>	26711	Sd. Frío	Dolor de garganta
	26711	Faringitis	Dolor de garganta
<b>115</b>	27210	Gastroenteritis	Gastroenteritis
<b>120</b>	27676	Cefalea	Cefalea

**CÓDIGOS Y DESCRIPCIÓN DE TÉRMINOS EN EL  
GRUPO TRATADO CON OLOPATADINA.**

<i>Paciente</i>	<i>Nº</i>	<i>Acontecimiento</i>	<i>Descripción del acontecimiento</i>
	<i>Identificación</i>	<i>adverso</i>	<i>adverso</i>
<b>124</b>	27719	Migraña	Cefalea, migraña
	27720	Migraña	Cefalea, migraña
	27721	Migraña	Cefalea, migraña
<b>1617</b>	29882	Molestia ocular	Quemazón ocular
	29883	Molestia ocular	Escozor
<b>2006</b>	26211	Depresión	Depresión
<b>807</b>	30499	Rinitis	Crisis de rinitis
<b>1202</b>	30486	Asma	Sensación subjetiva de empeoramiento de su rinitis y asma
	30486	Rinitis	Sensación subjetiva de empeoramiento de su rinitis y asma
<b>1203</b>	30590	Rinitis	Congestión nasal
<b>303</b>	30259	Fiebre	Fiebre y rinorrea
	30259	Rinitis	Fiebre y rinorrea
<b>318</b>	28756	Epífora	Lagrimo
<b>323</b>	28757	Eczema	Empeoramiento de eczema alérgico
	28758	Rinitis	Rinitis



**CÓDIGOS Y DESCRIPCIÓN DE TÉRMINOS EN EL  
GRUPO TRATADO CON LEVOCABASTINA.**

<i>Paciente</i>	<i>Nº Identificación</i>	<i>Acontecimiento adverso</i>	<i>Descripción del acontecimiento adverso</i>
<b>501</b>	24955	Sensación de C.E.	Sensación de C.E. O.D.
	24956	Sensación de C.E.	Sensación de C.E. O.I.
	24957	Sensación de C.E.	Sensación de C.E. O.I.
<b>504</b>	24958	Fiebre	Fiebre y rinitis no alérgica
	24558	Faringitis	Fiebre y rinitis no alérgica
	24958	Rinitis	Fiebre y rinitis no alérgica
<b>511</b>	27022	Somnolencia	Somnolencia
<b>515</b>	29512	Fatiga ocular	Sensación de ojos cansados
	29513	Cáncer de Breast	Cáncer de Breast
<b>1406</b>	26016	Molestia ocular	Sensación quemazón
<b>1416</b>	25416	Molestia ocular	Sensación quemazón
	25417	Molestia ocular	Sensación quemazón
<b>1804</b>	25005	Hipema	Hipema
<b>1808</b>	25003	Cefalea	Cefalea
<b>1501</b>	29877	Vómitos	Vómitos
<b>403</b>	25276	Infección	Infección vía respiratoria alta
<b>601</b>	24226	Sensación C.E.	Sensación C.E. y epífora O.I.
	24226	Epífora	Sensación C.E. y epífora O.I.
<b>604</b>	25419	Rinitis	Empeoramiento de su rinitis
<b>105</b>	214990	Sd. Frío	Cefalea y M.E.G.
	21991	Conjuntivitis	Empeoramiento de su C.A.E.

**CÓDIGOS Y DESCRIPCIÓN DE TÉRMINOS EN EL  
GRUPO TRATADO CON LEVOCABASTINA.**

<i>Paciente</i>	<i>Nº</i> <i>Identificación</i>	<i>Acontecimiento</i> <i>adverso</i>	<i>Descripción del acontecimiento</i> <i>adverso</i>
<b>108</b>	26705	Cefalea	Cefalea frontal
	26706	Sd. Frío	M.E.G.
<b>109</b>	26707	Cirugía	Cirugía oral
	26708	Dolor	Dolor de muelas
<b>111</b>	26709	Triquiasis	Triquiasis O.I.
<b>118</b>	27212	Diarrea	Diarrea
	27212	Dolor abdominal	Calambres abdominales
	27213	Molestia ocular	Sensación de pinchazo
	27213	Visión borrosa	Visión borrosa
	27789	Diarrea	Diarrea
<b>123</b>	27790	Dermatitis	Rash cutáneo en los antebrazos
<b>2001</b>	26209	Faringitis	Dolor de garganta
<b>2005</b>	26210	Herpes simple	Herpes simple genital
<b>1201</b>	24494	Rinitis	Rinorrea purulenta
<b>1204</b>	30591	Asma	Asma
	30592	Rinitis	Congestión nasal
<b>1207</b>	25366	Dolor de espalda	Dolor de espalda
<b>1210</b>	25367	Cefalea	Cefalea
<b>1216</b>	25368	Chalacion	Chalacion párpado superior O.D.
<b>313</b>	24551	Rinitis	Rinitis

Durante el estudio, los pacientes utilizaron un gran número de medicaciones concomitantes. En las siguientes tablas se resumen las medicaciones concomitantes utilizadas al inicio del estudio por los pacientes que sufrieron algún acontecimiento adverso, y todos los cambios efectuados en los mismos a lo largo de la participación de estos pacientes en el estudio.

No se registró ninguna interacción medicamentosa en ninguno de los pacientes que sufrieron acontecimientos adversos.

**MEDICACIÓN Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES EN  
PACIENTES TRATADOS CON OLOPATADINA.**

<i>Nº Paciente</i>	<i>Acontecim. Adverso</i>	<i>Enfermedad</i>	<i>Fármacos habituales</i>	<i>Fármacos añadidos</i>	<i>Fármaco suspendido</i>	<i>Cambios de dosis</i>
<b>1506</b>	Enfermedad	Sd. Raynaud  Rinitis  Empalizada	-	-	-	-
<b>409</b>	Cefalea  Hiperclo- ridia	Rinitis	Salidur	Almagato  Paracetmol	Almagato  Paracetmol	-
<b>602</b>	Sd. Frío  Dolor	-	-	-	-	-
<b>614</b>	Molestia ocular	Hipertensión	Amlodipi- na	-	-	-
<b>112</b>	Prurito  Urticaria	Depresión  Rinitis	Sertraline	-	-	-
<b>113</b>	Sd. Frío  Faringitis	Rinitis	-	-	-	-
<b>115</b>	Gastroenteri- tis	Rinitis	-	-	-	-
<b>120</b>	Cefalea	Rinitis  Cefalea ocasional	Microgyon	Paracetmol  Ibuprofeno	Paracetmol  Ibuprofeno	-

**MEDICACIÓN Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES EN  
PACIENTES TRATADOS CON OLOPATADINA.**

<i>Nº</i> <i>Paciente</i>	<i>Acontecim.</i> <i>Adverso</i>	<i>Enfermedad</i>	<i>Fármacos</i> <i>habituales</i>	<i>Fármacos</i> <i>añadidos</i>	<i>Fármaco</i> <i>suspendido</i>	<i>Cambios</i> <i>de dosis</i>
807	Rinitis	Rinitis	-	Antihista- mínicos	-	-
1202	Asma	Asma	-	Salbutamol spray	-	-
	Rinitis	Rinitis				
1203	Rinitis	-	-	Pseudoepi- nefrina	-	Pseudoepi- nefrina
303	Fiebre	Rinitis	-	Atiramin	Atiramin	-
	Rinitis			Paraceta- mol	Paraceta- mol	
318	Epífora	Rinitis	Alprazo- lam	Ebastina	Ebastina	-
		Eczemza alérgico				
323	Eczema	Rinitis	-	-	-	-
	Rinitis	alérgica				
		Anorexia y bulimia				

**MEDICACIÓN Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES EN  
PACIENTES TRATADOS CON LEVOCABASTINA.**

<i>Nº</i>	<i>Acontecim.</i>	<i>Enfermedad</i>	<i>Fármacos</i>	<i>Fármacos</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Cambios</i>
<i>Paciente</i>	<i>Adverso</i>		<i>habituales</i>	<i>añadidos</i>	<i>suspendido</i>	<i>de dosis</i>
<b>501</b>	Sensación C.E.	-	-	-	-	-
<b>504</b>	Fiebre Faringitis Rinitis	Rinitis alérgica	-	-	-	-
<b>511</b>	Somnolencia	Hipercolesterolemia Rinitis	Simvastatina Oestradiol	-	-	-
<b>515</b>	Cáncer Breast Fatiga ocular	Rinitis	-	-	-	-
<b>1406</b>	Molestia ocular	Asma Rinitis	Salbutamol	-	-	-
<b>1416</b>	Molestia ocular	Deuteranopia congénita	-	-	-	-
<b>1804</b>	Hipema	Asma Rinitis	-	-	-	-
<b>1808</b>	Cefalea	Uretritis	-	-	-	-
<b>1501</b>	Vómitos	Tos seca intermitente	-	-	-	-

**MEDICACIÓN Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES EN  
PACIENTES TRATADOS CON LEVOCABASTINA.**

<i>Nº</i> <i>Paciente</i>	<i>Acontecim.</i> <i>Adverso</i>	<i>Enfermedad</i>	<i>Fármacos</i> <i>habituales</i>	<i>Fármacos</i> <i>añadidos</i>	<i>Fármaco</i> <i>suspendido</i>	<i>Cambios</i> <i>de dosis</i>
<b>403</b>	Infeción	Rinitis	-	6- Metilpred- nisolona Cefixime Ceftibuten Celesemi-ne Inzitan Tetraze- pam	6-Metilpred- nisolona Cefixime Ceftibuten Celesemi-ne Inzitan Tetraze-pam -	-
<b>601</b>	Epífora Sensación C.E.	Rinitis	-	-	-	-
<b>604</b>	Rinitis	Rinitis Miopía	-	Spray de mometaso- na	-	Spray de mometas o-na
<b>105</b>	Molestia ocular	Rinitis Miopía	-	-	-	-
<b>108</b>	Sd. Frío Cefalea	Dolor de espalda Rinitis Tumor benigno de Breast	Diazepam Hidroclo- rato de Thiamina	Bromhexine Paracetamol	Bromhexine Paracetamol	-

**MEDICACIÓN Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES EN  
PACIENTES TRATADOS CON LEVOCABASTINA.**

<i>Nº Paciente</i>	<i>Acontecim. Adverso</i>	<i>Enfermedad</i>	<i>Fármacos habituales</i>	<i>Fármacos añadidos</i>	<i>Fármaco suspendido</i>	<i>Cambios de dosis</i>
<b>109</b>	Dolor  Cirugía	-	-	Amoxicilina  Ibuprofeno	Amoxicilina  Ibuprofeno	-
<b>111</b>	Triquiiasis	Tos  Hiperlipede- mia  Asma  Rinitis	Alopurino  1  Atrovasta- tina  Salbutamo 1	-	-	-
<b>118</b>	Diarra  Dolor abdominal  Molestia ocular  Visión borrosa	Eczema  Asma  Rinitis	Crema de betameta- sona  Salbutamo 1 inhalado	-	-	-
<b>123</b>	Dermatitis	Rinitis  Reflujo gástrico	Trhpasil  Ranitidina	-	-	-
<b>2001</b>	Faringitis	Asma  Rinitis	-	Dequalinum	Dequalinum	-
<b>2005</b>	Herpes simple	Rinitis	Levono- crestel	Famciclovir	Famciclovir	-



**MEDICACIÓN Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES EN  
PACIENTES TRATADOS CON LEVOCABASTINA.**

<i>Nº</i> <i>Paciente</i>	<i>Acontecim.</i> <i>Adverso</i>	<i>Enfermedad</i>	<i>Fármacos</i> <i>habituales</i>	<i>Fármacos</i> <i>añadidos</i>	<i>Fármaco</i> <i>suspendido</i>	<i>Cambios</i> <i>de dosis</i>
<b>1201</b>	Rinitis	Rinitis	-	Xylometazolina Hidroclorid e	Xylometazolina Hidrochloride	-
<b>1204</b>	Asma Rinitis	Asma	Spray de Salbutamol	Pseudoefrina Salmeterol spray	Pseudoefrina Salmeterol spray	Salbutamol
<b>1207</b>	Dolor de espalda	-	-	Etodolac Mebeverine	-	-
<b>1210</b>	Cefalea	-	-	Paracetamol	Paracetamol	-
<b>1216</b>	Chalacion	-	-	Polyfra	Polyfra	-
<b>313</b>	Rinitis	-	-	Ebastine N- Acetilcistei- na	Ebastine N- Acetilcistei- na	-

### **4.2.3 MUERTES Y OTROS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES O SIGNIFICATIVOS.**

No se registraron muertes ni acontecimientos adversos graves durante este estudio. Dos pacientes, en tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, interrumpieron su participación en el estudio debido a acontecimientos adversos.

Los acontecimientos adversos graves se definieron como aquellos acontecimientos adversos, *relacionados con el tratamiento*, que cumpliesen cualquiera de los siguientes puntos:

- 1- Requerir ingreso hospitalario para su tratamiento.
- 2- Poner en peligro la vida del paciente.
- 3- Causar la muerte.
- 4- Causar una discapacidad permanente.
- 5- Causar una anomalía congénita.

Los acontecimientos adversos significativos se definieron como aquellos que requerían algún tipo de actuación, incluyendo la retirada de la medicación del estudio, la reducción de su dosificación, o el requerimiento de medicación adicional para el tratamiento de los acontecimientos adversos.

En resumen, no se produjeron muertes ni acontecimientos adversos graves en este estudio. Dos pacientes del grupo tratado con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% abandonaron el estudio por acontecimientos adversos, uno relacionado con el tratamiento administrado, y el otro por un acontecimiento adverso no relacionado con el tratamiento en estudio.

Durante este estudio no se produjo ninguna muerte ni acontecimiento adverso grave en ninguno de los dos grupos de tratamiento. En las siguientes secciones se recogen brevemente los acontecimientos adversos significativos registrados en este estudio.

No se registraron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento en este estudio. En la sección 4.2.3.6, se muestra una breve descripción del paciente que sufrió un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, y que le condujo al abandono de la participación en el estudio. A continuación, se muestra una breve descripción del paciente que sufrió un acontecimiento adverso no relacionado con el tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, y que le condujo al abandono de la participación en el estudio: El paciente 515, una mujer de raza caucasiana de 42 años de edad, con una historia de conjuntivitis y rinitis alérgica, y que recibió tratamiento con Levocabastina al 0.05%, sufrió un cáncer de mama en el día 27 del estudio. El paciente abandonó el estudio debido al tratamiento quirúrgico que precisaba. Tanto el investigador, como el monitor médico del estudio, coincidieron en que este acontecimiento adverso no se relacionaba con el tratamiento suministrado, y que se debía al debut de una enfermedad concomitante. El paciente, también experimentó fatiga ocular en el día 2 del estudio, no pudiéndose relacionar con la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%.

#### 4.2.3.1 MUERTES.

Durante este estudio, no se produjo muerte alguna en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

#### 4.2.3.2 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES.

Durante este estudio no se produjo ningún acontecimiento adverso grave en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

#### 4.2.3.3 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS.

Ningún paciente tratado con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% interrumpió su participación en el estudio por acontecimientos adversos. Dos pacientes que recibieron tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% interrumpieron su participación en el estudio debido a acontecimientos adversos. Estos pacientes se recogen en la siguiente tabla:

#### ***PACIENTES QUE ABANDONARON EL ESTUDIO.***

<i>Protocolo</i>	<i>Investi- gador</i>	<i>Número paciente</i>	<i>Acontecim. Adverso</i>	<i>Curación</i>	<i>Grave</i>	<i>Relación con el tratamiento</i>
<b><i>C9840</i></b>	1843	601	Sensación C.E.	Sin tratamiento	No	Sí
<b><i>C9840</i></b>	764	515	Cáncer de mama	Con tratamiento	No	No

Además, en la sección 4.2.3.6 se muestra una breve descripción del paciente que sufrió un acontecimiento adverso relacionado con la administración de suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, y que le condujo al abandono de la participación en el estudio. En la sección 4.2.3, se muestra una breve descripción del paciente que sufrió un acontecimiento adverso no relacionado con el tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, y que le condujo al abandono de la participación en el estudio.

Dos de los 109 pacientes (1.8%) que recibieron tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, abandonaron el estudio por acontecimientos adversos relacionados o no con el tratamiento. En el grupo tratado con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% (101 pacientes), no hubo ningún abandono del estudio. Estos resultados se resumen en la siguiente tabla:

***ABANDONO DEL ESTUDIO POR ACONTECIMIENTOS ADVERSOS***

	<i>Total (N)</i>	<i>Relacionado</i>		<i>No relacionado</i>		<i>Total</i>	
		<i>con tratamiento</i>		<i>con tratamiento</i>			
		<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<b><i>Olopatadina al 0.1%</i></b>	101	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b><i>Levocabastina 0.05%</i></b>	109	1	0.9	1	0.9	2	1.8

#### 4.2.3.4 DESCRIPCIÓN DE LAS MUERTES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO.

No se produjeron muertes de los pacientes en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

#### 4.2.3.5 DESCRIPCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.

No se produjeron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento en este estudio.

#### 4.2.3.6 DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON ACONTECIMIENTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.

El paciente número 601, del investigador 1843, de 43 años de edad, raza caucásica, sexo femenino, y con una historia de conjuntivitis alérgica estacional y rinitis, recibió tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% dos veces al día, experimentando epífora y sensación de cuerpo extraño en el día 19 del estudio. Los síntomas se presentaban con cada instilación del tratamiento, y desaparecían al dejar su administración. Tanto el investigador, como el monitor médico del estudio, estuvieron de acuerdo en que el acontecimiento adverso estaba relacionado con el tratamiento administrado.

4.2.3.7 ANÁLISIS DE LAS MUERTES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES, Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS.

Ningún paciente murió ni sufrió un acontecimiento adverso grave durante este estudio. Un paciente sufrió un acontecimiento adverso significativo, epífora y sensación de cuerpo extraño, relacionado con el tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, y que provocó que abandonase el estudio. Los datos de este paciente, se muestran en la tabla siguiente:

<i>Protocolo</i>	<i>Investigador</i>	<i>Número paciente</i>	<i>Acontecim. Adverso</i>	<i>Curación</i>	<i>Grave</i>	<i>Relación con el tratamiento</i>
<b>C9840</b>	1843	601	Sensación C.E.	Sin tratamiento	No	Sí

#### **4.2.4 EVALUACIÓN CLÍNICA POR LABORATORIO.**

No se realizaron técnicas de laboratorio en este estudio para monitorizar la situación clínica.

#### **4.2.5 SIGNOS VITALES, HALLAZGOS FÍSICOS, Y OTRAS OBSERVACIONES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD.**

No se encontraron cambios estadísticamente significativos en la agudeza visual de los pacientes, entre ambos grupos de tratamiento, a lo largo del estudio.

No se apreciaron cambios en la exploración del fondo de ojo sin dilatación pupilar en los participantes en el estudio.

No se observaron diferencias significativas, entre ambos grupos de tratamiento, en la tensión ocular respecto a la encontrada en la primera visita del estudio.

##### **4.2.5.1 AGUDEZA VISUAL.**

En el día 0 (agudeza visual de base), y en la visita de salida del estudio, debía tomarse la mejor agudeza visual corregida en la escala logMAR, para cada paciente que participase en el estudio. Se debía calcular el máximo cambio en la agudeza visual, para el peor ojo de cada paciente, definido como el cambio en las líneas del logMAR entre las dos tomas de agudeza visual corregida. Se definió como “cambio de agudeza visual clínicamente significativo” a un descenso de tres o más líneas del logMAR respecto de la visita inicial.

De cien pacientes que recibieron tratamiento con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, un paciente (1%) experimentó una mejoría de dos líneas de la escala logMAR, y un paciente (1%) mejoró una línea de la escala logMAR en la visita de salida respecto de la visita inicial. Noventa y dos pacientes (92%) no experimentaron cambios en la agudeza visual, dos pacientes (2%) sufrieron una pérdida de una línea de la escala logMAR, y



cuatro pacientes (4%) sufrieron un descenso de dos líneas en la toma de su agudeza visual. No se tomó la agudeza visual, en la visita de salida, en uno de los pacientes que recibió tratamiento con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%.

De 107 pacientes que recibieron tratamiento con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, tres pacientes (2.8%) experimentaron un incremento de dos líneas en la escala logMAR, y dos pacientes (1.8%) mejoraron una línea en la toma da agudeza visual en la visita de salida respecto de la visita inicial. Noventa pacientes (84.1 %) no experimentaron cambios en la agudeza visual, diez pacientes (9.3%) perdieron una línea de visión en la escala logMAR, y 2 pacientes (1.9 %) sufrieron un descenso de dos líneas en la toma de la agudeza visual final respecto de la inicial. No se dispone de los datos de agudeza visual final de dos pacientes del grupo tratado con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. Los cambios de agudeza visual en la escala logMAR encontrados en este estudio se detallan en la tabla de la siguiente página:

**CAMBIOS DE AGUDEZA VISUAL RESPECTO A LA VISITA INICIAL**

	<i>Total</i>		<i>Mejora &gt;2 líneas</i>		<i>Mejora 2 líneas</i>		<i>Mejora 1 línea</i>		<i>Sin cambios</i>		<i>Pérdida 1 línea</i>		<i>Pérdida 2 líneas</i>	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b><i>Olopatadina</i></b>	100	0.0	1	1.0	1	1.0	92	92	2	2.0	4	4.0		
<b><i>Levocabastina</i></b>	107	0.9	2	1.9	2	1.9	90	84	10	9.3	2	1.9		

En resumen, ninguno de los pacientes tratados con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% o con suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% experimentaron un descenso clínicamente significativo de la agudeza visual respecto de la visita inicial. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, ni cambios clínicamente relevantes en los cambios de agudeza visual entre los dos grupos de tratamiento ( $p=0.123$ ).

#### 4.2.5.2 EXAMEN FUNDUSCÓPICO SIN DILATACIÓN PUPILAR.

El examen del fondo de ojo sin dilatación pupilar (retina/mácula/coroides, nervio óptico, palidez papilar, y vítreo) debía realizarse en el Día 0 y en la visita de salida del estudio. Todos estos parámetros debían cualificarse como normales o patológicos, considerándose como un cambio clínicamente significativo, el cambio de cualidad de uno o más de estos parámetros en la visita final respecto de la inicial.

Durante el estudio, no se encontró ningún cambio en los parámetros valorados en el fondo de ojo en ninguno de los pacientes de los dos grupos de tratamiento.

#### 4.2.5.3 TENSIÓN OCULAR.

La tensión ocular debía medirse en la visita del Día 0 y en la visita de salida. Se definió como un cambio clínicamente significativo en la tensión ocular, a un aumento igual o mayor a 10 mmHg en la visita de salida respecto de la visita inicial. Este aumento no se observó en ninguno de los dos grupos de tratamiento en estudio.

Entre los dos grupos de tratamiento se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0083$ ) en los cambios de tensión ocular entre la visita inicial y de salida del estudio. La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% demostró una reducción media de tensión ocular de 0.12 mmHg ( $p=0.2795$ ), y la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% mostró una reducción media de tensión ocular de 0.30 mmHg ( $p=0.0310$ ). Sin

embargo esta diferencia entre los dos grupos de tratamiento no es clínicamente significativa. Estos resultados se resumen en la siguiente tabla:

**CAMBIOS ESTADÍSTICOS DE TENSIÓN OCULAR**

<i>Tensión ocular</i>		<i>Visita inicial</i>	<i>Visita salida</i>	<i>Cambio</i>
<b><i>Olopata- dina</i></b>	Media	13.67	13.57	-0.12
	D. Estnd.	2.08	2.24	1.10
	N	101	100	100
	Min.	8	8	-4
	Max.	18	20	4
	T	65.96	60.58	-1.09
	P	-	-	0.2795
<b><i>Levoca- bastina</i></b>	Media	14.09	13.80	-0.30
	D. Estnd.	2.11	2.23	1.44
	N	109	107	107
	Min.	10	10	-5
	Max.	19	18	5
	T	68.81	64.14	-2.19
	P	-	-	0.0310

## **5. DISCUSIÓN.**

### **5.1 DISCUSIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO, INCLUYENDO LA SELECCIÓN DEL GRUPO CONTROL.**

El estudio se diseñó como un ensayo clínico randomizado, de grupos paralelos, y con un control activo.

**Randomización:** Los pacientes eran randomizados inmediatamente después de comprobar que cumplían todos los criterios de inclusión.

**Control activo:** El estudio tenía el objetivo de demostrar que la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% administrada dos veces al día, era clínicamente efectiva y segura en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional. El estudio fue diseñado para comparar la Olopatadina al 0.1% con un tratamiento de referencia para la conjuntivitis alérgica, siendo escogido la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, como producto adecuado para su comparación.

Como el estudio fue diseñado para demostrar la superioridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% frente a un tratamiento activo, no era necesario la utilización de un placebo.

**Diseño de grupos paralelos:** Se seleccionó un diseño de grupos paralelos para asegurar una distribución de pacientes similar en los dos grupos con respecto al período del año y las condiciones del tiempo.

**Examen de screening, período de lavado, test cutáneos:** En la visita de screening los pacientes debían leer, entender, y firmar el consentimiento informado. Se realizaba una historia clínica completa y se practicaba una exploración oftalmológica inicial para confirmar el cumplimiento de los criterios de inclusión, desechándose aquellos pacientes que pudiesen constituir un riesgo para el estudio. Se debían realizar unos test cutáneos a aquellos pacientes que no tuviesen uno positivo en los últimos doce meses para determinar si eran sensibles al polen más común de su zona. Para que no hubiese interferencias con la eficacia del tratamiento los pacientes en tratamiento con fármacos no permitidos debían realizar un período de lavado de al menos una semana.

**Duración del tratamiento:** La duración del tratamiento en este estudio fue de seis semanas. Esta duración fue considerada suficiente para establecer la eficacia de la medicación a estudio en el control de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional. La duración fue la misma que en otros ensayos clínicos realizados con solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, y el mismo que en otros ensayos clínicos realizados en la literatura, para establecer la eficacia de otros fármacos antialérgicos.

**Intervalo de dosificación:** La dosificación de la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, fue establecida en dos veces al día, tal y como se recomienda en el prospecto del producto comercializado. La dosis de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% fue establecida en dos veces al día basándose en las indicaciones de otros estudios realizados con Olopatadina al 0.1%, que establecían un rápido inicio de su efecto (en minutos) y una larga duración del mismo (al menos 8 horas).

**Evaluación de los síntomas y signos oculares y nasales:** Los signos y síntomas oculares fueron evaluados por los pacientes y el investigador. En cada visita, los pacientes evaluaban el “signo clave” picor ocular. El investigador, debía evaluar los signos oculares mediante el uso de la lámpara de hendidura: inyección conjuntival, quemosis, y edema palpebral. Se realizó un cuestionario a los pacientes para estipular una autoevaluación del picor ocular en una escala de frecuencia de seis puntos, dicha autoevaluación debía ser anotada cada mañana en un diario entregado a cada paciente, y que el investigador debía revisar en cada visita. De la misma forma una autoevaluación diaria del enrojecimiento ocular, debía ser anotada por los pacientes en una escala de seis puntos análoga a la del picor ocular, y recogida en el diario. Se interrogó en cada visita a todos los pacientes acerca de los signos y síntomas nasales más comúnmente asociados a la conjuntivitis alérgica estacional: taponamiento u obstrucción nasal, estornudo, rinorrea, picor nasal, y goteo postnasal. La autoevaluación de síntomas y signos nasales, se llevaba a cabo mediante una escala de frecuencia de seis puntos similar al a del picor ocular.

**Cumplimiento:** No se planeó una medida directa del cumplimiento del tratamiento. Sin embargo, en cada visita se interrogaba a cada paciente sobre el cumplimiento del tratamiento, y cualquier alteración del mismo debía ser anotada en el protocolo de estudio.

**Evaluación “Salud y economía”:** En cada visita se recababa información del paciente (o sus padres, en el caso de menores de edad), sobre el número de noches de sueño perdidas por ellos o por otros familiares, debido a la conjuntivitis alérgica estacional del paciente. También se recogía información sobre las horas de escuela o de trabajo perdidas cada día por el pacientes y/o sus padres debidas a la conjuntivitis alérgica estacional.

## **5.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.**

La conjuntivitis alérgica estacional, es una respuesta inflamatoria inducida por muy diferentes tipos de alergenos, incluyendo los alergenos de difusión aérea, drogas, cosméticos, y los productos de mantenimiento de las lentes de contacto. En algunos casos el alergeno nunca llega a identificarse. Después de la exposición a un alergeno específico los pacientes alérgicos sufren una respuesta de hipersensibilidad, la cual puede tardar en manifestarse desde unos pocos minutos, hasta algunos días. Los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional incluyen: picor (tanto constante como intermitente) localizado bajo el párpado superior o en el canto interno, inyección (enrojecimiento/hiperemia) de la conjuntiva bulbar y tarsal, quemosis, y epífora. Una sucesión frecuente de episodios puede llevar a la aparición de una sintomatología constante, y también puede ocurrir una asociación con la rinitis alérgica. Los síntomas alérgicos extraoculares son a menudo mucho más llamativos que los signos oculares de alergia, con fluctuaciones que pueden ocurrir de forma circadiana o estacional.

La actitud terapéutica suele basarse en la identificación del alergeno y la supresión de la exposición del paciente al mismo. Pero como el control de los factores ambientales no es siempre posible, algunos pacientes requieren un tratamiento tópico específico para eliminar o aliviar los signos y síntomas oculares. Se dispone de varios grupos farmacológicos para el tratamiento de las

conjuntivitis alérgica estacional, resumiéndose esencialmente en los expuestos a continuación:

- 1- Estabilizadores de la membrana de mastocitos, (como el Cromoglicato Disódico y la Lodoxamida), para prevenir el incremento de los mediadores de la inflamación.
- 2- Productos que bloquean la producción de citoquinas, como los esteroides, y productos que bloquean la formación de prostaglandinas, como los antiinflamatorios no esteroideos, para el control de la inflamación ocular.
- 3- Antagonistas de los mediadores preformados, como los antihistamínicos, los cuales bloquean la unión de la histamina a los receptores H1.

La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% está comercializada en Canadá, los Estados Unidos de América, y otros países bajo la denominación de PATANOL®, para el tratamiento de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional. La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% es un tratamiento tópico nuevo y efectivo contra la conjuntivitis alérgica estacional, con un mecanismo mixto de actuación antialérgico y antihistamínico. Este doble efecto lo ejerce a través de distintos mecanismos de acción; es un antagonista selectivo de los receptores de H1 de la histamina, y también actúa como inhibidor de la secreción de citoquinas por parte de los mastocitos de la conjuntiva humana.

Los pacientes con un diagnóstico clínico de conjuntivitis alérgica estacional, con signos y síntomas de alergia ocular, y positividad en los test cutáneos para el alérgeno más común de su zona, fueron identificados como la población para este ensayo clínico, ya que éstos son representativos de la población diana final. La duración total del estudio, fue establecida como un período inicial de seis semanas, puesto que se consideraron como suficientes para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica estacional, con cualquiera de las dos sustancias administradas en este estudio.



Los parámetros primarios de eficacia fueron el picor y la inyección conjuntival evaluada mediante biomicroscopía. Para completar la evaluación de la eficacia se llevó a cabo un análisis estadístico de todos los parámetros secundarios de eficacia. La quemosis y el edema (signos clínicos), fueron evaluados por el investigador, quien también debía dar su impresión sobre la eficacia del tratamiento (“impresión del investigador”); además, el enrojecimiento ocular era autoevaluado por los pacientes y registrado en un diario usando una escala de frecuencias puntuable desde el 0 (ninguno) al 9 (severo). La evaluación debía llevarse a cabo cada mañana antes de la instilación del tratamiento, y durante todo el período del estudio (Día 0 al Día 43+/-2).

Éste estudio tenía además el objetivo secundario de evaluar la eficacia de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, administrada en ambos ojos dos veces al día, en la reducción de los síntomas y signos nasales tan frecuentemente asociados a la conjuntivitis alérgica estacional. Los signos y síntomas nasales (taponamiento nasal, estornudo, rinorrea, picor nasal, y goteo postnasal), fueron evaluados en cada visita de seguimiento como parámetros secundarios de eficacia y evaluados en una escala puntuable del 0 (ninguno) al 5 (severo).

En el momento del diseño de éste ensayo clínico ya se habían completado otros estudios clínicos ambientales comparando la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% con el cromoglicato disódico, uno de los inhibidores de los mastocitos más ampliamente distribuidos y utilizados en Europa para el tratamiento de la alergia ocular. El presente estudio se diseñó para tener una evaluación más completa de la eficacia y seguridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional, comparándola en este caso con otros tratamientos antialérgicos. El fármaco elegido en éste caso fue la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, el antihistamínico con una mayor distribución del mercado. Para confirmar la eficacia de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% administrada dos veces al día, basándose en estudios clínicos precedentes y en la posología del fármaco control, ambos tratamientos fueron administrados dos veces al día (una por la mañana y otra por la noche).

El objetivo estadístico, era demostrar la superioridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% sobre la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, en el alivio sintomático de los síntomas y signos claves de la conjuntivitis alérgica (picor y enrojecimiento ocular).

Los datos polínicos fueron registrados en todos los lugares donde se efectuó el estudio y durante toda la duración del mismo, para asegurar así, que los pacientes fueron seleccionados y tratados durante la estación polínica activa, y que los dos grupos de tratamiento eran comparables entre sí.

Éste estudio se diseñó para demostrar la superioridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% sobre la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en el tratamiento de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional. Los resultados finales muestran que la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% fue consistentemente mejor que la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en la reducción de los signos y síntomas primarios y secundarios de la conjuntivitis alérgica en todas las visitas de seguimiento, exceptuando en el Día 7, y sólo para algunos parámetros.

La Olopatadina al 0.1% fue efectiva en el tratamiento de los signos y síntomas oculares de la conjuntivitis alérgica, así como en el alivio de la sintomatología nasal acompañante, y produjo una continua mejoría a lo largo de las seis semanas de tratamiento con una dosificación de dos veces al día. Como era de esperar, ambos tratamientos, solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% y suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, produjeron una reducción sintomática clínica y estadísticamente significativa. Si embargo, la Olopatadina al 0.1% fue clara y consistentemente superior a la Levocabastina al 0.05% en el alivio de los signos y síntomas oculares, tal y como confirmó el análisis de los parámetros primarios y secundarios de eficacia. Los resultados estadísticos más significativos se observaron en el análisis de los parámetros secundarios de eficacia, siendo esto particularmente evidente en la impresión

del investigador. Naturalmente, los resultados estadísticos de la impresión del investigador resistieron el ajuste estadístico por multiplicidad. Estos hallazgos, hacen pensar que sólo la observación del investigador puede tener en consideración todos los aspectos de las manifestaciones de la reacción alérgica.

Se realizó una comparación de los resultados obtenidos del análisis de la base datos “Intento de tratamiento” y de los resultados de la base de datos “Fin de protocolo”. Las diferencias estadísticas encontradas en el análisis “Intento de tratamiento” no fueron significativas para el análisis “Fin de protocolo” en lo que se refiere a los parámetros primarios de eficacia. Sin embargo, los resultados entre ambas bases de datos fueron similares en el análisis de los parámetros secundarios de eficacia. La principal diferencia entre ambas bases de datos residía en aquellos pacientes que abandonaban prematuramente el estudio. La incidencia global de abandonos fue mayor para la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% (10%) que para la Olopatadina al 0.1% (5%). En gran medida esto se relaciona con la eficacia, ya que hubo cinco tratamientos fallidos en el grupo de la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, y sólo uno en el grupo de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%. En la base de datos “Intento de tratamiento” se incluyeron los datos de todas las visitas (incluyendo la última) de todos los pacientes que abandonaron el estudio prematuramente, mientras que en la base de datos “Fin de protocolo” no se incluyeron los datos de estos pacientes. De esta forma, los datos de los pacientes que no respondieron al tratamiento están incluidos en el análisis “Intento de tratamiento” como si aún permaneciesen en el estudio. Por este motivo, estos pacientes mantuvieron su efecto numérico en la diferencia de eficacia encontrada entre los dos grupos. Como la incidencia de abandonos fue mayor en uno de los dos grupos del estudio, y ésta se debió principalmente a los tratamientos fallidos, ésta es probablemente la mayor causa de la diferencia estadística entre el análisis de las dos bases de datos; “Fin de tratamiento” e “Intento de tratamiento”.

De acuerdo con la impresión del investigador, la Olopatadina al 0.1% fue superior a la Levocabastina al 0.05% en el alivio de los signos y síntomas oculares asociados a la conjuntivitis alérgica estacional en los días de visita 14, 30 y 42. Como la exploración del investigador juzga simultáneamente todos los

signos y síntomas, es razonable que las diferencias significativas se encuentren en la mayoría de los parámetros investigados, mientras que las diferencias marginales se encuentran tan solo para algunos signos y síntomas individuales.

Para documentar una información adicional sobre la eficacia, se proporcionó un diario a cada paciente. Usando una escala puntuable en un rango desde el 0 (ninguno) al 9 (severo), los pacientes debían puntuar cada día, de forma subjetiva, el picor y el enrojecimiento ocular provocados por su conjuntivitis alérgica. Se detectaron algunas diferencias estadísticamente significativas a favor de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% para el picor en el análisis "Intento de tratamiento". Sin embargo, tanto el picor como el enrojecimiento ocular, fueron consistentemente menores para la Olopatadina al 0.1% en todas las visitas de seguimiento.

Los datos polínicos confirmaron que el estudio y la inclusión de los pacientes en el mismo se realizó, tal y como se tenía previsto, durante una estación polínica activa. Basándose en el análisis realizado en otros estudios ambientales realizados por Alcon (C-94-61, C-98-37, y C-00-16), este estudio con Olopatadina al 0.1% se desarrolló con un patrón similar, relacionando el nivel polínico con los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica, y con el efecto del tratamiento administrado. Este tipo de análisis se muestra particularmente útil cuando se asocia a un modelo de ensayo ambiental nuevo (por ejemplo medicación a estudio frente a placebo). Sin embargo, también se ha realizado este tipo de análisis en ensayos convencionales como el de este estudio, y el estudio comparativo de la Olopatadina al 0.1% frente al Cromoglicato Disódico (C-94-61). Este análisis proporciona, para cada grupo de tratamiento, una línea que relaciona los niveles polínicos actuales con la intensidad de la sintomatología para cada momento, descubriendo así, el posible sesgo por unos niveles polínicos diferentes en cada grupo de tratamiento, así como una respuesta al tratamiento diferente entre los dos grupos, si los niveles polínicos son similares entre ambos y la intensidad de los síntomas evaluados resulta diferente. Si se compara el tratamiento con un placebo la línea de la intensidad de los síntomas debe considerarse, en el grupo tratado con placebo, como la línea de referencia en ausencia de tratamiento, y compararla con la línea que muestra la intensidad de los síntomas en el grupo

que recibe tratamiento, siendo la diferencia entre ambas el efecto terapéutico del fármaco administrado. Además, el efecto farmacológico de la medicación administrada es mayor con el aumento de los niveles polínicos. Esto, nos hace creer que el aumento de los niveles polínicos es el cambio ambiental más importante que puede influir en la situación del paciente, y consecuentemente, puede aumentar el efecto de la medicación sobre la reacción del paciente a un alergen

Como la gramínea fue el tipo más común de polen encontrado, éste “Análisis ambiental”, se realizó basándose en la relación entre los parámetros de eficacia y los recuentos polínicos de gramíneas. Los resultados mostraron que el sesgo en las líneas de predictibilidad para el picor y enrojecimiento ocular, relacionadas con los niveles de gramíneas, no fue estadísticamente significativo entre los dos grupos de tratamiento: solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% frente a suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%.

En este estudio los niveles ambientales medios de gramíneas fueron menores que en otros estudios similares realizados por Alcon (mayor valor encontrado en este estudio = 186 polenes/m<sup>3</sup> frente a 563 polenes/m<sup>3</sup> encontrados en el ensayo C-94-61, que comparó la Olopatadina al 0.1% con el Cromoglicato). La falta de significación estadística presente en este estudio puede asociarse razonablemente al hecho de que las mayores diferencias entre los dos grupos de tratamiento se obtienen con niveles polínicos elevados, como prueba el análisis ambiental. En este estudio la comparación efectuada entre dos tratamientos activos se realizó con unos niveles polínicos de alergenos menores que en otros estudios, consecuentemente, aunque la Olopatadina al 0.1% fue consistentemente mejor que la Levocabastina al 0.05% en todos los análisis, en el “Análisis ambiental” no se detectaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

## **5.3 DISCUSIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.**

La seguridad de la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% y la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%, fue evaluada en sus respectivos grupos de tratamiento. Los efectos secundarios aparecidos durante el estudio fueron leves o moderados, resolviéndose espontáneamente o con tratamiento. En ningún caso se necesitó la salida del estudio de ningún paciente a causa de los efectos secundarios. El efecto secundario más común relacionado con el tratamiento, fueron las molestias oculares, presentándose con una incidencia del 1.0% para la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, y del 3.7% para la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05%. No fueron descritos efectos secundarios extraoculares para la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1%, y sólo se informó de un efecto secundario extraocular para la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% (somnolencia, con una incidencia del 0.9%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre los dos grupos a estudio, en la agudeza visual al final del tratamiento respecto de la agudeza visual tomada en la primera visita. No se observaron variaciones en el fondo de ojo sin dilatación pupilar en ningún paciente respecto a la exploración del fondo de ojo en la primera visita. No se detectaron variaciones clínicamente significativas de la tensión ocular, en ninguno de los grupos, durante la duración del estudio.

Por tanto, la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% puede considerarse segura, y se tolera perfectamente en los pacientes con conjuntivitis alérgica estacional de todas las edades participantes en este estudio: niños, adolescentes, adultos, y ancianos.

## **6. CONCLUSIONES.**

Recogiendo los resultados de las seis semanas de duración del ensayo clínico en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- 1- Los resultados del análisis de los parámetros primarios de eficacia favorecen la solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% frente a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05 en el alivio de la inyección acular en la visita del día 42. La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% es marginalmente mejor que la Levocabastina al 0.05% en el alivio del picor en la visita del día 42.**
- 2- Los resultados del análisis de los parámetros secundarios de eficacia muestran una clara superioridad de la Olopatadina al 0.1% sobre la Levocabastina al 0.05%. La impresión del investigador fue superior para la Olopatadina al 0.1% que para la Levocabastina al 0.05% en el tratamiento de los signos y síntomas aculares de la conjuntivitis alérgica estacional. La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% se mostró superior a la suspensión oftálmica de Levocabastina al 0.05% en el alivio del edema palpebral y la quemosis conjuntival.**
- 3- La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% es efectiva en el tratamiento de los signos y síntomas oculares y nasales de la conjuntivitis alérgica estacional, y produce una progresiva mejoría a lo largo de las seis semanas de duración del estudio.**
- 4- Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento no fueron serios en ningún caso, generalmente fueron leves o moderados, usualmente se resolvieron con o sin tratamiento específico, y generalmente no requirieron la interrupción de la participación en el estudio.**

- 5- No se encontraron diferencias estadísticas, o clínicamente relevantes, en la toma de agudeza visual al principio y final del estudio.**
- 6- Ningún paciente experimentó cambios en la exploración del fondo de ojo sin dilatación pupilar durante el estudio.**
- 7- No se evidenció una diferencia clínicamente relevante en los cambios de tensión ocular en las visitas de inclusión y salida del estudio entre los dos grupos de tratamiento.**
- 8- La solución oftálmica de Olopatadina al 0.1% es segura y bien tolerada en niños, adolescentes, adultos y pacientes ancianos con conjuntivitis alérgica estacional.**



## **7. BIBLIOGRAFÍA.**

- 1- Friedlander MH. Ocular Allergy. In Middleton et al. (Eds) Allergy: principles and practice, 3<sup>rd</sup> ed., pp. 1469-1780, Mosby, St. Louis, 1988.
- 2- Friedlander MH. Current concepts in ocular allergy. *Annals of Allergy* 1991;67:5-13.
- 3- Allansmith MR. *The eye and innulagy*, Mosby, St Louis, 1982.
- 4- Ciprandi G, Buscaglia S, Cerqueti PM, Canonica GW. Drug Treatment of Allergic Conjunctivitis- A Review af the Evidence. *Drugs* 1992;43:154-76.
- 5- Sharif NA, Xu SX, Miller ST, Gamache DA, Yanni JM. Characterizacion of the ocular antiallergic and antihistaminic effects of Olopatadine (AL-4943 A), a novel drug for treating ocular allergic disease. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:1252-61.
- 6- Yanni JM, Stephens DJ, Miller ST, Weimer LK, Graff G, Parnell Día, Lang LS, Spellman JM, Brady MT, Gamache DA. The in vitro and in vivo ocular pharmacology of Olopatadine(AL-4943 A), efective antiallergic/antihistaminic agent. *J Ocular Pharmacol Ther* 1996;12(4):389-400.
- 7- Clinical Investigator´s Brochure: Summary of all Preclinical and Clinical Safety end Infomation of Olopatadie (AL-4943 A). Date: February 1999.
- 8- Allansmith MR, Ross RN. Ocular Allergy. *Clin Allergy* 1998;18:1-13.
- 9- Calldwell D, Ross RN, Sarkos s. Allergic Conjunctivitis. *Clinical Sings in Ophthalmol* 1994;25:2-15.
- 10- Morris EC. Pharmacotherapy off allergic diseases. *Pri Care* 1987;14:605-20.

- 11- Evaluation of AL-4943 A Ophthalmic Solution by Provovative antigen challenge. [C-94-58] – Alcon Clinical Monitor Report, 1995 No.039:38610:0695.
- 12- Abelson MB, Spitalny L. Combined analysis of two studies using the conjunctival allergen challenge model tensión ocular evaluate Olopatadine hydrochloride, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity. Am Ophthalmol 1998;125:197-804.
- 13- Committe for proprietary medicinal products. European public assessment report (EPAR). Emadine. CPMP/2444/98, 27 January 1999.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal de lo Contencioso Administrativo, en las Audiencias de Sevilla, a las 10 de la mañana, de 1978, y con asistencia de los señores Vocales, D. [illegible] y D. [illegible], y del Secretario, D. [illegible], en el día de la fecha, se celebró una sesión pública, en la que el Sr. Abogado General de la Administración, Sr. [illegible], compareció y expuso lo siguiente:

D. DAVID CANONSA SAIZABE DNI 44027380  
titular de "EFUSION Y SEGURIDAD DE LA OPORTUNIDAD EN EL  
A LA LEVOCACION EN EL TRANSITO DE LA  
CONTRATOS ALGUNOS ESTADOS"  
acordó otorgarle la calificación de SUBSIDIARIO CON UNO  
POR UNIVERSIDAD.

Sevilla, 18 de FEBRERO

205

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Secretario,

Jos M. Mercedes