

11246

57



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
UNIDAD DE UROLOGIA

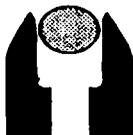


ESTUDIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS
COMPRIMIDOS DE 2MG, 3 MG Y 4 MG DE APOMORFINA
PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
UNIDAD DE UROLOGIA



TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD EN UROLOGIA
P R E S E N T A :
DR. RAMON SALGADO MEDINA



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

2000

MEXICO, D. F.,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGOSTO 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTUDIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA
DE LOS COMPRIMIDOS DE 2MG, 3 MG Y 4 MG
DE APOMORFINA PARA EL TRATAMIENTO
DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL**

AUTOR



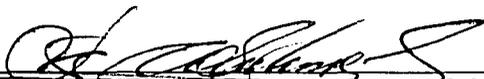
DR. RAMÓN SALGADO MEDINA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE UROLOGÍA
"AQUILINO VILLANUEVA"**

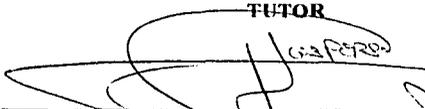
**ESTUDIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA
DE LOS COMPRIMIDOS DE 2MG, 3 MG Y 4 MG
DE APOMORFINA PARA EL TRATAMIENTO
DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. FRANCISCO A. GUTIERREZ GODINEZ
JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGÍA "AQUILINO VILLANUEVA"
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE UROLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

TUTOR



DR. JORGE JASPERSEN GASTELUM
MEDICO ADSCRITO A LA CLINICA DE LITIASIS
RESPONSABLE DE LA CLÍNICA DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL
SERVICIO DE UROLOGÍA "AQUILINO VILLANUEVA"
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS:

En especial al Dr. Jorge Jaspersen por brindarme su amistad, por su apoyo incondicional e interés en mi superación personal.

A los médicos adscritos al Servicio de Urología "Aquilino Villanueva", por sus enseñanzas.

A mi familia con cariño.

**TESIS CON
TALLA DE ORIGEN**

INDICE

GLOSARIO	3
1. Introducción	4
1.1 Antecedentes de Apomorfina	4
2. Estudios Clínicos en curso con Apomorfina	5
3. Seguridad de Apomorfina	8
4. Objetivos del estudio	9
5. Diseño y descripción del estudio	9
5.1 Selección de la población de estudio	11
5.1.1 Criterios de Inclusión	11
5.1.2 Criterios de Exclusión	12
5.1.3 Tratamiento anterior o concomitante	13
5.2 Variables de eficacia y seguridad	14
5.2.1 Parámetros de eficacia y seguridad a ser evaluados y esquema de evaluación	14
5.2.2 Variables de eficacia	16
5.2.2.1 Variable primaria	16
5.2.2.2 Variables secundarias	16
5.2.2.3 Variables de seguridad	16
5.3 Procedimiento del estudio	16
5.3.1 Historia clínica y social	16
5.3.2 Examen físico completo	17
5.3.3 Examen físico parcial	17
5.3.4 Signos vitales	17
5.3.5 Análisis rutinarios de laboratorio clínico	17
5.3.6 Hemoglobina glucosilada	18
5.3.7 Determinación de Testosterona	18
5.3.8 Diagnóstico de Disfunción eréctil	18
5.3.9 Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF) del sujeto	18
5.3.10 Cuestionario de satisfacción con el tratamiento	19
5.3.11 Diario del sujeto	19
5.3.12 Evento Adverso	19
5.3.13 Administración del fármaco de estudio	19
5.3.14 Cuestionario de eficacia global	19
5.4 Retiro de sujetos del tratamiento o de la evaluación	20
5.5 Tratamientos	20
5.5.1 Tratamiento administrado	20
5.5.2 Identificación del producto experimental	20
5.5.3 Método de asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento	22
5.5.4 Selección y horarios de administración de la dosis	22
5.5.5 Cegamiento del estudio	22
5.5.6 Observancia del tratamiento	23
5.5.7 Inventario del fármaco	23
5.6 Consideración y justificación del diseño de estudio	23

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.6.1	Selección del diseño y grupos de control	23
5.6.2	Conveniencia de evaluaciones	23
5.6.3	Conveniencia en la población de sujetos	24
5.6.4	Selección de la dosis de estudio	24
6.	Episodios adversos	24
6.1	Definiciones	25
6.1.1	Evento adverso	25
6.1.2	Evento adverso grave	25
6.2	Severidad del evento adverso	26
6.3	Relación con el fármaco de estudio	27
6.4	Período de monitoreo de eventos adversos	27
6.5	Informe de eventos adversos	28
7.	Métodos estadísticos	28
7.1	Plan analítico y estadístico	28
7.2	Determinación del tamaño de la muestra	29
8.	Etica	29
8.1	Comité de Etica (CE)	29
8.2	Etica en la realización del estudio	29
8.3	Información a proporcionar y consentimiento del sujeto	30
9.	Registros de los documentos del origen y CRF	30
9.1	Documento de origen	30
9.2	Formato de registro de casos (CRF)	30
10.	Resultados	31
11.	Conclusiones	40
12.	Bibliografía	41

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GLOSARIO

<u>Abreviatura</u>	<u>Definición</u>
ALT (TGP)	Alanina transaminasa
AST (TGO)	Aspartato transaminasa
BPC	Buenas Prácticas clínicas
CE	Comité de Ética
CHCM	Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media
CRF	Case Report Form (Formato de Registro de Caso)
ECG	Electrocardiograma
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.)
HCM	Hemoglobina Corpuscular Media
HCTZ	Hidroclorotiazida
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Virus de Inmunodeficiencia Humana)
ICH	Internacional Conference for Harmonization (conferencia Internacional sobre Armonización)
IIEF	Internacional Index of Erectile Function (Índice Internacional de Función Eréctil)
NDI	Nueva Droga de Investigación
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida
SL	Sublingual
VCM	Volumen Corpuscular Medio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.-Introducción.

1.1 Antecedentes de Apomorfina.

Desde 1869, la apomorfina ha sido ampliamente evaluada como agente farmacológico. La apomorfina es sintetizada a través de la reestructuración catalizada por ácidos de la morfina con el producto levorrotante, (-) apomorfina, reteniendo escasa semejanza estructural con la morfina. En el siglo XIX, la apomorfina se empleó por sus propiedades eméticas. Los estudios clínicos concomitantes y en animales extendieron su empleo como agente antimaniaco, antiespasmódico y para el tratamiento de trastornos específicos del movimiento y la epilepsia.

Hasta mediados del siglo XX, la apomorfina se empleó como sedante para trastornos psiquiátricos y como agente modificador de la conducta en alcohólicos y adictos. En 1967, se identificaron los efectos dopaminérgicos de la apomorfina y el compuesto fue objeto de una profunda evaluación como agente antiparkinsoniano.

La apomorfina está clasificada como un agonista dopaminérgico y ha demostrado estimular el sistema nervioso central produciendo una respuesta de excitación manifestada por turgencia y erección peneana en animales y en el hombre.

El predominio de evidencias de la respuesta eréctil propicia un mecanismo autorreceptor dopaminérgico. Es evidente que la apomorfina estimula la erección a través de mecanismos originados en el cerebro y se ha establecido que las vías nerviosas hipotalámicas y límbicas desempeñan una función importante. La capacidad de la apomorfina para inducir la erección peneana se ve mediada por la activación de receptores dopaminérgicos y se cree que el sitio de acción sería responsable de mediar algunos de los componentes críticos genitales y no genitales de la excitación sexual.

Otros estudios en animales y seres humanos han demostrado que la administración parenteral de apomorfina estimula la erección. Los estudios con apomorfina administrada por vía subcutánea, oral o

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

intranasal demostraron escasos efectos sobre la libido, aunque se reportaron efectos colaterales significativos.

La apomorfina ha sido ahora especialmente formulada en una tableta para administración sublingual (SL) Apomorfina (tabletas de clorhidrato de apomorfina) sublingual que no sólo ha demostrado mantener sus efectos erectogénicos sino también minimizar los efectos colaterales asociados con otras vías de administración. La nueva formulación sublingual, Apomorfina, ha sido estudiada en miles de hombres y demuestra ser una alternativa prometedora para muchos pacientes con disfunción eréctil.

2. Estudios Clínicos en curso de Apomorfina

Se ha completado un estudio multicéntrico, cruzado doble ciego, controlado con placebo de fase I (M98-930). El estudio se llevó a cabo en 162 sujetos para evaluar la seguridad y los efectos farmacodinámicos de los comprimidos de 5 mg de Apomorfina SL administrados a sujetos masculinos que recibían dosis estables (mínimo 4 semanas) de antihipertensivos específicos (inhibidores de la ECA, betabloqueadores, diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores alfa 1) o nitratos (de acción corta y prolongada).

Se realizó un estudio abierto unicéntrico de Fase I (M98-960) para comparar el perfil farmacocinético de una dosis única de Apomorfina SL 5 mg con una dosis única de Apomorfina SL 5 mg después de un régimen de 10 días con 20 mg de Paxil. Se incorporó un total de 72 sujetos. El reclutamiento ya ha terminado. El análisis de los datos se encuentra en proceso.

Se ha terminado un estudio abierto multicéntrico de Fase I, que empleó dosis únicas de 2 mgs y 4 mgs de Apomorfina SL (M98-840). El estudio se realizó para evaluar la seguridad y el perfil farmacocinético de un comprimido único de 2 mg y 4 mg de Apomorfina SL en hombres sanos y en pacientes con distinto grado de compromiso hepático. Se incorporó a un total de 25 sujetos; el estudio ya se ha terminado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se ha realizado un estudio abierto multicéntrico de Fase I, con dosis únicas de 5 mgs de Apomorfina SL (M98-841). El estudio se realizó en 37 sujetos para evaluar la seguridad y el perfil farmacocinético de Apomorfina SL en hombres sanos y en sujetos con distinto grado de compromiso renal.

Se ha realizado un estudio unicéntrico, doblemente a ciegas, Fase I de tres brazos de tratamiento con dosis únicas ascendentes de 25, 50 y 100 mg de sildenafil en combinación con dosis ascendentes de 2,3,4, 5 mg de Apomorfina SL y Apomorfina SL placebo (m98-982). El estudio se llevó a cabo para evaluar el perfil de seguridad de dosis únicas ascendentes de 2,3,4,5 mg de Apomorfina SL y Apomorfina SL placebo en hombres sanos. Se incorporó un total de 45 sujetos; el análisis de los resultados se encuentra en proceso.

Se ha terminado un estudio unicéntrico, simple a ciegas de Fase II, de escalación de dosis en pacientes con disfunción eréctil posterior a lesión de médula ósea (M97-812). El estudio se realizó en 10 sujetos para evaluar la seguridad de la escalación de dosis (placebo, 2,4 y 5 mg de Apomorfina SL) en 10 hombres con lesión de médula ósea y disfunción eréctil.

Se ha terminado un estudio multicéntrico, doblemente a ciegas, aleatorizado, controlado con placebo de Fase II, de dos grupos paralelos (M97-788). El estudio se realizó en 44 sujetos para determinar la seguridad de Apomorfina SL 5 mg versus placebo en el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes con prostatectomía retropúbica radical previa, sin afectación nerviosa bilateral.

Se encuentra en curso un estudio multicéntrico abierto de Fase III, que se lleva a cabo para evaluar la seguridad de dosis flexibles de 2,4,5 y 6 mg (M97-682). Participan pacientes que completaron un estudio previo de Fase II o Fase III con Apomorfina SL, quienes serán seguidos durante 3 años. La incorporación ha concluido; fueron incorporados 491 pacientes.

Ha finalizado un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de Fase III, de tres grupos terapéuticos (M98-841). Se realizó en 495 pacientes para determinar la eficacia y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

seguridad de dosis de 2, 4 y 5 mgs de Apomorfina SL versus placebo en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Se encuentra en curso también un estudio de seguridad multicéntrico abierto de Fase III con dosis flexibles de 2,3,5 y 6 mgs (M97-793) en dos grupos de poblaciones especiales, pacientes diabéticos y pacientes sometidos a prostatectomía radical. Participan pacientes que hayan completado el estudio M97-788 (Estudio en Prostatectomía Radical) o M97-804 (Estudio en diabéticos), quienes serán seguidos durante 3 años. La incorporación ha finalizado; se incorporaron 136 pacientes y el estudio sigue en curso.

Ha finalizado un estudio de seguridad multicéntrico abierto de Fase III con dosis flexibles de 2,4,5 y 6 mg (M98-936). Participan pacientes que hayan completado el estudio M98-876 (Estudio de Dosificación Domiciliaria) o M98-941 (cuarto estudio piloto), quienes serán seguidos durante 2 años. Fueron incorporados 373 pacientes.

Se encuentra en curso un estudio (M99-031) de Fase III multicéntrico abierto de optimización de dosis domiciliaria (2,3, y 4mg). El estudio se lleva a cabo para evaluar la seguridad y eficacia de un régimen de escalación domiciliaria de Apomorfina SL 2,3 y 4 mg para el tratamiento de la disfunción eréctil. La incorporación ha concluido; se incorporaron 864 pacientes y el estudio sigue en curso.

Un estudio multicéntrico cruzado (3 y 4 mg), doble ciego, aleatorizado, de Fase III (M99-039) se encuentra actualmente en curso. El estudio se realiza para evaluar la seguridad y eficacia de Apomorfina SL 3 mg versus placebo y Apomorfina SL 3 mg versus 4 mg en el tratamiento de la disfunción eréctil. La incorporación se encuentra en curso.

Un estudio de seguridad (M99-038) multicéntrico abierto de Fase III, con dosis flexibles (2,3 y 4 mg) se encuentra actualmente en curso. Participan pacientes que hayan completado el estudio M99-031 (estudio de segunda dosis domiciliaria) o el estudio M99-039, quienes serán seguidos durante 6 meses. Se está llevando a cabo la incorporación.

Se encuentra actualmente en curso un estudio cruzado de 3 períodos, unicéntrico, doblemente a ciegas, controlado con placebo de Fase I

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

(M99-103). Este estudio se realiza para evaluar el efecto del alcohol sobre la farmacocinética y farmacodinamia cardiovascular con 4 mg de Apomorfina SL. Se ha completado la incorporación; se incorporaron 48 sujetos. El análisis de los resultados se encuentra en proceso.

Un estudio multicéntrico de optimización de dosis, doblemente a ciegas, aleatorizado, de Fase III, de 4 grupos paralelos estará próximamente en curso para evaluar la seguridad y eficacia de Apomorfina SL (2,3 ó 4 mg) en combinación con citrato de sildenafil (25,50 ó 100 mg). Este estudio se realizará para determinar la seguridad y eficacia de un régimen voluntario de optimización de Apomorfina SL (2,3 ó 4 mg) en combinación con citrato de sildenafil (25, 50 ó 100 mg) para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de disfunción eréctil.

3. Seguridad de Apomorfina

En base a los datos globales combinados, a las dosis de 2 y 4 mg, el episodio adverso más frecuente asociado con Apomorfina fue náuseas (15.5%) seguido de mareos (9.4%), somnolencia (8.1%), bostezos (6.1%) y sudoración (5.8%). La mayoría de estos episodios fueron de severidad leve a moderada.

El episodio adverso más significativo observado en los estudios de Apomorfina fue síncope. La incidencia global de síncope con las dosis de 2 mg y 4 mg es de 0,9%. En los estudios de optimización de la dosis, la incidencia de síncope con la dosis de 2 mg y 4 mg fue de 0.6%; esto incluye el estudio completado de empleo en el hogar, en el cual no se registraron episodios de síncope con las dosis de 2 mg y 4 mg.

Se ha observado un pródromo de síntomas en más de 90% de los pacientes que manifestaron síncope durante los estudios anteriores con Apomorfina. Esto incluye náuseas moderadas a severas y todos o alguno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, mareos, sudoración/oleadas de calor, vahidos y palidez. El mecanismo de acción de estos episodios sincopales es más neurogénico (vasovagal) que cardiogénico. Este efecto puede deberse a un descenso de la presión arterial del paciente quien podría sufrir un desmayo. Para que el paciente no se lastime, se le recomendará que no intente ponerse

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de pie o sentarse; deberá permanecer acostado y levantar las piernas hasta que se le pasen los síntomas. Dichos síntomas deberán ser informados al investigador para efectuar ajustes en las dosis.

4. Objetivos del Estudio

El objetivo principal de este estudio es evaluar la seguridad de Apomorfina (apomorfina SL) en comprimidos de 2 mg, 3 mg y 4 mg para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. El objetivo secundario es evaluar la eficacia.

5. Diseño y descripción del estudio

Este es un estudio de 18 semanas de duración. Se seleccionará a sujetos con diagnóstico de disfunción eréctil con el objetivo de que 50 sujetos evaluables completen el estudio.

El estudio se compone de un período de selección de 2 semanas y un período de optimización de dosis de 4 semanas seguido de un período de tratamiento de 12 semanas (con la dosis optimizada). Antes de realizar algún procedimiento del estudio, los sujetos deberán firmar un formulario de consentimiento informado luego de haberseles explicado integralmente el contenido del mismo. Durante el período de selección de 2 semanas, los sujetos deberán cumplir con los procedimientos de evaluación de los criterios de selección. También se les dará las debidas instrucciones para completar el diario domiciliario. Deberán intentar mantener relaciones sexuales un mínimo de 3 veces durante las 2 semanas del período de selección y con cada intento, completar el diario. Aquellos sujetos que ingresen a este estudio directamente después de haber terminado otro estudio con apomorfina, no necesitarán cumplir con los 3 intentos de relaciones sexuales durante el período de selección. Los diarios se devolverán al centro al finalizar el período de selección. Los sujetos que satisfagan los criterios de selección serán incorporados al estudio.

El día 1, antes de recibir el medicamento de estudio, el sujeto completará el cuestionario del IIDE, se someterá a los procedimientos establecidos en la Tabla 5.3.1 a y se le enseñará a autoadministrarse

correctamente el medicamento estudiado. Luego de impartir las instrucciones para completar el diario, el sujeto será enviado a su casa con suficiente droga en estudio para administrarse en el período de optimización de dosis, que tendrá lugar en las siguientes 4 semanas. El sujeto completará el diario domiciliario evaluando la erección y la satisfacción sexual asociada con cada administración del fármaco de estudio. Los sujetos registrarán la fecha y hora de cada dosis administrada. Además, con cada administración, deberán también registrar en el diario el período de latencia. La latencia es el tiempo que transcurre entre la administración del fármaco de estudio y el comienzo de la erección. También registrarán todo otro medicamento concomitante empleado y los episodios adversos que pudieran presentarse.

Se permitirá a los sujetos optimizar la dosis sólo en el período de optimización de 4 semanas. Los sujetos comenzarán con la dosis de 2 mg y , si fuera necesario, podrán aumentarla a 3 o 4 mg después de por lo menos dos intentos de relaciones sexuales sin evidencia de eficacia o disminuirla a un nivel inferior después de por lo menos 1 intento de relaciones sexuales debido a intolerancia. La decisión de cambiar la dosis siempre deberá tomarse previa consulta con el investigador, requiriendo una visita en consultorio. Los sujetos luego continuarán con el período de tratamiento, empleando la dosis optimizada durante 12 semanas.

Se solicitará a los sujetos concurrir a una visita intermedia para verificar el cumplimiento, la seguridad y la eficacia del tratamiento al finalizar el período de optimización de dosis. En esta oportunidad, se les entregará más medicamento.

Los sujetos deberán intentar mantener relaciones sexuales por lo menos 8 veces durante todo el período de tratamiento de 12 semanas.

Se solicitará a los sujetos acudir a una segunda visita intermedia para verificar el cumplimiento, la seguridad y la eficacia después de 4 semanas de tratamiento con la dosis optimizada. En esta oportunidad, se les entregará más medicamento, según sea necesario.

Al finalizar el período de tratamiento, los sujetos deberán acudir a la visita final de evaluación para llevar a cabo los procedimientos

establecidos en la tabla. En esta oportunidad, los sujetos devolverán todo el medicamento sobrante, el diario y los cuestionarios.

5.1 Selección de la población del estudio

Los sujetos serán hombres que satisfagan todos los criterios de inclusión establecidos en el punto 5.1.1 y ninguno de los criterios de exclusión establecidos en el punto 5.1.2 de este protocolo.

5.1.1. Criterios de inclusión

El sujeto será elegido para participar en el estudio si satisface los siguientes criterios:

*Hombre mayor de 20 años.

*Con un estado general de buena salud, según los resultados de la historia clínica y examen físico completo.

*Si ha mantenido una relación sexual estable durante por lo menos 3 meses.

*Si está de acuerdo en intentar las relaciones sexuales por lo menos tres (3) veces durante el período de selección, dos (2) veces por nivel posológico antes de subir un nivel y una (1) vez por nivel posológico antes de bajar un nivel durante el período de optimización y ocho (8) veces durante el período de tratamiento de 12 semanas.

*Tener un diagnóstico clínico de disfunción eréctil confirmado por la documentación de menos de 50% de intentos exitosos para lograr y/o mantener una erección lo suficientemente firme para llevar a cabo el acto sexual con la pareja durante un mínimo de noventa (90) días antes del período de selección o, en caso de no haber efectuado intentos en esos 90 días, presenta otros antecedentes indicadores de un diagnóstico de disfunción eréctil. El sujeto debe presentar aun función intrínseca penénea con documentación de antecedentes de la capacidad para conseguir una erección en algún punto de tiempo desde la aparición de la disfunción eréctil demostrado por erecciones nocturnas/matinales, erecciones masturbadoras y/u otra actividad sexual.

*Si ha fechado y firmado voluntariamente el consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética (CE), después de haberse explicado la naturaleza del estudio y haber aclarado todas las dudas al respecto. El consentimiento informado debe estar firmado antes de realizar alguno de los procedimientos específicos del estudio.

*Los resultados pre-estudio de laboratorio del sujeto (excepto las pruebas de la función hepática que figuran en el punto 5.2.2 Exclusión) deben encontrarse dentro de 15% sobre o debajo del rango normal, salvo que sean interpretados por el investigador como clínicamente no significativos y que el monitor del laboratorio patrocinador haya dado su aprobación. Un resultado de glucosa en ayunas superior a 250 mg/dl debe ser aprobado por el patrocinador. La aprobación final de cada sujeto se hará por mutuo acuerdo entre el investigador y el patrocinador.

*Es capaz de leer y comprender cómo completar el diario y los cuestionarios.

5.1.2 Criterios de exclusión.

El sujeto será excluido del estudio si reúne alguno de los siguientes criterios.

*Presencia de alguno de los siguientes cuadros:

*Evidencia de trastornos neurológicos: enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, síncope, convulsiones o lesión de médula ósea.

*Antecedentes de prostatectomía radical o cirugía pélvica significativa, prótesis peneana pasada o presente o gran deformidad peneana.

*A juicio del investigador el sujeto presenta hipogonadismo no tratado (testosterona sérica inferior a 200 ng/dl), hiperprolactinemia (prolactina sérica superior a 20ng/ml) o diabetes no controlada, episodios de cetoacidosis en los últimos tres (3) meses, o diabéticos con hemoglobina glucosilada basal mayor o igual a 10 mmol/l.

*Evidencia de trastornos psiquiátricos : esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, bipolar u otro trastorno depresivo mayor. Durante el estudio no se permitirán nuevos ansiolíticos o ajustes en su posología sin previo consentimiento del investigador.

*Enfermedad hepática conocida clínicamente significativa o elevación de TGO y/o TGP: AST (TGO) mayor de 2.5 veces el límite superior normal, ALT (TGP) mayor de 2.5 veces el límite superior normal, fosfatasa alcalina mayor de 1.25 veces el límite superior normal).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*Evidencia de enfermedad cardiovascular: hipertensión no controlada (presión sistólica mayor 180 y/o diastólica mayor de 100 mm Hg en posición sentado en reposo), hipotensión sintomática (presión sistólica en posición de pie menor de 90 mmHg), antecedentes de síncope o ECG anormal clínicamente significativo. En sujetos hipertensos, no se permitirán nuevos o aumento de dosis de los siguientes compuestos/clases de compuestos sin el previo consentimiento del investigador: betabloqueadores, diuréticos tiazídicos, alfametildopa, clonidina, reserpina y guanetidina.

*Si recibe tratamiento continuo con metoclopramida y/o cisaprida.

*Cáncer: todos los tipos de cáncer, salvo carcinoma de piel de células basales y el de células escamosas, que no hayan presentado remisión en los 5 años anteriores a la primera dosis del fármaco de estudio.

*Antecedentes de reacción alérgica o hipersensibilidad significativa al fármaco de estudio o a alguno de sus componentes.

*Recibe o es probable que reciba tratamiento con alguno de los medicamentos no permitidos.

*Antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol durante los últimos 2 años.

*Si es VIH-positivo o tiene SIDA.

*En opinión del Investigador, el sujeto padece de una afección clínica que no debería permitir el acto sexual.

*Sujetos que no respondieron a un tratamiento anterior para la disfunción eréctil (inyección de tratamiento local o sildenafil).

*Si se encuentra actualmente participando en otro estudio experimental o ha recibido un fármaco experimental, a excepción de apomorfina, dentro del mes anterior al Día 1.

*La Pareja del sujeto está embarazada o planea quedar embarazada o está en período de lactancia.

5.1.3 Tratamiento anterior y concomitante

Todo medicamento (incluso de venta libre tales como las aspirina, antiácidos, vitaminas, suplementos minerales y preparados a base de hierbas) administrado desde las 2 semanas previas al período de selección, durante el período de optimización de dosis y durante el

periodo de tratamiento deberá ser registrada en el correspondiente CRF junto con las fechas de administración, posología y la razón de su empleo.

Toda vacuna administrada al sujeto deberá registrarse como medicamento concomitante.

Se instruirá a los sujetos que continúen tomando durante el estudio las dosis indicadas de los medicamentos no excluidos. Aquellos sujetos que varíen las dosis o el régimen podrán ser retirados o excluidos.

Además, todo sujeto que requiera medicamento adicional después de ingresar al estudio, deberá informar al médico del estudio el tipo de fármaco, dosis, régimen e indicación de su empleo.

Durante el periodo de tratamiento del estudio, podrá administrarse proclorperacina a criterio del investigador para la prevención o tratamiento de náuseas y vómitos.

Proclorperacina en tabletas orales de 5 mg se pueden tomar de tres a cuatro veces al día si es necesario. El empleo de proclorperacina deberá registrarse en el diario del sujeto. Si la Proclorperacina no está disponible, se puede utilizar otro antiemético si se aprueba por el Monitor Médico del laboratorio patrocinador.

Los investigadores determinarán si el sujeto puede continuar participando en el estudio en base a los criterios especificados en los puntos 5.2.1 y 5.2.2; sin embargo, se tratará en lo posible de no modificar las medicamentos concomitantes después del ingreso al estudio (incluso agregar o suspender medicamentos, a excepción de los antieméticos aprobados).

5.2 Variables de eficacia y seguridad

5.2.1 Parámetros de eficacia y seguridad a ser evaluados y esquema de evaluación

Los procedimientos del estudio se realizarán según el esquema de evaluación presentado en la Tabla 5.2.1a.

ESQUEMA DE EVALUACION

	Período de Selección	Período de Optimización de dosis	Período de tratamiento		
			Visita 3 (1ª. Visita intermedia) Día 29	Visita 4 (2ª. Visita intermedia) Día 57	Visita 5 (Visita final o de terminación prematura) Día 29
Observaciones y evaluaciones	Días -14 a -1	Visita 2 Día 1			
Consentimiento informado	X				
Historia clínica/social/sicosexual	X				
Examen físico	Completo	Parcial	Parcial	Parcial	Completo
Signos vitales	X	X	X	X	X
Medicamento anterior/concomitante	X	X	X	X	X
Análisis de laboratorio clínico	X				X
Determinación de Testosterona	X				
Hemoglobina glucosilada (sólo para diabéticos)	X				
Evaluación de criterios de selección de sujetos	X				
Entrega del diario del sujeto	X	X	X	X	
Colectar el Diario de uso en Casa (antes de completar cualquier cuestionario)		X	X	X	X
Administración de la droga en estudio		X	X	X	
IIEF	X			X	X
Cuestionario de eficacia global					X
Cuestionario de satisfacción con el tratamiento				X	X
Episodios adversos/Evaluación		X	X	X	X

A= Visitas con margen 3 días
 B= En caso de abandono, esta visita deberá realizarse lo antes posible después de la suspensión de la droga en estudio
 C= Incluye medición de altura y examen rectal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.2.2 Variables de eficacia

5.2.2.1 Variable Primaria

El punto final de eficacia en este estudio es el índice de función eréctil obtenido del IIEF.

5.2.2.2 Variables Secundarias

Las variables secundarias en este estudio incluyen los índices restantes obtenidos del IIEF, índices obtenidos del cuestionario de satisfacción con el tratamiento, cuestionario de eficacia global, el porcentaje de intentos con el que se obtuvo una erección lo suficientemente firme para llevar a cabo el acto sexual y el porcentaje de intentos exitosos.

5.2.2.3 Variables de seguridad

La seguridad se evaluará con los datos globales de los signos vitales, pruebas rutinarias de laboratorio e incidencia de episodios adversos

5.3 Procedimientos del estudio.

La tabla 5.3.1 a presenta el esquema de estudio. Antes de suspender o modificar algún medicamento preexistente o realizar algún procedimiento del estudio, el consentimiento informado deberá ser examinado y firmado por el sujeto o su representante legal.

Cuando las circunstancias lo permitan, cada sujeto será evaluado por el investigador durante todo el estudio. La siguiente lista de definiciones se refiere a los procedimientos que deberán llevarse a cabo durante el estudio en las visitas indicadas en la Tabla 5.3.1. a

5.3.1 Historia clínica y social

Una historia clínica y social completa incluirá examen de los sistemas orgánicos principales, registro de los medicamentos tomados durante las dos semanas anteriores al Día 1, antecedentes de tabaquismo y consumo de alcohol.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.3.2 Examen físico completo

Un examen físico completo incluirá examen de los sistemas principales y peso corporal. La medición de la altura y el examen rectal se realizarán sólo en el momento de la selección.

5.3.3 Examen físico parcial

Se realizará un examen cardíaco y auscultación pulmonar y se tomará el peso corporal. Se le preguntará al sujeto si ha observado algún cambio o ha tenido algún síntoma desde el último examen. En caso afirmativo, el examen incluirá una evaluación del sistema afectado.

5.3.4 Signos vitales

Los signos vitales incluirán medición: del pulso (durante 30 segundos) después de 3 minutos en posición sentado y de la presión sistólica y diastólica después de 3 minutos en posición sentado.

5.3.5 Análisis rutinarios de laboratorio clínico.

Los análisis hematológicos incluirán: recuento leucocitario con fórmula diferencial, recuento y morfología de eritrocitos, hemoglobina, hematócrito, VCM, HCM, CHCM y recuento plaquetario.

Las determinaciones químicas incluirán proteínas totales, albúmina, bilirrubina total, AST (TGO), ALT (TGP) fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina.

Se empleará un laboratorio clínico certificado o habilitado para realizar y proporcionar los resultados de todos los análisis, salvo el de concentración de fármaco. Por cada resultado anormal, el investigador evaluará si es o no es clínicamente significativo y su etiología si es clínicamente significativo empleando una de las siguientes categorías:

- * Fármaco de estudio
- * Medicamento concomitante (especificar el medicamento)
- * Enfermedad concomitante (especificar la enfermedad)
- * Error de laboratorio o muestra
- * Desconocida
- * Muestra sin ayuno (química solamente)
- *Otras

En caso de resultados anormales, si el investigador lo considera necesario, se repetirá el análisis para confirmar la validez del mismo. Todo resultado de laboratorio significativamente anormal deberá ser seguido hasta su normalización, estabilización o se compruebe que es debido a un proceso terapéutico.

Todo resultado de laboratorio anormal clínicamente significativo que sea considerado un episodio adverso deberá también registrarse en el CRF de episodios adversos.

5.3.6 Hemoglobina glucosilada

Se obtendrá una muestra de sangre para la determinación de la hemoglobina glucosilada en todos los sujetos con antecedentes de diabetes.

5.3.7 Determinación de Testosterona

Se obtendrá una muestra de sangre para la determinación de testosterona total en suero en todos los sujetos y sólo en el periodo de selección.

5.3.8 Diagnóstico de disfunción eréctil

El diagnóstico de disfunción eréctil será confirmado y registrado por el investigador. Dicho diagnóstico se establecerá mediante evaluaciones estándar de la disfunción eréctil en el periodo de selección.

5.3.9 Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF) del sujeto

Cada sujeto completará el cuestionario de IIEF de 15 preguntas.

5.3.10 Cuestionario de satisfacción con el tratamiento

Cada sujeto completará el cuestionario de satisfacción con el tratamiento de 7 preguntas.

5.3.11 Diario del sujeto

Cada sujeto completará el diario domiciliario, que incluye preguntas respecto del tratamiento, actividad sexual, efectos colaterales, consumo de comida y alcohol y empleo de otros medicamentos. El sujeto no debe referir al diario cuando llene cualquier cuestionario.

5.3.12 Eventos adversos

En cada visita, el investigador analizará el diario con el sujeto para determinar si se manifestaron eventos adversos desde la última visita. El investigador resumirá la información relacionada con los episodios adversos en los registros del sujeto y en el CRF de episodios adversos en base a la información obtenida del diario del sujeto y de esa consulta.

5.3.13 Administración del fármaco de estudio.

Los sujetos deberán beber $\frac{1}{2}$ - 1 vaso de agua justo antes de la administración del producto de estudio para una mejor disolución del comprimido. El sujeto deberá colocar un solo comprimido bajo la lengua y dejarlo disolver. El sujeto procederá con el acto sexual cuando se sienta dispuesto. Deberá transcurrir un intervalo de por lo menos 8 horas antes de la siguiente toma.

5.3.14 Cuestionario de Eficacia global

Cada sujeto completará el cuestionario de eficacia global.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.4 Retiro de sujetos del tratamiento o de la evaluación

La participación de un sujeto en este estudio puede terminar en cualquier momento por decisión del sujeto o del investigador. Si durante el estudio algún sujeto abandonase el tratamiento, deberán llevarse a cabo los procedimientos descritos para la fase final dentro de las 72 horas de la última dosis administrada y preferentemente antes de comenzar otro tratamiento para la disfunción eréctil. Sin embargo, estos procedimientos no deben interferir con la aplicación de nuevos tratamientos o modalidades terapéuticas que el investigador considere necesarios para tratar al sujeto. Luego de suspender la administración del fármaco de estudio, el sujeto será tratado conforme a lo que el investigador considere clínicamente conveniente. Si el sujeto es retirado debido a un evento adverso, deberá ser seguido por el investigador hasta alcanzar resolución clínicamente satisfactoria. Aquellos sujetos retirados prematuramente del estudio no serán reemplazados. Se completarán TODOS los CRF pertinentes y se registrará la fecha y motivo del retiro prematuro en el correspondiente CRF.

5.5 Tratamientos

5.5.1 Tratamiento administrado

Cada comprimido de Apomorfina contiene 2, 3, ó 4 mg de hemihidrato de apomorfina, ácido ascórbico, ácido cítrico anhidro, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, edetato disódico, dióxido de silicio, colorante rojo Sicopharm, saborizantes de menta/naranja y acesulfurne K como endulzante.

5.5.2 Identificación del producto experimental.

La siguiente tabla representa la información del fármaco específicamente en estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 5.5.2 a Datos identificatorios del producto experimental

FARMACO DE ESTUDIO	FORMULACIÓN	ELABORADOR
Apomorfina	2mg, comprimidos sublinguales 3 mg, comprimidos sublinguales 4mg, comprimidos sublinguales	Abbott Laboratories

Los comprimidos sublinguales de Apomorfina tendrán la siguiente forma: pentágono – 2 mg, triángulo – 3 mg y redondas – 4 mg.

Los comprimidos de Apomorfina se suministrarán en blisters de 5 comprimidos.

Cada blister llevará una etiqueta preimpresa por computadora con un solo recuadro, que contendrá la siguiente información:

Datos del patrocinador

Número del protocolo

Leyenda de precaución: "sólo para uso de estudios clínicos.

Mantener fuera del alcance de los niños".

Nombre del producto, número de lote y número de Orden de nuevo producto de Investigación (NPRO)

Cantidad de comprimidos

Concentración

Nombre del Investigador

Condiciones de almacenamiento

Fecha de vencimiento del producto

Posología

Espacios en blanco para escribir el número e iniciales del sujeto y fecha de entrega del medicamento

La etiqueta no debe despegarse del Blister.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.5.3 Método de asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento.

Este es un estudio abierto. Todos los sujetos recibirán Apomorfina 2 mgs. Los ajustes posológicos se realizarán conforme al punto 5.6.4

5.5.4 Selección y horarios de administración de la dosis.

Se instruirá a los sujetos tomar el medicamento de estudio antes de la actividad sexual con la restricción de un intervalo mínimo de 8 horas antes de cada toma.

En sujetos que manifiesten náuseas y/o vómitos, el investigador recomendará al sujeto no tomar el medicamento en estudio inmediatamente después de una comida principal o con el estómago completamente vacío. Se advertirá al sujeto esperar por lo menos 1 hora después de una comida principal o , en caso de que no haya comido durante varias horas, comer algunas galletitas o pan $\frac{1}{2}$ a 1 hora antes de tomar el medicamento.

El sujeto podrá ajustar la posología durante el periodo de 4 semanas de optimización

De acuerdo con los siguientes criterios:

Aumento de la dosis a la siguiente concentración debido a falta de eficacia después de un mínimo de dos intentos con el nivel de dosis anterior.

Disminución de la dosis a la siguiente concentración debido a efectos indeseables después de un mínimo de 1 intento con el nivel posológico anterior.

5.5.5 Cegamiento del estudio.

Este es un estudio abierto, por lo tanto, todas las personas que intervengan en el mismo incluyendo el investigador, coordinador del estudio y sujeto, conocerán el tratamiento administrado a cada sujeto durante todo el estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.5.6 Observancia del tratamiento

A los efectos de comprobar la observancia al tratamiento, se instruirá a los sujetos devolver el blister con los comprimidos (completo, parcialmente utilizado o vacío) al coordinador del estudio en cada visita, quién verificará el contenido de la tira. Los blisters devueltos quedarán en poder del coordinador. Se registrará en el CRF la fecha exacta de inicio y cese de la administración y la cantidad de comprimidos tomados o devueltos. Si la cantidad de comprimidos ingeridos y la cantidad devuelta no coinciden con la cantidad de comprimidos entregados, se proporcionará una explicación en el CRF. El monitor del estudio realizará un conteo general verificando las cifras de contabilidad del fármaco de estudio.

5.5.7 Inventario del fármaco

El investigador verificará que los suministros del producto experimental sean recibidos intactos y en las cantidades correctas; para ello, conformará la Factura de Suministros Clínicos (CSI) o documento similar con la firma y fecha.

5.6 Consideración y justificación del diseño de estudio

5.6.1 Selección del diseño y grupos de control

Este es un estudio abierto y, como tal, no tiene grupo de control. Se eligió un diseño abierto para obtener una mejor información de eficacia en la exposición global de sujetos a Apomorfina y así obtener mayor información de seguridad.

5.6.2 Conveniencia de evaluaciones

Todas las evaluaciones de eficacia en este estudio son estándar y validadas, habiendo sido empleadas anteriormente. Todos los procedimientos clínicos y de laboratorio en este estudio son estándar y generalmente aceptados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.6.3 Conveniencia en la población de sujetos.

Gran cantidad de pacientes padecen de disfunción eréctil. La etiología es a menudo multifactorial. Los pacientes con fracaso a tratamiento anteriores, especialmente aquéllos con trastornos neurológicos y cirugía pelviana mayor, no podrán ingresar al estudio debido a que estos pacientes probablemente no respondan a ningún tratamiento. Asimismo, los pacientes cuya disfunción eréctil pueda deberse a un trastorno endocrino concomitante serán excluidos, debido a que dicho trastorno debe ser previamente tratado.

5.6.4 Selección de la dosis de estudio

Los estudios anteriores sobre el perfil de efectos colaterales de las dosis de 5mg, y 6 mg de Apomorfina indicaron que la dosis adecuada se encuentra dentro del rango de 2 a 4 mg. Por lo tanto, en este estudio se empleará 2,3 y 4 mg.

6. Episodios adversos

Durante el curso del estudio, el investigador realizará controles de rutina en cada sujeto para detectar evidencia clínica y de laboratorio de episodios adversos. El investigador evaluará toda alteración en el estado del sujeto o presencia de episodios adversos después de la administración del fármaco o comprimido de estudio en base a la respuesta obtenida al preguntarle como se siente. Los sujetos con episodios adversos clínicamente significativos deberán ser controlados hasta que su estado se normalice o estabilice.

El investigador evaluará y detallará todo evento adverso manifestado en el formato de eventos adversos del CRF con la fecha y hora de aparición. Descripción, severidad, intermitencia, duración y desenlace, relación causal con el fármaco de estudio, otra etiología en caso de eventos no considerados "probablemente" asociados al fármaco de estudio y medidas tomadas. Para que los eventos adversos sean considerados intermitentes o continuos, deberán ser de similar naturaleza y severidad. Todos los eventos adversos, ya sea detectados en respuesta a una pregunta, observados por el personal del centro o informados por el sujeto, se registrarán en el expediente clínico del sujeto y el el CRF correspondiente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.1 Definiciones

6.1.1 Evento adverso

Evento adverso: Toda manifestación clínica indeseable observada en un participante de una investigación clínica tratado con un producto farmacéutico, que no necesariamente tiene relación causal con el tratamiento. Un sujeto puede manifestar un evento adverso durante el estudio con un producto experimental del laboratorio patrocinador (o medicamento control) o dentro de las 5 vidas medias ó 30 días (el de mayor duración) de la suspensión del producto sospechoso. Los eventos adversos informados al laboratorio patrocinador después de este período deberán ser también considerados como eventos adversos emergentes del tratamiento.

También se encuentran incluidos los eventos adversos manifestados durante el período pretratamiento (antes de la administración del producto de investigación) o periodos libre de fármaco. Un evento adverso puede ser un signo, síntoma o alguna anomalía en los hallazgos de laboratorio o resultados de una prueba.

6.1.2 Eventos Adversos Graves

Eventos adversos graves: Todo evento adverso cuyo desenlace es:

- a. Muerte.
Incluye muerte fetal debido a aborto espontáneo o terapéutico
- b. Situación que pone en peligro la vida.
El sujeto estuvo ante riesgo mortal en el momento del evento. No se refiere al riesgo hipotético de muerte si el evento adverso fuera más severo o si progresara.
- c. Hospitalización (admisión o prolongación de la internación).
- d. Discapacidad/Incapacidad persistente o significativa.
Todo evento adverso asociado con la interrupción sustancial de la capacidad para realizar actividades habituales. Esto incluye

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

incapacidad para trabajar, pero no incluye la interrupción transitoria de las actividades transitorias.

e. Anomalía congénita/Defecto de nacimiento.

Toda anomalía estructural en la descendencia de un sujeto producida después de la exposición intrauterina al tratamiento.

f. Otros eventos clínicamente significativos.

Los eventos clínicamente importantes que pueden no ser fatales, poner en peligro la vida o requerir hospitalización serán considerados eventos adversos graves cuando, a juicio del médico, represente un alto riesgo para el sujeto o requieran intervención para prevenir alguna de las consecuencias mencionadas en los puntos anteriores de a) hasta e).

6.2 Severidad del evento adverso

El investigador empleará las siguientes definiciones para clasificar la severidad de cada episodio.

Leve El evento adverso es transitorio y fácilmente tolerado por el sujeto.

Moderado El evento adverso causa malestar e interrumpe las actividades habituales del sujeto.

Severo El evento adverso interfiere considerablemente con las actividades habituales del sujeto y puede llegar a ser incapacitante o poner en peligro su vida.

Cabe destacar que un evento adverso severo no necesariamente es grave. El término "severo" es un parámetro de la intensidad, mientras que el término "grave" se determina de acuerdo con los criterios establecidos en el punto 6.1.2, Eventos adversos graves.

6.3 Relación con el fármaco de estudio

El investigador empleará las siguientes definiciones para evaluar la relación del evento con el fármaco de estudio:

- Probable** El evento tiene una marcada relación temporal con el fármaco de estudio o se repite al reanudar la administración y otra etiología es improbable o significativamente menos probable.
- Posible** El evento tiene una marcada relación temporal con el fármaco de estudio y otra etiología es igualmente o menos probable en comparación con la relación potencial con el producto de estudio.
- Probablemente No relacionado** El evento adverso tiene escasa o ninguna relación temporal con el fármaco de estudio y/o existe otra etiología probable.
- No relacionado** El evento adverso se debe a una enfermedad subyacente o concomitante o al efecto de otro fármaco y no está relacionado con el medicamento de estudio (por ejemplo, no tiene relación temporal con el fármaco de estudio o existe otra etiología mucho más probable).

Si el investigador considerase que el evento adverso está posiblemente, probablemente no o no relacionado con el producto de estudio, deberá proporcionar una etiología alternativa.

6.4 Período de monitoreo de eventos adversos

Los eventos adversos serán constantemente vigilados después que el sujeto firme el consentimiento informado hasta 5 vidas medias ó 30 días (el de mayor duración) después de la suspensión del producto en estudio. Los eventos adversos graves y no graves con relación causal con el diseño y/o

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

procedimientos del estudio se registrarán desde la firma del consentimiento informado hasta la administración del fármaco de estudio. Se registrarán todos los eventos adversos observados durante el estudio hasta la finalización del período de monitoreo de eventos adversos (dentro de las 5 vidas medias ó 30 días – el de mayor duración- después del tratamiento).

6.5 Informe de eventos adversos

En caso de un evento adverso grave, esté o no relacionado con el fármaco de estudio, el investigador solicitará apoyo a la especialidad correspondiente dentro de la unidad hospitalaria según sea el caso.

7.0 Métodos estadísticos

7.1 Plan analítico y estadístico

Las características demográficas y basales (edad, talla y peso), IIEF basal y respuestas basales en el diario del sujeto se resumirán para todos los sujetos.

La seguridad se evaluará combinando los datos globales de signos vitales, pruebas rutinarias de laboratorio e incidencia de eventos adverso. Las variaciones versus basal en los signos vitales y laboratorio de rutina se analizarán con una prueba de t pareada. Además, también se resumirán los valores de laboratorio que excedan los límites clínicamente significativos.

Las variaciones versus basal en los resultados promedios del índice IIEF se analizarán por separado para cada visita en que se recoja el IIEF, así como también para los resultados finales de cada sujeto empleando la prueba de t pareada. En caso de obtenerse resultados estadísticamente significativos en el análisis anterior, se realizarán análisis por separado de cada pregunta del IIEF. Los otros datos de eficacia (tales como respuestas en el diario domiciliario del sujeto y respuestas al cuestionario de eficacia global) sólo se resumirán.

Se emplearán métodos estadísticos adicionales según se estime conveniente.

7.2 Determinación del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra para este estudio es de 50 pacientes.

8.- Etica

8.1 Comité de Etica (CE)

Las buenas prácticas Clínica (BPC) requieren que el protocolo clínico, toda enmienda al mismo, el Manual del Investigador, el consentimiento informado, toda otra información relacionada con los sujetos del estudio (por ejemplo, publicación de avisos para la incorporación de sujetos) y demás documentos necesarios, sean examinados por el comité de Etica (CE). Se obtendrá la aprobación del CE respecto del protocolo, consentimiento informado, información para los sujetos y/o avisos publicitarios pertinentes, antes de que sea autorizado el envío del producto al centro de investigación. Toda enmienda al protocolo requerirá la aprobación del CE antes de implementar alguna modificación al diseño del estudio. El investigador deberá informar a las autoridades y comités de ética las modificaciones, actualizaciones de seguridad, enmiendas y violaciones al protocolo que afecten la seguridad de los sujetos.

La BPC requieren que se conserve una copia de todos los registros en el archivo del investigador principal durante un plazo mínimo de 15 años. Estos registros incluyen los formularios del seguimiento confidencial y demás documentos tales como consentimiento informado, informes de laboratorio, y otros documentos de origen, formularios de inventario del producto, aprobaciones del comité de ética, protocolos y formularios CRF.

8.2 Etica en la realización del estudio

El estudio se llevará a cabo conforme al protocolo, BPC, principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1996 y demás disposiciones locales pertinentes. El investigador deberá garantizar que el estudio se realizará de acuerdo con las costumbres y leyes locales vigentes o cumple con las disposiciones establecidas por la FDA.

8.3 Información a proporcionar y consentimiento del sujeto

El investigador explicará la naturaleza del estudio a los sujetos y responderá a sus preguntas en relación con este estudio. Antes de llevar a cabo los procedimientos de selección en un sujeto y luego de examinar juntos el consentimiento informado, éste será firmado y fechado por el sujeto y la persona que entregó dicho consentimiento. Se entregará una copia del consentimiento informado al sujeto y se guardará el original junto con los registros clínicos del sujeto. Se dejará constancia en los documentos de origen del sujeto de que se obtuvo el consentimiento informado antes de realizar los procedimientos del estudio y de que el sujeto recibió una copia firmada.

9.0 Registros en los documentos del origen y CRF

9.1 Documentos de origen

Los documentos de origen son los documentos, datos y registros originales del sujeto. Los mismos podrán incluir registros hospitalarios, fichas clínicas y administrativas, resultados/informes de laboratorio, diario o chequeo del sujeto, entregas y demás registros de farmacia, datos registrados por equipos automatizados, microfichas, negativos fotográficos, microfilm o medios magnéticos, rayos X.

El investigador permitirá el monitoreo, auditoría, revisión del CE e inspecciones de control del estudio, proporcionando acceso directo a los documentos de origen.

9.2 Formatos de Registro de casos (CRF)

Los formatos de registro de caso (CRF) serán facilitados por el laboratorio patrocinador. Estos formatos se emplean para transmitir la información recabada durante el estudio al laboratorio patrocinador y organismos de control. Deberá confeccionarse un juego de CRF para cada sujeto incorporado al estudio. Los CRF deberán ser completados con bolígrafo negro y

ser legibles. Todas las correcciones necesarias se realizarán trazando una sola línea sobre el dato incorrecto y escribiendo el correcto, debiendo ser inicializadas y fechadas por el investigador o su designado. No se permitirán tachaduras, líquido corrector ni goma de borrar sobre los datos originales. Si la razón de la corrección no fuere evidente, deberá incluirse una breve explicación de la misma (por ejemplo, error de transcripción). En caso de que los CRF hayan sido ya separados, se adjuntará un anexo (addenda) de las correcciones. Toda información ingresada en un CRF deberá estar también reflejada en los documentos de origen del sujeto.

El investigador constará la integridad y exactitud de la información y firmará y fechará cada juego de CRF en el lugar indicado. Los formularios serán revisados periódicamente por personal del laboratorio patrocinador o su designado para comprobar que estén completos, sean legible y admisibles.

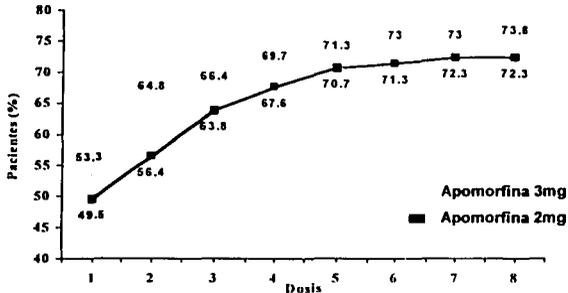
Cada CRF se llenará con letra de imprenta por cuadruplicado, sin intercalas carbónicos.

10. Resultados

El número de pacientes incluidos en el grupo de estudio fue de 50. La eficacia variable principal fue el porcentaje de intentos (o administraciones) reales que se produjeron con firmeza suficiente para realizar el coito, utilizando los diarios del paciente y de su pareja, demostrado en la gráfica 1, donde la respuesta al tratamiento con apomorfina produjo una respuesta predecible, consistente y duradera en la mayoría de los pacientes. Las respuestas a 2 y 3 mg fueron cuantitativamente similares con 4, 5, y 6 dosis secuenciales con una eficacia superior al 70%. De manera similar se documentó que el número absoluto de pacientes que respondieron a cada dosis es diferente. Independientemente de la dosis administrada, los datos mostraron que la mejor respuesta de apomorfina se obtuvo después de la 4ª dosis.

Gráfica 1.

Porcentaje Acumulado de Pacientes que Lograron una ESFPTRS, con Apomorfina: Cuando Menos 8 Dosis



*ESFPTRS: erección lo suficientemente fuerte para tener relación sexual

Con apomorfina de 3 mg se produjo un porcentaje significativamente mayor de erecciones de firmeza suficiente para realizar el coito, considerando todos los intentos realizados ($p < 0.001$).

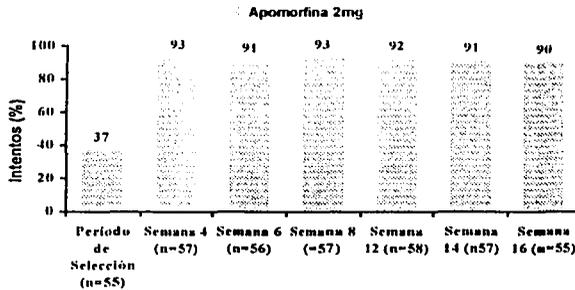
En la comparación directa entre apomorfina de 3 y 4 mg, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de administraciones que produjeron una erección de fuerza suficiente para realizar el coito (49.4 frente a 50.2% respectivamente).

En relación a la eficacia a largo plazo observamos una constancia de ESFPTRS a partir de la semana 8 de tratamiento hasta el final de estudio (semana 16) teniendo un porcentaje de intentos del 90 % con apomorfina de 2 mgs. (Gráfica 2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 2.

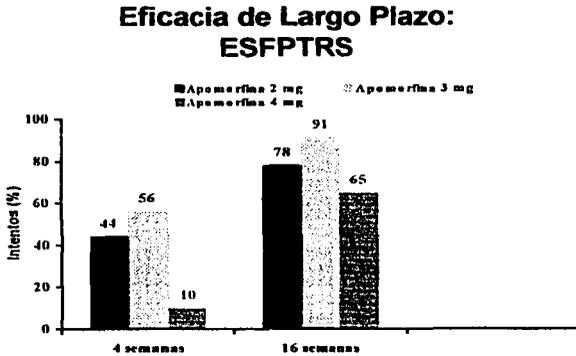
Eficacia de Largo Plazo: ESFPTRS



Comparando la eficacia a largo plazo de las dosis de apomorfina utilizadas en el presente estudio se demostró una mayor eficacia de la tableta de 3 mg a la 4 semana (56%) de iniciado el estudio, siendo constante también a la semana 16 (91%) en que finalizó el estudio. En contraposición con apomorfina de 4 mg a la semana número 4 se observó un porcentaje de eficacia del 10%, comparado con el 65 % al finalizar el estudio. Con lo que apomorfina de 3 mg produjo un porcentaje significativamente mayor de erecciones de firmeza suficiente para realizar el coito, considerando todos los intentos realizados ($p < 0.001$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 3.



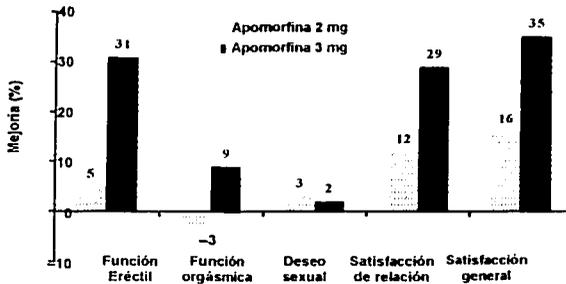
Los análisis de las respuestas al cuestionario del IIFE revelaron mejorías estadísticamente significativas desde la línea basal para los índices de Satisfacción de las Relaciones Sexuales, Satisfacción General, Función Orgásmica y Función Eréctil. El porcentaje de pacientes con una mejoría clínicamente significativa (definido como una mejoría de 4 puntos) en el índice del Dominio de la Función Eréctil, fue mayor estadística y significativamente ($P < 0.001$) para la dosificación de 3 mg.

El porcentaje de pacientes con mejoría clínicamente significativa en el índice del Dominio de la Función Eréctil para el IIFE fue de 104% más elevado para 3 mg, que para el de 2 mg 67%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 4

Apomorfina SL : 3 mg Estudio de Eficacia Mejoría en las Calificaciones del Dominio del Índice Internacional de la Función Eréctil (%)



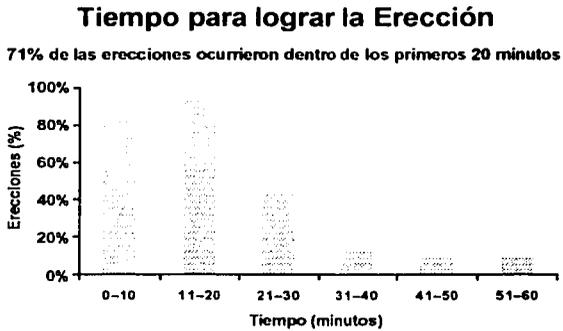
El tiempo medio para la erección, cuando ocurrió una erección, con 2 mg y 3 mg de apomorfina fue de 18-19 minutos.

En el estudio el 71% de las erecciones fueron logradas en menos de 20 minutos con las dosis estudiadas. Dicha rapidez pudo permitir una función sexual más espontánea.

Así mismo se observó una mejor rapidez de acción en pacientes menores de 45 años, seguidos por los pacientes con un rango de edad de 46 a 55 años.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

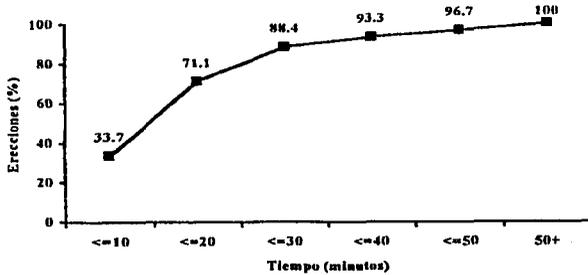
Gráfica 5



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

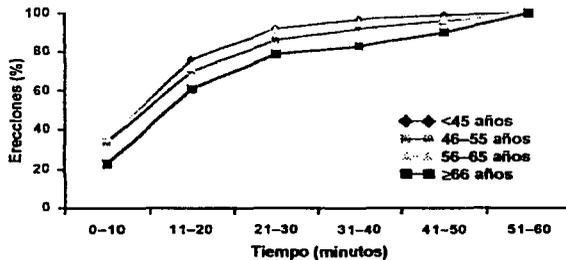
Gráfica 6.

Tiempo para la Erección con Apomorfina 2mg y 3mg



Gráfica 7

Tiempo para la Erección: Distribución Acumulada por Edad



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La mayoría de los eventos adversos relacionados con apomorfina, en general estuvieron relacionados con la dosis y fueron transitorios, leves a moderados y considerados tolerables a dosis de 2 y 3 mg. No ocurrió ninguna muerte durante el estudio, tampoco se presentaron infartos del miocardio, accidentes cerebrovasculares, priapismo o erecciones inapropiadas no deseadas relacionadas con apomorfina.

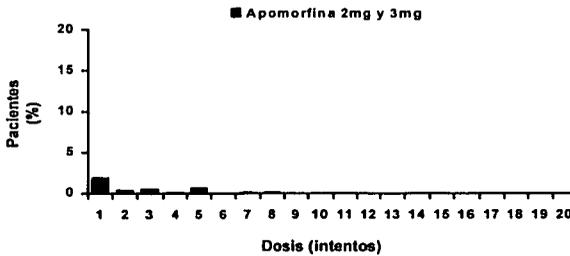
Los eventos adversos más comunes en el estudio a dosis de 2mg y 3 mg fueron náusea (6.8%), dolor de cabeza (6.7%) y mareo (4.4). La mayoría de los reportes de náusea fueron generalmente transitorios en naturaleza y leves a moderados en severidad. Los antieméticos únicamente fueron requeridos por 0.7% de los pacientes que utilizaron apomorfina de 2 y 3 mg.

EVENTO ADVERSO	APOMORFINA 2, 3 Y 4 MG (%)
Náusea	6.8
Dolor de cabeza	6.7
Mareo	4.4
Rinitis	2.8
Faringitis	2.2
Bostezo	2.0
Somnolencia	1.9
Infección	1.8
Dolor	1.7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 8

Náusea por Dosis: Pacientes con al Menos Ocho Intentos



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

11. Conclusiones

1. Es un novedoso tratamiento oral para la Disfunción Eréctil con un mecanismo de acción central.
2. Apomorfina demostró mejoría clínica estadísticamente significativa en el punto terminal primario del estudio "erección suficientemente firme para mantener una relación sexual" en pacientes con Disfunción Eréctil asociada con diferentes factores etiológicos y en todos los grados de severidad
3. El tiempo promedio para alcanzar una erección con 2 y 3 mg de apomorfina fue de 18-19 minutos, permitiendo una actividad sexual espontánea.
4. Se recomienda iniciar con la dosis de 2 mg y ajustar de acuerdo a la respuesta de eficacia hasta un máximo de 3 mg.
5. A las dosis recomendada de 2 y 3 mg fue bien tolerado, los eventos adversos fueron de leves a moderados, transitorios y relacionados con la dosis.
6. Se puede administrar una dosis a intervalos de 8 horas.
7. El régimen de optimización de dosis de apomorfina favorece la reducción del riesgo de eventos adversos, como náusea, cefalea y mareo.
8. El evento adverso más significativo fue síncope, ocurrió en <0.2% de los pacientes tratados con apomorfina a las dosis recomendadas. Este estudio sugiere que la apomorfina puede mejorar y proporcionar un beneficio sostenido en los pacientes con Disfunción Eréctil y además parece, como un fármaco bien tolerado.
9. La Apomorfina puede establecerse como una opción viable de tratamiento en pacientes con Disfunción Eréctil.

12. Bibliografía

- 1.- Heaton JPW, Varrin SJ, Morales A. The Characterization of a Bioassay of Erectile Dysfunction in a Rat Model. *J. Urol* 1991;145:1099-1102.
- 2.- Melis M, Argiolas A, Gessa G. Apomorphine-induced Penile Erection and Yawning: Site of action in Brain. *Brian Res* 1987;415:98-105.
- 3.- Mckena K. Central Control of Penile Erection. *Int J. Impotence Research* 1998; 10:5-34.
- 4.- Danjou p, Alexandre L, Warot D, LaComblez L, Pvech A. Assessment of Erectogenic Properties of Apomorphine an Yohimbine in Man. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:733-739.
- 5.- Seagraves RT, Bari M, et al. Effect of apomorphine on Penile Tumescence in Men with Psychogenic Impotence. *J Urol* 1991;145:1174-1175.
- 6.- Heaton JPW, Morales A, et al. Recovery of Erectile Function by the Oral Administration of Apomorphine. *Urology* 1995;45:200-206.
- 7.- Rosen R, Riley A, Wagner G, Osterloh I, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): A Multidimensional Scale for Assesment of Erectile Dysfunction. *Urology* 1997,49:822-830.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN