

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 871**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 8/49** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 31/4174** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2015 PCT/US2015/035420**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191917**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2015 E 15738161 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3154517**

54 Título: **Formulaciones de oximetazolina estabilizadas y sus usos**

30 Prioridad:

**11.06.2014 US 201462010838 P**  
**28.10.2014 US 201462069624 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.11.2020**

73 Titular/es:

**EPI HEALTH, LLC (100.0%)**  
**134 Columbus Street**  
**Charleston, SC 29403, US**

72 Inventor/es:

**SARPOTDAR, PRAMOD;**  
**WARNER, KEVIN;**  
**ZHANG, STEVEN;**  
**AHLUWALIA, GURPREET y**  
**KUANG, AMY**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 796 871 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Formulaciones de oximetazolina estabilizadas y sus usos

**5 Campo de la invención**

La presente invención está dirigida a formulaciones en crema estabilizadas de oximetazolina y a usos de las mismas.

**10 Antecedentes**

En las patentes estadounidenses número 7 812 049 y 8 883 838, se describen oximetazolina y su uso para el tratamiento de enfermedades y trastornos dérmicos, incluyendo rosácea. La oximetazolina es un agonista alfa-2 adrenérgico que actualmente se investiga para el tratamiento del componente eritematoso de la rosácea. Debido a la fuerza iónica elevada de la formulación, impartida por la presencia de oximetazolina, es difícil crear una formulación estable, eficaz y cosméticamente elegante.

La rosácea es una enfermedad crónica que comúnmente se caracteriza por eritema facial (enrojecimiento). Se han identificado al menos cuatro subtipos de rosácea y los pacientes pueden presentar más de un subtipo. Los cuatro subtipos más reconocidos son: rosácea eritematotelangiectásica (ETR), rosácea papulopustular, rosácea fimatosa y rosácea ocular. Existen otras formas menos conocidas y las señales y síntomas de cada subtipo no son únicas para dicho subtipo y se pueden superponer o pueden coexistir con cualquiera de las manifestaciones de cualquier otro subtipo. La ETR se puede caracterizar por eritema transitorio y/o permanente con una tendencia a sonrojarse o ruborizarse fácilmente y telangiectasia, que en su forma más leve se puede asemejar a eritema o presentarse como eritema (enrojecimiento) y que en su estado más marcado se puede manifestar como vasos sanguíneos visibles en la superficie de la piel. La rosácea papulopustular se puede caracterizar por eritema transitorio y/o permanente con pápulas (bultos rojos) y pústulas (bultos con pus). Sin limitarse a la teoría, aunque las pápulas y otras lesiones inflamatorias (por ejemplo, pústulas) de la rosácea papulopustular se pueden confundir con acné, se cree que las pápulas y las pústulas de la rosácea son diferentes a las pápulas y las pústulas del acné y se producen por procesos patofisiológicos subyacentes diferentes. La rosácea fimatosa se puede caracterizar por engrosamiento de piel, presencia de nódulos de superficie irregular, agrandamiento de áreas faciales (por ejemplo, nariz y mejillas), eritema y telangiectasia. La rosácea ocular se puede caracterizar por párpados y ojos secos e irritados. En cada subtipo, diversos grados de eritema y telangiectasia pueden ser característicos.

Los pacientes con rosácea pueden requerir medicación (sistémica) oral o tópica para aliviar su aflicción. Sin embargo, la piel de un paciente puede ser tan sensible que muchos productos le resulten irritantes y, de hecho, puedan exacerbar los síntomas de rosácea y puedan causar mayor enrojecimiento e incomodidad que lo que puedan tolerar los pacientes. Por lo tanto, puede ser muy difícil tratar la rosácea de forma eficaz y puede no sólo ser físicamente angustiante, sino también psicológicamente angustiante. Por consiguiente, es necesario un agente terapéutico cosmética y farmacéuticamente aceptable que se enfoque en la variedad de manifestaciones de la rosácea, las que incluyen, pero no se limitan a, el eritema o enrojecimiento asociado a la rosácea y la telangiectasia asociada a la rosácea. Adicionalmente, es necesario un agente terapéutico cosmética y farmacéuticamente aceptable enfocado a las lesiones inflamatorias y manifestaciones asociadas a la rosácea que incluyen pápulas, pústulas y fimas (engrosamiento de la piel).

Son necesarias formulaciones en crema estabilizadas de oximetazolina eficaces y bien toleradas luego de la administración tópica a pacientes humanos.

**50 Sumario de la invención**

La presente invención proporciona formulaciones en crema estabilizadas de oximetazolina y usos de las mismas. La presente invención también provee un método para tratar el eritema facial asociado a la rosácea en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración tópica una vez al día de una composición farmacéutica que comprende el 1,0 % o el 1,5 % de oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como único principio activo en el sitio del eritema en el rostro del paciente.

**Breve descripción de las figuras**

La figura 1 muestra la respuesta al tratamiento a lo largo de 12 horas el día 28 (población de miTT) - Administración dos veces al día.

La figura 2 muestra la respuesta al tratamiento a lo largo de 12 horas el día 28 (población de miTT) - Administración una vez al día.

La figura 3 muestra gráficas de cantidad acumulada de oximetazolina en función de tiempo para cada

formulación estudiada. Cada punto representa el promedio de seis determinaciones (tres determinaciones cada una de un mismo donante de piel). Se estudiaron dos donantes.

- 5 Nota: Para ambas figuras 1 y 2, una respuesta al tratamiento se definió como una reducción  $\geq 2$  grados (mejora) respecto a la referencia tanto según la escala de evaluación de eritema por el médico como SSA = autoevaluación por parte del sujeto.

**Descripción detallada de la invención**

- 10 El clorhidrato de oximetazolina es un agonista alfa-2 adrenérgico que actualmente se investiga para el tratamiento del componente eritematoso de la rosácea. Debido a la fuerza iónica elevada de la formulación, impartida por la presencia de oximetazolina, es difícil crear una formulación estable, eficaz y cosméticamente elegante. Se provee en la presente una composición de formulación estable única que facilita la administración de oximetazolina en la piel y a través de esta. La composición de la formulación divulgada  
15 comprende las siguientes propiedades únicas:

1) Una fase oleosa compleja (múltiples excipientes con propiedades físicas y químicas variadas y una concentración elevada de alrededor de 23 %) y un API iónico (oximetazolina). La combinación de una fase oleosa compleja y factores de API iónicos representa un desafío único para el desarrollo de una formulación eficaz y físicamente estable.  
20

2) La fase oleosa compleja comprende una viscosidad mínima. Es necesario que una fase oleosa con viscosidad mínima sea suficiente para estabilizar la crema.

25 3) Una fase oleosa compleja que resista el flujo de oximetazolina aumentado (y, por consiguiente, mayor eficacia esperada) respecto al gel y las cremas con fase oleosa simple o sin ella.

Tal como se indica en la presente, “terapéuticamente eficaz” o “eficaz” se pueden utilizar de forma intercambiable y hacen referencia a una cantidad de una composición terapéutica de realizaciones de la  
30 invención (por ejemplo, una composición que comprende oximetazolina). Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición es una cantidad de la composición y, particularmente, el principio activo, tal como oximetazolina, que generalmente logra el efecto deseado.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” de una composición es una cantidad necesaria o  
35 suficiente para lograr el resultado deseado. La actividad contemplada por las realizaciones de la presente incluye tratamiento médicamente terapéutico y/o profiláctico, según sea adecuado. Se determinará la dosis específica de un compuesto administrado según la presente invención para obtener efectos terapéuticos y/o profilácticos según las circunstancias particulares vinculadas al caso, lo que incluye, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración y la afección que se trata. Sin embargo, quien lleva a la  
40 práctica el procedimiento, el fabricante o el paciente pueden determinar la cantidad eficaz administrada a la luz de las circunstancias relevantes, lo que incluye la afección a tratar, la selección de compuesto a administrar y la vía de administración seleccionada y, por consiguiente, los intervalos de dosificación anteriores no pretenden limitar el alcance de la invención de forma alguna. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de las realizaciones de la presente suele ser una cantidad que, cuando se administra en  
45 una composición de excipiente fisiológicamente tolerable, es suficiente para lograr una concentración local o concentración sistémica eficaz en el tejido para lograr el resultado clínico o terapéutico deseado.

Tal como se utilizan en la presente, “tratar”, “tratado” o “para el tratamiento” hacen referencia al tratamiento terapéutico y/o las medidas profilácticas o preventivas, en los que el objetivo es prevenir o retrasar (reducir)  
50 una afección, trastorno o enfermedad fisiológica no deseados, u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. A los efectos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de síntomas, la reducción de la extensión de la afección, trastorno o enfermedad, la estabilización (es decir, la ausencia de empeoramiento) del estado de la afección, trastorno o enfermedad, la demora en la aparición o la ralentización de la evolución de la afección, trastorno o  
55 enfermedad, la mejora de la afección, trastorno o enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), detectable o no detectable, o la mejora de la afección, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios.

Tal como se usan en la presente, “consiste en” o “que consiste en” significan que la formulación incluye  
60 únicamente los elementos, etapas o principios específicamente mencionados en la realización reivindicada o la reivindicación particular.

Tal como se usa en la presente, “que consiste esencialmente en” o “consiste esencialmente en” significa que el único principio farmacéuticamente activo en la formulación o método que trata la afección especificada (por  
65 ejemplo, eritema o enrojecimiento asociado a la enfermedad particular a tratar) es el agente terapéutico específicamente mencionado en la realización o reivindicación particular.

Tal como se usa en la presente, "alrededor de" incluye una desviación del 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % por encima o por debajo del valor dado. Para una cantidad de un principio activo en una formulación farmacéutica provista en la presente, "alrededor de" hace referencia a una desviación del 5 %, 10 %, 20 % o 30 % por encima o por debajo del valor dado. Por ejemplo, una cantidad de un principio dado en una formulación farmacéutica dada indicada como "alrededor de 1,0 % p/p" incluye un intervalo del 0,95 % al 1,05 % p/p, 0,9 % a 1,1 % p/p, 0,8 % a 1,2 % p/p, o 0,7 % a 1,3 % p/p. Para una cantidad de un excipiente o principio inactivo en una formulación farmacéutica provista en la presente, "alrededor de" hace referencia a una desviación del 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % por encima o por debajo del valor dado. Un experto en la técnica es capaz de determinar desviaciones razonables con base en el valor específico evaluado.

Tal como se usa en la presente, "eritema" hace referencia a cualquier enrojecimiento de la piel debido a hiperemia, congestión de la vasculatura o dilatación de la vasculatura de la piel y sus estructuras circundantes. El eritema se puede producir en varias afecciones de la piel que incluyen, pero no se limitan a, rosácea y síntomas asociados a la rosácea que incluyen, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasia o eritema asociado a la rosácea, otros eritemas de la piel, telangiectasia, púrpura o similares, y otras manifestaciones asociadas a esta, otras afecciones inflamatorias de la piel tal como se prevé en la presente.

Tal como se utilizan en la presente, "sal" o "sales" hace referencia a sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto contiene tanto un resto básico, tal como, pero no se limita a, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero no se limitan a, un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y los términos "sal" o "sales" los comprenden. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, fisiológicamente aceptables no tóxicas), aunque otras sales también son útiles. Es posible formar sales, por ejemplo, mediante la reacción de la forma libre de un compuesto con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también como tosilatos) y similares. De manera adicional, se describen ácidos generalmente considerados adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos farmacéuticos básicos en P. Stahl *et al.*, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1--19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201--217; Anderson *et al.*, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York, y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C., en su sitio web).

Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como diciclohexilaminas, terc-butilaminas, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferiores (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

A los efectos de la invención, se pretende que todas estas sales ácidas y sales básicas sean sales farmacéuticamente aceptables comprendidas en el alcance de la invención y todas las sales básicas y ácidas se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes.

En una realización especialmente preferida, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato, es decir, el compuesto de la presente invención es clorhidrato de oximetazolina.

En algunas realizaciones, las formulaciones en crema estabilizadas provistas en la presente se pueden utilizar en un método para tratar una afección de la piel que incluye, pero no se limita a, rosácea, que incluye, por ejemplo, rosácea eritematotelangiectásica, rosácea papulopustular, rosácea fimatosa, rosácea ocular o combinaciones de estas, y síntomas asociados a la rosácea que incluyen, por ejemplo, pápulas, pústulas, fimas (engrosamiento de la piel), telangiectasia, púrpura o similares, y otras manifestaciones asociadas a estas; otras afecciones inflamatorias de la piel que incluyen, pero no se limitan a, queratosis pilaris, lupus miliaris disseminatus faciei, eccema, dermatitis, tal como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis, liquen simple crónico, xerosis y dermatitis xerósica, dishidrosis y dermatitis dishidrosica, dermatitis

asteotósica u otras afecciones caracterizadas por piel sensible o una perturbación de la barrera epidérmica; trastornos caracterizados por piel áspera, seca, rajada o fisurada, trastornos caracterizados por piel hiperqueratósica tales como queratodermas, ictiosis y dermatosis ictiosiforme, trastornos de folículos capilares y glándulas sebáceas, tales como acné, dermatitis perioral y *pseudofolliculitis barbae*; trastornos de las glándulas sudoríparas, tales como miliaria, los que incluyen, pero no se limitan a, miliaria cristalina, miliaria rubra, miliaria profunda, miliaria pustulosa; quemaduras solares, daño actínico crónico, poiquiloderma, dermatitis por radiación, púrpura actínica (púrpura solar); otras dermatosis inflamatorias, reacciones y afecciones de la piel que incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nodoso y granuloma anular; enfermedades y afecciones caracterizadas por sangrado o formación de hematomas, tales como petequia, equimosis, púrpura y similares, los que incluyen cualquier acumulación de sangre en la piel debido a extravasación vascular, independiente del tamaño o la causa, sangrado o formación de hematomas debido a cualquier herida en la piel que puede incluir cualquier traumatismo, lo que incluye trauma por procedimiento o quirúrgico; infección, dermatosis inflamatoria o inflamación debido a cualquier causa o combinaciones de estas que comprenden la administración de una formulación en crema provista en la presente.

### EJEMPLO 1: Formulaciones en crema de oximetazolina HCl estabilizadas

Las formulaciones en crema de oximetazolina HCl estabilizadas tienen las siguientes propiedades únicas:

- 1) Una fase oleosa compleja (múltiples excipientes con propiedades físicas y químicas variadas y una concentración elevada de alrededor del 23 %) y un API iónico (oximetazolina). La combinación de una fase oleosa compleja y factores de API iónicos representa un desafío único para el desarrollo de una formulación eficaz y físicamente estable.
- 2) La fase oleosa compleja comprende una viscosidad mínima. Es necesario que una fase oleosa con viscosidad mínima sea suficiente para estabilizar la crema.
- 3) Una fase oleosa compleja que resista el flujo de oximetazolina aumentado (y, por consiguiente, mayor eficacia esperada) respecto al gel y las cremas con fase oleosa simple o sin ella.

Cada una de las formulaciones evaluadas contiene una fase oleosa compleja (múltiples excipientes con propiedades físicas y químicas variadas y una concentración elevada de alrededor del 23 %) y un API iónico (oximetazolina). La combinación de una fase oleosa compleja y un API iónico representó un desafío único para el desarrollo de una formulación físicamente estable que mantuviera buena eficacia a la concentración de API dada. Se observó que las formulaciones de la Tabla 1 que se encuentra a continuación presentaron buena estabilidad física, lo que predice una buena vida útil como producto fármaco tópico comercial.

**Tabla 1. Ejemplos de formulaciones cuya estabilidad física se evaluó**

	Ejemplo	1	2	3	4	
Función	Componente	% p/p				
Activo	Oximetazolina HCl	1,5	1,5	1,0	0,5	
Conservante	Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2	
	Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	
	Fenoxietanol	0,8	0,8	0,8	0,8	
Tampón	Dihidrato de citrato de sodio	0,3	0,7	0,3	0,3	
	Ácido cítrico anhidro	0,219	-	0,219	0,219	
Agente quelante	Edetato disódico	0,01	-	0,01	0,01	
Antioxidante	BHT	0,05	-	0,05	0,05	
	Fase oleosa	Lanolina anhidra	2	-	2	2
		Triglicéridos de cadena media	7	2	7	7
		Adipato de diisopropilo	7	7	7	7
Alcohol de oleilo		7	-	7	7	
Disolvente	PEG-300	4	2	4	4	
Emulsionante	Ácido esteárico	-	2	-	-	
	Cera emulsionante	-	5	-	-	

ES 2 796 871 T3

	PEG-6/PEG-32/estearato de glicol (Tefose-63)	8	-	8	8
	Alcohol cetosteárico	8	-	8	8
	Ceteareth-6/alcohol estearílico (Cremophor A6)	2	1	2	2
	Ceteareth-25 (Cremophor A25)	2	1	2	2
Vehículo	Agua purificada	QS	QS	QS	QS

Cada una de las formulaciones 1, 3 y 4 de la Tabla 1 comprende una crema espesa con una viscosidad de alrededor de 200 000-600 000 cP. La formulación 2 tiene una composición de fase oleosa reducida y emulsionantes diferentes, lo que resultó en una formulación de viscosidad significativamente menor.

5

Una fase oleosa compleja apoya el flujo de oximetazolina aumentado respecto a geles y cremas con fase oleosa simple o sin ella, tal como se ilustra en la Tabla 1a. Las formulaciones de las Tablas 1b-1c describen formulaciones en crema que comprenden sistemas de fase oleosa simplificada (Tabla 1b) y formulaciones en gel emulsionadas con sistemas de fase con alto contenido en disolvente (Tabla 1c).

10

**Tabla 1a: Formulación de control en crema de oximetazolina**

	Número de formulación	Control en crema de oximetazolina
<b>Función</b>	<b>Componente</b>	<b>% p/p</b>
Activa	Oximetazolina HCl	0,5
Conservante	Metilparabeno	0,2
	Propilparabeno	0,05
	Fenoxietanol	0,8
Tampón	Dihidrato de citrato de sodio	0,3
	Ácido cítrico anhidro	0,219
Agente quelante	Edetato disódico	0,01
Antioxidante	BHT	0,05
Fase oleosa	Lanolina anhidra	2
	Triglicéridos de cadena media	7
	Adipato de diisopropilo	7
	Alcohol oleílico	7
Solvente	PEG-300	4
Emulsionante	PEG-6/PEG-32/estearato de glicol (Tefose-63)	8
	Alcohol cetosteárico	8
	Ceteareth-6/alcohol estearílico (Cremophor A6)	2
	Ceteareth-25 (Cremophor A25)	2
Vehículo	Agua purificada	QS

**Tabla 1b Formulaciones en crema de oximetazolina con sistemas de fase oleosa simplificada**

<b>Función</b>	<b>Formulaciones en crema</b>	<b>D1</b>	<b>F1</b>
	Componentes	Cant. (% en peso)	
API	Oxi	0,5	0,5
Emulsionante	Tefose 63	8	8
	Alcohol cetosteárico	5	0
	Alcohol cetílico	5	5
	Cera emulsionante	0	3
Disolvente	Glicerina	0	4

Fase oleosa	Palmitato de isopropilo	0	2
	Labrafil M1944 CS	5	0
Conservante	Metilparabeno	0,2	0,2
	Fenoxietanol	0,8	0,8
	Propilparabeno	0,05	0,05
Tampón	Ácido cítrico	0,74	0,74
Vehículo	Agua	QS a 100 %	QS a 100 %

**Tabla 1c Formulaciones en gel de oximetazolina con sistema de fase solvente**

Función	Formulaciones en gel	1	2	3	11
	Componentes	Cant. (% en peso)			
API	Oxi	0,5	1,5	0,5	0,5
Conservantes	Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2
	Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02
	Fenoxietanol	1	1	--	--
Disolvente	Glicerol	5	5	--	--
	Transcutol	5	5	10	10
	Etanol	5	5	--	--
Emulsionante	Lutrol F127	1	1	--	--
Antioxidante	EDTA	0,03	0,03	0,03	0,03
Espesantes	Carbopol 974	2	--	--	2
	Sepineo P 600	--	--	4	--
	HEC HHX	--	1	--	--
Tampón	NaOH/Cítrico	ps pH 4,75	ps pH 4,75	ps pH 4,75	ps pH 4,75
Emoliente	Ciclometicona	13	13	--	--
Vehículo	Agua con tampón (fosfato/citrato)	QS a 100 %	QS a 100 %	QS a 100 %	QS a 100 %

### EJEMPLO 2: Estudio *in vitro*

5

#### Metodología

Se colocó piel de un cadáver humano de la región de la espalda o la pierna en una cámara de difusión. Se evaluaron muestras de piel de dos donantes. Las muestras de piel se aplicaron con la capa córnea hacia arriba en una celda de difusión de Franz. Se aplicó la formulación en un volumen definido a la muestra de piel y se frotó suavemente en la piel con una varilla de agitación de vidrio. Se llenó la cámara de recepción de la celda de difusión con solución salina tamponada con fosfato. En cada punto de tiempo, se vació la cámara de recepción totalmente y se reemplazó con tampón nuevo. Se analizaron las muestras acuosas para determinar la presencia de oximetazolina y se indicó como una gráfica de cantidad acumulada en función de tiempo en la figura 1 que se encuentra más adelante.

15

#### Resultados

La figura 3 presenta la concentración de oximetazolina en el fluido receptor en función de tiempo. Los resultados demuestran que la formulación de control en crema de oximetazolina que comprende una fase oleosa compleja produce la mayor permeación. Los resultados de este estudio de penetración en la piel muestran que la combinación inesperada de los excipientes en el control en crema de oxi produce una mayor permeación en la piel respecto a otras formulaciones en crema y en gel. No se anticipó que los componentes de la fase oleosa de la formulación de control resultaran en un aumento en la cantidad acumulada de oximetazolina respecto a las composiciones en la Tabla 1b debido a que la oximetazolina es hidrofílica.

20  
25

### EJEMPLO 3: Seguridad y eficacia clínica de las formulaciones en crema de oximetazolina HCl

Objetivos clínicos del estudio

5 Se comparó la aplicación tópica una vez al día y dos veces al día de crema de oximetazolina HCl al 0,5 %, 1,0 % y 1,5 % con el vehículo durante 28 días consecutivos para tratar pacientes con eritema facial moderado a grave asociado a rosácea con el fin de evaluar la seguridad y la eficacia de la crema.

Metodología

10 Estructura: Estudio de grupos paralelos controlado por vehículo, aleatorizado y doble ciego en múltiples centros

Duración: Aproximadamente 86 días. Período de análisis previo de hasta 30 días, período de tratamiento de 28 días y período de seguimiento de 28 días.

15 Grupos de tratamiento de estudio: Crema de oximetazolina HCl al 0,5 %, 1,0 % y 1,5 %

Control: Crema de vehículo

20 Dosificación o régimen de dosis:

Grupo 1 Oximetazolina 0,5 % una vez al día (en adelante, Oxi 0,5 % QD)

25 Grupo 2 Oximetazolina 1,0% una vez al día (en adelante, Oxi 1,0% QD)

Grupo 3 Oximetazolina 1,5% una vez al día (en adelante, Oxi 1,5% QD)

Grupo 4 Vehículo una vez al día (en adelante, vehículo QD)

30 Grupo 5 Oximetazolina 0,5 % dos veces al día (en adelante, Oxi 0,5 % BID)

Grupo 6 Oximetazolina 1,0% dos veces al día (en adelante, Oxi 1,0% BID)

35 Grupo 7 Oximetazolina 1,5% dos veces al día (en adelante, Oxi 1,5% BID)

Grupo 8 Vehículo dos veces al día (en adelante, vehículo BID)

40 La duración de la dosis para los 8 grupos fue de 28 días consecutivos. Se indicó a los pacientes asignados a los grupos de dosificación una vez al día que aplicaran la medicación del ensayo cada día en la mañana. Se indicó a los pacientes asignados a los grupos de dosificación dos veces al día que aplicaran la medicación en la mañana y una segunda dosis aproximadamente de 6 a 10 horas después de la dosis matutina. Los días 1, 2, 14 y 28, se indicó a todos los pacientes que aplicaran la medicación del ensayo en la clínica. Se indicó a los pacientes en los grupos de dosificación dos veces al día que aplicaran la segunda dosis 6 horas después de la dosis matutina en la clínica.

45 Asignación aleatoria /estratificación: En cada sitio de investigación, se asignaron los pacientes elegibles de forma aleatoria a 1 de 8 grupos de tratamiento en una relación 1:1:1:1:1:1:1:1 para recibir o bien una aplicación de una vez al día o bien dos veces al día de oximetazolina HCl en crema al 0,5 %, 1,0 % o 1,5 % o vehículo.

50 Cronograma de visitas: 8 visitas de estudio programadas: análisis previo (días -30 a -2), período de tratamiento (días 1, 2, 14 y 28), seguimiento (días 29 y 35) y abandono del estudio (día 56)

Cantidad de pacientes (planificados e inscritos)

55 Se planificó que se inscribieran aproximadamente 360 pacientes. Se inscribió un total de 357 pacientes, de los cuales se asignaron 356 pacientes de forma aleatoria: Se asignaron 45, 44, 44, 44, 45, 45, 45 y 44 pacientes de forma aleatoria a los grupos de tratamiento con Oxi 0,5 % QD, Oxi 1,0 % QD, Oxi 1,5 % QD, vehículo QD, Oxi 0,5 % BID, Oxi 1,0 % BID, Oxi 1,5 % BID y vehículo BID, respectivamente.

60 Diagnóstico y criterios principales de selección

Afección/enfermedad: Eritema facial moderado a grave asociado a rosácea

65 Criterios de inclusión clave: Pacientes de sexo masculino o femenino de al menos 18 años con eritema facial moderado a grave asociado a rosácea definido como de grado  $\geq 3$  en la escala de evaluación de eritema

(CEA) de Allergan con una guía fotonumérica según lo evalúe el investigador y “más enrojecimiento del que prefiero” o “enrojecimiento completamente inaceptable” en la escala de autoevaluación del sujeto (SSA) de eritema y eritema facial estable asociado a rosácea con variación mínima día a día y en el día, de acuerdo con la opinión del paciente.

5

Criterios de exclusión clave: Cualquier enfermedad sistémica no controlada o cualquiera de las siguientes afecciones: hipertensión clínicamente inestable, hipotensión ortostática, insuficiencia cerebral clínicamente inestable, insuficiencia coronaria, arritmia cardíaca (es decir, taquiarritmias, arritmias ventriculares avanzadas), cardiopatía isquémica, hipertrofia de próstata benigna o síndrome de Raynaud. Más de 3 lesiones inflamatorias en el rostro, acné facial que puede haber interferido con las evaluaciones del estudio de acuerdo con el investigador, indicios clínicos de daño actínico (por ejemplo, lentiginos actínicos, hipopigmentación o hiperpigmentación moteada, decoloración amarillenta, telangiectasia excesiva) en el rostro que puede haber interferido con las evaluaciones del ensayo en opinión del investigador, glaucoma agudo, uso actual de inhibidores de monoaminooxidasa (MAO).

10

15

**Producto de ensayo, dosis y modo de administración, número de lote:** Se administró crema de oximetazolina HCl 0,5 %, 1,0 % o 1,5 % por vía tópica en el rostro al paciente una o dos veces al día con base en la asignación aleatoria; números de formulación: 11007X (0,5 %), 11008X (1,0 %), 11009X (1,5 %). Números de lote: EHC-C (0,5 %), EHD-C (1,0 %), EHE-C (1,5 %).

20

**Terapia de referencia, dosis y modo de administración, número de lote:** Vehículo en crema de oximetazolina HCl administrado por vía tópica en el rostro por el paciente una o dos veces al día con base en la asignación aleatoria. Número de formulación: 11006X. Número de lote: EHB-C.

25

**Duración del tratamiento:** La duración total de la participación en el estudio para cada paciente fue de aproximadamente 86 días y cada paciente recibió tratamiento durante aproximadamente 28 días consecutivos.

Eficacia, resultados de salud, concentración de fármaco, seguridad y otras medidas

30

Eficacia: Las medidas de eficacia fueron:

- evaluación del investigador de la gravedad del eritema facial según la escala de CEA con guía fotonumérica
- evaluación del paciente de la gravedad del eritema facial según la escala de SSA de eritema.

35

Se incluyó una medida de eficacia adicional en este estudio como una medida exploratoria para evaluar la percepción del paciente del eritema facial (con categorías y opciones de respuesta diferentes de eritema que la SSA) para posible uso en estudios futuros.

40

- Evaluación del paciente de la gravedad del eritema facial medido según la escala de autoevaluación del paciente del enrojecimiento facial por rosácea (a la que se hace referencia como SSA-2), la que incluye una fotografía. La SSA-2 es similar a la SSA en que es una evaluación del enrojecimiento facial del paciente de 5 puntos que va de una calificación de 0 (limpia) a 4 (grave). Sin embargo, los pacientes utilizan una fotografía (similar a la guía fotonumérica de la CEA) para sus evaluaciones.

45

Resultados de salud: Se incluyeron las siguientes medidas de resultados informados por pacientes (PRO) en este estudio como medidas exploratorias para evaluar la respuesta al tratamiento determinar una definición de respondedor adecuada a utilizar en estudios futuros:

50

- Evaluación del paciente de los síntomas asociados a eritema tal como se mide de acuerdo con la evaluación de síntomas de enrojecimiento facial por rosácea (evaluación de síntomas),
- evaluación del paciente de los impactos funcionales (por ejemplo, emocional, social) asociados a eritema tal como se mide de acuerdo con la evaluación de impacto de enrojecimiento facial por rosácea (evaluación de impacto),
- evaluación del paciente de la satisfacción por el tratamiento tal como se mide según la evaluación de satisfacción de enrojecimiento facial por rosácea (evaluación de satisfacción: versiones de referencia y seguimiento).

55

60

Concentración del fármaco: Se extrajeron muestras de sangre los días 1 y 28 antes de la dosis, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de la dosis matutina durante el estudio. Se recogieron muestras de depresión adicionales los días 2, 14 y 29. Se recogió la muestra farmacocinética final el día 35 luego de terminadas todas las evaluaciones. Se analizó el plasma para determinar las concentraciones de oximetazolina con un método de espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida validado con un límite inferior de

65

cuantificación de 10 pg/mL.

Seguridad: Eventos adversos, evaluación de tolerabilidad dérmica facial, electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones, análisis de laboratorio (hematología y bioquímica en ayunas, análisis de orina), pruebas de embarazo en orina para mujeres con capacidad reproductiva, exámenes físicos, medidas de signos vitales (presión sanguínea, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura corporal oral).

Otras medidas: Otras medidas incluyeron la evaluación médica de telangiectasia (CTA), recuento de lesiones, cuestionario estético y análisis de imágenes digitales y fotografías estandarizado (DIA).

#### Métodos de análisis de datos y estadísticos

Poblaciones de análisis: Se analizaron las siguientes 3 poblaciones. La población de análisis por intención de tratar modificada (mITT) consistió en todos los pacientes asignados aleatoria que aplicaron la medicación del estudio durante el estudio, que presentaron medidas tanto de CEA como de SSA en la referencia (es decir, antes de la dosis el día 1) y al menos una medida posterior a la referencia tanto de CEA como de SSA. La población de análisis por protocolo (PP) consistió en pacientes asignados de forma aleatoria sin infracciones importantes al protocolo durante el estudio. La población de PP se determinó antes de fijar la base de datos. La población de seguridad consistió en pacientes que se aplicaron al menos 1 dosis de la medicación del estudio en el estudio. Se llevaron a cabo análisis de eficacia en la población de mITT como la población primaria. También se llevaron a cabo análisis de eficacia principal en la población de PP. Los análisis de seguridad se basaron en la población de seguridad.

Análisis de eficacia primaria: Se definió la variable de eficacia principal como pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia (previo a la dosis el día 1) en un período de 12 horas con medidas a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas el día 28. Se puso en práctica un modelo lineal generalizado con una función de enlace logit y una estructura de covarianza intercambiable con ecuaciones de estimación generalizadas (GEE) para analizar la variable principal a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas el día 28 para comparar la diferencia de tratamiento (es decir, Oxi 0,5 % QD frente a vehículo QD, Oxi 1,0 % QD frente a vehículo QD, y Oxi 1,5 % QD frente a vehículo QD, independientemente). El modelo incluyó efectos fijos del grupo de tratamiento y punto de tiempo. Se llevaron a cabo análisis similares para comparar cada grupo de tratamiento con actividad dos veces al día con vehículo dos veces al día.

Análisis de eficacia secundaria: Se definieron las variables de eficacia secundaria de la siguiente forma: la proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia media hora después de la dosis el día 28 y la proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia 1 hora después de la dosis el día 28. Se tabuló una distribución de frecuencia de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA en el punto de tiempo (media hora y 1 hora) el día 28 y el grupo de tratamiento. Se proveyó un intervalo de confianza (CI) del 90 % a ambos lados para la diferencia de tratamiento (es decir, cada tratamiento activo menos el vehículo) en el punto de tiempo con un método de aproximación normal. Se utilizó una prueba de Pearson de chi cuadrado para evaluar la diferencia de tratamiento. En el caso de 25 % de las células o más con recuento esperado menor de 5, se utilizó una prueba exacta de Fisher.

Se utilizó el mismo método estadístico utilizado en el análisis de eficacia principal para analizar la variable principal entre 2 grupos de tratamiento activo (por ejemplo, Oxi 1,5 % QD frente a Oxi 0,5 % QD). Además, se tabuló una distribución de frecuencia de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (es decir, respuesta a tratamiento) tanto en CEA como SSA en el punto de tiempo (2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas) el día 28 y el grupo de tratamiento. Se proveyó un CI del 90 % a ambos lados para la diferencia de tratamiento (es decir, Oxi 0,5 % QD menos vehículo QD, Oxi 1,0 % QD menos vehículo QD, y Oxi 1,5 % QD menos vehículo QD, por separado) en el punto de tiempo con un método de aproximación normal. Se desarrollaron los mismos análisis para dosificación dos veces al día y para la diferencia entre 2 grupos de tratamiento activo (por ejemplo, Oxi 0,5 % BID y Oxi 1,0 % QD).

Análisis de resultados de salud: Los análisis de resultados de salud se definieron como la proporción de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en cada pregunta de las 3 medidas PRO respecto a la referencia el día 28.

Análisis farmacocinético: Se llevó a cabo un análisis compartimental para determinar la concentración en plasma observada máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), el tiempo correspondiente para lograr la concentración en plasma observada máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ), el área bajo la curva de concentración en plasma en función de tiempo de momento 0 a momento t ( $AUC_{0-t}$ ), tasa de acumulación ( $R_0$ ) y semivida efectiva ( $T_{ef}$ ) de oximetazolina en plasma. En los casos que fuera posible, se calcularon estos parámetros.

Análisis de seguridad: En el caso de eventos adversos previos al tratamiento (PTAE), se tabularon la cantidad

y el porcentaje de pacientes que informan al menos un PTAE en orden descendiente de tasa de incidencia, de acuerdo con la clase de órgano y sistema (SOC) principal y el plazo preferido (PT), y SOC principal, PT y gravedad. Los eventos adversos provocados por el tratamiento (TEAE) se analizaron de la misma forma independientemente de la causa. Todos los análisis se realizaron por grupo de tratamiento. Se comparó cada grupo de tratamiento con actividad una vez al día a vehículo una vez al día con una prueba de Pearson de chi cuadrado o una prueba exacta de Fisher si 25 % de las células o más presentaron un recuento de menos de 5. Se llevaron a cabo los mismos análisis para grupos de dosificación dos veces al día. Se analizaron los TEAE vinculados al tratamiento con los mismos métodos estadísticos que los TEAE. Se resumieron los datos de evaluaciones de tolerabilidad dérmica facial con distribuciones de frecuencia y tablas de variación por grupo de tratamiento. Todos los otros datos de seguridad se resumieron de acuerdo con distribución de frecuencia o estadística descriptiva.

#### Resumen de los resultados

**Disposición de pacientes y demografía:** Se inscribió un total de 357 pacientes en el estudio, de los cuales 356 pacientes se asignaron de forma aleatoria. Una mayoría de los pacientes (95,2 % [339/356]) completó el estudio. En los grupos de tratamiento dos veces al día, el 6,7 % (9/135) de los pacientes con Oxi y el 4,5 % (2/44) de los pacientes con vehículo interrumpieron el estudio. En los grupos de tratamiento dos veces al día, el 3,0% (4/133) de los pacientes con Oxi y el 4,5 % (2/44) de los pacientes con vehículo interrumpieron su participación en el estudio. La razón principal para interrumpir la participación en el estudio fueron eventos adversos en el 2,8 % (10/356) de todos los pacientes.

Las variables demográficas fueron similares en todos los grupos de tratamiento. La edad promedio de los pacientes fue de 50,0 años (intervalo de 19 a 79 años). La mayor proporción de pacientes (60,4 %) tenía entre 45 y 64 años de edad, con 29,5 % de < 45 años y 10,1 % de ≥ 65 años. Se observaron más hembras que machos (80,1 % frente a 19,9 %) y la mayoría de la población era caucásica (91,3 %).

#### *Eficacia:*

- Se demostró una reducción estadísticamente significativa en el eritema facial de acuerdo con lo medido por la evaluación de compuestos, es decir, las proporciones de pacientes con una reducción de al menos 2 grados (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas tanto en CEA como SSA el día 28, con las dosis de 1,5 % y 1,0 % de crema de oximetazolina luego de la dosificación dos veces al día ( $p = 0,006$  y  $p = 0,021$ , respectivamente), y con todas las 3 dosis de crema de oximetazolina (1,5 %, 1,0 % y 0,5 %) luego de la dosificación una vez al día ( $p = 0,012$ ,  $p = 0,006$  y  $p = 0,049$ , respectivamente).

- Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento dos veces al día en la hora 4 (punto de tiempo pico) el día 28 del 22,2 %, 20,0 % y 11,1 % con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 6,8 % con vehículo. Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento dos veces al día se mantuvieron en la hora 12 el día 28 con 15,6 %, 11,1 % y 13,3 % en los grupos con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con únicamente 4,5 % en el grupo con vehículo.

- Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento una vez al día en la hora 4 (punto de tiempo pico) el día 28 de 27,3 %, 31,8 % y 17,8 % con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 4,5% con vehículo. Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento una vez al día se mantuvieron en la hora 12 el día 28 con 13,6 %, 13,6 % y 13,3 % en los grupos con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con únicamente 2,3 % en el grupo con vehículo.

- Se observó una diferencia estadísticamente significativa con base en la mejora de 2 grados compuesta tan temprano como 2 horas después de la primera aplicación el día 1 para una mayoría de los grupos de tratamiento con Oxi en comparación con vehículo.

- La comparación de pares no exhibió diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta en un período de 12 horas el día 28 entre cualesquiera de los grupos de tratamiento una vez al día o dos veces al día con Oxi, lo que demuestra que la dosificación dos veces al día no proveyó una mejora significativa con una dosificación una vez al día para cualquiera de los grupos de tratamiento con Oxi. Se observó una tasa de respuesta numéricamente más elevada para Oxi 1,0 % QD que para Oxi 0,5 % QD en la mayor parte de los puntos de tiempo. Al comparar las dosis de Oxi 1,5 % QD y 1,0 % QD, las tasas de respuesta fueron similares.

- En el caso de variables de eficacia secundaria (definidas como las proporciones de pacientes con una mejora de al menos 2 grados tanto en CEA como SSA respecto a la referencia media hora y 1 hora después de la aplicación de la primera dosis el día 28), únicamente el grupo de tratamiento con Oxi 1,5 % QD exhibió diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo a 1,0 hora.

- Las tasas de respuesta el día 28 fueron más elevadas en comparación con las tasas de respuesta el día 1

para todos los grupos de tratamiento con Oxi, lo que demuestra que no se observó taquifilaxia durante el estudio.

- 5 • Tal como se demostró mediante las proporciones de pacientes con una reducción de al menos 2 grados (mejora) respecto a la referencia durante un período de 12 horas tanto en CEA como SSA-2, se observó una reducción estadísticamente significativa en el enrojecimiento facial por rosácea con Oxi 1,5 % y 1,0 % administrada dos veces al día y una vez al día en comparación con vehículo el día 28 y se observan respuestas tan temprano como el día 1.
- 10 • Los análisis de correlación demostraron que existe una correlación elevada entre SSA y SSA-2 con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,85 (CI del 90 % [0,842, 0,851]).
- 15 • No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las proporciones de respondedores en cualquier punto de tiempo durante el período posterior al tratamiento de 4 semanas. Durante esta etapa de seguimiento, ningún paciente presentó réplica o empeoramiento de eritema, tal como se define por un empeoramiento de 1 grado respecto a la referencia en las escalas CEA y SSA, así como en las escalas CEA y SSA-2.
- 20 • El análisis de subgrupos de la variable de eficacia principal demostró que el tratamiento con oximetazolina fue eficaz para reducir el eritema independientemente del género, la edad, la calificación de CEA en la referencia o la calificación de SSA en la referencia.

*Resultados de salud:*

- 25 A continuación, se provee un resumen de la proporción de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en cada pregunta de las medidas PRO respecto a la referencia el día 28. Se debe observar que todas las medidas PRO se administraron antes de la dosis (antes del tratamiento) a efectos de validación (para un estudio separado), lo que puede haber resultado en calificaciones menores.
- 30 • El día 28, las proporciones de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en cada pregunta de PRO de evaluación de síntomas varió del 35,6 % al 68,9 % para los grupos de tratamiento activo (una vez al día y dos veces al día) en comparación con 31,8 % a 72,7 % para los grupos con vehículo, lo que sugieren una capacidad de respuesta adecuada para el tratamiento activo con oximetazolina.
- 35 • Las proporciones de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en cada pregunta de evaluación de impacto de PRO fueron similares para todos los grupos de tratamiento el día 28. Las proporciones variaron del 21,4 % al 77,8 % para los grupos de tratamiento activo en comparación con 23,3 % a 77,3 % para los grupos con vehículo.
- 40 • El día 28, las proporciones de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en cada pregunta de evaluación de satisfacción aumentó hasta 43,2 % para los grupos de tratamiento activo y hasta 45,2 % para los grupos de tratamiento activo con vehículo.

*Farmacocinética:*

- 45 • Cuando correspondió, se calcularon los parámetros farmacocinéticos para cada paciente luego de la administración dérmica de crema de oximetazolina. Las concentraciones máximas en los grupos de dosis una vez al día y dos veces al día se observaron entre 6 y 12 horas (mediana de  $T_{m\acute{a}x}$ ) y 4 y 6 horas (mediana de  $T_{m\acute{a}x}$ ) después de la dosis, respectivamente. Luego de la dosis una vez al día, el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  promedio en el grupo de dosis 1,5 % el día 28 observado fue de 98,0 pg/mL, el que fue similar al valor de  $C_{m\acute{a}x}$  promedio de 115 pg/mL en el grupo de tratamiento con Oxi 1,5 % BID el día 28. El  $AUC_{0-24}$  promedio más elevado luego de la administración de 1,5 % una vez al día o dos veces al día fue de 1680 y 2660 pg·h/mL, respectivamente.
- 55 • Al aumentar la frecuencia de dosificación (dos veces al día), no pareció haber un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica en comparación con la dosificación una vez al día. La exposición sistémica pareció aumentar prácticamente de forma proporcional a la dosis. Luego de 28 días de dosificación, se observó una tasa de acumulación promedio de aproximadamente 2 en todos los grupos de tratamiento una vez al día. Se observó un aumento de acumulación en los grupos de tratamiento dos veces al día con una tasa de acumulación promedio de entre 4,86 y 6,48 en comparación con el AUC luego de la primera dosis los días 1 y 28.
- 60 • Los datos indican que se puede haber logrado un estado estacionario con la segunda dosis para los grupos de una vez al día y luego de la tercera dosis para los grupos de dos veces al día. Se observó una semivida eficaz de 18 a 28 horas luego de la administración dérmica repetida de crema de oximetazolina.
- 65

*Análisis de imágenes digitales:*

- 5 • Entre las 6 medidas evaluadas de DIA (es decir, área fraccional, gravedad del eritema, enrojecimiento del eritema, contraste del eritema, intensidad del eritema y visibilidad del eritema), el área fraccional tuvo la mejor correlación con la escala CEA con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,47 (CI del 95 % [0,436, 0,498]). En general, se diferencia bien la mejora respecto a la referencia en el área fraccional entre los grupos con Oxi una vez al día y el grupo con vehículo una vez al día.

*Seguridad:*

- 10 • Se toleraron bien las 3 dosis de oximetazolina (1,5 %, 1,0 % y 0,5 %) luego de la aplicación una vez al día o dos veces al día durante hasta 28 días consecutivos con indicación de TEAE en 33,1 % (118/356) de todos los pacientes e indicación de eventos adversos vinculados al tratamiento en 9,8 % (35/356) de los pacientes.
- 15 • La incidencia general de los TEAE y TEAE vinculados al tratamiento fue similar en los 3 grupos de tratamiento con Oxi dos veces al día, pero levemente mayor en el grupo con Oxi 1,5 % QD que en los grupos con Oxi 1,0 % y 0,5 % QD. Se consideró que la mayoría de los TEAE fue de gravedad leve o moderada.
- 20 • Los TEAE informados con mayor frecuencia (en  $\geq 2$  % de todos los pacientes) fueron dolor de cabeza, dermatitis en el sitio de aplicación, dermatitis por contacto, infección de las vías respiratorias altas, pápulas en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación y acné en el sitio de aplicación.
- 25 • Se informaron TEAE vinculados al tratamiento en 28 pacientes tratados con oximetazolina y 5 pacientes tratados con vehículo. Los TEAE informados con mayor frecuencia (en  $> 1$  % de todos los pacientes) fueron eventos del sitio de aplicación, lo que incluye dermatitis, pápulas, dolor (es decir, punzadas, ardor), eritema, prurito y acné. La mayoría de los eventos tuvieron gravedad leve o moderada y se resolvieron sin secuelas. La mayoría de dichos eventos en el sitio de aplicación (excepto por 4 casos de acné y pápulas) se resolvió en el período de seguimiento posterior al tratamiento de 4 semanas.
- 30 • El TEAE fuera del sitio de aplicación que se informó con más frecuencia fue dolor de cabeza, el que se produjo de forma similar en pacientes tratados con oximetazolina y pacientes tratados con vehículo (4,9 % y 4,5 %, respectivamente).
- 35 • Un total de 2,8 % (10/356) de los pacientes interrumpió el estudio debido a TEAE (8 pacientes tratados con oximetazolina y 2 pacientes tratados con vehículo), de los que la mayoría se debió a eventos adversos en el sitio de aplicación, lo que dermatitis en el sitio de aplicación, acné en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación, prurito en el sitio de aplicación, irritación en el sitio de aplicación y dolor en el sitio de aplicación.
- 40 • No se informó sobre muertes durante el estudio. Se informaron 5 eventos adversos graves en 3 pacientes, ninguno de los cuales se consideró relacionado al tratamiento de estudio.
- 45 • Los análisis de subgrupos demostraron que la incidencia de los TEAE fue similar en todos los subgrupos de edad y de género.
- 50 • Las proporciones de pacientes con empeoramiento de la gravedad de tolerabilidad facial fueron similares en pacientes tratados con oximetazolina y pacientes tratados con vehículo luego de la dosificación dos veces al día o una vez al día los días 1, 14 y 28, lo que demuestra que todos los grupos de tratamiento con Oxi tuvieron un perfil de tolerabilidad local aceptable.
- 55 • No se observaron cambios clínicamente relevantes respecto a la referencia o diferencias entre grupos de tratamiento con respecto a valores de laboratorio, signos vitales y observaciones de examen físico.
- No se observó aumento en los recuentos de lesiones promedio o en las proporciones de pacientes con telangiectasia moderada o grave en cualquiera de los grupos de tratamiento durante el estudio o el período posterior al tratamiento.
- No se observaron resultados de ECG clínicamente relevantes durante el estudio.

60 Conclusiones

- 65 Este estudio de grupos paralelos controlado por vehículo, aleatorizado y doble ciego en múltiples centros demostró que la administración de crema de clorhidrato de oximetazolina a concentraciones del 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % una vez al día redujo significativamente el eritema facial asociado a rosácea de acuerdo con la evaluación del investigador según la CEA y de acuerdo con el paciente según la SSA. También se demostró una reducción estadísticamente significativa del eritema facial con dosis del 1,5 % y 1,0 % de crema de

- oximetazolina luego de la dosificación dos veces al día (con la segunda dosis administrada 6 horas después de la primera dosis). Sin embargo, no se observaron beneficios de tratamiento adicionales con la dosificación dos veces al día respecto a la dosificación una vez al día. Se toleraron bien todas las concentraciones de oximetazolina cuando se administraron una o dos veces al día y la mayoría de los eventos adversos se limitaron a efectos dermatológicos localizados.

**Lista de abreviaturas y definiciones de términos**

Abreviatura/término	Definición
ACL	ligamento cruzado anterior
AQ	cuestionario estético
AUC <sub>0-t</sub>	área bajo la curva concentración de plasma - tiempo desde tiempo 0 hasta tiempo t
BID	dos veces al día
BLQ	por debajo del límite inferior de cuantificación
CEA	evaluación de eritema del médico
CI	intervalo de confianza
C <sub>máx</sub>	concentración en plasma observada máxima
CTA	evaluación de telangiectasia del médico
DIA	análisis de imágenes digitales
DMP	plan de gestión de datos
ECG	electrocardiograma
eCRF	formulario electrónico de informe de caso
EDC	captura de datos electrónicos
ERT	tecnología eResearch
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos
GCP	buena práctica médica
GEE	ecuaciones de estimación generalizadas
HCl	ácido clorhídrico
HIPAA	Ley de transferencia y responsabilidad de seguros de salud
ICF	formulario de consentimiento informado
ICH	Conferencia internacional de armonización
IPL	luz pulsada intensa
IRB	Comité Institucional de Revisión
IVRS	sistema de respuesta por voz interactiva
IWRS	sistema de respuesta web interactiva
LC-MS/MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LLOQ	límite inferior de cuantificación
MAO	monoaminoxidasa
MedDRA	Diccionario médico para actividades de regulación
min	minuto
mITT	intención de tratar modificada
NA o N/A	no aplicable o no disponible
OTC	de venta libre
Oxi	clorhidrato de oximetazolina
PDF	formato de documento portátil

PDT	terapia fotodinámica
PEG	polietilenglicol
PP	conforme a protocolo
PRO	resultado informado por el paciente
PT	plazo preferido
PTAE	evento adverso previo al tratamiento
R <sub>0</sub>	tasa de acumulación
QD	una vez al día
QTcB	intervalo QT corregido con corrección de Bazett
QTcF	intervalo QT corregido con corrección de Fridericia
SOC	clase de órgano y sistema
SOP	procedimiento de operación estándar
SSA	autoevaluación del sujeto, escala de autoevaluación del sujeto de eritema
SSA-2	autoevaluación del sujeto de enrojecimiento facial por rosácea (con fotografía)
T <sub>1/2</sub>	semivida terminal
T <sub>ef</sub>	semivida eficaz
TEAE	evento adverso provocado por el tratamiento
T <sub>máx</sub>	tiempo correspondiente a la concentración en plasma observada máxima
EUA	Estados Unidos

## 1. Introducción

5 El clorhidrato de oximetazolina (HCl) es un vasoconstrictor efectivo y un agonista del receptor  $\alpha$ 1a-adrenérgico muy específico y potente. En la actualidad, la Administración de medicamentos y alimentos (FDA) de los Estados Unidos lo aprueba como gotas para los ojos de venta libre (OTC) indicadas para conjuntivitis e irritación ocular, y como un aerosol nasal de venta libre para congestión nasal (oximetazolina: DRUGDEX®). Cada una de las vías de administración emplea una formulación diferente y una concentración de oximetazolina (hasta 0,025 % en gotas para ojos y hasta 0,05 % en aerosoles nasales). En el estudio actual, se formuló oximetazolina HCl como una crema (a la que se hace referencia en adelante como crema de oximetazolina) para aplicación dérmica facial tópica y se evaluó para el tratamiento de eritema asociado con rosácea.

15 La rosácea es una afección dermatológica crónica común de etiología no determinada que se caracteriza por una variedad de manifestaciones clínicas que incluyen eritema persistente (el que puede estar acompañado por punzadas y ardor), edema facial, telangiectasia superficial, pápulas y pústulas recurrentes, fimas faciales (más comúnmente, rinofima) y manifestaciones oculares (Rebora, 2002). Se estima que afecta a más de 16 millones de estadounidenses (National Rosacea Society, 2012). La rosácea es común, especialmente en individuos de tez clara de origen céltico o de Europa del norte (Jansen y Plewig, 1997). Usualmente, aparece entre las edades de 30 y 50 y afecta a las mujeres 2 a 3 veces más a menudo que a los hombres (Jansen y Plewig, 1997; Norwood y Norwood, 2007). De todas las manifestaciones clínicas de la rosácea, el sonrojamiento facial y el eritema persistente son algunos de los más comunes y, a menudo, se asocian a tensión psicológica (Breneman *et al*, 2004; Drummond y Su, 2012;

20 Su y Drummond, 2012). Aunque no se conoce con certeza la etiología precisa y la patogénesis de la rosácea eritematosa, se teoriza que el sonrojamiento anómalo y el eritema persistente resultan de una desregulación progresiva de la respuesta vasomotriz cutánea (es decir, vasos sanguíneos faciales dilatados de forma persistente) (Crawford *et al*, 2004; Parodi *et al*, 1980). La evaluación de los cambios neurovasculares y neuroinmunes de la rosácea con reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real e inmunohistoquímica apoya la presencia significativa de vasodilatación de vasos sanguíneos y linfáticos en la rosácea, demuestra la regulación por aumento de genes involucrados en la vasodilatación y apoya la observación de que los vasos sanguíneos en la rosácea mantienen su capacidad de respuesta a estímulos vasoactivos (Del Rosso, 2012).

35 Aunque la rosácea no es curable, es una afección tratable. Los objetivos del tratamiento incluyen el alivio de las señales y síntomas, la mejora de la apariencia y la demora o prevención del avance de la afección. Se

han desarrollado tratamientos eficaces para tratar la rosácea papulopustular con agentes antiinfecciosos como sulfonamidas, metronidazol, ácido azelaico y tetraciclinas (Elewski *et al*, 2011).

5 El enrojecimiento facial conspicuo puede tener un impacto profundo en la autoestima del paciente y su calidad de vida. Las investigaciones de pacientes con rosácea realizadas por la National Rosacea Society indica que más del 76 % tenía autoestima y confianza reducidas. Entre los pacientes con rosácea con síntomas graves, el 88 % afirmó que la afección había afectado sus interacciones profesionales (National Rosacea Society, 2012).

10 Se realizaron 5 estudios clínicos de oximetazolina dérmica tópica para el tratamiento de eritema facial asociado a rosácea por Allergan y Vicept Therapeutics, Inc. Todos los estudios clínicos se llevaron a cabo con la misma formulación en crema con diversas concentraciones de oximetazolina. En dichos estudios, se expuso a 314 pacientes con rosácea a la formulación en crema con concentraciones de oximetazolina que varían de 0,01 % a 1,5 %.

15 Un estudio de fase 1 dividido de grupos paralelos controlado por vehículo, aleatorizado y doble ciego en múltiples centros en pacientes con eritema moderado a grave asociado a rosácea (Estudio 199201-001) demostró que se toleró bien la administración facial tópica de crema de oximetazolina 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % dos veces al día durante 5 días consecutivos. No hubo eventos adversos graves y ningún paciente interrumpió el estudio. La mayoría de los eventos adversos provocados por el tratamiento (TEAE) informados se consideró respecto al tratamiento de estudio y fueron de gravedad leve o moderada. La proporción de los respondedores, definido como sitios en el rostro de los pacientes (izquierda o derecha) con una mejora de al menos 2 grados tanto en la escala CEA como SSA, aumentó de forma dependiente de la dosis en la mayoría de los puntos de tiempo. Las mejores tasas de respuesta se observaron con oximetazolina 1,0 % y 1,5 %. Se observó un pico en la tasa de respuesta 4 horas después de la dosis. La proporción de respondedores en la hora 4 del día 1 fue de 37,5 % con oximetazolina 1,5 %, de 34,4 % con oximetazolina 1,0 % y de 18,8 % con oximetazolina 0,5 %, en comparación con 0,0 % con vehículo. El día 1, la proporción de respondedores fue estadísticamente superior al vehículo con oximetazolina 1,5 % a 2, 4, 6 y 10 después de la dosis, con oximetazolina 1,0 % a 1, 2, 4 y 6 horas después de la dosis, y con oximetazolina 0,5 % a 2, 4 y 6 horas después de la dosis. Se mantuvo eficacia continuada durante el estudio. Sin embargo, los resultados del día 1 fueron más pronunciados que los del día 5.

Vicept realizó cuatro estudios controlados por vehículo, aleatorizados y doble ciego en los que los pacientes con eritema estable moderado a grave asociado a rosácea recibieron una aplicación facial única o una vez al día de crema de oximetazolina a concentraciones del 0,01 % al 0,5 %. Dichos estudios incluyeron 254 pacientes tratados con crema de oximetazolina. Un estudio de biodisponibilidad no demostró exposición sistémica mensurable de oximetazolina luego de la aplicación de crema 0,15 %. Un segundo estudio de biodisponibilidad encontró que la concentración máxima promedio ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva (AUC) de concentración en plasma en función de tiempo luego de una aplicación de crema 0,5 % es aproximadamente 7 y 6 veces menor, respectivamente, que luego de la administración de aerosol nasal Afrin® 0,05 %. Dos estudios con variación de dosis y controlados por vehículo con concentración de crema de hasta 0,5 % demostraron evidencia de eficacia dependiente de la dosis según lo evaluado con CEA y SSA. Los únicos TEAE considerados vinculados al tratamiento en pacientes tratados con crema de oximetazolina fueron eritema, prurito e irritación ocular. No se produjeron eventos adversos graves o interrupciones debido a eventos adversos. No se observaron cambios notorios durante dichos estudios en ensayos de laboratorio clínico, signos vitales o electrocardiogramas o presión intraocular (en los estudios en los que se evaluaron).

50 Los resultados de dichos 5 estudios apoyan la seguridad dérmica tópica de la crema de oximetazolina hasta 1,5 % dos veces al día. Adicionalmente, 4 estudios de seguridad dérmica humana de crema de oximetazolina 0,5 % (un estudio de irritación acumulada de 32 días, un ensayo de parche de contacto repetido, un estudio de fototoxicidad y un estudio de alergia por fotocontacto) indican la seguridad dérmica aceptable con el producto. Es posible encontrar resultados detallados de dichos estudios en el folleto del investigador de la crema de oximetazolina.

55 El ensayo actual se diseñó para evaluar la seguridad y la eficacia de la crema de oximetazolina para el tratamiento de eritema facial asociado a rosácea a concentraciones del 0,5 %, 1,0 % y 1,5 % con una exposición más extensa (28 días consecutivos) y se administró una vez al día o dos veces al día.

## 60 2. Objetivos del estudio

Se comparó la aplicación tópica una vez al día y dos veces al día de crema de oximetazolina al 0,5 %, 1,0 % y 1,5 % con el vehículo durante 28 días consecutivos para tratar pacientes con eritema facial moderado a grave asociado a rosácea con el fin de evaluar la seguridad y la eficacia de la crema.

## 65 3. Plan de investigación

### 3.1 Plan y diseño del estudio general

Este estudio de grupos paralelos controlado por vehículo, aleatorizado y doble ciego en múltiples centros para investigar la seguridad, eficacia, tolerabilidad facial dérmica y perfil farmacocinético de la crema de oximetazolina 0,5 %, 1,0 % y 1,5 % (a la que también se hace referencia como Oxi 0,5 %, Oxi 1,0 % y Oxi 1,5 %, respectivamente) en comparación con la aplicación tópica de vehículo (una vez al día o dos veces al día) en pacientes con eritema facial moderado a grave asociado a rosácea.

La duración total de la participación en el estudio para cada paciente fue de hasta aproximadamente 86 días desde la visita de análisis previo hasta la visita de abandono del estudio. Las 8 visitas del estudio incluyeron: análisis previo (días -30 a -2), aleatorización (día 1), período de tratamiento (días 2, 14 y 28), seguimiento (días 29 y 35) y abandono del estudio (día 56). En la visita de análisis previo, cada paciente calificado regresó el día 1 para la confirmación de la elegibilidad. Los pacientes elegibles se asignaron de forma aleatoria y se administró la medicación de estudio. Todos los pacientes debían aplicar la medicación de estudio durante 28 días consecutivos.

En las visitas del día 1, día 14 y día 28, los pacientes permanecieron en la clínica durante al menos 12 horas. Durante dichas visitas de estudio, los pacientes se aplicaron la medicación de estudio en la clínica. En la visita del día 2, los pacientes se aplicaron la medicación de estudio (únicamente dosis matutina) en la clínica. Los pacientes elegibles se asignaron de forma aleatoria a 1 de los 8 grupos de tratamiento en una relación 1:1:1:1:1:1:1:1.

Grupo 1	Oximetazolina 0,5 % una vez al día	(en adelante, Oxi 0,5 % QD)
Grupo 2	Oximetazolina 1,0 % una vez al día	(en adelante, Oxi 1,0 % QD)
Grupo 3	Oximetazolina 1,5 % una vez al día	(en adelante, Oxi 1,5 % QD)
Grupo 4	Vehículo una vez al día	(en adelante, vehículo QD)
Grupo 5	Oximetazolina 0,5 % dos veces al día	(en adelante, Oxi 0,5 % BID)
Grupo 6	Oximetazolina 1,0 % dos veces al día	(en adelante, Oxi 1,0 % BID)
Grupo 7	Oximetazolina 1,5 % dos veces al día	(en adelante, Oxi 1,5 % BID)
Grupo 8	Vehículo dos veces al día	(en adelante, vehículo BID)

Cada uno de los 4 tratamientos diferentes (oximetazolina 0,5 %, 1,0 %, 1,5 % o vehículo) se administró una o dos veces al día para un total de 8 grupos de tratamiento. El personal del sitio de estudio y los pacientes conocían el régimen (una o dos veces al día), pero desconocían el tratamiento que recibió el paciente. El tratamiento comenzó luego de la aleatorización el día 1 en la clínica. El personal del sitio le administró la medicación de estudio a los pacientes y les indicó cómo aplicarla de forma adecuada en sus rostros. Todos los pacientes se aplicaron la medicación de estudio a partir del día 1 y hasta el día 28 de visita. Se indicó a los pacientes asignados a los grupos 1, 2, 3 o 4 que aplicaran la medicación de estudio cada día en la mañana. Se indicó a los pacientes asignados a los grupos 5, 6, 7 o 8 que aplicaran la medicación de estudio cada día en la mañana y una segunda dosis aproximadamente 6 a 10 horas después.

### 3.2 Discusión del diseño del estudio

Este estudio empleó un diseño aleatorizado y doble ciego para minimizar el sesgo del investigador y del paciente. Un diseño de grupos paralelos y controlado por vehículo elimina muchos efectos confusos inherentes a otros diseños de estudios (por ejemplo, no controlados). Los datos de estudios clínicos hasta la fecha indican una respuesta dependiente de la dosis para reducir el eritema facial, tal como se indicó mediante calificaciones en las escalas CEA y SSA, escalas de médicos y pacientes, respectivamente. Aunque es posible ver un efecto claro del fármaco luego de una única dosis de oximetazolina, se desconoce en qué medida puede cambiar dicha eficacia tras 4 semanas de dosificación continua. El pico de efecto de fármaco se observó 4 horas después del tratamiento, luego de un único tratamiento con concentraciones de hasta el 1,5 % (Estudio 199201-001). El pico de eficacia y el mantenimiento de la reducción efectiva de eritema pueden cambiar con la dosificación diaria en un período de dosificación de 4 semanas. Dicho estudio se diseñó para evaluar los cambios a concentraciones de oximetazolina del 0,5 %, 1,0 % y 1,5 % administradas durante 28 días consecutivos.

Además de evaluar el efecto de la dosificación una vez al día durante un período de observación de 12 horas, se incluyó dosificación dos veces al día en el estudio para estudiar el efecto de una segunda dosis durante el período de observación de 12 horas con el fin de mantener un nivel de eficacia elevado durante un período de 12 horas.

### 3.3 Selección de población de estudio

El estudio incluyó pacientes con eritema facial moderado a grave asociado a rosácea. Para inscribirse al estudio, cada sujeto debía cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión.

5 3.3.1 Criterios de inclusión

Los pacientes deben cumplir con los siguientes criterios de inclusión para inscribirse en el estudio:

- 10 • hombre o mujer de al menos 18 años de edad
- eritema facial moderado a grave asociado a rosácea definido como un grado  $\geq 3$  en la escala CEA de Allergan con la guía fotonumérica tal como lo evaluó el investigador
- 15 • eritema facial moderado a grave asociado a rosácea definido como “más enrojecimiento del que prefiero” o “enrojecimiento completamente inaceptable” en la escala de SSA de eritema de acuerdo con la evaluación del paciente.
- eritema estable asociado a rosácea con mínima variación día a día y durante el día de acuerdo con la opinión del paciente
- 20 • consentimiento informado por escrito obtenido antes de realizar cualesquiera procedimientos relacionados con el estudio
- autorización escrita para el uso y la divulgación de información del estudio de investigación y de salud
- 25 • capacidad de seguir las instrucciones del estudio y cumplir con las herramientas de evaluación del estudio sin asistencia y probabilidad de que complete todas las visitas necesarias, lo que incluye quedarse en el sitio de investigación en 3 visitas separadas de al menos 12 horas.

30 3.3.2 Criterios de exclusión

Se excluyó del estudio a los pacientes que cumplieron con cualquiera de los siguientes criterios de exclusión:

- 35 • cualquier enfermedad sistémica no controlada
- cualquiera de las siguientes afecciones: hipertensión clínicamente inestable, hipotensión ortostática, insuficiencia cerebral clínicamente inestable, insuficiencia coronaria, arritmia cardíaca (es decir, taquiarritmias, arritmias ventriculares avanzadas), cardiopatía isquémica, hipertrofia de próstata benigna o síndrome de Raynaud
- 40 • historial o evidencia actual de consumo de drogas o alcohol en un plazo de 12 meses antes de la visita de análisis previo
- 45 • glaucoma agudo
- alergia o hipersensibilidad conocida a cualquier componente del tratamiento de estudio
- más de 3 lesiones inflamatorias en el rostro
- 50 • acné facial que pueda interferir con las evaluaciones de estudio, tal como lo determinó el investigador
- señales clínicas de daño actínico (por ejemplo, lentígenes actínicos, hipopigmentación o hiperpigmentación moteada, decoloración amarillenta, telangiectasia excesiva) en el rostro que pueden haber interferido con las evaluaciones del ensayo en opinión del investigador
- 55 • cualquiera de los siguientes procedimientos o tratamientos ocurridos en el período especificado anterior a las evaluaciones de referencia del eritema:
  - a. 2 horas:
    - 60 cualesquiera productos tópicos que incluyen, de modo no taxativo, lociones, cremas, ungüentos y cosméticos que se aplican al rostro (se permitieron limpiadores faciales)
  - b. 14 días:
    - 65 productos que contienen oximetazolina (por ejemplo, gotas para los ojos, aerosoles nasales),

glucocorticosteroides tópicos aplicados al rostro, cualquier prescripción o producto de venta libre para el tratamiento de acné o rosácea, y CUALQUIER producto para reducir el enrojecimiento del rostro

- 5 c. 28 días:
- Antibióticos sistémicos conocidos por tener un efecto sobre la rosácea
- d. 180 días:
- 10 Isotretinoína
- e. 6 meses:
- 15 láser, fuentes de luz (por ejemplo, luz pulsada intensa [IPL], terapia fotodinámica [PDT]) u otra terapia energética para el rostro
- vello facial excesivo u otras características faciales que podrían dificultar las evaluaciones de eritema, según como lo determine el investigador
- 20 • uso actual de inhibidores de monoaminoxidasa (MAO)
- uso actual de niacina  $\geq$  500 mg/día
- 25 • mujeres embarazadas, en lactancia o que planifican un embarazo durante el estudio o con capacidad de concebir que no utilizan un método anticonceptivo confiable y/o que no están dispuestas a utilizar un método anticonceptivo confiable durante su participación en el estudio
- inscripción actual en un estudio de dispositivos o fármacos de investigación o participación en dicho estudio a 30 días de empezar a participar en este estudio
- 30 • paciente con una afección o en una situación que, en opinión del investigador, puede haber puesto al paciente en un riesgo importante, puede haber confundido los resultados del estudio o puede haber interferido de forma significativa con la participación del paciente en el estudio.
- 35 • No fueron elegibles los pacientes cuyas fotografías del rostro se encuentran en la guía fotonumérica de Allergan para participar del estudio.

### 3.3.3 Eliminación de los pacientes de la terapia o evaluación

- 40 Los pacientes podían retirarse del estudio de forma voluntaria en cualquier momento. Adicionalmente, un investigador podría interrumpir la participación de pacientes en el estudio por motivos como eventos adversos, embarazo, ausencia de seguimiento, infracciones al protocolo, motivos personales o falta de eficacia, según como lo determine el investigador. El investigador podría haber detenido el estudio en el sitio de estudio en cualquier momento. Allergan podría haber detenido el estudio (sitio de estudio) con una
- 45 notificación adecuada.

- Si un paciente interrumpe su participación en estudio de forma temprana, se realizaron todos los intentos posibles para completar todos los procedimientos de abandono del estudio, tal como se indica en la Tabla 3-2, y se debió completar un formulario de abandono en el que se indicó en líneas generales la razón de abandono. Se notificó a Allergan la interrupción de la participación del paciente de forma temprana en el
- 50 estudio y la razón de dicha interrupción, y se documentó claramente en el eCRF adecuado.

## 3.4 Tratamientos

- 55 3.4.1 Tratamientos administrados

El paciente debía aplicarse aproximadamente 0,5 gramos de crema de oximetazolina 0,5 %, 1,0 %, 1,5 % o vehículo de forma tópica en el rostro una o dos veces al día con base en la asignación aleatoria durante 28 días consecutivos.

- 60 Se indicó a los pacientes que se lavaran las manos antes y después de cada aplicación de la medicación de estudio. El paciente debía aplicar una cantidad de medicación de estudio de aproximadamente el tamaño de un guisante en la punta de un dedo y luego untar la crema en el área eritematosa del rostro, esparcir suavemente la medicación hasta cubrir con una capa delgada todo el rostro (desde la línea de nacimiento del
- 65 cabello hasta el borde de la mandíbula y de oreja a oreja) y cuidar no aplicar un exceso de medicación. Una cantidad de medicación de estudio del tamaño de un guisante representó aproximadamente 0,5 gramos del

producto. Se indicó a los pacientes que evitaran aplicar la medicación de estudio en los ojos, párpados, cuero cabelludo, cuello, orejas y cualquier membrana de la nariz interna, boca, labios o heridas abiertas.

3.4.2 Identidad del/de los productos de investigación

5 Cada tubo de crema de clorhidrato de oximetazolina 0,5 % (formulación Allergan número 11007X, número de lote EHC-C), 1,0 % (formulación Allergan número 11008X, número de lote EHD-C) y 1,5 % (formulación Allergan número 11009X, número de lote EHE-C) contenía oximetazolina HCl, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, citrato sódico dihidratado, ácido cítrico anhidro, edetato disódico, hidroxitolueno butilado, lanolina anhidra, triglicéridos de cadena media, adipato de diisopropilo, alcohol oleílico, polietilenglicol (PEG)-300, PEG-6 (y) PEG-32 (y) estearato de glicol, alcohol cetosteárico, cetareth-6 (y) alcohol estearílico, cetareth-25 y agua purificada.

15 Cada tubo de vehículo de crema de oximetazolina (formulación Allergan número 11006X, número de lote EHB-C) contenía propilparabeno, fenoxietanol, metilparabeno, citrato sódico dihidratado, ácido cítrico anhidro, edetato disódico, hidroxitolueno butilado, lanolina anhidra, triglicéridos de cadena media, adipato de diisopropilo, alcohol oleílico, PEG-300, PEG-6 (y) PEG-32 (y) estearato de glicol, alcohol cetosteárico, cetareth-6 (y) alcohol estearílico, cetareth-25 y agua purificada.

20 Se proveen características de la formulación en la Tabla 3-1.

**Tabla 3-1 Características de la formulación**

Características de la formulación	Formulación			
	Oxi 0,5 %	Oxi 1,0 %	Oxi 1,5 %	Vehículo
Concentración	5 mg/g	10 mg/g	15 mg/g	0,0 mg/g
Forma de dosificación	Crema tópica	Crema tópica	Crema tópica	Crema tópica
Número de lote del producto a granel	EHC-C	EHD-C	EHE-C	EHB-C
Potencia (% que indica la etiqueta)	0,5	1,0	1,5	0,0
Sitio de fabricación	DPT, San Antonio, TX			
Fecha de fabricación	19 de septiembre de 2012	20 de septiembre de 2012	21 de septiembre de 2012	18 de septiembre de 2012
Tamaño de lote	32 kg	32 kg	27 kg	32 kg
Fecha de vencimiento o reensayo	31 de agosto de 2013			

Oxi = clorhidrato de oximetazolina, TX = Texas

25 3.4.3. Método para asignar pacientes a los grupos de tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento de estudio, se asignó a cada paciente que proveyó su consentimiento informado un número de paciente que se utilizó como número de identificación del paciente en todos los documentos durante el estudio.

30 En el momento de aleatorización el día 1, los pacientes elegibles se asignaron de forma aleatoria mediante un sistema de respuesta a la voz interactiva automatizado o sistema de respuesta web interactiva (IVRS/IWRS) que se utilizó para gestionar la aleatorización y la asignación de tratamiento con base en un esquema de aleatorización preparado por Allergan Biostatistics. En cada sitio de investigación, se asignaron los pacientes elegibles de forma aleatoria a 1 de 8 grupos de tratamiento en una relación 1:1:1:1:1:1:1:1 para recibir un régimen de una vez al día o dos veces al día de oximetazolina HCl 0,5 %, 1,0 % o 1,5 % o vehículo.

40 Los tubos de medicación de estudio se etiquetaron con los números de kit de medicación. En el momento de aleatorización, IVRS/IWRS proveyeron el sitio con los números de kit de medicación específicos para cada paciente aleatorizado correspondiente al grupo de tratamiento asignado mediante aleatorización central. Los sitios administraron la medicación de estudio según las instrucciones de IVRS/IWRS. Los sitios recibieron notificaciones de confirmación de IVRS/IWRS para cada transacción. Se debe mantener todas las notificaciones con los documentos de la fuente de estudio.

45 El día 14, los sitios accedieron al IVRS o se registraron en el IWRS para obtener un número de kit para

suministrar medicación de estudio adicional a los pacientes asignados de forma aleatoria a grupos de dosificación dos veces al día.

#### 3.4.4. Selección de dosis en el estudio

Se seleccionaron las dosis de oximetazolina 0,5 %, 1,0 % y 1,5 % con base en datos obtenidos de estudios no clínicos en ratas y minicerdos junto con datos de 4 estudios de seguridad dérmica clínicos (un estudio de irritación acumulada de 21 días, un ensayo de parche de contacto repetido, un estudio de fototoxicidad y un estudio de alergia por fotocontacto) y 5 estudios clínicos.

#### 3.4.5. Selección y programación de la dosis para cada paciente

Tal como se describe en la Sección 3.2, además de evaluar el efecto de la dosificación una vez al día durante un período de observación de 12 horas, se incluyó dosificación dos veces al día en el estudio para estudiar el efecto de una segunda dosis durante el período de observación de 12 horas con el fin de mantener un nivel de eficacia elevado durante un período de 12 horas. Se indicó a los pacientes, según su asignación aleatoria, que se aplicarían la medicación de estudio en el rostro a partir del día 1 y hasta la visita del día 28. Se indicó a los pacientes asignados a los grupos 1, 2, 3 o 4 (grupos de dosificación una vez al día) que aplicarían la medicación del ensayo cada día en la mañana. Se indicó a los pacientes asignados a los grupos 5, 6, 7 u 8 (grupos de dosificación dos veces al día) que aplicarían la medicación de estudio en la mañana y una segunda dosis aproximadamente 6 a 10 horas después. Los días 1, 2, 14 y 28, se indicó a todos los pacientes que aplicarían la medicación del ensayo en la clínica. Se debía aplicar la dosis matutina luego de completar los procedimientos y las evaluaciones de estudio previos a la dosis. Los pacientes en los grupos de dosificación dos veces al día debían aplicarse la segunda dosis (vespertina) 6 horas después de la dosis matutina. El día 2, únicamente se debía aplicar la dosis matutina en la clínica.

#### 3.4.6. Cegado

Este fue un ensayo clínico doble ciego. Las medicaciones de estudio se proveyeron en tubos y cajas idénticos para mantener el enmascaramiento del estudio. Se enmascaró la medicación de estudio para el investigador, personal de investigación y pacientes.

Si fuera necesario por la seguridad y el tratamiento adecuado de los pacientes, el investigador tenía la capacidad de desenmascarar la asignación de tratamiento del paciente para llevar a cabo cuidado de seguimiento adecuado. Cuando fue posible, se debió notificar a Allergan antes de desenmascarar la medicación de estudio. Se debían registrar la fecha y la firma de quien abrió el código, así como el motivo para abrir el código y cualesquiera eventos adversos asociados en la documentación del paciente.

#### 3.4.7 Terapia previa y concomitante

##### 3.4.7.1 Tratamientos y medicaciones permitidos

Se puede haber administrado terapia considerada necesaria para el bienestar del paciente a discreción del investigador. Si se hubiera cuestionado la permisibilidad de un tratamiento o medicación específico, se debería haber contactado a Allergan.

##### 3.4.7.2 Tratamientos y medicaciones prohibidos

La decisión de administrar un tratamiento o medicación prohibido fue tomada con la seguridad del participante del estudio como consideración principal. Cuando fue posible, se debió notificar a Allergan antes de administrar el tratamiento o medicación prohibido.

#### Tratamientos y medicaciones prohibidos:

- Se prohibió la aplicación de cualesquiera productos faciales (por ejemplo, maquillaje, lociones o ungüentos) durante todas las visitas de estudio desde 2 horas antes de la primera evaluación y hasta que se finalicen todas las evaluaciones. Se permitió el uso de productos faciales los demás días de dosificación. Sin embargo, se deben remover al menos 20 minutos antes de la aplicación del fármaco y los pacientes deben esperar al menos 20 minutos desde la aplicación del fármaco para aplicarlos.

- Productos que contenían oximetazolina (por ejemplo, Afrin®, Vicks Sinex®, Visine L.R.®, Ocuclear®, Zoamet®, aerosol nasal Mucinex®, aerosol nasal Sudafed OM®) excepto la medicación de estudio.

- Cualquier prescripción o producto de venta libre para el tratamiento de acné o rosácea.

- Cualquier prescripción o producto de venta libre que provocó vasoconstricción o se utilizó principalmente

para reducir el enrojecimiento facial.

- Retinoides tópicos.

5 • Cualquier tratamiento tópico que puede haber afectado el eritema o haber causado la irritación de la piel.

- Nuevos regímenes faciales tópicos.

- Antibióticos sistémicos conocidos por tener un efecto sobre la rosácea

10

- Glucocorticosteroides tópicos aplicados en el rostro

- Cualquier nuevo uso de glucocorticosteroides sistémicos o inhalados.

15

- Inhibidores de MAO

- Isotretinoína

- Niacina  $\geq 500$  mg/día

20

- Niacina  $\leq 500$  mg/día, si no se encuentra a una dosis estable o si se sabe que provoca sonrojamiento

- Antagonistas de receptores adrenérgicos alfa-1 sistémicos (por ejemplo, tamsulosina, terazosina, doxazosina y alfuzosina)

25

- Medicaciones que el paciente sabe que pueden aumentar el eritema o el sonrojamiento

- Los pacientes también deben evitar cambiar las terapias concomitantes en uso luego de la visita de análisis previo y hasta el final del estudio

30

#### Tratamientos prohibidos

- láser

35

- fuente de luz (por ejemplo, IPL o PDT)

- otra terapia energética para el rostro

#### Actividades prohibidas 24 horas antes de las visitas de estudio:

40

- consumo de alimentos o bebidas que se sabe que aumentan el eritema del paciente

- uso de saunas, salas de vapor o bañeras de hidromasaje, o cualquier otra actividad que se sabe que aumenta el eritema del paciente

45

#### 3.4.7.3 Actividades o dietas especiales

Veinticuatro horas antes de las visitas de estudio, los pacientes debían evitar los alimentos, las bebidas o las actividades que saben que específicamente aumentan su eritema facial. Además, se indicó a los pacientes que debían evitar todas las medicaciones, los tratamientos y las actividades prohibidos, tal como se describen en la Sección 3.4.7.2.

50

Se indicó a los pacientes que ayunaran (sólo se les permitió ingerir agua) durante al menos 10 horas antes de las extracciones de sangre para ensayos de seguridad de laboratorio en el análisis previo, día 29, y, si fuera aplicable, el abandono temprano del estudio. Si un paciente no hubiera ayunado al momento de la visita de análisis previo, se le solicitó que volviera a la clínica para ensayos de seguridad de laboratorio antes de la visita del día 1.

55

Los pacientes debieron permanecer en el sitio de investigación durante al menos 12 horas durante los días 1, 14 y 28; el sitio proveyó comida y bebida. Los pacientes debían consumir únicamente los alimentos y las bebidas provistas por el personal. Las comidas provistas no debían contener elementos que podrían aumentar el eritema facial del paciente, tal como determinadas especias, cafeína, nicotina, bebidas calientes o alcohol. Los pacientes podían consumir agua a voluntad.

60

65 3.4.8 Cumplimiento del tratamiento

Se indicó al investigador que debía llevar un recuento preciso de la cantidad de unidades investigativas que recibió de Allergan, que administró a los pacientes, que el paciente devolvió al investigador y que se devolvieron a Allergan durante el estudio y una vez que este finalizó. Se debía realizar un inventario detallado de la medicación de estudio. Únicamente una persona correctamente calificada debía administrar la medicación de estudio a los pacientes que forman parte de este. Los pacientes debían utilizar la medicación según el protocolo con supervisión directa de un investigador.

Todos los pacientes se debían aplicar la medicación de estudio en el rostro de forma tópica durante 28 días consecutivos. Los días 1, 14 y 28, los pacientes se aplicaron la medicación de estudio en la clínica (1 dosis para los pacientes con una dosis al día y 2 dosis para los pacientes con dos dosis al día). El día 2, los pacientes se aplicaron únicamente la dosis matutina en la clínica. Se pesaron los tubos de medicación de estudio antes de la dosis y después de la dosis para la aplicación de tratamiento en la mañana y luego de la dosis luego de la aplicación de tratamiento en la noche en cada visita de tratamiento en la clínica. Se registraron los pesos en los documentos.

3.5 Eficacia, resultados de salud, concentración de fármaco, seguridad y otras medidas

El estudio incluyó visitas programadas en el análisis previo (días -30 a -2), aleatorización (día 1), período de tratamiento (días 2, 14 y 28), seguimiento (días 29 y 35) y abandono del estudio (día 56). El cronograma de visitas y las variables de estudio evaluadas en cada visita se presentan en la Tabla 3-2. El mismo evaluador debía realizar las evaluaciones a lo largo del estudio, siempre que fuera posible. Si no fuera posible que el mismo evaluador realizara el seguimiento del paciente, entonces, las evaluaciones se debían superponer durante al menos 1 visita.

Medidas de eficacia

3.5.1.1 Medidas de eficacia primarias

Las medidas de eficacia fueron:

- evaluación del investigador de la gravedad del eritema facial según la escala de CEA con guía fotonumérica
- evaluación del paciente de la gravedad del eritema facial según la escala de SSA. Las escalas CEA y SSA se muestran a continuación.

Escala CEA

Grado	Descripción
0	Piel limpia, sin señales de eritema <sup>a</sup>
1	Prácticamente libre de eritema, enrojecimiento leve.
2	Eritema leve, enrojecimiento definido.
3	Eritema moderado, enrojecimiento marcado.
4	Eritema grave, enrojecimiento fuerte.

<sup>a</sup>Color de piel saludable normal, tal como se observa en individuos sin rosácea

Escala SSA

Grado	Descripción
0	Libre de enrojecimiento no deseado
1	Prácticamente libre de enrojecimiento no deseado
2	Algo más enrojecimiento del que prefiero
3	Más enrojecimiento del que prefiero
4	Enrojecimiento completamente inaceptable

Variable de eficacia primaria:

La variable de eficacia principal se derivó de las medidas de eficacia: la evaluación del investigador de la gravedad del eritema facial con la escala CEA de 5 puntos con guía fotonumérica y la evaluación del paciente de la gravedad del eritema facial con la escala SSA de 5 puntos.

La variable de eficacia principal se definió como una respuesta al tratamiento a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas el día

28. Se definió una respuesta como una mejora de al menos 2 grados respecto a la referencia tanto en CEA como SSA. El valor de referencia fue el valor recogido el día 1 previo a la dosis (referencia). Si no hubiera datos del día 1 previo a la dosis, se utilizaron los datos de la visita de análisis previo.

5 3.5.1.2 Medidas de eficacia secundarias

Las variables de eficacia secundarias se definieron de la siguiente forma:

- 10
- proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia media hora después de la dosis el día 28
  - proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia 1 hora después de la dosis el día 28

15 3.5.1.3 Otras medidas de eficacia

Se incluyó una medida de eficacia adicional en este estudio como una medida exploratoria para evaluar la percepción del paciente del eritema facial (con categorías y opciones de respuesta diferentes de eritema que la SSA) para posible uso en estudios futuros.

- 20
- Evaluación del paciente de la gravedad del eritema facial medido según la escala de autoevaluación del paciente del enrojecimiento facial por rosácea (a la que se hace referencia como SSA-2), la que incluye una fotoguía.

25 La SSA-2 es similar a la SSA en que es una evaluación del enrojecimiento facial del paciente de 5 puntos que va de una calificación de 0 (limpia) a 4 (grave). Sin embargo, los pacientes utilizan una fotoguía (similar a la guía fotonumérica de la CEA) para sus evaluaciones.

30 3.5.2 Medidas de resultados de salud

Se incluyeron las siguientes medidas de resultados informados por pacientes (PRO) en este estudio como medidas exploratorias para evaluar la respuesta al tratamiento determinar una definición de respondedor adecuada a utilizar en estudios futuros:

- 35
- la evaluación del paciente de los síntomas asociados a eritema tal como se mide de acuerdo con la evaluación de síntomas de enrojecimiento facial por rosácea (en adelante, se hace referencia a esto como evaluación de síntomas),
  - la evaluación del paciente de los impactos funcionales (por ejemplo, emocional, social) asociados a eritema tal como se mide de acuerdo con la evaluación de impacto de enrojecimiento facial por rosácea (en adelante, se hace referencia a esto como evaluación de impacto),
  - la evaluación del paciente de la satisfacción por el tratamiento tal como se mide según la evaluación de satisfacción de enrojecimiento facial por rosácea (versiones de referencia y seguimiento) (en adelante, evaluación de satisfacción)
- 40
- 45

Las opciones de respuesta para cada pregunta en los PRO fueron escalas tipo Liker y adjetivales de 5 puntos.

50 3.5.3 Medidas de concentración de fármaco

Se obtuvieron muestras de sangre de todos los pacientes para determinar las concentraciones de oximetazolina en plasma en los siguientes puntos de tiempo:

- 55
- Día 1: previo a la dosis, 2, 4, 6 (antes de la dosis vespertina para los grupos de dos veces al día), 8, 10 y 12 horas después de la dosis matutina
  - Día 2: previo a la dosis (24 horas después de la dosis matutina del día 1)
- 60
- Día 14: previo a la dosis, 6 (antes de la dosis vespertina para los grupos de dos veces al día) y 12 horas después de la dosis matutina
  - Día 28: previo a la dosis, 2, 4, 6 (antes de la dosis vespertina para los grupos de dos veces al día), 8, 10 y 12 horas después de la dosis matutina
- 65
- Día 29: 24 horas después de la dosis matutina del día 28

- Día 35: luego de haber completado todas las evaluaciones

5 En los puntos de tiempo seleccionados, se extrajeron aproximadamente 6 mL tubos de recogida de sangre con tapa color lavanda previamente etiquetados K<sub>2</sub>EDTA y se invirtieron suavemente al menos 10 veces para garantizar la mezcla adecuada de sangre y anticoagulantes. Se colocaron los tubos inmediatamente en un baño de agua helada durante al menos 5 minutos y luego se centrifugaron (refrigerados a 4 °C) durante 10 minutos a aproximadamente 2000 x g (~2500 por minuto). Se transfirió un mínimo de 1,0 mL del plasma cultivado a 2 citoviales previamente etiquetados y se almacenó a 20 °C o una temperatura menor hasta que se analizó. Se analizaron las muestras con un método de espectrometría de masa en tándem con cromatografía líquida de alto rendimiento (LCMS/MS) validado con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 10 pg/mL.

### 15 3.5.4 Otras medidas

#### 3.5.4.1 evaluación de telangiectasia del médico

20 La evaluación de telangiectasia del médico (CTA) fue la evaluación del investigador de la gravedad general promedio de telangiectasia en los sitios de aplicación del rostro del paciente. El investigador llevó a cabo la CTA en puntos de tiempo específicos durante el análisis previo, los días 1, 14, 28, 29, 35 y 56 o abandono del estudio (Tabla 3-2). No se debían comparar las evaluaciones con evaluaciones de CTA en cualquier otro punto de tiempo. El investigador no debía indicar cualquier otra evaluación adicional a dichas evaluaciones.

La CTA se llevó a cabo según la siguiente escala:

25

	Descripción
0	Piel limpia. Sin señales de telangiectasia
1	Casi limpia, poca telangiectasia apenas visible.
2	Leve, algo de telangiectasia visible.
3	Moderada, con presencia de telangiectasia claramente visible.
4	Grave, con presencia de mucha telangiectasia visible.

#### 3.5.4.2 Recuento de lesiones

30 El investigador contó las lesiones del rostro en el análisis previo, antes de la dosis los días 1, 14 y 28, y los días 35 y 56 o abandono del estudio.

#### 3.5.4.3 Cuestionario estético

35 Se administró el cuestionario estético (AQ) a pacientes los días 14 y 28 y se evaluó el tipo de piel facial de los pacientes, otra medicación utilizada para tratar la rosácea, la facilidad de aplicación, el aroma, la velocidad de secado, la crasitud o adhesividad, el efecto humectante, la apariencia brillante, el residuo y cualquier efecto del tratamiento sobre la aplicación rutinaria de maquillaje o protector solar.

#### 3.5.4.4 Fotografía estandarizada

40

Canfield Scientific, Inc. (Fairfield, Nueva Jersey) proveyó instrucciones para tomar fotografías y procesar fotografías digitales. Cada sitio recibió instrucciones y entrenamiento para tomar fotografías.

45 Se debían tomar fotografías del rostro de todos los pacientes. Las fotografías de los pacientes en los grupos de tratamiento 1, 2, 3 y 4 (dosificación una vez) tomadas antes de la dosis, 6 y 12 horas después de la dosis los días 1, 14 y 28, y el día 35 se utilizaron para análisis de imágenes digitales (DIA) exploratorio relacionado a eritema. Se tomaron fotografías de tres puntos de vista (es decir, vista derecha, vista frontal y vista izquierda) de los pacientes en cada punto de tiempo.

### 50 3.5.5 Medidas de seguridad

55 Las medidas de seguridad incluyeron eventos adversos, evaluación de tolerabilidad dérmica facial, ECG de 12 derivaciones, hematología y bioquímica en ayunas, análisis de orina, pruebas de embarazo en orina para mujeres con capacidad reproductiva, exámenes físicos y medidas de signos vitales (presión sanguínea, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura corporal).

#### 3.5.5.1 Eventos adversos

5 Se definió un evento adverso como cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente al que se administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene un vínculo causal con el tratamiento de estudio. Por consiguiente, un evento adverso podría ser cualquier señal desfavorable y no planeada (lo que incluye hallazgos de laboratorio anómalos), síntoma o enfermedad temporalmente asociada al uso del producto medicinal (de investigación), ya sea vinculado al producto medicina (de investigación) o no. Además, durante el período de análisis previo, se evaluaron los eventos adversos independientemente de la administración de un producto farmacéutico.

10 Se evaluaron y se documentaron los eventos adversos de forma adecuada durante el estudio (es decir, luego de obtener el consentimiento informado). En cada visita, el investigador comenzó por indagar sobre eventos adversos al preguntar a cada paciente una pregunta general, no directa, tal como “¿Cómo se ha sentido desde su última visita?”. Entonces, se realizaron preguntas directas y exámenes adecuados. Se documentaron todos los eventos adversos informados en los eCRF adecuados.

15 3.5.5.1.1 Eventos adversos graves

20 Se definió un evento adverso como cualquier evento adverso que se produce en cualquier dosis que generó cualquiera de los siguientes resultados: la muerte, un evento adverso que implique riesgo de vida, la hospitalización o la prolongación de una hospitalización existente, una incapacidad persistente o significativa, o un defecto de nacimiento o anomalía congénita. Se podría considerar que un evento médico importante que pudo no resultar en la muerte, implicar riesgo de vida o requerir hospitalización es un evento adverso grave cuando, con base en el juicio médico, pueden poner en riesgo al paciente y pueden requerir intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los resultados enumerados en esta definición.

25 Nota: Allergan considera todos los eventos adversos relativos al cáncer como eventos adversos graves. Además, Allergan considera los abortos (espontáneos o electivos) como eventos adversos graves.

30 3.5.5.1.2 Gravedad

Se realizó una determinación clínica de la intensidad de un evento adverso. Se evaluó la gravedad de un evento adverso clínico con las siguientes definiciones como lineamientos:

Leve	Conciencia leve de indicios o síntomas, pero se toleran fácilmente.
Moderado	Molestia moderada suficiente para interferir con la actividad usual.
Grave	Incapacidad grave que imposibilita trabajar o realizar las actividades usuales.
No aplicable	En algunos casos, un evento adverso puede haber sido un hallazgo “de todo o nada” que no se podría graduar.

35 3.5.5.1.3 Vínculo al fármaco de estudio o al procedimiento de estudio.

Se determinó el vínculo, si lo hubiera, entre un evento adverso y el fármaco de estudio o el procedimiento de estudio, según correspondiera. Si se determinó que había una posibilidad razonable de que el evento adverso pudo ser causado por el fármaco o el procedimiento de estudio, hubo un vínculo causal.

40 3.5.5.1.4 Procedimientos para informar eventos adversos

Se debía registrar cualquier evento adverso en el eCRF adecuado.

45 Se debían informar todos los eventos adversos vinculados al fármaco e inesperados (no enumerados como vinculados al tratamiento en el folleto actual para el investigador) al IRB regente, las disposiciones locales y las autoridades de salud regentes. Se debió realizar el seguimiento de cualquier evento adverso indicado como “en curso” al momento de abandono del estudio.

50 3.5.5.1.5 Procedimientos para informar un evento adverso grave

55 Se debía informar inmediatamente cualquier evento adverso grave que ocurriera durante el período de estudio (a partir del consentimiento informado) y durante al menos 28 días desde la última dosis de fármaco de estudio a un representante de Allergan de los indicados en la página de personal de Allergan y registrarlo en el formulario de fax de eventos adversos graves. Se debió realizar el seguimiento de todos los pacientes con eventos adversos graves e informar los resultados. El investigador debía informar a Allergan y el IRB de cualquier información adicional solicitada (por ejemplo, informes de autopsia e informes médicos).

3.5.5.2 Evaluación de tolerabilidad dérmica facial

Los investigadores y los pacientes evaluaron las evaluaciones de tolerabilidad dérmica facial en puntos de tiempo específicos los días 1, 2, 14, 28, 35 y 56 o abandono del estudio. La evaluación de tolerabilidad dérmica facial incluyó las evaluaciones del investigador (sequedad y descamación del área de tratamiento) y las evaluaciones del paciente (punzadas o ardor y prurito [picazón] de la piel en el área de aplicación), tal como se describe a continuación:

Evaluaciones del investigador: sequedad y descamación en el área de tratamiento

10 Sequedad: aspereza de la piel

Ninguno (0) Sin sequedad

Leve (1) Aspereza leve, pero definida

15

Moderada (2) Aspereza moderada

Grave (3) Aspereza marcada

20 Calificación: descamación anómala de la capa córnea

Ninguno (0) Sin sequedad

Leve (1) Descamación apenas perceptible, únicamente notoria cuando se rasca o se frota levemente

25

Moderada (2) Descamación evidente, pero no profusa

Grave (3) Producción grande de escamas

30 Evaluaciones del paciente: punzadas o ardor y prurito (picazón) de la piel en el área de aplicación

El investigador preguntó al paciente si había experimentado punzadas o ardor y/o prurito (picazón) con base en la escala que se encuentra a continuación.

35 Punzadas o ardor: sensación de dolor punzante

Ninguna (0) Sin ardor o punzadas

Leve (1) Sensación de cosquilleo o punzadas y levemente templada. No realmente molesta

40

Moderada (2) Sensación de cosquilleo o punzadas y templada que resultó algo molesta

Grave (3) Sensación de cosquilleo o punzadas y calor que causó incomodidad

45 Prurito: Picor en la zona de aplicación

Ninguno (0) Normal. Sin picazón en el área de aplicación

Leve (1) Incomodidad notoria intermitentemente perceptible

50

Moderado (2) Incomodidad notoria continuamente perceptible

Grave (3) Incomodidad continua definida que interfiere con las actividades diarias normales

55 3.5.5.3 Examen físico

El investigador examinó al paciente para determinar anomalías físicas al momento de análisis previo y de abandono del estudio en lo siguiente: apariencia general, cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta, corazón o cardiovascular, pulmones, abdomen, sistema neurológico, extremidades, espalda, sistema musculoesquelético, sistema linfático, piel y otros hallazgos. Se registraron la altura y el peso del paciente únicamente al momento del análisis previo.

60

3.5.5.4 Signos vitales

65 Los signos vitales incluyeron el pulso, las presiones sanguíneas sistólica y diastólica, la frecuencia respiratoria y la temperatura al momento de análisis previo y los días 1, 2, 14, 28, 35 y 56 o abandono del

estudio.

### 3.5.5.5 Evaluaciones clínicas de laboratorio

5 Se extrajeron muestras de sangre (en ayunas) y orina de los pacientes en las visitas de análisis previo, el día 29 y el día 56 o de abandono del estudio, tal como lo especificó el laboratorio central, y se utilizaron para los siguientes ensayos:

10 Hematología: recuento sanguíneo completo que incluye hemoglobina, hematocritos, eritrocitos, leucocitos, morfología de eritrocitos, volumen corpuscular promedio, hemoglobina corpuscular promedio, concentración de hemoglobina corpuscular promedio, diferencial de leucocitos (% y absoluto), neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos, eosinófilos y plaquetas.

15 Química: glucosa, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, bilirrubina total, aspartato aminotransferasa (transaminasa oxaloacética glutámica en suero), alanina aminotransferasa (transaminasa pirúvica glutámica en suero), fosfatasa alcalina, ácido úrico, sodio, potasio, bicarbonato (contenido de dióxido de carbono), cloruro, fósforo, calcio, proteína total, albúmina y lactato deshidrogenasa.

20 Análisis de orina: gravedad específica, pH, color, proteínas, glucosa, cetonas en sangre, bilirrubina y análisis microscópico.

### 3.5.5.6 ECG de 12 derivaciones

25 Se realizaron ECG de 12 derivaciones en el análisis previo, el día 1 o referencia y el día 28 con equipamiento y ubicaciones de electrodos estándares. Un proveedor tercero calificado (eResearch Technology [ERT]) observó los ECG e informó que los resultados fueron normales, anómalos o no fue posible evaluarlos. En el análisis previo de los ECG, se señalaron los hallazgos anómalos significativos previamente especificados como alertas de exclusión y se generó una alerta de exclusión para el sitio y el patrocinador. En todos los ECG posteriores, la ERT también informó la aparición de cualquier nuevo hallazgo anómalo significativo  
30 previamente especificado y generó una alerta de protocolo para el sitio y el patrocinador. Los cardiólogos desconocían las asignaciones de tratamiento de los pacientes.

### 3.5.5.7 Prueba de embarazo en orina

35 Se realizaron pruebas de embarazo en orina a las mujeres con capacidad reproductiva al momento de análisis previo, antes de la dosificación del día 1 o referencia, el día 35 y el momento de abandono del estudio (o visita de interrupción temprana). Se podrían realizar pruebas de embarazo en orina adicionales en cualquier momento durante el estudio a discreción del investigador. Era necesario un resultado negativo antes de recibir medicación de estudio.

40 Si una paciente quedara embarazada durante el estudio, era necesario que el investigador notificara a Allergan inmediatamente después de confirmar el embarazo y se retiró al paciente del estudio luego de realizar el seguimiento de seguridad adecuado. El investigador debió notificar al médico del paciente que el paciente podría haber recibido una medicación de investigación (oximetazolina o vehículo), hacer un  
45 seguimiento de la evolución del embarazo hasta que llegara a término y documentar el resultado del embarazo.

### 3.5.6 Adecuación de las mediciones

50 Se evaluaron las medidas de eficacia principales en este estudio mediante el uso de la escala CEA con una guía fotonumérica y la escala SSA.

Allergan desarrolló y validó la CEA en un estudio de centro único (Estudio 199201-003) con 104 pacientes que representan los 5 grados de la escala CEA. Siete médicos calificaron la gravedad del eritema de todos  
55 los sujetos según la escala de 5 puntos CEA con guía fotonumérica. La evaluación de eritema y las calificaciones del día 1 se llevaron a cabo dos veces con al menos 2 horas de separación. Los 7 calificadores estuvieron sustancialmente de acuerdo con base en el valor estadístico kappa ponderado. El valor estadístico kappa ponderado general fue de 0,752, lo que representa un acuerdo sustancial. El valor estadístico Kendall general fue de 0,908, lo que se consideró casi perfecto. Los datos demostraron que la escala CEA con guía  
60 fotonumérica es un instrumento confiable para calificar el grado de eritema facial asociado a rosácea.

La herramienta de SSA se derivó de una herramienta similar utilizada en los estudios de Galderma conocida como autoevaluación del paciente. Además, Allergan ha desarrollado el instrumento SSA según la guía de PRO de la FDA para evaluar la validez de su contenido. Se modificó la SSA con base en desarrollo adicional  
65 y se rebautizó como "Autoevaluación del sujeto de enrojecimiento facial por rosácea" (a la que se hace referencia en este estudio como SSA-2). La SSA-2 es una escala de calificación de un solo elemento

5 diseñada para que el sujeto evalúe la gravedad del eritema facial en el momento actual. Un estudio cualitativo (AL6749A) apoyó la validez del contenido de la SSA-2 (lo que incluye la relevancia de su contenido y la capacidad de los pacientes de entender y utilizar el instrumento). En el mismo estudio, también se evaluó la validez del contenido de la fotoguía de la CEA para ser utilizado por los sujetos con la SSA-2 y se demostró que era válida. Se evalúan las propiedades psicométricas tanto de SSA y SSA-2 con fotoguía en el programa de desarrollo clínico de oximetazolina.

10 Las medidas de seguridad en este estudio son medidas estándares en investigación clínica y se reconocen como confiables, precisas y relevantes para esta área terapéutica.

Los parámetros farmacocinéticos informados en este estudio son los estándares aceptados y reconocidos mundialmente por científicos y autoridades reguladoras.

#### 15 3.5.7 Cronograma de evaluaciones

En la Tabla 3-2 se indican la frecuencia y la programación de las visitas y las medidas del estudio. Se debieron realizar los exámenes adicionales según fuera necesario para garantizar la seguridad y el bienestar de los pacientes durante el estudio.

#### 20 **Tabla 3-2 Programa de visitas y procedimientos**

Tabla 3-2 Programa de visitas y procedimientos

Número de visita	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7	Visita 8
Visita	Análisis previo	Día 1/Referencia	Día 2	Día 14	Día 28	Día 29 Seguimiento	Día 35 Seguimiento	Día 56/ Abandono del estudio
Ventana de visita	Día -30 a -2	± 0 día	± 0 día	± 3 días	± 3 días	± 0 día	± 3 días	± 3 días
Procedimientos de estudio	≥ 12 horas en la clínica			≥ 12 horas en la clínica	≥ 12 horas en la clínica			
Consentimiento/autorización	X							
Demografía	X							
Criterios de inclusión y exclusión	X	previo a la dosis						
Fotografías faciales <sup>a</sup>	X	previo a la dosis, 6 y 12 horas		previo a la dosis, 6 y 12 horas	previo a la dosis, 6 y 12 horas		X	X
Autoevaluación del sujeto (SSA) de escala de eritema <sup>a</sup>	X	previo a la dosis, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	previo a la dosis	previo a la dosis, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	previo a la dosis, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	X	X	X
Autoevaluación del sujeto de enrojecimiento facial por rosácea (SSA-2) <sup>a</sup>	X	previo a la dosis, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	previo a la dosis	previo a la dosis, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	previo a la dosis, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	X	X	X
Resultados informados por los pacientes (PRO)		previo a la dosis		previo a la dosis	previo a la dosis		X	X
Cuestionario estético (AQ)				X	X			
Evaluación de eritema del médico (CEA) <sup>a</sup>	X	previo a la dosis, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	previo a la dosis	previo a la dosis, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	previo a la dosis, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	X	X	X
Evaluación de telangiectasia del médico (CTA) <sup>a</sup>	X	previo a la dosis, 4, 8 y 12 horas		previo a la dosis, 4, 8 y 12 horas	previo a la dosis, 4, 8 y 12 horas	X	X	X
Recuento de lesiones	X	previo a la dosis		previo a la dosis	previo a la dosis		X	X
Evaluación de tolerabilidad dérmica facial (paciente e investigador) <sup>a</sup>		previo a la dosis, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	previo a la dosis	previo a la dosis, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	previo a la dosis, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas		X	X
Historial médico	X	previo a la dosis						
Altura y peso	X							

Número de visita	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7	Visita 8
Visita	Día 1/Referencia	Día 2	Día 14	Día 28	Día 29 Seguimiento	Día 35 Seguimiento	Día 56/ Abandono del estudio	
Ventana de visita	Día -30 a -2	± 0 día	± 3 días	± 3 días	± 3 días	± 0 día	± 3 días	
Procedimientos de estudio		≥ 12 horas en la clínica	≥ 12 horas en la clínica	≥ 12 horas en la clínica	≥ 12 horas en la clínica			
Medidas de signos vitales	X	previo a la dosis y 12 horas	previo a la dosis 12 horas	previo a la dosis 12 horas	previo a la dosis 12 horas		X	
Examen físico	X						X	
Electrocardiograma (ECG) <sup>a</sup>	X	previo a la dosis, 6 y 12 horas			previo a la dosis, 6 y 12 horas			
Muestra de sangre para bioquímica en ayunas y hematología <sup>c</sup> ; muestra de orina para urinalisis	X					X	Xb	
Muestra farmacocinética <sup>a,c</sup>		previo a la dosis, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	previo a la dosis	previo a la dosis, 6 y 12 horas	previo a la dosis, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	24 horas después de la dosis matutina del día 28	X	
Prueba de embarazo (orina)	X	previo a la dosis					X	
Aleatorización		X						
Administrar medicación de estudio		grupos QD y BID		grupo BID				
Tubo de medicación de estudio pesado		mañana: previo a la dosis y posterior a la dosis noche: posterior a la dosis	mañana: previo a la dosis y posterior a la dosis	mañana: previo a la dosis y posterior a la dosis	mañana: previo a la dosis y posterior a la dosis noche: posterior a la dosis			
Dosificación (días 1- 28)		X	X	X	X			
Medicaciones concomitantes y procedimientos concurrentes	X	X	X	X	X	X	X	X
Eventos adversos	X	X	X	X	X	X	X	X

Número de visita	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7	Visita 8
Visita	Análisis previo	Día 1/Referencia	Día 2	Día 14	Día 28	Día 29 Seguimiento	Día 35 Seguimiento	Día 56/ Abandono del estudio
Ventana de visita	Día -30 a -2	± 0 día ≥ 12 horas en la clínica	± 0 día	± 3 días ≥ 12 horas en la clínica	± 3 días ≥ 12 horas en la clínica	± 0 día	± 3 días	± 3 días
Procedimientos de estudio	<p>BID = dosificación dos veces al día (grupos 5, 6, 7 y 8); QD = dosificación una vez al día (grupos 1, 2, 3 y 4)</p> <p>a En el caso de los grupos de dos veces al día 5, 6, 7 y 8, todas las evaluaciones a la hora 6 se debían llevar a cabo antes de la dosis vespertina a 6 horas.</p> <p>b Únicamente necesario para los pacientes que interrumpieron el estudio antes de la visita del día 29.</p> <p>c Las extracciones de sangre se debían realizar siempre luego de las evaluaciones de SSA, SSA-2 y CEA en todos los momentos.</p>							

### 3.6 Control de calidad de datos

#### 3.6.1 Monitorización del estudio

- 5 Allergan controló regularmente los sitios durante el estudio para garantizar la adherencia al protocolo, la terminación y el mantenimiento de eCRF y documentos de origen y la rendición de cuentas del fármaco de estudio con precisión, y estuvo en contacto frecuente mediante comunicación verbal y escrita. El monitor de Allergan tuvo acceso a todos los documentos vinculados al estudio y a los participantes individuales en cualquier momento que lo solicitara. Se enviaron copias de todos los documentos esenciales a Allergan y se mantuvieron copias en los sitios de estudio. Se distribuyeron copias en formato PDF de eCDF a cada sitio para archivarse al final del estudio.

#### 3.6.2 Reuniones de investigadores y entrenamiento del personal

- 15 Allergan patrocinó una reunión de entrenamiento de investigadores para la discusión de los procedimientos del protocolo y llevar a cabo un entrenamiento sobre los requisitos del estudio. El entrenamiento también se desarrolló a través de un portal de entrenamiento. El entrenamiento de CEA se llevó a cabo con pacientes vivos con rosácea y si ella, y con eritema de diferente gravedad. El monitor de Allergan realizó una visita de inicio de estudio en todos los sitios antes del comienzo del estudio para reseñar el protocolo del estudio de forma detallada y garantizar la disponibilidad del personal de estudio adecuado y el cumplimiento con los procedimientos y las regulaciones de GCP. Además, en el caso de los investigadores que no pudieron asistir a la reunión de investigadores, junto con el monitor de Allergan, el personal de investigación clínica de Allergan adicional realizó entrenamiento de investigación en el sitio.

#### 25 3.6.3 Gestión de datos clínicos

El personal de Gestión de datos clínicos recibió, procesó y revisó todos los datos luego de los procedimientos operativos estándares (SOP) de Allergan.

- 30 Se transfirieron los datos del estudio que el personal del sitio de investigación ingresó en la herramienta de captura de datos electrónica (EDC) (Oracle InForm versión 5.0) a Gestión de datos clínicos de Allergan a través de métodos validados y garantizados. Otras fuentes de datos incluyeron Perceptive Informatics (utilizada para la asignación de sujetos, aleatorización y números de kit de medicación, y para gestionar la medicación), Covance Central Laboratory Services (utilizada para analizar muestras de sangre y orina obtenidas durante el estudio, lo que incluye datos farmacocinéticos), eResearch Technologies (utilizada para estudiar registros de ECG digitales) y Canfield Scientific, Inc. (utilizada para desarrollar DIA de fotografías faciales).

- 40 El Plan de gestión de datos (DMP) específico para el estudio definió las fuentes de datos y la estrategia de revisión de datos que se aplicaron para este estudio. La estrategia de revisión de datos garantizó la coherencia, la integridad, la entereza lógica y la codificación de los datos recopilados. Se generaron consultas en la herramienta EDC para todas las discrepancias que requieren seguimiento en el sitio de investigación. El personal del sitio de investigación realizó las correcciones de datos necesarias en EDC y Gestión de datos clínicos de Allergan las verificó. El personal del sitio de investigación autorizó cualesquiera correcciones de datos necesarias de otras fuentes de datos y los proveedores respectivos las aplicaron.

El DMP específico para el estudio también captó los detalles y la programación de cualesquiera evaluaciones de calidad adicionales llevadas a cabo para el estudio.

- 50 Luego de la terminación de todas las actividades de revisión de datos, se fijaron los registros en la herramienta EDC y se transfirieron a Gestión de datos clínicos de Allergan.

#### 3.6.4 Auditorías de control de calidad clínica

- 55 Una unidad de Control de calidad interna independiente desarrolló auditorías de datos clínicos e investigadores seleccionados de forma aleatoria. Durante dichas auditorías, se evaluó el estudio para determinar que cumpliera con los lineamientos y las regulaciones de GCP de la FDA, los lineamientos de la Conferencia internacional de armonización (ICH) para E6 de GCP y los SOP aplicables.

#### 60 3.6.5 Procedimientos del sitio de investigación

- 65 Las actividades de control de calidad del personal de investigación incluyeron la revisión de eCRF para determinar su precisión y que estuvieran completos, y para contabilizar la medicación de estudio. El personal del centro de estudio fue responsable de procesar de forma oportuna los eCRF, hacer aclaraciones de datos y enviar correcciones a Allergan.

### 3.6.6 Procedimientos de laboratorio

Se utilizó un laboratorio central, Covance Central Laboratory Services, para analizar las muestras de sangre, orina y plasma. Dicho laboratorio clínico central está autorizado por las Reformas relativas a mejoras de laboratorios clínicos y recibió la acreditación del Colegio de patología americana.

Todas las muestras de sangre extraídas para análisis farmacocinéticos se almacenaron en Covance Central Laboratory Services (Indianápolis, Indiana) hasta que se enviaron al laboratorio bioanalítico de Covance (Indianápolis, Indiana). Se analizó la sangre para determinar las concentraciones de oximetazolina en plasma con un método de LC-MS/MS de alto rendimiento validado. El análisis biológico de las concentraciones de oximetazolina en plasma humano para este estudio fue llevado a cabo de acuerdo con la *Guía para la industria: validación del método bioanalítico (Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation)* de mayo de 2001. El análisis de datos farmacocinéticos de este estudio se desarrolló de acuerdo con los lineamientos de ICH/FDA pertinentes y la práctica médica aplicable.

### 3.6.7 Metodología bioanalítica

Todas las muestras de plasma recogidas para análisis farmacocinéticos se almacenaron en Covance Central Laboratory Services (Indianápolis, Indiana) hasta que se enviaron a Covance Bioanalytical Services, LLC (Indianápolis, Indiana). Se hicieron ensayos en el plasma para determinar las concentraciones de oximetazolina mediante un método de LC-MS/MS validado con un LLOQ de 10 pg/mL.

Se dio el código de aleatorización de tratamiento a Covance Bioanalytical Services para analizar pacientes únicamente en tratamiento activo.

El análisis biológico de concentraciones de oximetazolina en plasma humano para este ensayo se desarrolló de acuerdo con los procedimientos de operación estándares de Covance y de acuerdo con los lineamientos en buena práctica clínica, ICH E6. El análisis de datos farmacocinéticos de este estudio se desarrolló de acuerdo con los lineamientos de ICH/FDA pertinentes y la práctica médica aplicable.

### 3.6.8 Almacenamiento y gestión de datos farmacocinéticos

Todos los archivos electrónicos se almacenaron y se archivaron en los servidores de Allergan específicos. Se proveyeron los archivos de datos bioanalíticos de los laboratorios bioanalíticos al grupo de programación y gestión de datos de Allergan a través del protocolo de transferencia de archivos seguro y se realizó su seguimiento según el acuerdo de transferencia de datos establecido. Se proveyó un conjunto de datos de análisis final al departamento de Disposición de fármacos y farmacocinética de Allergan del departamento de Gestión de datos de Allergan mediante UNIX. El plan de análisis de datos farmacocinéticos incluye más detalles.

## 3.7 Métodos de análisis de datos y estadísticos, y determinación del tamaño de la muestra

Se aprobó un plan de análisis estadístico que amplió la sección estadística del protocolo antes de fijar la base de datos. El plan, el que comprende texto con tablas y listados, contenía una descripción de tallada de métodos para analizar los datos recopilados en el estudio. Se resumen análisis *ad hoc* en la Sección 3.8. Se puede encontrar información sobre los análisis farmacocinéticos en el plan de análisis de datos farmacocinéticos y se resumen a continuación.

### 3.7.1 Planes analíticos y estadísticos

#### 3.7.1.1 Poblaciones de análisis

Se emplearon tres poblaciones:

- la población de análisis por intención de tratar modificada (mITT) consistió en todos los pacientes asignados de forma aleatoria que aplicaron la medicación del estudio durante el estudio, que presentaron medidas tanto de CEA como de SSA en la referencia (es decir, antes de la dosis el día 1) y al menos una medida posterior a la referencia tanto de CEA como de SSA,
- la población de análisis por protocolo (PP) consistió en pacientes asignados de forma aleatoria sin infracciones importantes al protocolo durante el estudio. La población de PP se determinó antes de fijar la base de datos.
- la población de seguridad consistió en pacientes que se aplicaron al menos 1 dosis de la medicación del estudio en el estudio.

Si un paciente recibió una medicación de estudio incorrecta diferente a la medicación de estudio que correspondía según la asignación aleatoria, el análisis de los datos de ese paciente se basó en el tratamiento efectivamente recibido en la visita de referencia para análisis de seguridad y PP y la asignación aleatoria para análisis de mITT.

5

Se llevaron a cabo análisis de eficacia en la población de mITT como la población primaria. También se llevaron a cabo análisis de eficacia principal en la población de PP. Los análisis de seguridad se basaron en la población de seguridad.

10 Se ingresaron los datos faltantes con el método de extrapolación de la última observación (LOCF) para la población de mITT. No se realizaron imputaciones para las poblaciones de seguridad y PP.

### 3.7.1.2 Análisis de eficacia primaria

15 La variable de eficacia principal se definió como una respuesta al tratamiento a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas el día 28. Se definió una respuesta como una mejora de al menos 2 grados respecto a la referencia tanto en CEA como SSA. El valor de referencia fue el valor recogido el día 1 previo a la dosis (referencia). Si faltaran datos del día 1 anterior a la dosis, se utilizaron los datos de la visita de análisis previo.

20 Las hipótesis fueron las siguientes:

Hipótesis nula: la Oxi 0,5 % QD y el vehículo QD fueron igualmente eficaces para reducir el eritema en un plazo de 12 horas el día 28 tal como lo midieron los pacientes con una reducción de al menos 2 grados (mejora) respecto a la referencia tanto en CEA y SSA a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas.

25

Hipótesis alternativa: la Oxi 0,5% QD y el vehículo QD no fueron igualmente eficaces.

Se formularon las mismas hipótesis anteriormente indicadas para comparar los siguientes grupos:

30 Oxi 0,5 % BID frente a vehículo BID

Oxi 1,0 % QD frente a vehículo QD

Oxi 1,0% BID frente a vehículo BID

35

Oxi 1,5% QD frente a vehículo QD

Oxi 1,5% BID frente a vehículo BID

40 Se puso en práctica un modelo lineal generalizado con una función de enlace logit y una estructura de covarianza intercambiable con ecuaciones de estimación generalizadas (GEE) para analizar la variable principal a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas el día 28 para comparar la diferencia de tratamiento (es decir, Oxi 0,5 % QD frente a vehículo QD, Oxi 1,0 % QD frente a vehículo QD, y Oxi 1,5 % QD frente a vehículo QD, independientemente). El modelo incluyó efectos fijos del grupo de tratamiento y puntos de tiempo. Si no hubiera respondedor en el grupo de vehículo en todos los puntos de tiempo que podrían haber causado la ausencia de convergencia, se imputó un paciente de vehículo como respondedor en la hora 2 para llevar a cabo el análisis.

45

Se llevaron a cabo análisis similares para comparar cada grupo de tratamiento con oximetazolina dos veces al día con el grupo con vehículo dos veces al día.

50

Los análisis de eficacia se realizaron tanto en poblaciones PP como mITT.

### 3.7.1.3 Análisis de eficacia secundaria

55

Se definieron las variables de eficacia secundaria de la siguiente forma: la proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia media hora después de la dosis el día 28 y la proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia en la hora 1 después de la dosis el día 28.

60

Se tabuló una distribución de frecuencia de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA en el punto de tiempo (media hora y 1 hora) el día 28 y el grupo de tratamiento. Se proveyó un intervalo de confianza (CI) del 90 % a ambos lados para la diferencia de tratamiento (es decir, cada tratamiento activo menos el vehículo) en el punto de tiempo con un método de aproximación normal. Se utilizó una prueba de Pearson de chi cuadrado para evaluar la diferencia de tratamiento. En el caso de 25 % de las células o más con recuento esperado menor de 5, se utilizó una prueba exacta de Fisher. Se llevaron a

65

cabo los mismos análisis los días 1 y 14.

Además, se tabuló una distribución de frecuencia de la variable principal por grupo de tratamiento. Se proveyó un CI del 90 % a ambos lados para la diferencia de tratamiento (es decir, Oxi 0,5 % QD menos vehículo QD, Oxi 1,0 % QD menos vehículo QD, y Oxi 1,5 % QD menos vehículo QD, por separado) de variable principal con un método de aproximación normal.

Se utilizó el mismo método estadístico utilizado en el análisis de eficacia principal para analizar la variable principal entre 2 grupos de tratamiento activo (por ejemplo, Oxi 1,5 % QD frente a Oxi 0,5 % QD). Se desarrollaron los mismos análisis para determinar la diferencia entre dos grupos de tratamiento activos dos veces al día y para determinar la diferencia entre un grupo de tratamiento de una vez al día y dos veces al día (por ejemplo, Oxi 0,5 % BID y Oxi 1,0 % QD).

#### 3.7.1.4 Otros análisis de eficacia

Otras variables de eficacia secundarias se definieron de la siguiente forma:

- proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas el día 14

- proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas el día 1

- proporción de pacientes con al menos una reducción de 1 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas el día 1. Se utilizó la misma definición para los días 14 y 28:

- proporción de pacientes con al menos una reducción de 1 grados (mejora) en CEA respecto a la referencia a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas el día 1. Se utilizó la misma definición para los días 14 y 28:

- proporción de pacientes con al menos una reducción de 1 grados (mejora) en SSA respecto a la referencia a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas el día 1. Se utilizó la misma definición para los días 14 y 28:

- proporción de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en cada pregunta de PRO respecto a la referencia el día 28. Las medidas de PRO fueron:

- Evaluación de síntomas de enrojecimiento facial por rosácea

- Evaluación de impacto de enrojecimiento facial por rosácea

- Evaluación de satisfacción de enrojecimiento facial por rosácea

Se utilizó el mismo método estadístico que para la variable principal para todas las otras variables de eficacia, excepto para variables de PRO. En el caso de variables de PRO, se tabularon las distribuciones de frecuencia de las variables de PRO por visita. Se proveyó un CI del 90 % a ambos lados para la diferencia de tratamiento (es decir, cada grupo de tratamiento activo menos el vehículo) con un método de aproximación normal. Se utilizó una prueba de Pearson de chi cuadrado para evaluar la diferencia de tratamiento. En el caso del 25 % de las células o más con recuento esperado menor de 5, se utilizó una prueba exacta de Fisher. Se resumieron los datos de PRO en bruto con una distribución de frecuencia por grupo de tratamiento y por visita. Se analizaron de la misma forma la cantidad de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en cada pregunta de PRO y la cantidad de pacientes que informaron “muy conforme o conforme” frente a “ni conforme ni disconforme, disconforme o muy disconforme”.

Se resumieron los datos en bruto y el cambio respecto a la referencia en las preguntas de CEA, SSA y PRO con estadísticas descriptivas por punto de tiempo y por grupo de tratamiento. Se utilizaron distribuciones de frecuencia para resumir los datos de CEA, SSA y PRO por grupo de tratamiento.

#### 3.7.1.5 Análisis farmacocinético

##### 3.7.1.5.1 Tratamiento de datos por debajo del límite inferior de cuantificación

En el caso de estadísticas descriptivas de las concentraciones en plasma de oximetazolina, se fijaron los valores por debajo del límite inferior de cuantificación (BLQ) en cero y se realizaron los cálculos de concentraciones promedio en presencia de valores BLQ de acuerdo con SOP DSEPK002.

##### 3.7.1.5.2 Parámetros farmacocinéticos

Los cálculos de parámetros farmacocinéticos y las gráficas se realizaron con Phoenix WinNonlin 6.3 (Moutain View, California). La depuración, gestión y estadísticas de resumen de datos fueron llevadas a cabo con SAS para Windows en versión 9.2 (Cary, Carolina del Norte). Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos con análisis no compartimental, cuando fuera posible:

$C_{m\acute{a}x}$  = concentración en plasma observada máxima

$T_{m\acute{a}x}$  = tiempo correspondiente a la concentración en plasma observada máxima

$AUC_{0-t}$  = área bajo la curva de concentración de plasma en función de tiempo de tiempo 0 a tiempo t

$$\frac{AUC_{0-\tau(D\acute{I}A\ 28)}}{AUC_{0-\tau(D\acute{I}A\ 1)}}$$

•  $R_0$  = razón de acumulación calculada como donde  $\tau$  representa el intervalo de dosificación

$$\frac{\ln 0.5 \times \tau}{\ln\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}$$

•  $T_{ef}$  = semivida efectiva calculada como , en la que  $\tau$  representa el intervalo de dosificación

### 3.7.1.5.3 Análisis estadístico

Se calcularon estadísticas descriptivas (promedio, desviación estándar, etc.) para concentraciones de oximetazolina en plasma y para los parámetros farmacocinéticos calculados.

### 3.7.1.6 Otros análisis de medidas

#### 3.7.1.6.1 Autoevaluación del sujeto de enrojecimiento facial por rosácea

Se aplicó autoevaluación del sujeto de enrojecimiento facial por rosácea (SSA-2) en los mismos puntos de tiempo que SSA y CEA. Todos los análisis desarrollados para SSA se llevaron a cabo para SSA-2.

Además, se utilizó una prueba t apareada para comparar el cambio respecto a la referencia en SSA y SSA-2 por punto de tiempo y por grupo de tratamiento. Se analizó la correlación con base en los grupos de tratamiento agrupados en cada punto de tiempo y todos los puntos de tiempo combinados con un coeficiente de correlación de Spearman y su CI del 90 %. Los análisis incluyeron datos en bruto entre CEA y SSA, entre CEA y SSA-2, y entre SSA y SSA-2. Se llevaron a cabo los mismos análisis para evaluar el cambio respecto a los datos de referencia.

#### 3.7.1.6.2 Evaluación de telangiectasia del médico

El investigador aplicó la evaluación de telangiectasia del médico (CTA) acorde a los puntos de tiempo especificados en la Tabla 3-2. Se realizó una distribución de frecuencia de la CTA por grupo de tratamiento y por punto de tiempo. Se comparó una tabla de variación de cada categoría en la referencia con aquellas en cada visita o punto de tiempo programado. La referencia se definió como la medida previa a la dosis el día 1. En caso de no estar disponibles los datos del día 1, se utilizaron los datos de análisis previo como referencia.

#### 3.7.1.6.3 Recuento de lesiones

El investigador contó las lesiones del rostro en el análisis previo y los días 1, 14 y 28, 35 y 56. El análisis del cambio de recuento de lesiones respecto a la referencia se llevó a cabo con estadísticas descriptivas. La referencia se definió como la medida previa a la dosis el día 1. En caso de no estar disponibles los datos del día 1, se utilizaron los datos de análisis previo como referencia. Los datos sin procesar se resumieron mediante estadísticas descriptiva por grupo de tratamiento.

#### 3.7.1.6.4 Cuestionario estético

Se evaluaron todas las preguntas del AQ el día 14 y se evaluó el cuestionario sobre las características de la medicación de estudio nuevamente el día 28. Se utilizaron distribuciones de frecuencia para todas las preguntas en el AQ. Las preguntas 6a y 6c del día 14, y las preguntas del día 28 se presentaron como dicotomías al agrupar las calificaciones de 1 a 4 en un mismo grupo (tal como “no importante” o “menos favorable”) y las de 5 a 9 como otro grupo (tal como “más importante” o “más favorable”), y esto se resumió según la distribución de frecuencia.

3.7.1.6.5 Análisis de imágenes digitales:

5 Se tomaron fotografías faciales de los pacientes en los grupos de tratamiento 1, 2, 3 y 4 (dosificación una vez al día) previamente a la dosis, 6 y 12 horas después de la dosis los días 1, 14, 28 y 35. Se interpretó que un promedio de datos de 3 vistas de fotografías (es decir, vista derecha, vista frontal y vista izquierda) representaba la medida en dicho punto de tiempo. Canfield Scientific, Inc. proveyó un análisis exploratorio independiente para los análisis exploratorios de datos de DIA (vea Analysis Plan - Canfield Exploratory Analysis).

10 Las siguientes 6 medidas se tomaron con algoritmos de propiedad Canfield con las variables de análisis definidas de forma acorde:

15 • Área fraccional: definida como el porcentaje del área enmascarada con enrojecimiento. Se definió el área enmascarada como el área en la que se realizó el análisis en píxeles, lo que luego se convirtió a milímetros cuadrados.

• Gravedad del eritema: definido como el área fraccional normalizada promedio y el contraste de eritema.

20 • Enrojecimiento de eritema: definido como el porcentaje de enrojecimiento por eritema en el enrojecimiento en la imagen de RBX rojo ( $[\text{enrojecimiento por eritema promedio} / \text{enrojecimiento máscara promedio}] * 100\%$ ).

• Contraste de eritema: definido como  $(\text{enrojecimiento por eritema promedio} / \text{enrojecimiento de fondo promedio en la imagen de RBX rojo})$ .

25 • Intensidad de eritema: definido como la intensidad porcentual de eritema en la intensidad de la máscara ( $\text{intensidad de eritema promedio} / \text{intensidad de máscara promedio en una imagen con polarización cruzada} * 100\%$ ).

30 • Visibilidad de eritema: definido como  $(\text{intensidad promedio de eritema} / \text{intensidad de fondo promedio en una imagen con polarización cruzada})$ .

3.7.1.6.6 Análisis por subgrupos de variables de eficacia

35 Se analizó la variable de eficacia principal por grupo de edad (< 45, 45 a 64, y ≥ 65 años) y género (masculino frente a femenino) para comparar cada grupo de oximetazolina con su vehículo con los mismos métodos estadísticos descritos en la Sección 3.5.1.1.

3.7.1.7 Análisis de seguridad

40 3.7.1.7.1 Exposición al tratamiento

45 La exposición del paciente a la medicación de estudio se caracterizó por la duración del estudio, la duración del tratamiento y el peso de medicación de estudio que se aplicó a los pacientes. La duración del estudio se definió como la cantidad de días a partir de la fecha de la primera dosificación y hasta el abandono del estudio. En caso de no contar con la fecha de abandono del estudio, se utilizó la fecha de la última visita (es decir, la fecha de la visita de estudio menos la fecha de la primera dosificación más 1). Se definió la duración del tratamiento como la cantidad de días desde la fecha de la primera dosificación hasta la última dosis (es decir, la fecha de la última dosis menos la fecha de la primera dosis más 1). Se calculó el peso de medicación de estudio con base en el peso del tubo luego de la dosis (luego de la dosis vespertina en el caso de los pacientes con dosificación dos veces al día) menos el peso del tubo antes de la dosis cada uno de los días 1, 2, 14 y 28. Se resumen la duración del estudio y la duración del tratamiento con estadísticas descriptiva por grupo de tratamiento, por total para cada régimen de dosificación y por total general. Se resumió el peso de la medicación de estudio con la medicación de estudio por grupo de tratamiento y por total para cada régimen de dosificación.

3.7.1.7.2 Eventos adversos

60 Se codificaron los eventos adversos con los plazos preferidos y el sistema de órgano y clase (SOC) del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), versión 15.1. Se recopilaron eventos adversos para tanto el período de análisis previo o de referencia (a los que se hace referencia como eventos adversos previos al tratamiento [PTAE]) y para el período de estudio luego del inicio del tratamiento (a lo que se hace referencia como eventos adversos posteriores a la referencia, es decir, eventos adversos con una fecha de inicio desde el día 1 de estudio hasta el abandono del estudio). Se definió un evento adverso provocado por el tratamiento (TEAE) como un evento adverso posterior a la referencia sin PTAE del mismo plazo preferido de MedDRA o la gravedad máxima durante el período posterior a la referencia fue más grave que la gravedad

máxima de cualquier PTAE del mismo plazo preferido de MedDRA.

Para cada plazo preferido, se presentó y se resumió la incidencia de los TEAE paciente a paciente de la siguiente forma:

5

- por plazo preferido en orden descendiente de tasa de incidencia
- por SOC principal en orden alfabético y plazo preferido

10

- por SOC principal en orden alfabético, plazo preferido y gravedad (gravedad máxima)

Se determinó la gravedad máxima de un TEAE experimentado por un paciente según la calificación más grave registrada en el eCRF para el TEAE dado del paciente. Se proveyó la incidencia de los TEAE para todos los TEAE, independientemente de la causa y para TEAE vinculados al tratamiento.

15

Se resumieron las incidencias de los eventos adversos por grupos de tratamiento, así como por total de cada régimen y por oximetazolina frente a vehículo.

20

Se resumieron los TEAE que llevaron a la interrupción del estudio y los TEAE vinculados al tratamiento que llevaron a la interrupción del estudio por el plazo preferido en SOC principal.

Se generó un listado de pacientes para los TEAE, el que incluía la edad, género y raza del paciente, ordenado por SOC primario, plazo preferido, fecha de inicio y abandono del estudio, día de inicio respecto a la dosis más reciente, vínculo y gravedad.

25

Se resumieron TEAE graves, así como eventos adversos graves, por el plazo preferido en el SOC principal. Se presentó un listado de TEAE graves y el pretratamiento de eventos adversos graves. Además, se resumieron los TEAE graves vinculados al tratamiento por plazo preferido en el SOC principal.

30

#### 3.7.1.7.3 Evaluación de tolerabilidad dérmica facial

Los investigadores y los pacientes evaluaron la tolerabilidad dérmica facial el día 1 (previo a la dosis, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas), 2 (previo a la dosis), 14 (previo a la dosis, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas), 28 (previo a la dosis, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas), 35 y 56. Cada uno utilizó escalas de 4 puntos: 0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave.

35

Se generaron la cantidad y el porcentaje de pacientes con al menos un aumento de gravedad de 1 (empeoramiento) respecto a la referencia para 1 o más visitas por grupo de tratamiento para el día 1, día 14, día 28 y desde el día 1 hasta el día 28. Se resumieron los valores en bruto con tablas de variación y distribuciones de frecuencia por grupo de tratamiento. Además, se realizaron análisis de valores brutos y el cambio respecto a la referencia en puntos de tiempo posteriores a la referencia, y las visitas se desarrollaron con estadísticas descriptivas. La referencia fue la evaluación previa a la dosis el día 1.

40

#### 3.7.1.7.4 Evaluaciones laboratorio clínico

Se resumió cada variable de laboratorio aplicable (hematología, química de suero sanguíneo, análisis de orina), excepto por aquellas que únicamente tenían algunas pocas categorías de respuesta, para cada día de medida para el cambio respecto a la referencia. Se clasificaron los valores de laboratorio como bajos, normales y elevados de acuerdo con el rango normal de referencia. Se comparó una tabla de variación de valores bajos, normales o elevados en la referencia con aquellos valores en cada visita programada para ensayos de laboratorio luego de la visita de referencia para cada variable. Se proveyó un listado de valores de laboratorio anómalos (bajos o elevados, tal como se describió anteriormente).

50

#### 3.7.1.7.5 Signos vitales

Se resumen los datos de presión sanguínea sistólica y diastólica (mm Hg), pulso (pulsaciones/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) y temperatura corporal (°C) por grupo de tratamiento. Se resumió el cambio respecto a la referencia con estadísticas descriptivas. Los valores de referencia se definieron como la última medida no faltante antes de la primera aplicación de la medicación de estudio el día 1.

55

60

#### 3.7.1.7.6 Examen físico

Los valores de los exámenes físicos para cada sistema se clasificaron como normales o anómalos, y se resumieron. Se proveyó un listado por paciente de todos los valores de exámenes físicos anómalos (bajos o elevados, tal como se describió anteriormente).

65

3.7.1.7.7 Electrocardiograma

5 Las variables del ECG incluyeron frecuencia cardíaca, duración de QRS, intervalo QT, QTcB (QT corregido según la corrección de Bazett), QTcF (QT corregido con la corrección de Fridericia), intervalo RR e intervalo PR. Se resumieron los valores en bruto y el cambio respecto a los valores de referencia para variables de ECG por grupos de tratamiento. Se presentaron todos los resultados de evaluación de ECG del centro de lectura central (ERT) en los listados de datos. Se definió la referencia como la última medida no faltante antes de la primera dosificación de la medicación de estudio.

10

3.7.1.7.8 Resultados de pruebas de embarazo

Se proveyeron los resultados de pruebas de embarazo de pacientes de sexo femenino en un listado de datos.

15 3.7.1.7.9 Análisis por subgrupos de variables de seguridad

No se realizaron análisis por subgrupos de variables de seguridad.

20 3.7.2 Determinación del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se determinó de forma empírica y se realizaron análisis de potencia de los resultados del día 1 del Estudio 199201-001 mediante simulaciones. Las presunciones para simulaciones son las siguientes:

25 • un tamaño de muestra de 40 pacientes por grupo de tratamiento (con la tasa de desgaste de 10 % de los 45 pacientes inscritos)

• alfa bilateral 0,05

30 • se definió un respondedor como un paciente con al menos mejora de 2 grados de al menos 2 grados respecto a la referencia tanto en las escalas CEA como SSA

• puntos de tiempo de análisis a 2, 4, 6, 8, 10 y 12

35 • tasas de respondedor asumidas:

-tasas de respondedor obtenidas luego de una única aplicación de oximetazolina 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % el día en el Estudio 199201-001, tal como se muestra en la Tabla 3-3

40 -se asumió que las tasas de respondedor para vehículo fueron del 10,0 %, 4,0 %, 4,0 %, 4,0 %, 4,0 % y 4,0 % para 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas, respectivamente, fue de 0,0 % en todos los puntos de tiempo en el Estudio 199201-001

• se realizó 1000 veces un modelo lineal generalizado con una función de enlace logit usando GEE

45

**Tabla 3-3 Cálculos de potencia para comparar la oximetazolina 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % con el vehículo**

	Tasas de respondedor del estudio 199201-001						Pot.
	Hora 2	Hora 4	Hora 6	Hora 8	Hora 10	Hora 12	
Oximetazolina 1,5 %	31,3%	37,5%	28,1%	9,4%	12,5%	6,3%	99,9%
Oximetazolina 1,0%	31,3%	34,4%	21,9%	9,4%	6,3%	3,1%	99,8%
Oximetazolina 0,5%	12,5%	18,8%	15,6%	9,4%	9,4%	6,3%	79,7%
Vehículo	10,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	

3.8 Cambios en la realización del estudio o análisis planeados

50 La base de datos del estudio se fijó y el estudio se descubrió el 12 de julio de 2013 Ninguno de los pacientes individuales se descubrió durante el estudio.

Nota, había dos análisis previstos que se describieron incorrectamente en el plan de análisis estadístico, pero fueron realizados como se pretendía:

55

• Los análisis deseados de la proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto

en CEA como SSA respecto a la referencia a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas los días 1, 14 y 28 se describieron de forma incorrecta en el plan de análisis estadístico como la proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) en ambas SSA respecto a la referencia.

- 5 • Los análisis deseados de la proporción de pacientes con al menos una reducción de 1 grado (mejora) tanto en CEA como SSA-2 respecto a la referencia a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas los días 1, 14 y 28 se describieron de forma incorrecta en el plan de análisis estadístico como la proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia.

10 3.8.1 Cambios en la realización del estudio

No se realizaron modificaciones al protocolo. El estudio se realizó tal como se planeó. Se realizó el estudio tal como se planeó

15 3.8.2 Cambios en los análisis antes de fijar la base de datos

Antes de fijar la base de datos, no se produjeron cambios en los análisis en el plan de análisis estadístico frente a aquellos en el protocolo aprobado.

20 3.8.3 Cambios en los análisis después de fijar la base de datos

No se realizaron cambios al plan de análisis estadístico luego de fijar la base de datos. Los siguientes análisis *post hoc* se llevaron a cabo y se resumieron en el informe del estudio clínico:

- 25 • proporción de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia durante el periodo posterior al tratamiento (días 29 a 56)

• proporción de pacientes con réplica o empeoramiento de eritema tanto en CEA y SSA durante el periodo posterior al tratamiento

30

• análisis de eficacia por subgrupos según la calificación CEA y SSA en la referencia

• Análisis de TEAE que se produjeron durante el periodo de tratamiento y el periodo posterior al tratamiento. Se realizaron análisis exploratorios a posteriori adicionales.

35

4. Resultados - Pacientes del estudio

*4.1 Disposición de los pacientes*

- 40 El primer paciente comenzó su participación en el estudio el 20 de diciembre de 2012 y el último paciente lo abandonó el 3 de junio de 2013.

Se inscribió y se asignó de forma aleatoria un total de 357 pacientes en el estudio. Un paciente fue asignado de forma aleatoria por error, quien no recibió tratamiento y no se incluyó en las poblaciones de análisis. Por consiguiente, se incluyeron 356 pacientes en las poblaciones de seguridad y mITT. Los grupos de tratamiento se distribuyeron de forma pareja. Se asignaron 179 pacientes de forma aleatoria al grupo de tratamiento dos veces al día (135 de oxi total y 44 de vehículo) y se asignaron 177 pacientes de forma aleatoria al grupo de tratamiento una vez al día (133 de oxi total y 44 de vehículo). Se resume la ubicación del paciente en cada grupo de tratamiento y su posterior disposición en la Tabla 4-1.

50

Una mayoría de los pacientes (95,2 % [339/356]) completó el estudio. En el grupo de tratamiento dos veces al día, el 6,7 % (9/135) de los pacientes con Oxi y el 4,5 % (2/44) de los pacientes con vehículo interrumpieron el estudio. En los grupos de tratamiento dos veces al día, el 3,0% (4/133) de los pacientes con Oxi y el 4,5 % (2/44) de los pacientes con vehículo interrumpieron su participación en el estudio. La razón principal para interrumpir la participación en el estudio fueron eventos adversos en el 2,8 % (10/356) de todos los pacientes: 4,4 % (6/135) en el grupo de oxi total dos veces al día frente a 2,3 % (1/44) en el grupo de vehículo BID, y 1,5 % (2/133) en el grupo de oxi total una vez al día frente a 2,3 % (1/44) en el grupo de vehículo una vez al día. Dichos eventos adversos se discuten adicionalmente en la Sección 6.3.3. Otras razones para interrumpir el estudio se resumen en la Tabla 4-1.

60

Tabla 4-1 Disposición de los pacientes y estado de salida (población de mITT)

Disposición	Cantidad (%) de pacientes																										
	Oxi 1,5 % BID		Oxi 1,0 % BID		Oxi 0,5 % BID		Oxi total BID		Vehic. BID		Total BID		Oxi 1,5 % QD		Oxi 1,0 % QD		Oxi 0,5 % QD		Oxi total QD		Vehic. QD		Total QD		Total gen.		
Inscritos	45	40	45	44	45	135	44	179	44	44	44	44	44	44	44	45	45	133	44	44	44	44	177	44	177	356	
Finalizado	42 (93,3)	40 (88,9)	44 (97,8)	44 (95,5)	44 (97,8)	126 (93,3)	42 (95,5)	168 (93,9)	42 (95,5)	43 (97,7)	42 (93,3)	42 (93,3)	42 (93,3)	42 (93,3)	42 (93,3)	42 (93,3)	42 (93,3)	129 (97,0)	42 (95,5)	42 (95,5)	42 (95,5)	171 (96,6)	42 (95,5)	171 (96,6)	339 (95,2)		
Interrumpido	3 (6,7)	5 (11,1)	1 (2,2)	2 (4,5)	1 (2,2)	9 (6,7)	2 (4,5)	11 (6,1)	2 (4,5)	1 (2,3)	3 (6,7)	3 (6,7)	3 (6,7)	3 (6,7)	3 (6,7)	3 (6,7)	3 (6,7)	4 (3,0)	2 (4,5)	2 (4,5)	2 (4,5)	6 (3,4)	2 (4,5)	6 (3,4)	17 (4,8)		
Reacción adversa	2 (4,4)	3 (6,7)	1 (2,2)	1 (2,3)	1 (2,2)	6 (4,4)	1 (2,3)	7 (3,9)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	2 (1,5)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	3 (1,7)	1 (2,3)	3 (1,7)	10 (2,8)		
Falta de eficacia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Embarazo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Ausencia de seguimiento	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Motivos personales	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Infracción al protocolo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Otro <sup>a</sup>	1 (2,2)	2 (4,4)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	3 (2,2)	1 (2,3)	4 (2,2)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (0,6)	1 (2,3)	1 (0,6)	5 (1,4)		

BID = dos veces al día, mITT = intención de tratar modificada, Oxi = clorhidrato de oximetazolina, QD = una vez al día

#### 4.2 Desviaciones del protocolo

5 La lista de desviación de protocolo maestra contiene todas las desviaciones del protocolo de estudio para todos los sitios de estudio en todas las regiones geográficas. La lista maestra se compiló antes de fijar la base de datos en revisiones de datos y actividades de control del estudio. La lista completa se incluye en el archivo maestro del ensayo y se encuentra disponible a solicitud. La mayoría de las desviaciones fueron menores y no afectaron la conducta del estudio o la interpretación de los resultados del estudio.

10 De acuerdo con los criterios previamente especificados desarrollados durante la revisión de los datos no revelados y antes de fijar la base de datos, se clasificó cada desviación de la lista maestra como “no significativa” o “significativa”. Las desviaciones significativas se vincularon a la recopilación de los datos de estudio, documentos de origen, cumplimiento con las visitas de tratamiento, consentimiento informado o privacidad, procedimientos de estudio, uso de medicación o procedimientos concomitantes prohibidos, administración de fármaco de estudio y cumplimiento o evaluación de SSA. Las desviaciones no significativas se vincularon a elementos que probablemente no afecten de forma sustancial a la conducta y la evaluación de los datos de pacientes en el estudio, por ejemplo, procedimientos o visitas de estudio que no ocurren en el momento debido.

20 Un total de 55 pacientes presentó desviaciones significativas de protocolo identificadas antes de fijar la base de datos. Estas se enumeran más adelante. Un paciente podría presentar más de un tipo de desviación de protocolo significativa (es decir, 7 pacientes tuvieron más de un tipo de desviaciones de protocolo significativas).

25 Versión incorrecta del formulario de consentimiento informado (ICF), ICF o autorización de privacidad del paciente completada de forma incorrecta, finalización de los procedimientos de estudio antes de que el paciente firmara el ICF (15 pacientes).

- Documentación de origen faltante, incompleta, incorrecta o no revisada de forma adecuada (14 pacientes).

30 • Muestra de laboratorio farmacocinética no recogida (14 pacientes).

- Cumplimiento de las visitas (10 pacientes).

35 • Procedimiento de estudio no realizado, no realizado tal como se especificó o realizado por personal que no recibió la indicación, autorización o entrenamiento para hacerlo (3 pacientes).

- Uso de medicación o procedimientos prohibidos (2 pacientes).

40 • Omisión de al menos 4 días consecutivos de fármaco de estudio por parte del paciente (2 pacientes).

- Evaluación de SSA diferente de “más enrojecimiento del que prefiero” o “enrojecimiento completamente inaceptable” por parte del paciente (1 paciente).

45 • Cumplimiento con SSA y SSA-2 (1 paciente).

50 Se excluyeron 18 pacientes del análisis de la población de PP. El motivo principal de exclusión se debió a que los pacientes omitieran al menos 25 % (7 días) de los días de tratamiento de 28 días (14 pacientes). Otros motivos incluyeron que los pacientes omitieran al menos 4 días consecutivos de fármaco de estudio (2 pacientes), el uso de medicación o procedimientos prohibidos que interfieren con la evaluación del estudio (1 paciente) y evaluación de SSA diferente de “más enrojecimiento del que prefiero” o “enrojecimiento completamente inaceptable” por parte del paciente (1 paciente).

55 Un paciente (10013--1189) en el grupo de Oxi 1,5 % QD interrumpió el estudio debido a una infracción al protocolo al no cumplir con la visita programada.

#### 4.3 Conjuntos de datos analizados

60 La población de mITT consistió en todos los pacientes asignados de forma aleatoria que aplicaron la medicación del estudio durante el estudio, que presentaron medidas tanto de CEA como de SSA en la referencia (es decir, antes de la dosis el día 1) y al menos una medida posterior a la referencia tanto de CEA como de SSA, los que incluyeron 356 pacientes (179 en los grupos de tratamiento dos veces al día y 177 en los grupos de tratamiento una vez al día) (Tabla 4-1).

65 La población de PP, la que consistió en pacientes asignados de forma aleatoria sin infracciones importantes al protocolo durante el estudio, incluyó 338 pacientes (167 en los grupos de tratamiento dos veces al día y 171 en los grupos de tratamiento una vez al día).

La población de seguridad, la que consistió en pacientes que se aplicaron al menos 1 dosis de la medicación del estudio en el estudio, fue idéntica a la población de mITT.

5 *4.4 Características demográficas y otras características de referencia*

4.4.1. Características demográficas

10 Las características demográficas generales se presentan en la Tabla 4-2. Las variables demográficas fueron similares en todos los grupos de tratamiento. La edad promedio de los pacientes fue de 50,0 años (intervalo de 19 a 79 años). La mayor proporción de pacientes (60,4 %) tenía entre 45 y 64 años de edad, con 29,5 % de < 45 años y 10,1 % de ≥ 65 años.

15 Se observaron más hembras que machos (80,1 % frente a 19,9 %) y la mayoría de la población era caucásica (91,3 %). El peso promedio fue de 87,3 kg (rango 46 a 162 kg) y la altura promedio fue de 166,4 cm (rango 135 a 191 cm).

20 Según los criterios de inclusión, todos los pacientes presentaron calificaciones de CEA y SSA de 3 o más en la referencia, lo que implica una demostración de eritema facial moderado a grave, a excepción de un paciente. El paciente 10001--1342 en el grupo de Oxi 0,5 % BID tuvo una calificación de SSA de 2, lo que se consideró una desviación importante del protocolo (vea la Sección 4.2). Un total del 82,0 % (292/356) de los pacientes tuvo una calificación de CEA de 3 y el 18,0 % (64/356) de los pacientes tuvo una calificación de CEA de 4 en la referencia, mientras que el 70,8 % (252/356) de los pacientes tuvo una calificación de SSA de 3 y el 28,9 % (103/356) de los pacientes tuvo una calificación de SSA de 4 en la referencia.

25 Las características demográficas de la población de PP fueron similares a las de la población de mITT y la población de seguridad fue idéntica a la población de mITT. La población de mITT se utilizó para los análisis farmacocinéticos.

Tabla 4-2 Características demográficas de referencia (población de mITT)

Caract.	Atributo	Oxi 1,5 % N=45	Oxi 1,0 % N=45	Oxi 0,5 % N=45	Oxi 1,5 % N=44	Oxi 1,0 % N=44	Oxi 0,5 % N=45	Vehículo N=44	Oxi total N=135	Oxi total N=133	Total Oxi N=268	Vehic. total n=88	Total general N=356
Edad	N	45	45	45	44	44	45	44	135	133	268	88	356
(años)	Promedio	45,9	51,0	48,1	53,0	51,2	49,6	50,2	48,3	50,7	49,5	51,6	50,0
	SD	12,80	10,77	10,64	13,34	11,05	10,36	11,26	11,55	11,13	11,38	12,36	11,65
	Mediana	48,0	50,0	48,0	54,0	50,5	53,0	48,5	49,0	51,0	50,0	50,0	50,0
	Mín.	19	23	23	21	23	27	22	19	21	19	21	19
	Máx.	69	71	69	79	76	74	75	71	76	76	79	79
(n [%])	<45	16 (35,6)	11 (24,4)	16 (35,6)	9 (20,5)	10 (22,7)	15 (34,1)	14 (31,1)	43 (31,9)	39 (29,3)	82 (30,6)	23 (26,1)	105 (29,5)
	45 a 64	27 (60,0)	29 (64,4)	26 (57,8)	28 (63,6)	28 (63,6)	30 (66,7)	24 (54,5)	82 (60,7)	81 (60,9)	163 (60,8)	52 (59,1)	215 (60,4)
	> 65	2 (4,4)	5 (11,1)	3 (6,7)	7 (15,9)	6 (13,6)	1 (2,2)	6 (13,6)	10 (7,4)	13 (9,8)	23 (8,6)	13 (14,8)	36 (10,1)
Sexo	N	45	45	45	44	44	45	44	135	133	268	88	356
(n [%])	Masculino	9 (20,0)	11 (24,4)	4 (8,9)	11 (25,0)	11 (25,0)	10 (22,2)	6 (13,6)	24 (17,8)	30 (22,6)	54 (20,1)	17 (19,3)	71 (19,9)
	Femenino	36 (80,0)	34 (75,6)	41 (91,1)	33 (75,0)	33 (75,0)	35 (77,8)	38 (86,4)	111 (82,2)	103 (77,4)	214 (79,9)	71 (80,7)	285 (80,1)
Raza	N	45	45	45	44	44	45	44	135	133	268	88	356
(n [%])	Caucásica	39 (86,7)	42 (93,3)	42 (93,3)	40 (90,9)	38 (86,4)	40 (90,9)	43 (95,6)	123 (91,1)	121 (91,0)	244 (91,0)	81 (92,0)	325 (91,3)
	Negra	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
	Hispana	6 (13,3)	3 (6,7)	3 (6,7)	4 (9,1)	5 (11,4)	4 (9,1)	3 (6,8)	12 (8,9)	11 (8,3)	23 (8,6)	7 (8,0)	30 (8,4)
	Otra	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CEA <sup>a</sup>	N	45	45	45	44	44	45	44	135	133	268	88	356
(n [%])	Caucásica	39 (86,7)	42 (93,3)	42 (93,3)	40 (90,9)	38 (86,4)	40 (90,9)	43 (95,6)	123 (91,1)	121 (91,0)	244 (91,0)	81 (92,0)	325 (91,3)
	No caucásica	6 (13,3)	3 (6,7)	3 (6,7)	4 (9,1)	6 (13,6)	4 (9,1)	3 (6,8)	12 (8,9)	12 (9,0)	24 (9,0)	7 (8,0)	31 (8,7)
	Grado 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Grado 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Grado 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Caract.	Atributo	Oxi 1,5 % BID (N=45)	Oxi 1,0 % BID (N=45)	Oxi 0,5 % BID (N=45)	Vehículo BID (N=44)	Oxi 1,5 % QD (N=44)	Oxi 1,0 % QD (N=44)	Oxi 0,5 % QD (N=45)	Vehículo QD (N=44)	Oxi total BID (N=135)	Oxi total QD (N=133)	Total Oxi (N=268)	Vehic. total (n=88)	Total general (N=356)
	Grado 3	33 (73,3)	37 (82,2)	38 (84,4)	40 (90,9)	34 (77,3)	37 (82,2)	35 (79,5)	108 (80,0)	109 (82,0)	217 (81,0)	75 (85,2)	292 (82,0)	
	Grado 4	12 (26,7)	8 (17,8)	7 (15,6)	4 (9,1)	10 (22,7)	8 (17,8)	9 (20,5)	27 (20,0)	24 (18,0)	51 (19,0)	13 (14,8)	64 (18,0)	
SSA <sup>a</sup> (n [%])	N	45	45	45	44	44	45	44	135	133	268	88	356	
	Grado 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Grado 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Grado 2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2) <sup>b</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)	
	Grado 3	34 (75,6)	32 (71,1)	31 (68,9)	28 (63,6)	30 (68,2)	36 (81,8)	33 (75,0)	97 (71,9)	94 (70,7)	191 (71,3)	61 (69,3)	252 (70,8)	
	Grado 4	11 (24,4)	13 (28,9)	13 (28,9)	16 (36,4)	14 (31,8)	8 (18,2)	11 (25,0)	37 (27,4)	39 (29,3)	76 (28,4)	27 (30,7)	103 (28,9)	
Peso (kg)	N	44	45	45	44	44	44	45	134	133	267	88	355	
	Promedio	87,7	90,5	82,6	84,3	91,6	88,6	86,3	87,0	88,8	87,9	85,5	87,3	
	SD	17,39	19,20	22,12	18,83	19,64	24,79	16,82	17,90	20,61	20,20	18,31	19,75	
	Mediana	85,0	88,0	77,0	83,0	89,0	84,0	84,0	87,5	87,0	85,0	86,0	86,0	
	Min.	57	50	52	52	53	46	52	50	46	46	48	46	
	Máx.	136	135	151	123	135	162	120	131	162	162	131	162	
Altura (cm)	N	44	45	45	44	44	44	45	134	133	267	88	355	
	Promedio	165,1	167,8	165,5	167,1	168,5	166,9	166,9	166,2	167,0	166,6	166,0	166,4	
	SD	8,38	11,20	8,10	9,79	8,42	10,30	9,78	7,64	9,35	9,43	8,81	9,27	
	Mediana	165,0	166,0	164,0	165,0	167,5	168,0	165,0	165,0	166,0	165,0	165,0	165,0	
	Min.	140	135	152	147	152	142	140	152	140	135	147	135	
	Máx.	183	191	185	191	191	191	189	185	191	191	191	191	

BID = dos veces al día; CEA = escala de evaluación de eritema del médico; Oxi = clorhidrato de oximetazolina; QD = una vez al día; SSA = autoevaluación de eritema del paciente

<sup>a</sup> CEA y SSA se midieron antes de la dosis el día 1.

<sup>b</sup> El paciente 10001-1342 tuvo una calificación de SSA de 2, lo que se consideró una desviación importante del protocolo (vea la Sección 4.2).

#### 4.4.2 Historial médico

Las historias médicas de pacientes más comunes (que ocurren en > 20 % de todos los pacientes), diferentes a los SOC de trastornos de tejido subcutáneo y piel de MedDRA, mapean los SOC de trastornos del sistema inmunitario de MedDRA (33,1 % [118/356]), trastornos vasculares (27,5 % [98/356]), trastornos nutricionales y metabólicos (25,0 % [89/356]), circunstancias sociales (24,2 % [86/356]) y trastornos de tejido musculoesquelético y conectivo (22,2 % [79/356]). No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos de tratamiento en ningún plazo de la historia médica.

#### 4.4.3 Medicaciones previas y concomitantes

Un total de 80,3 % (286/356) de todos los pacientes utilizó medicación antes de iniciar su participación en el estudio. Se utilizaron las medicaciones más frecuentemente utilizadas anteriormente (en > 10 % de todos los pacientes) para procedimientos quirúrgicos y médicos (44,1 % [157/356]). De estas, las más comúnmente utilizadas fueron multivitaminas comunes (11,2 % [40/356]). Las únicas otras medicaciones tomadas por > 10 % de todos los pacientes fueron anticonceptivos intravaginales (11,0 % [39/356]). Todas las demás medicaciones previas se utilizaron en < 10 % de todos los pacientes.

Se proveen detalles de las medicaciones prohibidas durante el estudio en la Sección 3.4.7.

Las medicaciones concomitantes que se utilizaron más comúnmente (en > 10 % de todos los pacientes) durante el estudio fueron anticonceptivos intravaginales (11,0 % [39/356]) y multivitaminas comunes (10,7 % [38/356]). Todas las demás medicaciones concomitantes se utilizaron en < 10 % de todos los pacientes.

#### 4.5 Cumplimiento del tratamiento

Tal como se describió en la Sección 3.4.8, se indicó al investigador que mantuviera un recuento preciso de la cantidad de unidades de investigación recibidas de Allergan, administrada a los pacientes, devueltas al investigador por el paciente y la cantidad de unidades devueltas a Allergan durante el estudio y a su término.

De manera adicional, se pesaron los tubos de medicación de estudio antes de la dosis y después de la dosis en cada visita de tratamiento en la clínica. Según el protocolo de estudio, se indicó al paciente que aplicara una cantidad de crema de oximetazolina 0,5 %, 1,0 %, 1,5 % o vehículo del tamaño de un guisante en el rostro una o dos veces al día durante 28 días consecutivos con base en la asignación de forma aleatoria. Una cantidad de medicación de estudio del tamaño de un guisante representó aproximadamente 0,5 gramos del producto. En cada visita, el peso de la medicación de estudio fue coherente en todos los grupos de tratamiento dos veces al día y una vez al día con un peso general de aproximadamente 0,3 gramos por aplicación.

### 5. Eficacia, resultados de salud, farmacocinética y otras medidas de evaluación

#### 5.1 Análisis de eficacia

5.1.1 Análisis de eficacia primaria: Compuesto de escala de autoevaluación de eritema del sujeto y evaluación de eritema del médico

##### Período de tratamiento

El día 1, las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas tanto en CEA como SSA fueron significativamente mayores que el vehículo en los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % BID y los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 1,0 % QD (Tabla 5-1). Se observaron diferencias estadísticamente significativas a partir de la hora 2 el día 1 para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % BID, Oxi 1,0 % BID y Oxi 1,5 % QD, y en la hora 4 del día 1 para el grupo de tratamiento con Oxi 1,0 % QD.

La respuesta de tratamiento se mantuvo durante el día 14 (Tabla 5-1). Las proporciones de pacientes con al menos 2 grados de mejora respecto a la referencia a 12 horas el día 14 tanto en las escalas CEA y SSA luego de la dosificación dos veces al día fueron 13,3 %, 17,8 % y 8,9 % con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 4,5 % con vehículo. Existió una diferencia estadísticamente significativa entre Oxi 1,0 % BID y vehículo durante el período de 12 horas ( $p = 0,015$ ). Luego de una dosificación al día, las proporciones de pacientes con al menos 2 grados de mejora respecto a la referencia a 12 horas el día 14 fueron 6,8 %, 4,5 % y 6,7 % con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 6,8 % con vehículo. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ninguno de los tratamientos con Oxi en comparación con los tratamientos con vehículo en el período de 12 horas.

5 El día 28 luego de la dosificación dos veces al día en la población de mITT, los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 1,0 % exhibieron una reducción estadísticamente significativa en el eritema facial, tal como lo definió la proporción de respondedores, es decir, pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas en las escalas CEA y SSA en comparación con el vehículo (Tabla 5--1, Tabla 5-2, Tabla 5--3). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre Oxi 0,5 % y vehículo.

10 Se observaron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo de vehículo a partir de la hora 4 en el grupo con Oxi 1,5 % BID y en la hora 8 en el grupo de Oxi 1,0 % BID. No se observaron diferencias significativas entre grupos en puntos de tiempo individuales para Oxi 0,5 % frente a vehículo administrados dos veces al día. • Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento dos veces al día en la hora 4 (punto de tiempo pico) el día 28 del 22,2 %, 20,0 % y 11,1 % con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 6,8 % con vehículo. Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento dos veces al día se mantuvieron en la hora 12 el día 28 con 15,6 %, 11,1 % y 13,3 % en los grupos con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 4,5 % en el grupo con vehículo.

15 Luego de la dosificación una vez al día en la población de mITT, los tres grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % demostraron una reducción estadísticamente significativa de eritema facial durante un período de 12 horas el día 28 en comparación con vehículo (Tabla 5--1, Tabla 5--2, Tabla 5-3).

20 Se observaron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo de vehículo a partir de la hora 2 en el grupo con Oxi 1,5 % QD y en la hora 4 en el grupo de Oxi 1,0 % QD. No se observaron diferencias significativas entre grupos en puntos de tiempo individuales para Oxi 0,5 % QD frente a vehículo QD. Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento una vez al día en la hora 4 (punto de tiempo pico) el día 28 del 27,3 %, 31,8 % y 17,8 % con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 4,5 % con vehículo. Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento una vez al día se mantuvieron en la hora 12 el día 28 con 13,6 %, 13,6 % y 13,3 % en los grupos con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 2,3 % en el grupo con vehículo.

25 30 Se observaron resultados similares en la población de PP, en la que los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 1,0 % BID y Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD mostraron una reducción estadísticamente significativa en eritema facial en comparación con el grupo de vehículo durante un período de 12 horas el día 28.

35 La comparación de pares de valores no demostró diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta durante un período de 12 horas el día 28 entre cualesquiera de los grupos de tratamiento dos veces al día o una vez al día. Sin embargo, se observó una tasa de respuesta numéricamente mayor para el grupo de Oxi 1,0 % QD frente a el grupo de Oxi 0,5 % QD a 2, 4, 6, 8 y 10 horas. La tasa de respuesta al tratamiento el día 28 fue similar entre los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % QD y Oxi 1,0 % QD. Al comparar cada dosis luego de la dosificación dos veces al día o una vez al día (es decir, Oxi 1,5 % BID frente a Oxi 1,5 % QD, Oxi 1,0 % BID frente a Oxi 1,0 % QD, y Oxi 0,5 % BID frente a Oxi 0,5 % QD), las tasas de respuesta fueron similares en cada grupo de tratamiento en cada punto de tiempo.

Tabla 5-1 Variables de eficacia principales: Tasa de respondedores al tratamiento de mejora de al menos 2 grados en CEA y SSA respecto a la referencia por grupo de tratamiento, visita y momento (población mITT)

Momento (Hora) <sup>a</sup>	Dosisificación dos veces al día											
	Oxi 1,5% BID			Oxi 1,0% BID			Oxi 0,5% BID			Vehículo BID		
	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)
0,5	2,2 (1/45)	6,7 (3/45)	6,7 (3/45)	2,2 (1/45)	2,2 (1/45)	6,7 (3/45)	0,0 (0/45)	0,0 (0/45)	6,7 (3/45)	0,0 (0/44)	9,1 (4/44)	2,3 (1/44)
1	2,2 (1/45)	11,1 (5/45)	8,9 (4/45)	8,9 (4/45)	6,7 (3/45)	11,1 (5/45)	0,0 (0/45)	0,0 (0/45)	11,1 (5/45)	4,5 (2/44)	4,5 (2/44)	2,3 (1/44)
2	17,8 (8/45)	13,3 (6/45)	15,6 (7/45)	20,0 (9/45)	11,1 (5/45)	17,8 (8/45)	0,0 (0/45)	4,4 (2/45)	8,9 (4/45)	2,3 (1/44)	2,3 (1/44)	6,8 (3/44)
4	17,8 (8/45)	13,3 (6/45)	22,2 (10/45)	17,8 (8/45)	22,2 (10/45)	20,0 (9/45)	11,1 (5/45)	6,7 (3/45)	11,1 (5/45)	0,0 (0/44)	2,3 (1/44)	6,8 (3/44)
6	17,8 (8/45)	2,2 (1/45)	24,4 (11/45)	17,8 (8/45)	17,8 (8/45)	13,3 (6/45)	4,4 (2/45)	6,7 (3/45)	11,1 (5/45)	4,5 (2/44)	6,8 (3/44)	4,5 (2/44)
8	15,6 (7/45)	11,1 (5/45)	20,0 (9/45)	20,0 (9/45)	20,0 (9/45)	20,0 (9/45)	6,7 (3/45)	11,1 (5/45)	8,9 (4/45)	0,0 (0/44)	6,8 (3/44)	2,3 (1/44)
10	24,4 (11/45)	15,6 (7/45)	26,7 (12/45)	13,3 (6/45)	17,8 (8/45)	15,6 (7/45)	11,1 (5/45)	13,3 (6/45)	13,3 (6/45)	0,0 (0/44)	4,5 (2/44)	2,3 (1/44)
12	8,9 (4/45)	13,3 (6/45)	15,6 (7/45)	13,3 (6/45)	17,8 (8/45)	11,1 (5/45)	4,4 (2/45)	8,9 (4/45)	13,3 (6/45)	0,0 (0/44)	4,5 (2/44)	4,5 (2/44)
Valor de pb	< 0,001	0,121	0,006	< 0,001	0,015	0,021	0,020	0,290	0,143			
	Oxi 1,5% QD											
Momento (Hora) <sup>a</sup>	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)
0,5	0,0 (0/44)	4,5 (2/44)	6,8 (3/44)	0,0 (0/44)	2,3 (1/44)	11,4 (5/44)	0,0 (0/45)	2,2 (1/45)	6,7 (3/45)	0,0 (0/44)	2,3 (1/44)	4,5 (2/44)

Momento (Hora) <sup>a</sup>	Dosificación dos veces al día											
	Oxi 1,5% BID			Oxi 1,0% BID			Oxi 0,5 % BID			Vehículo BID		
	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)	Día 1 % (x/n)	Día 14 % (x/n)	Día 28 % (x/n)
1	6,8 (3/44)	13,6 (6/44)	18,2 (8/44)	4,5 (2/44)	6,8 (3/44)	13,6 (6/44)	4,4 (2/45)	4,4 (2/45)	11,1 (5/45)	0,0 (0/44)	4,5 (2/44)	2,3 (1/44)
2	22,7 (10/44)	18,2 (8/44)	22,7 (10/44)	11,4 (5/44)	13,6 (6/44)	20,5 (9/44)	11,1 (5/45)	11,1 (5/45)	13,3 (6/45)	0,0 (0/44)	6,8 (3/44)	6,8 (3/44)
4	34,1 (15/44)	15,9 (7/44)	27,3 (12/44)	20,5 (9/44)	15,9 (7/44)	31,8 (14/44)	11,1 (5/45)	13,3 (6/45)	17,8 (8/45)	4,5 (2/44)	6,8 (3/44)	4,5 (2/44)
6	22,7 (10/44)	18,2 (8/44)	13,6 (6/44)	18,2 (8/44)	15,9 (7/44)	22,7 (10/44)	8,9 (4/45)	8,9 (4/45)	17,8 (8/45)	4,5 (2/44)	4,5 (2/44)	4,5 (2/44)
8	22,7 (10/44)	13,6 (6/44)	20,5 (9/44)	18,2 (8/44)	13,6 (6/44)	20,5 (9/44)	6,7 (3/45)	8,9 (4/45)	15,6 (7/45)	2,3 (1/44)	4,5 (2/44)	4,5 (2/44)
10	15,9 (7/44)	6,8 (3/44)	13,6 (6/44)	11,4 (5/44)	6,8 (3/44)	20,5 (9/44)	6,7 (3/45)	4,4 (2/45)	17,8 (8/45)	6,8 (3/44)	2,3 (1/44)	4,5 (2/44)
12	4,5 (2/44)	6,8 (3/44)	13,6 (6/44)	2,3 (1/44)	4,5 (2/44)	13,6 (6/44)	11,1 (5/45)	6,7 (3/45)	13,3 (6/45)	2,3 (1/44)	6,8 (3/44)	2,3 (1/44)
Valor de p <sup>b</sup>	< 0,001	0,111	0,012	0,022	0,133	0,006	0,086	0,423	0,049			

BID = dos veces al día; CEA = escala de evaluación de eritema del médico; Oxi = clorhidrato de oximetazolina; QD = una vez al día; SSA = autoevaluación de eritema del paciente

Nota: Los valores en negrita indican significancia estadística contra el vehículo para dicho momento con la prueba de Pearson de chi cuadrado.

<sup>a</sup> El momento se basó en el momento y la visita de eCRF.

<sup>b</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un período de 12 horas (lo que incluye las horas 2, 4, 6, 8, 10 y 12) se basaron en un modelo lineal generalizado con una función de enlace logit y estructura de covarianza intercambiable con ecuaciones de estimación generalizadas. El modelo incluyó efectos fijos del grupo de tratamiento y momentos en el tiempo. Se realizaron comparaciones entre grupos activos contra vehículo el mismo día de visita.

**Tabla 5–2 Criterio de valoración de eficacia principal: Tasa de respondedores al tratamiento de mejora de al menos 2 grados en CEA y SSA respecto a la referencia en un período de 12 horas el día 28 (población mITT)**

Dosificación dos veces al día					
Momento (Hora) <sup>a</sup>	Descripción	Oxi 1,5% BID (N = 45)	Oxi 1,0% BID (N = 45)	Oxi 0,5 % BID (N = 45)	Vehículo BID (N = 44)
2	Respondedor (n [%])	7 (15,6)	8 (17,8)	4 (8,9)	3 (6,8)
	Diferencia <sup>b</sup>	8,7	11,0	2,1	
	Diferencia, CI 90 %	-2,10, 19,57	-0,27, 22,19	-7,27, 11,41	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,315	0,116	> 0,999	
4	Respondedor (n [%])	10 (22,2)	9 (20,0)	5 (11,1)	3 (6,8)
	Diferencia <sup>b</sup>	15,4	13,2	4,3	
	Diferencia, CI 90 %	3,48, 27,33	1,59, 24,78	-5,60, 14,19	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,040	0,069	0,714	
6	Respondedor (n [%])	11 (24,4)	6 (13,3)	5 (11,1)	2 (4,5)
	Diferencia <sup>b</sup>	19,9	8,8	6,6	
	Diferencia, CI 90 %	8,20, 31,60	-0,99, 18,56	-2,68, 15,82	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,008	0,266	0,434	
8	Respondedor (n [%])	9 (20,0)	9 (20,0)	4 (8,9)	1 (2,3)
	Diferencia <sup>b</sup>	17,7	17,7	6,6	
	Diferencia, CI 90 %	7,28, 28,18	7,28, 28,18	-1,26, 14,49	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,015	0,015	0,361	
10	Respondedor (n [%])	12 (26,7)	7 (15,6)	6 (13,3)	1 (2,3)
	Diferencia <sup>b</sup>	24,4	13,3	11,1	
	Diferencia, CI 90 %	12,97, 35,82	3,69, 22,88	1,97, 20,15	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,001	0,058	0,110	
12	Respondedor (n [%])	7 (15,6)	5 (11,1)	6 (13,3)	2 (4,5)
	Diferencia <sup>b</sup>	11,0	6,6	8,8	
	Diferencia, CI 90 %	0,76, 21,26	-2,68, 15,82	-0,99, 18,56	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,157	0,434	0,266	
Valor de P <sup>d</sup>		0,006	0,021	0,143	

5 BID = dos veces al día; CEA = escala de evaluación de eritema del médico; CI = intervalo de confianza; mITT = intención de tratar modificada; Oxi = clorhidrato de oximetazolina; SSA = autoevaluación de eritema del sujeto.

Nota: Se definió una respuesta como una mejora de al menos 2 grados respecto a la referencia tanto en CEA como SSA. El valor de referencia fue el valor recogido el día 1 previo a la dosis (referencia). Si faltaran datos del día 1 anterior a la dosis, se utilizaron los datos de la visita de análisis previo. Se utilizó el método de extrapolación de la última observación para datos faltantes en las visitas posteriores a la referencia.

<sup>a</sup> El momento se basó en el momento y la visita de eCRF.

<sup>b</sup> Se calculó la diferencia de tratamiento para grupo de tratamiento activo menos su vehículo del mismo régimen de dosificación.

15 <sup>c</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un único momento se basaron en una prueba de Pearson de chi cuadrado o una prueba exacta de Fisher.

<sup>d</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un período de 12 horas (es decir, 2, 4, 6, 8, 10 y 12) se basaron en un modelo lineal generalizado con una función de enlace logit y estructura de covarianza intercambiable con ecuaciones de estimación generalizadas. El modelo incluyó efectos fijos del grupo de

tratamiento y momentos en el tiempo.

Dosificación una vez al día					
Mom. (Hora) <sup>a</sup>	Descripción	Oxi 1,5% QD (N = 44)	Oxi 1,0% QD (N = 44)	Oxi 0,5 % QD (N = 45)	Vehículo QD (N = 44)
2	Respondedor (n [%])	10 (22,7)	9 (20,5)	6 (13,3)	3 (6,8)
	Diferencia <sup>b</sup>	15,9	13,6	6,5	
	Diferencia, CI 90 %	3,82, 28,00	1,88, 25,40	-3,87, 16,90	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,035	0,062	0,485	
4	Respondedor (n [%])	12 (27,3)	14 (31,8)	8 (17,8)	2 (4,5)
	Diferencia <sup>b</sup>	22,7	27,3	13,2	
	Diferencia, CI 90 %	10,57, 34,88	14,66, 39,89	2,56, 23,90	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,004	< 0,001	0,090	
6	Respondedor (n [%])	6 (13,6)	10 (22,7)	8 (17,8)	2 (4,5)
	Diferencia <sup>b</sup>	9,1	18,2	13,2	
	Diferencia, CI 90 %	-0,83, 19,02	6,61, 29,75	2,56, 23,90	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,266	0,013	0,090	
8	Respondedor (n [%])	9 (20,5)	9 (20,5)	7 (15,6)	2 (4,5)
	Diferencia <sup>b</sup>	15,9	15,9	11,0	
	Diferencia, CI 90 %	4,68, 27,13	4,68, 27,13	0,76, 21,26	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,024	0,024	0,157	
10	Respondedor (n [%])	6 (13,6)	9 (20,5)	8 (17,8)	2 (4,5)
	Diferencia <sup>b</sup>	9,1	15,9	13,2	
	Diferencia, CI 90 %	-0,83, 19,02	4,68, 27,13	2,56, 23,90	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,266	0,024	0,090	
12	Respondedor (n [%])	6 (13,6)	6 (13,6)	6 (13,3)	1 (2,3)
	Diferencia <sup>b</sup>	11,4	11,4	11,1	
	Diferencia, CI 90 %	2,11, 20,61	2,11, 20,61	1,97, 20,15	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,110	0,110	0,110	
Valor de P <sup>d</sup>		0,012	0,006	0,049	

CEA = escala de evaluación de eritema del médico; CI = intervalo de confianza; mITT = intención de tratar modificada; Oxi = clorhidrato de oximetazolina; QD = una vez al día, SSA = autoevaluación de eritema del sujeto.

5 Nota: Se definió una respuesta como una mejora de al menos 2 grados respecto a la referencia tanto en CEA como SSA. El valor de referencia fue el valor recogido el día 1 previo a la dosis (referencia). Si faltaran datos del día 1 anterior a la dosis, se utilizaron los datos de la visita de análisis previo. Se utilizó el método de extrapolación de la última observación para datos faltantes en las visitas posteriores a la referencia.

10 <sup>a</sup> El momento se basó en el momento y la visita de eCRF.

<sup>b</sup> Se calculó la diferencia de tratamiento para grupo de tratamiento activo menos su vehículo del mismo régimen de dosificación.

<sup>c</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un único momento se basaron en una prueba de Pearson de chi cuadrado o una prueba exacta de Fisher.

15 <sup>d</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un período de 12 horas (es decir, 2, 4, 6, 8, 10 y 12) se basaron en un modelo lineal generalizado con una función de enlace logit y estructura de covarianza intercambiable con ecuaciones de estimación generalizadas. El modelo incluyó efectos fijos del grupo de

tratamiento y momentos en el tiempo.

Período posterior al tratamiento

- 5 Se realizaron análisis adicionales *post hoc* para evaluar el criterio de valoración compuesto durante el período posterior al tratamiento (días 29 a 56), así como la proporción de pacientes con réplica o empeoramiento de eritema tanto en CEA como SSA durante el período posterior al tratamiento. Dichos análisis demostraron que las proporciones de pacientes con al menos una mejora de 2 grados respecto a la referencia tanto en CEA como SSA fueron mayores que el vehículo en los grupos de tratamiento dos veces al día con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % en la mayoría de los puntos de tiempo durante el periodo posterior al tratamiento. La respuesta al tratamiento fue similar para los tres grupos de tratamiento una vez al día con Oxi en comparación con vehículo en todos los puntos de tiempo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cualquier punto de tiempo en los grupos de tratamiento dos veces al día y una vez al día.
- 10
- 15 Ninguno de los pacientes presentó réplicas o empeoramiento de eritema, tal como lo define un empeoramiento de 1 grado tanto en las escalas CEA y SSA respecto a la referencia durante el período posterior al tratamiento.

5.1.2 Análisis de eficacia secundaria:

- 20 Las variables de eficacia secundarias se definieron como las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) tanto en CEA como SSA respecto a la referencia a media hora y una hora luego de la aplicación de la primera dosis el día 28.
- 25 Las proporciones de respondedores luego de la dosificación dos veces al día a media hora el día 28 fueron de 6,7 % para los tres grupos de tratamiento con Oxi en comparación con 2,3 % con vehículo (Tabla 5-3). Las proporciones de respondedores luego de dosificación dos veces al día en la hora 1,0 el día 28 fueron del 8,9 %, 11,1% y 6,7 % con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 2,3 % con vehículo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento con Oxi y vehículo con dosificación dos veces al día a media hora y 1 hora.
- 30

Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento dos veces al día en la hora 0,5 el día 28 del 6,8 %, 11,4 % y 6,7 % con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 4,5 % con vehículo. Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento dos veces al día en la hora 1,0 (momento pico) el día 28 del 18,2%, 13,6% y 11,1% con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 2,3% con vehículo. Existió una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % QD y vehículo con dosificación dos veces al día a 1 hora.

35

5.1.3 Otros análisis de eficacia

- 40 5.1.3.1 Otros análisis de variable de eficacia primaria

Mejora de al menos 1 grado tanto en CEA como SSA

- 45 Las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 1 grado (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas tanto en CEA como SSA fueron significativamente mayores que el vehículo en los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % BID y los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD el día 1, y los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 0,5% QD el día 14 (Tabla 5--4). Se observó que las diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo comenzaron en la hora 2 del día 1 para todos los grupos de tratamiento con Oxi.
- 50

El día 28, las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 1 grado (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas tanto en CEA como SSA fueron significativamente mayores que el vehículo en los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % BID y los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD (Tabla 5--4). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos a partir de la hora 2 del día 28 para los grupos con Oxi 1,5 % y 1,0 % QD, y en la hora 4 en el grupo de tratamiento con Oxi 0,5 % QD. Existieron algunas diferencias estadísticamente significativas entre grupos luego de la dosificación dos veces al día el día 28 en cualquier punto de tiempo.

55

60 **Tabla 5-3 Cantidad (%) de pacientes con al menos una mejora de 2 grados en CEA y SSA respecto a la referencia media hora y 1 hora luego de la dosis el día 28 (población de mITT)**

		Dosificación dos veces al día			
Momento (Hora) <sup>a</sup>	Descripción	Oxi 1,5% BID (N = 45)	Oxi 1,0% BID (N = 45)	Oxi 0,5 % BID (N = 45)	Vehículo BID (N = 44)

0,5	Respondedor (n [%])	3 (6,7)	3 (6,7)	3 (6,7)	1 (2,3)
	Diferencia <sup>b</sup>	4,4	4,4	4,4	
	Diferencia, CI 90 %	-2,73, 11,52	-2,73, 11,52	-2,73, 11,52	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,616	0,616	0,616	
1	Respondedor (n [%])	4 (8,9)	5 (11,1)	3 (6,7)	1 (2,3)
	Diferencia <sup>b</sup>	6,6	8,8	4,4	
	Diferencia, CI 90 %	-1,26, 14,49	0,32, 17,36	-2,73, 11,52	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,361	0,203	0,616	
<b>Dosificación una vez al día</b>					
Momento (Hora) <sup>a</sup>	Descripción	Oxi 1,5% QD (N = 44)	Oxi 1,0% QD (N = 44)	Oxi 0,5 % QD (N = 45)	Vehículo QD (N = 44)
0,5	Respondedor (n [%])	3 (6,8)	5 (11,4)	3 (6,7)	2 (4,5)
	Diferencia <sup>b</sup>	2,3	6,8	2,1	
	Diferencia, CI 90 %	-5,81, 10,36	-2,57, 16,20	-5,86, 10,10	
	Valor de P <sup>c</sup>	>0,999	0,434	>0,999	
1	Respondedor (n [%])	8 (18,2)	6 (13,6)	5 (11,1)	1 (2,3)
	Diferencia <sup>b</sup>	15,9	11,4	8,8	
	Diferencia, CI 90 %	5,69, 26,13	2,11, 20,61	0,32, 17,36	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,030	0,110	0,203	

BID = dos veces al día; CEA = escala de evaluación de eritema del médico; CI = intervalo de confianza; mITT = intención de tratar modificada; Oxi = clorhidrato de oximetazolina; QD = una vez al día, SSA = autoevaluación de eritema del sujeto.

Nota: El valor de referencia fue el valor recogido el día 1 previo a la dosis (referencia). Si faltaran datos del día 1 anterior a la dosis, se utilizaron los datos de la visita de análisis previo. Se utilizó el método de extrapolación de la última observación para datos faltantes en las visitas posteriores a la referencia.

<sup>a</sup> El momento se basó en el momento y la visita de eCRF.

<sup>b</sup> Se calculó la diferencia de tratamiento para grupo de tratamiento activo menos su vehículo del mismo régimen de dosificación.

<sup>c</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un único momento se basaron en una prueba de Pearson de chi cuadrado o una prueba exacta de Fisher.

**Tabla 5-4 Cantidad (%) de pacientes con al menos una mejora de 1 grados en CEA y SSA respecto a la referencia 12 horas luego de la dosis los días 1, 14 y 28 (población de mITT)**

<b>Dosificación dos veces al día</b>					
Mom. (Hora) <sup>a</sup>	Descripción	Oxi 1,5% BID (N = 45)	Oxi 1,0% BID (N = 45)	Oxi 0,5 % BID (N = 45)	Vehículo BID (N = 44)
Día 1	Respondedor (n [%])	23 (51,1)	22 (48,9)	22 (48,9)	8 (18,2)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	32,9	30,7	30,7	
	Diferencia, CI 90 %	17,43, 48,43	15,21, 46,21	15,21, 46,21	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,001	0,002	0,002	
Valor de P <sup>d</sup>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	
Día 14	Respondedor (n [%])	21 (46,7)	20 (44,4)	19 (42,2)	19 (43,2)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	3,5	1,3	-1,0	
	Diferencia, CI 90 %	-13,80, 20,77	-15,99, 18,51	-18,16±16,24	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,741	0,904	0,927	

Valor de P <sup>d</sup>		0,456	0,883	0,890	
Día 28	Respondedor (n [%])	28 (62,2)	23 (51,1)	18 (40,0)	16 (36,4)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	25,9	14,7	3,6	
	Diferencia, CI 90 %	9,07, 42,65	-2,31, 31,80	-13,24, 20,52	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,015	0,161	0,724	
Valor de P <sup>d</sup>		0,106	0,197	0,529	

Dosificación una vez al día					
Momento (Hora) <sup>a</sup>	Descripción	Oxi 1,5% QD (N = 44)	Oxi 1,0% QD (N = 44)	Oxi 0,5 % QD (N = 45)	Vehículo QD (N = 44)
Día 1	Respondedor (n [%])	19 (43,2)	21 (47,7)	18 (40,0)	9 (20,5)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	22,7	27,3	19,5	
	Diferencia, CI 90 %	6,93, 38,52	11,40, 43,15	3,96, 35,13	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,022	0,007	0,045	
Valor de P <sup>d</sup>		< 0,001	< 0,001	0,001	
Día 14	Respondedor (n [%])	19 (43,2)	13 (29,5)	14 (31,1)	11 (25,0)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	18,2	4,5	6,1	
	Diferencia, CI 90 %	1,92, 34,45	-11,01, 20,10	-9,47, 21,69	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,072	0,632	0,521	
Valor de P <sup>d</sup>		0,002	0,081	0,035	
Día 28	Respondedor (n [%])	22 (50,0)	22 (50,0)	17 (37,8)	10 (22,7)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	27,3	27,3	15,1	
	Diferencia, CI 90 %	11,14, 43,40	11,14, 43,40	-0,69, 30,79	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,008	0,008	0,123	
Valor de P <sup>d</sup>		0,001	0,005	0,021	

BID = dos veces al día; CEA = escala de evaluación de eritema del médico; CI = intervalo de confianza; mITT = intención de tratar modificada; Oxi = clorhidrato de oximetazolina; QD = una vez al día; SSA= autoevaluación del sujeto de enrojecimiento facial por rosácea.

5 Nota: El valor de referencia fue el valor recogido el día 1 previo a la dosis (referencia). Si faltaran datos del día 1 anterior a la dosis, se utilizaron los datos de la visita de análisis previo. Se utilizó el método de extrapolación de la última observación para datos faltantes en las visitas posteriores a la referencia.

<sup>a</sup> El momento se basó en el momento y la visita de eCRF.

10 <sup>b</sup> Se calculó la diferencia de tratamiento para grupo de tratamiento activo menos su vehículo del mismo régimen de dosificación.

<sup>c</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un único momento se basaron en una prueba de Pearson de chi cuadrado o una prueba exacta de Fisher.

15 <sup>d</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un período de 12 horas (es decir, 2, 4, 6, 8, 10 y 12) se basaron en un modelo lineal generalizado con una función de enlace logit y estructura de covarianza intercambiable con ecuaciones de estimación generalizadas. El modelo incluyó efectos fijos del grupo de tratamiento y momentos en el tiempo.

### 5.1.3.2 Evaluación de eritema del médico

20 Se realizaron resúmenes estadísticos de referencia y cambio respecto a la referencia los días 1, 14, 28, 29, 35 y 56 o abandono del estudio para CEA. Se calcularon las distribuciones de frecuencia de calificaciones en bruto de CEA al momento del análisis previo y en los días 1, 14, 28, 29, 35 y 56 o abandono del estudio, y se produjeron resúmenes estadísticos de las calificaciones en bruto de CEA.

### 25 Mejora de al menos 1 grado

Las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 1 grado (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas en CEA fueron significativamente mayores que el vehículo para todos los grupos de

tratamiento con Oxi el día 1, para el grupo de tratamiento con Oxi 1,0 % QD el día 14 y para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD el día 28. Se observó que las diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo comenzaron en la hora 2 del día 1 para todos los grupos de tratamiento con Oxi.

5

Mejora de al menos 2 grados

Las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas en CEA fueron significativamente mayores que el vehículo para todos los grupos de tratamiento con Oxi el día 1, para ninguno de los grupos de tratamiento con Oxi el día 14 y para los grupos de tratamiento con Oxi 1,0 % y 0,5 % QD el día 28. Se observó que las diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo comenzaron en la hora 2 o 4 del día 1 para todos los grupos de tratamiento con Oxi.

10

15 5.1.3.3 Autoevaluación de eritema del sujeto

Se realizaron resúmenes estadísticos de referencia y cambio respecto a la referencia los días 1, 14, 28, 29, 35 y 56 o abandono del estudio para SSA. Se calcularon las distribuciones de frecuencia de calificaciones en bruto de SSA al momento del análisis previo y en los días 1, 14, 28, 29, 35 y 56 o abandono del estudio, y se produjeron resúmenes estadísticos de las calificaciones en bruto de SSA.

20

Mejora de al menos 1 grado

Las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 1 grado (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas en SSA fueron significativamente mayores que el vehículo para todos los grupos de tratamiento dos veces al día con Oxi y los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 0,5 % QD el día 1, para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 0,5 % QD el día 14 y para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD el día 28. Se observó que las diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo comenzaron en la hora 2 del día 1 para la mayoría de los grupos de tratamiento con Oxi.

25

30

Mejora de al menos 2 grados

Las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas en SSA fueron significativamente mayores que el vehículo para una mayoría de los grupos de tratamiento dos veces al día y una vez al día con Oxi el día 1, para algunos de los grupos de tratamiento con Oxi el día 14 y para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD el día 28. Se observó que las diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo comenzaron en la hora 2 del día 1 para todos los grupos de tratamiento una vez al día con Oxi (Tabla 5-5).

35

40 **Tabla 5-5 Cantidad (%) de pacientes con al menos una mejora de 2 grados en SSA respecto a la referencia 12 horas luego de la dosis los días 1, 14 y 28 (población de MITT)**

		Dosificación dos veces al día			
Momento (Hora) <sup>a</sup>	Descripción	Oxi 1,5% BID (N = 45)	Oxi 1,0% BID (N = 45)	Oxi 0,5 % BID (N = 45)	Vehículo BID (N = 44)
Día 1	Respondedor (n [%])	16 (35,6)	14 (31,1)	7 (15,6)	5 (11,4)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	24,2	19,7	4,2	
	Diferencia, CI 90 %	10,10, 38,28	5,98, 33,52	-7,64, 16,03	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,007	0,023	0,563	
Valor de P <sup>d</sup>		0,012	0,015	0,723	
Día 14	Respondedor (n [%])	11 (24,4)	18 (40,0)	11 (24,4)	6 (13,6)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	10,8	26,4	10,8	
	Diferencia, CI 90 %	-2,70, 24,31	11,69, 41,04	-2,70, 24,31	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,195	0,005	0,195	
Valor de P <sup>d</sup>		0,356	0,011	0,821	
Día 28	Respondedor (n [%])	19 (42,2)	18 (40,0)	12 (26,7)	10 (22,7)

Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	19,5	17,3	3,9	
	Diferencia, CI 90 %	3,58, 35,41	1,44, 33,11	-11,04, 18,91	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,050	0,079	0,667	
Valor de Pd		0,057	0,056	0,751	
<b>Dosificación una vez al día</b>					
Momento <sup>a</sup>	Descripción	Oxi 1,5% QD (N = 44)	Oxi 1,0% QD (N = 44)	Oxi 0,5 % QD (N = 45)	Vehículo QD (N = 44)
Día 1	Respondedor (n [%])	13 (29,5)	9 (20,5)	12 (26,7)	3 (6,8)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	22,7	13,6	19,8	
	Diferencia, CI 90 %	9,84, 35,61	1,88, 25,40	7,37, 32,33	
	Valor de Pc	0,006	0,062	0,012	
Valor de Pd		< 0,001	0,003	0,001	
Día 14	Respondedor (n [%])	14 (31,8)	8 (18,2)	7 (15,6)	6 (13,6)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	18,2	4,5	1,9	
	Diferencia, CI 90 %	3,88, 32,49	-8,22, 17,31	-10,35, 14,19	
	Valor de Pc	0,042	0,560	0,798	
Valor de Pd		< 0,001	0,025	0,143	
Día 28	Respondedor (n [%])	15 (34,1)	13 (29,5)	11 (24,4)	5 (11,4)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	22,7	18,2	13,1	
	Diferencia, CI 90 %	8,62, 36,83	4,44, 31,92	-0,03, 26,19	
	Valor de Pc	0,011	0,034	0,108	
Valor de Pd		< 0,001	0,004	0,009	

BID = dos veces al día; CI = intervalo de confianza; mITT = intención de tratar modificada; Oxi = clorhidrato de oximetazolina; QD = una vez al día, SSA = autoevaluación de eritema del sujeto.

Nota: El valor de referencia fue el valor recogido el día 1 previo a la dosis (referencia). Si faltaran datos del día 1 anterior a la dosis, se utilizaron los datos de la visita de análisis previo. Se utilizó el método de extrapolación de la última observación para datos faltantes en las visitas posteriores a la referencia.

5

<sup>a</sup> El momento se basó en el momento y la visita de eCRF.

<sup>b</sup> Se calculó la diferencia de tratamiento para grupo de tratamiento activo menos su vehículo del mismo régimen de dosificación.

10

<sup>c</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un único momento se basaron en una prueba de Pearson de chi cuadrado o una prueba exacta de Fisher.

<sup>d</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un período de 12 horas (es decir, 2, 4, 6, 8, 10 y 12) se basaron en un modelo lineal generalizado con una función de enlace logit y estructura de covarianza intercambiable con ecuaciones de estimación generalizadas. El modelo incluyó efectos fijos del grupo de tratamiento y momentos en el tiempo.

15

#### 5.1.3.4 Análisis de subgrupos de variable de eficacia primaria

Se analizó la variable de eficacia principal (es decir, la proporción de pacientes con al menos una mejora de 2 grados respecto a la referencia durante un período de 12 horas el día 28 tanto para CEA como SSA) por grupo de edad (< 45, 45 a 64 y ≥ 65 años), género (masculino frente a femenino), calificación CEA en la referencia (3 frente a 4) y calificación SSA en la referencia (3 frente a 4) para comparar cada grupo de tratamiento con oximetazolina con su vehículo.

20

Debido a la pequeña cantidad de pacientes en el subgrupo de hombres, las comparaciones entre tratamientos de los grupos de pacientes de < 45 y ≥ 65 años y de pacientes con calificaciones de CEA o SSA de 4 no son confiables dado que el tamaño de muestra es limitado.

25

En el subgrupo de pacientes de 45 a 64 años, pacientes mujeres y pacientes con una calificación de CEA o SSA de 3, se demostró una reducción estadísticamente significativa de eritema facial durante un período de

12 horas el día 28 para una mayoría de los grupos de tratamiento dos veces al día y una vez al día con Oxi en comparación con los grupos con vehículo.

5 En los subgrupos de pacientes de < 45 y ≥ 65 años, pacientes hombres y pacientes con una calificación de CEA o SSA de 4, no hubo diferencias estadísticamente significativas para cualquiera de los grupos de tratamiento con Oxi frente a vehículo.

10 Se realizaron análisis por subgrupos adicionales para evaluar la proporción de pacientes con al menos una mejora de 2 grados respecto a la referencia durante un período de 12 horas el día 28 para la CEA por una calificación de CEA en la referencia (3 frente a 4) y la proporción de pacientes con al menos una mejora de 2 grados respecto a la referencia durante un período de 12 horas el día 28 para la SSA por una calificación de SSA en la referencia (3 frente a 4) para comparar cada grupo de tratamiento con oximetazolina con su vehículo.

15 En el subgrupo de pacientes con una calificación de CEA de 3, la proporción de pacientes con al menos una mejora de 2 grados respecto a la referencia para la CEA fue significativamente mayor en los grupos de tratamiento con Oxi 1,0 % QD en comparación con los grupos de vehículo. En el subgrupo de pacientes con una calificación de SSA de 3, la proporción de pacientes con al menos una mejora de 2 grados respecto a la referencia para la SSA fue significativamente mayor en los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % BID y Oxi 1,0 % BID, y los tres grupos de tratamiento una vez al día con Oxi en comparación con los grupos de vehículo.

25 En los subgrupos de pacientes con calificaciones de CEA o SSA de 4, no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos para cualquiera de los grupos de tratamiento con Oxi frente a vehículo, posiblemente debido al tamaño de muestra limitado en cada grupo de tratamiento.

Otros análisis de medidas

5.1.4 Autoevaluación del sujeto de enrojecimiento facial por rosácea

30 5.1.4.1 Mejora de al menos 1 grado tanto en CEA como SSA-2

35 Las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 1 grado (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas tanto en CEA como SSA-2 fueron significativamente mayores que el vehículo en todos los grupos de tratamiento con Oxi el día 1 y para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 1,0 % QD el día 14. Se observó que las diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo comenzaron en la hora 2 del día 1 para todos los grupos de tratamiento con Oxi.

40 El día 28, las proporciones de pacientes con al menos una mejora de 1 grado respecto a la referencia en un período de 12 horas tanto en CEA como SSA-2 fueron significativamente mayores que el vehículo en los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD y el grupo con Oxi 1,0 % BID. Se observó que las diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo comenzaron en la hora 2 del día 28 para los grupos con Oxi 1,5 % y 1,0 % QD. Existieron algunas diferencias estadísticamente significativas entre grupos luego de la dosificación dos veces al día el día 28 en cualquier punto de tiempo.

45 5.1.4.2 Mejora de al menos 2 grados tanto en CEA como SSA-2

50 El día 1, las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas tanto en CEA como SSA-2 fueron significativamente mayores que el vehículo en los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % BID y los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 1,0 % QD, con diferencias estadísticamente significativas a partir de la hora 2 o 4 para dichos grupos de tratamiento con Oxi en comparación con vehículo.

55 El día 14, las proporciones de pacientes con al menos una mejora de 2 grados respecto a la referencia tanto en CEA como SSA-2 fueron significativamente mayores que el vehículo en el grupo de tratamiento con Oxi 1,0 % BID únicamente con diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo a partir de la hora 4.

60 El día 28 en la población de mITT, los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 1,0 % BID y los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 1,0 % en comparación con vehículo demostraron una reducción estadísticamente significativa en el enrojecimiento facial por rosácea. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a partir de la hora 4 para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 1,0 % BID, y en la hora 1 o 2 para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % y 1,0 % QD. Se observaron resultados similares en la población de PP, por lo que la administración de Oxi 1,5 % y 1,0 % dos veces al día o una vez al día demostró una reducción estadísticamente significativa del enrojecimiento facial por rosácea en comparación con vehículo durante un período de 12 horas el día 28.

**Tabla 5-6 Cantidad (%) de pacientes con al menos una mejora de 2 grados en CEA y SSA-2 respecto a la referencia 12 horas luego de la dosis los días 1, 14 y 28 (población de mITT)**

<b>Dosificación dos veces al día</b>					
Momento <sup>a</sup>	Descripción	Oxi 1,5% BID (N = 45)	Oxi 1,0% BID (N = 45)	Oxi 0,5 % BID (N = 45)	Vehículo BID (N = 44)
Día 1	Respondedor (n [%])	4 (8,9)	6 (11,1)	2 (4,4)	0 (0,0)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	8,9	11,1	4,4	
	Diferencia, CI 90 %	1,93, 15,85	3,43, 18,79	-0,59, 9,48	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,117	0,056	0,494	
Valor de P <sup>d</sup>		< 0,001	0,004	0,027	
Día 14	Respondedor (n [%])	5 (11,1)	7 (15,6)	3 (6,7)	1 (2,3)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	8,8	13,3	4,4	
	Diferencia, CI 90 %	0,32, 17,36	3,69, 22,88	-2,73, 11,52	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,203	0,058	0,616	
Valor de P <sup>d</sup>		0,115	0,009	0,244	
Día 28	Respondedor (n [%])	7 (15,6)	4 (8,9)	4 (8,9)	2 (4,5)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	11,0	4,3	4,3	
	Diferencia, CI 90 %	0,76, 21,26	-4,31, 13,00	-4,31, 13,00	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,157	0,677	0,677	
Valor de P <sup>d</sup>		0,018	0,019	0,400	

<b>Dosificación una vez al día</b>					
Momento <sup>a</sup>	Descripción	Oxi 1,5% QD (N = 44)	Oxi 1,0% QD (N = 44)	Oxi 0,5 % QD (N = 45)	Vehículo QD (N = 44)
Día 1	Respondedor (n [%])	2 (4,5)	2 (4,5)	4 (8,9)	0 (0,0)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	2,3	4,5	8,9	
	Diferencia, CI 90 %	-4,06, 8,61	--0,60, 9,70	1,93, 15,85	
	Valor de P <sup>c</sup>	> 0,999	0,494	0,117	
Valor de P <sup>d</sup>		< 0,001	0,023	0,175	
Día 14	Respondedor (n [%])	3 (6,8)	2 (4,5)	2 (4,4)	2 (4,5)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	2,3	0,0	-0,1	
	Diferencia, CI 90 %	-5,81, 10,36	-7,28, 7,28	-7,31, 7,10	
	Valor de P <sup>c</sup>	> 0,999	> 0,999	> 0,999	
Valor de P <sup>d</sup>		0,161	0,214	0,823	
Día 28	Respondedor (n [%])	6 (13,6)	5 (11,4)	5 (11,1)	1 (2,3)
Hora 12	Diferencia <sup>b</sup>	11,4	9,1	8,8	
	Diferencia, CI 90 %	2,11, 20,61	0,42, 17,76	0,32, 17,36	
	Valor de P <sup>c</sup>	0,110	0,202	0,203	
Valor de P <sup>d</sup>		0,017	0,013	0,097	

5 BID = dos veces al día; CEA = escala de evaluación de eritema del médico; CI = intervalo de confianza; mITT = intención de tratar modificada; Oxi = clorhidrato de oximetazolina; QD = una vez al día; SSA-2 = autoevaluación del sujeto de enrojecimiento facial por rosácea.

Nota: Se definió una respuesta como una mejora de al menos 2 grados respecto a la referencia tanto en CEA como SSA-2. El valor de referencia fue el valor recogido el día 1 previo a la dosis (referencia). Si faltaran

datos del día 1 anterior a la dosis, se utilizaron los datos de la visita de análisis previo. Se utilizó el método de extrapolación de la última observación para datos faltantes en las visitas posteriores a la referencia.

<sup>a</sup> El momento se basó en el momento y la visita de eCRF.

5 <sup>b</sup> Se calculó la diferencia de tratamiento para grupo de tratamiento activo menos su vehículo del mismo régimen de dosificación.

<sup>c</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un único momento se basaron en una prueba de Pearson de chi cuadrado o una prueba exacta de Fisher.

10 <sup>d</sup> Los valores P para comparaciones entre tratamientos en un período de 12 horas (es decir, 2, 4, 6, 8, 10 y 12) se basaron en un modelo lineal generalizado con una función de enlace logit y estructura de covarianza intercambiable con ecuaciones de estimación generalizadas. El modelo incluyó efectos fijos del grupo de tratamiento y momentos en el tiempo.

#### 5.1.4.3 Período posterior al tratamiento

15 Durante el período posterior al tratamiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cualquier momento en los grupos de tratamiento dos veces al día y una vez al día en comparación con los grupos con vehículo para las proporciones de pacientes con al menos una mejora de 2 grados respecto a la referencia tanto en CEA como SSA-2.

20 Ninguno de los pacientes presentó réplicas o empeoramiento de enrojecimiento facial por rosácea, tal como lo define un empeoramiento de 1 grado tanto en las escalas CEA y SSA-2 respecto a la referencia durante el período posterior al tratamiento.

#### 5.1.4.4 SSA-2 por grupo de tratamiento

25 Se realizaron resúmenes estadísticos de referencia y cambio respecto a la referencia los días 1, 14, 28, 29, 35 y 56 o abandono del estudio para SSA-2. Se produjeron distribuciones de frecuencia de calificaciones en bruto de SSA-2 al momento del análisis previo y en los días 1, 14, 28, 29, 35 y 56 o abandono del estudio y se produjeron resúmenes estadísticos de calificaciones en bruto de SSA y se produjeron resúmenes estadísticos de SSA-2.

30

##### Mejora de al menos 1 grado

35 Las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 1 grado (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas en SSA-2 fueron significativamente mayores que el vehículo para todos los grupos de tratamiento dos veces al día y una vez al día con Oxi el día 1, para el grupo de tratamiento con Oxi 1,5 % y 0,5% QD el día 14 y para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD el día 28. Se observó que las diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo comenzaron en la hora 2 del día 1 para todos los grupos de tratamiento con Oxi.

40

##### Mejora de al menos 2 grados

45 Las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas en SSA fueron significativamente mayores que el vehículo para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % BID y los grupos de tratamiento Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD el día 1, para los grupos de tratamiento con Oxi 1,0 % BID, Oxi 1,5 % QD y Oxi 1,0 % QD el día 14 y para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD el día 28. Se observó que las diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo comenzaron en la hora 2 del día 1 para todos los grupos de tratamiento con Oxi QD y el grupo de tratamiento 1,0 % BID.

50

#### 5.1.4.5 Análisis por subgrupo de SSA-2

55 Se analizaron las proporciones de pacientes con una mejora de al menos 2 grados respecto a la referencia durante un período de 12 horas el día 28 tanto para CEA como SSA-2, así como para SSA-2 solo, por la calificación de SSA-2 en la referencia (3 frente a 4) para comparar cada grupo de tratamiento con oximetazolina con su vehículo.

60 En el subgrupo de pacientes con una calificación de SSA-2 de 3 en la referencia, la proporción de pacientes con al menos una mejora de 2 grados respecto a la referencia tanto para CEA como SSA-2 fue significativamente mayor en los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 % BID y 1,0 % BID, y los tres grupos de tratamiento una vez al día con Oxi en comparación con los grupos con vehículo. En este subgrupo, la proporción de pacientes con al menos una mejora de 2 grados respecto a la referencia para la SSA-2 sola fue significativamente mayor en los tres grupos de tratamiento una vez al día con Oxi en comparación con los grupos con vehículo, pero no para los grupos de tratamiento dos veces al día con Oxi.

65

En los subgrupos de pacientes con una calificación de SSA-2 de 4 en la referencia, no hubo diferencias

estadísticamente significativas para cualquiera de los grupos de tratamiento con Oxi frente a vehículo.

#### 5.1.5 Análisis de correlación

5 Los análisis de correlación incluyeron datos en bruto y el cambio respecto a los datos de referencia entre CEA y SSA, entre CEA y SSA-2, y entre SSA y SSA-2. Estos análisis demostraron que existe una correlación elevada entre SSA y SSA-2 con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,85 (CI del 90 % [0,842, 0,851]). Las correlaciones entre CEA y SSA y entre CEA y SSA-2 fueron similares, con coeficientes de correlación de Spearman de 0,40 (CI del 90 % [0,390, 0,416]) y 0,43 (CI del 90 % [0,420, 0,446]), respectivamente.

#### 5.1.6 Cuestionario estético

15 Se administró el AQ a pacientes los días 14 y 28 y se evaluó el tipo de piel facial de los pacientes, otra medicación utilizada para tratar la rosácea, la facilidad de aplicación, el aroma, la velocidad de secado, la crasitud o adhesividad, el efecto humectante, la apariencia brillante, el residuo y cualquier efecto del tratamiento sobre la aplicación rutinaria de maquillaje o protector solar.

20 La mayoría de los pacientes en todos los grupos de tratamiento presentaron piel mixta.

Se consideraron otras medicaciones utilizadas para tratar rosácea.

25 La mayoría de los pacientes en todos los grupos de tratamiento indicó que la medicación de estudio demoraba más de 15 minutos en secar, pero que no resultaba molesto esperar a que la medicación de estudio secara. Una mayoría de todos los pacientes (48,3 %) prefería un producto en crema, en lugar de otros tipos de productos no utilizados en dicho estudio, es decir, lociones (18,5 %), almohadillas (8,7 %), geles (7,9 %), aerosoles (6,7 %), espumas (2,8 %) y ungüentos (2,2 %).

30 Los días 14 y 28, la mayoría de los pacientes en todos los grupos de tratamiento indicó que la aplicación de la medicación de estudio era sencilla, que esta era inodora, que se absorbía y se secaba rápidamente, que no era grasosa o pegajosa, que era hidratante, que no interfería con su rutina de aplicación de maquillaje, humectación o protección contra el sol en el rostro, y que no dejaba un residuo en el rostro al secarse.

#### 5.1.7 Análisis de imágenes digitales

35 Canfield Scientific, Inc. analizó los resultados de los datos DIA exploratorios (para dosificación una vez al día únicamente).

40 En resumen, entre las 6 medidas evaluadas de DIA (es decir, área fraccional, gravedad del eritema, enrojecimiento del eritema, contraste del eritema, intensidad del eritema y visibilidad del eritema), el área fraccional tuvo la mejor correlación con la escala CEA con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,47 (CI del 95 % [0,436, 0,498]). En general, se diferencia bien la mejora respecto a la referencia en el área fraccional entre los grupos con Oxi una vez al día y el grupo con vehículo una vez al día.

### 45 5.2 Análisis de resultados de salud

50 A continuación, se provee un resumen de la proporción de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en cada pregunta de las medidas PRO respecto a la referencia el día 28. Se debe observar que todas las medidas PRO se administraron antes de la dosis a efectos de validación, lo que puede haber resultado en calificaciones menores.

#### 5.2.1 Evaluación de síntomas de enrojecimiento facial por rosácea

55 Se pidió a los pacientes que evaluaran sus síntomas en el momento ("en este momento") los días de visita 1, 14 y 28. En la evaluación del día 28, las proporciones de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en cada pregunta de evaluación de síntomas fueron similares para todos los grupos de tratamiento. Las proporciones variaron del 35,6% al 68,9% para los grupos de tratamiento activo en comparación con 31,8% a 72,7% para los grupos con vehículo.

60 El día 28, los cambios promedio respecto a la referencia en la calificación para la mayoría de las preguntas de evaluación de síntomas no fueron significativamente diferentes para los grupos de tratamiento.

65 Se muestran las distribuciones de frecuencia de las respuestas de cada pregunta de evaluación de síntomas por grupo de tratamiento y por visita. En general, dichas distribuciones de frecuencia fueron similares para los grupos de tratamiento independientemente del régimen de dosificación.

Los resultados del grupo de tratamiento no son sustancialmente diferentes de los grupos con vehículo porque se administró PRO previamente a la dosis.

#### 5.2.2 Evaluación de impacto de enrojecimiento facial por rosácea

5 Se solicitó a los pacientes que evaluaran los impactos vinculados al eritema asociado a rosácea durante los 7 días previos en los días de visita 1, 14 y 28. Las proporciones de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en la evaluación del día 28 en cada pregunta de evaluación de impacto fueron similares para todos los grupos de tratamiento. Las proporciones variaron del 21,4 % al 77,8 % para los grupos de tratamiento activos en comparación con 23,3 % a 77,3 % para los grupos con vehículo.

10 El día 28, los cambios promedio respecto a la referencia en la calificación para la mayoría de las preguntas de evaluación de impacto no fueron significativamente diferentes para los grupos de tratamiento.

15 Se muestran las distribuciones de frecuencia de las respuestas de cada pregunta de evaluación de impacto por grupo de tratamiento y por visita. En general, dichas distribuciones de frecuencia fueron similares para todos los grupos de tratamiento independientemente del régimen de dosificación.

20 Las similitudes en los resultados entre los grupos de tratamiento y de vehículo se pueden deber al hecho de que la oximetazolina tiene un efecto transitorio sobre el eritema. Aunque el período de desaparición fue de 7 días, la naturaleza variable de la afección puede tener impacto en las respuestas del paciente.

#### 5.2.3 Evaluación de satisfacción de enrojecimiento facial por rosácea

25 Se pidió a los pacientes que evaluaran su conformidad en el momento (“en este momento”) los días de visita 1, 14 y 28. En la evaluación del día 28, las proporciones de pacientes con al menos una mejora de 1 grado en cada pregunta de evaluación de satisfacción fueron similares para todos los grupos de tratamiento. Las proporciones informadas aumentaron hasta 43,2 % para los grupos de tratamiento activo y hasta 45,2 % para los grupos con vehículo, respectivamente.

30 El día 28, los cambios promedio respecto a la referencia en la calificación para cada pregunta de evaluación de satisfacción no fueron significativamente diferentes para los grupos de tratamiento.

35 La distribución de frecuencia de las respuestas para cada pregunta de evaluación de satisfacción por grupo de tratamiento fue similar en cada visita de seguimiento.

Los resultados del grupo de tratamiento no son sustancialmente diferentes de los grupos con vehículo porque se administró PRO previamente a la dosis.

### 40 5.3 Resultados farmacocinéticos

#### 5.3.1 Valores de concentración anómalos

45 Los siguientes pacientes tuvieron puntos de tiempo que se consideraron valores atípicos de acuerdo con SOP DSEPK001: 1100 (día 14, hora 12), 1138 (día 28, hora 2), 1180 (día 1, hora 8), 1188 (día 28, hora 8), 1222 (día 28, hora 8), 1236 (día 1, hora 2), 1247 (día 14, antes de la dosis), 1281 (día 1, todos los puntos de tiempo), 1274 (día 1, horas 4 y 8), 1286 (día 1, todos los puntos de tiempo y día 28, hora 12), 1289 (día 1, todos los puntos de tiempo), 1316 (día 28, todos los puntos de tiempo), 1349 (día 1, todos los puntos de tiempo), 1350 (día 1, hora 12) y 1458 (día 28, antes de la dosis). Además, los siguientes pacientes presentaron valores mensurables previos a la dosis el día 1 que se excluyeron del análisis: 1155, 1097, 1283, 1316, 1356 y 1249. Los parámetros farmacocinéticos de dichos pacientes se calcularon sin dichos valores atípicos.

#### 5.3.2 Datos faltantes de pacientes

55 Se excluyó un total de 238 muestras de 36 pacientes en tratamiento activo del análisis de datos. Estos incluyeron 0,11 %, 3,64 % y 4,89 % de las muestras de grupos con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD, respectivamente, y 6,33 %, 7,00 % y 4,56 % de las muestras de los grupos con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % BID, respectivamente.

60 • No se recogieron 138 muestras de 24 pacientes debido a la omisión de una visita o a dificultades en la extracción de sangre.

65 • No se recogieron 86 muestras de 7 pacientes debido al abandono temprano del estudio.

• Aunque se extrajeron 9 muestras de 4 pacientes, no se pudieron ubicar al momento del análisis, por lo que

se consideraron faltantes.

- No se pudo analizar una muestra de un paciente debido a que el volumen fue insuficiente.

5 • Se analizaron 4 muestras de 2 pacientes, sin embargo, sus datos no se pueden informar debido a falla en un nuevo ensayo.

No se utilizaron ajustes o suposiciones para valores faltantes. Las muestras faltantes no tuvieron impacto en el objetivo general del estudio. Evaluación farmacocinética

10

Cuando correspondió, se calcularon los parámetros farmacocinéticos para cada paciente luego de la administración dérmica de crema de oximetazolina y se resumen en la Tabla 5-7. Las concentraciones máximas en los grupos de dosis una vez al día y dos veces al día se observaron entre 6 y 12 horas (mediana de  $T_{m\acute{a}x}$ ) y 4 y 6 horas (mediana de  $T_{m\acute{a}x}$ ) después de la dosis, respectivamente. Se observó un  $T_{m\acute{a}x}$  breve para los regímenes de dosificación dos veces al día, debido a que la segunda dosis en cada día se administró 6 horas después de la primera dosis y la primera dosis del día siguiente se administró 18 horas después de la segunda dosis del día anterior. Luego de la dosis una vez al día, el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  promedio en el grupo de dosis 1,5 % el día 28 observado fue de 98,0 pg/mL, el que fue similar al valor de  $C_{m\acute{a}x}$  promedio de 115 pg/mL en el grupo de tratamiento con Oxi 1,5 % BID el día 28. El  $AUC_{0-24}$  promedio más elevado luego de la administración de 1,5 % una vez al día o BID fue de 1680 y 2660 pg·h/mL, respectivamente. Al aumentar la frecuencia de dosificación (dos veces al día), no pareció haber un aumento igual en la exposición sistémica en comparación con la dosificación una vez al día. En todos los grupos de tratamiento, los valores  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0-24}$  promedio fueron generalmente menores que los observados luego de una única administración de aerosol nasal Afrin® (oximetazolina 0,05 %), en los que  $C_{m\acute{a}x}$  promedio fue 245 pg/mL y  $AUC_{0-12}$  promedio fue 1741 pg·h/mL (estudio clínico de oximetazolina). Una gráfica de las concentraciones mínimas indica que se puede haber logrado un estado estacionario con la segunda dosis para los grupos de una vez al día y luego de la tercera dosis para los grupos de dos veces al día. La exposición sistémica estacionaria a oximetazolina pareció aumentar de forma aproximadamente proporcional a la dosis luego de la administración dérmica una vez al día o dos veces al día de crema de oximetazolina 0,5 %, 1,0 % y 1,5 %. Luego de 28 días de dosificación, se observó una tasa de acumulación promedio de aproximadamente 2 en todos los grupos de tratamiento una vez al día. Se observó un aumento de acumulación en los grupos de tratamiento dos veces al día con una tasa de acumulación promedio de entre 4,86 y 6,48 en comparación con el AUC luego de la primera dosis los días 1 y 28. Se observó una semivida eficaz prolongada luego de la administración dérmica de crema de oximetazolina (promedio 18-28 horas) cuando se compara a la semivida terminal para aerosol nasal Afrin® (promedio 5 horas, estudio clínico de oximetazolina), lo que se puede atribuir a las diferentes vías de administración.

15

20

25

30

35

**Tabla 5-7 Parámetros farmacocinéticos promedio luego de la administración dérmica de crema de oximetazolina a pacientes con eritema asociado a rosácea**

Grupo de tratamiento	Día	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ (pg/mL)	$AUC_{0-24}^a$ (pg·h/mL)	$AUC_{0-6}^b$ (pg·h/mL)	$R_0^c$	$T_{eff}^d$ (h)
Oxi 0,5 % QD	1	12 (4, 24)	35,0 ± 56,7	467 ± 558	NA	2,13 ± 0,82	25,9 ± 14,2
	28	6 (0, 24)	41,5 ± 30,0	590 ± 518	NA		
Oxi 1,0% QD	1	12 (2, 24)	60,5 ± 53,9	895 ± 798	NA	1,75 ± 0,83	18,8 ± 14,9
	28	10 (0, 24)	66,4 ± 67,1	1050 ± 992	NA		
Oxi 1,5% QD	1	10 (4, 24)	68,5 ± 54,6	1090 ± 794	NA	2,26 ± 1,42	28,0 ± 24,3
	28	8 (0, 24)	98,0 ± 79,5	1680 ± 1430	NA		
Oxi 0,5 % BID	1	6 (2, 6)	20,6 ± 11,1	563 ± 357	49,9 ± 40,8	4,99 ± 5,18	18,5 ± 21,6
	28	6 (0, 6)	39,0 ± 29,7	752 ± 581	168 ± 129		
Oxi 1,0% BID	1	6 (4, 6)	56,9 ± 68,9	1400 ± 1220	155 ± 154	6,48 ± 6,05	24,7 ± 25,3
	28	4 (0, 6)	68,8 ± 61,1	1530 ± 922	311 ± 252		
Oxi 1,5% BID	1	6 (4, 6)	62,6 ± 65,7	1740 ± 942	183 ± 152	4,86 ± 3,45	18,0 ± 14,4
	28	6 (0, 6)	115 ± 111	2660 ± 2170	563 ± 609		

40  $C_{m\acute{a}x}$  = concentración en plasma observada máxima; BID = dos veces al día, NA = no disponible, QD = una vez al día;  $T_{m\acute{a}x}$  = tiempo correspondiente a la concentración en plasma observada máxima.

Cabe destacar que todos los datos se informaron como promedio ± desviación estándar, excepto por  $T_{m\acute{a}x}$  que se informó como mediana (mín, máx).

<sup>a</sup>  $AUC_{0-24}$  para los grupos de dos veces al día calculada como la suma de  $AUC_{0-6}$  y  $AUC_{6-24}$ .

45 <sup>b</sup>  $AUC_{0-6}$  calculada para grupos de dos veces al día únicamente. Representa el AUC luego de la dosis

matutina el día 1 y el día 28.

<sup>c</sup>  $R_0$  = tasa de acumulación =  $AUC_{Día28}/AUC_{Día1}$

<sup>d</sup>  $T_{ef}$  = semivida efectiva =  $(\tau \times \ln 0,5) / \ln(1 - 1/R_0)$

Fuente: Tabla 16.1.13.1-1

5

#### 5.4 Conclusiones de eficacia

- 10 • Se demostró una reducción estadísticamente significativa en el eritema facial de acuerdo con lo medido por la evaluación de compuestos, es decir, las proporciones de pacientes con una reducción de al menos 2 grados (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas tanto en CEA como SSA el día 28, con las dosis de 1,5 % y 1,0 % de crema de oximetazolina luego de la dosificación dos veces al día ( $p = 0,006$  y  $p = 0,021$ , respectivamente), y con todas las 3 dosis de crema de oximetazolina (1,5 %, 1,0 % y 0,5 %) luego de la dosificación una vez al día ( $p = 0,012$ ,  $p = 0,006$  y  $p = 0,049$ , respectivamente).
- 15 • Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento dos veces al día en la hora 4 (punto de tiempo pico) el día 28 del 22,2 %, 20,0 % y 11,1 % con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 6,8 % con vehículo. Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento dos veces al día se mantuvieron en la hora 12 el día 28 con 15,6 %, 11,1 % y 13,3 % en los grupos con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con únicamente 4,5 % en el grupo con vehículo.
- 20 • Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento una vez al día en la hora 4 (punto de tiempo pico) el día 28 de 27,3 %, 31,8 % y 17,8 % con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 4,5% con vehículo. Las proporciones de respondedores en los grupos de tratamiento una vez al día se mantuvieron en la hora 12 el día 28 con 13,6 %, 13,6 % y 13,3 % en los grupos con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con únicamente 2,3 % en el grupo con vehículo.
- 25 • Se observó una diferencia estadísticamente significativa con base en la mejora de 2 grados compuesta tan temprano como 2 horas después de la primera aplicación el día 1 para una mayoría de los grupos de tratamiento con Oxi en comparación con vehículo.
- 30 • La comparación de pares no exhibió diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta en un período de 12 horas el día 28 entre cualesquiera de los grupos de tratamiento una vez al día o dos veces al día con Oxi, lo que demuestra que la dosificación dos veces al día no proveyó una mejora significativa con una dosificación una vez al día para cualquiera de los grupos de tratamiento con Oxi. Se observó una tasa de respuesta numéricamente más elevada para Oxi 1,0 % QD que para Oxi 0,5 % QD en la mayor parte de los puntos de tiempo. Al comparar las dosis de Oxi 1,5 % QD y 1,0 % QD, las tasas de respuesta fueron similares.
- 35 • En el caso de variables de eficacia secundaria (definidas como las proporciones de pacientes con una mejora de al menos 2 grados tanto en CEA como SSA respecto a la referencia media hora y 1 hora después de la aplicación de la primera dosis el día 28), únicamente el grupo de tratamiento con Oxi 1,5 % QD exhibió diferencias estadísticamente significativas en comparación con el vehículo a 1,0 hora.
- 40 • Las tasas de respuesta el día 28 fueron más elevadas en comparación con las tasas de respuesta el día 1 para todos los grupos de tratamiento con Oxi, lo que demuestra que no se observó taquifilaxia durante el estudio.
- 45 • Tal como se demostró mediante las proporciones de pacientes con una reducción de al menos 2 grados (mejora) respecto a la referencia durante un período de 12 horas tanto en CEA como SSA-2, se observó una reducción estadísticamente significativa en el enrojecimiento facial por rosácea con Oxi 1,5 % y 1,0 % administrada dos veces al día y una vez al día en comparación con vehículo el día 28 y se observan respuestas tan temprano como el día 1.
- 50 • Los análisis de correlación demostraron que existe una correlación elevada entre SSA y SSA-2 con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,85 (CI del 90 % [0,842, 0,851]).
- 55 • No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las proporciones de respondedores en cualquier punto de tiempo durante el período posterior al tratamiento de 4 semanas. Durante esta etapa de seguimiento, ningún paciente presentó réplica o empeoramiento de eritema, tal como se define por un empeoramiento de 1 grado respecto a la referencia en las escalas CEA y SSA, así como en las escalas CEA y SSA-2.
- 60 • El análisis de subgrupos de la variable de eficacia principal demostró que el tratamiento con oximetazolina fue eficaz para reducir el eritema independientemente del género, la edad, la calificación de CEA en la referencia o la calificación de SSA en la referencia.
- 65

## 6. Evaluación de seguridad

### 6.1 Alcance de la exposición

5 Un total de 357 pacientes se inscribió en el estudio, de los que 356 pacientes recibieron al menos una dosis de medicación de estudio y se incluyeron en la población de seguridad. Un paciente se asignó de forma aleatoria. Dicho paciente no recibió el tratamiento de estudio y no se incluyó en la población de seguridad. Un total de 179 pacientes recibieron tratamiento dos veces al día (135 con Oxi total y 44 con vehículo) y 177

10 pacientes recibieron tratamiento una vez al día (133 con Oxi total y 44 con vehículo).  
La duración de estudio total promedio fue de 55,1 días y la duración de tratamiento total promedio fue de 27,8 días. Los tiempos de exposición promedio fueron similares en todos los grupos de tratamiento.

### 6.2 Eventos adversos

15 6.2.1 Breve resumen de eventos adversos

Se informaron eventos adversos provocados por el tratamiento (TEAE), independientemente de la causa, ocurridos durante el período de estudio en 33,1 % (118/356) de los pacientes y se informaron TEAE vinculados al tratamiento en 9,8 % (35/356) de todos los pacientes (Tabla 6-1).

20 Luego de la dosificación dos veces al día, 32,6 % (44/135) de los pacientes tratados con oxi y 43,2 % (19/44) de los pacientes tratados con vehículo presentaron TEAE, y 12,6 % (17/135) de los pacientes tratados con oxi y 11,4 % (5/44) de los pacientes tratados con vehículo presentaron TEAE vinculados al tratamiento. Las

25 proporciones de pacientes que informaron TEAE y TEAE vinculados al tratamiento fueron similares en los tres grupos de tratamiento dos veces al día con oxi.

30 Luego de la dosificación una vez al día, 33,8 % (45/133) de los pacientes tratados con oxi y 22,7 % (10/44) de los pacientes tratados con vehículo presentaron TEAE, y 9,8 % (13/133) de los pacientes tratados con oxi y 0 % (0/44) de los pacientes tratados con vehículo presentaron TEAE vinculados al tratamiento. Las proporciones de pacientes que informaron TEAE y TEAE vinculados al tratamiento fueron levemente mayores en el grupo con Oxi 1,5 % QD que los grupos con Oxi 1,0 % y 0,5 % QD.

35 En todos los grupos de tratamiento, los TEAE más comúnmente informados (los que ocurren en  $\geq 2$  % pacientes en total) incluyeron dolor de cabeza, dermatitis por contacto, infección de las vías respiratorias altas, pápulas en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación y acné en el sitio de aplicación.

40 No se informó sobre muertes durante el estudio. Se informaron 5 eventos adversos graves en 3 pacientes (1 con Oxi 1,0 % BID, 1 con Oxi 1,0 % QD y 1 con vehículo), ninguno de los cuales se consideró relacionado al tratamiento de estudio. Un paciente (en el grupo con vehículo) interrumpió el estudio debido a eventos adversos graves.

45 Un total del 2,8 % (10/356) de los pacientes interrumpió el estudio debido a TEAE: 8 pacientes tratados con oximetazolina (2 Oxi 1,5 % BID, 3 Oxi 1,0 % BID y 1 cada uno en los grupos de tratamiento con Oxi 0,5 % BID, Oxi 1,0 % QD y Oxi 0,5 % QD) y 2 pacientes tratados con vehículo. Los eventos adversos más frecuentemente informados que llevan a la interrupción del tratamiento fueron eventos adversos en el sitio de aplicación. La totalidad de dichos eventos se produjo en pacientes tratados con oxi y el investigador los consideró vinculados al tratamiento.

50 Se informaron eventos adversos en el sitio de aplicación vinculados al tratamiento en 28 pacientes tratados con oximetazolina (7 con Oxi 1,5 % BID, 4 con Oxi 1,0 % BID, 5 con Oxi 0,5 % BID, 6 con Oxi 1,5 % QD, 3 con Oxi 1,0 % QD y 3 con Oxi 0,5 % QD) y 5 pacientes tratados con vehículo (Tabla 6-4). La mayoría de los eventos tuvieron gravedad leve o moderada y se resolvieron sin secuelas. Siete pacientes (todos tratados con oximetazolina) interrumpieron el estudio debido a eventos adversos en el sitio de aplicación vinculados al

55 tratamiento.

**Tabla 6-1 Tasas generales de eventos adversos provocados por el tratamiento (población de seguridad)**

Categoría de evento adverso	Cantidad (%) de pacientes												
	Oxi 1,5 % (N = 45)		Oxi 1,0% (N = 45)		Vehículo BID (N = 44)		Oxi 1,5 % QD (N=44)		Oxi 1,0 % QD (N = 44)		Vehículo QD (N = 44)		
	Oxi BID	Oxi BID	Oxi BID	Oxi QD	Vehículo BID	Vehículo QD	Oxi QD	Oxi QD	Oxi QD	Oxi QD	Vehículo QD	Total	
Todos eventos adversos	16 (35,6)	12 (26,7)	16 (35,6)	10 (22,7)	19 (43,2)	10 (22,7)	15 (33,3)	10 (22,7)	44 (32,6)	45 (33,8)	89 (33,2)	29 (33,0)	118 (33,1)
Eventos adversos vinculados al tratamiento	7 (15,6)	5 (11,1)	5 (11,1)	4 (9,1)	5 (11,4)	0 (0,0)	3 (6,7)	0 (0,0)	17 (12,6)	13 (9,8)	30 (11,2)	5 (5,7)	35 (9,8)
Eventos adversos graves	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,8)	2 (0,7)	1 (1,1)	3 (0,8)
Interrupciones debido a eventos adversos	2 (4,4)	3 (6,7)	1 (2,2)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,2)	1 (2,3)	6 (4,4)	2 (1,5)	8 (3,0)	2 (2,3)	10 (2,8)

BID = dos veces al día, Oxi = clorhidrato de oximetazolina, QD = una vez al día

Nota: Los eventos adversos provocados por el tratamiento incluyen todos los eventos informados que comenzaron durante el estudio o cuya gravedad aumentó respecto a la referencia. Los eventos adversos vinculados al tratamiento incluyen aquellos que, de acuerdo con la opinión del investigador, pueden ser causados por la medicación del estudio con posibilidad razonable. En cada plazo preferido, se hace el conteo de un paciente como máxima una vez.

6.2.2 Todos los eventos adversos

Se informaron TEAE en 33,1 % (118/356) de todos los pacientes durante el período de estudio. Se proveen TEAE que se informaron en  $\geq 2$  pacientes en cualquier grupo de tratamiento en la Tabla 6-2.

5

Luego de la dosificación dos veces al día, el 32,6 % (44/135) de los pacientes tratados con Oxi y el 43,2 % (19/44) de los pacientes tratados con vehículo presentaron TEAE. Las proporciones de pacientes fueron similares en los grupos de tratamiento con Oxi: 35,6 %, 26,7 % y 35,6 % de los pacientes que informaron TEAE en los grupos con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % BID, respectivamente.

10

Luego de la dosificación una vez al día, el 33,8 % (45/133) de los pacientes tratados con Oxi y el 22,7 % (10/44) de los pacientes tratados con vehículo presentaron TEAE. Hubo una proporción más elevada de pacientes que informaron TEAE con Oxi 1,5 % QD (45,5 %) que Oxi 1,0 % y 0,5 % QD (22,7 % y 33,3 %, respectivamente).

15

En todos los grupos de tratamiento, el TEAE más comúnmente informado fue dolor de cabeza en 4,8 % (17/356) de los pacientes. Se produjo dolor de cabeza en una proporción similar de pacientes tratados con oximetazolina (4,9 % [13/268]) y con vehículo (4,5 % [4/88]). Dos pacientes (ambos en el grupo con Oxi 1,5 % BID) presentaron dolor de cabeza que el investigador consideró vinculado al tratamiento de estudio.

20

Otros TEAE comúnmente informados (que ocurren en  $\geq 2$  % de pacientes en general) incluyeron: dermatitis en el sitio de aplicación en 2,5 % (9/356) de todos los pacientes, dermatitis por contacto en 2,2 % (8/356) de todos los pacientes, infección de las vías respiratorias altas en 2,5 % (9/356) de los pacientes y pápulas en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación y acné en el sitio de aplicación, cada uno en 2,0 % (7/356) de todos los pacientes. Se informó de dermatitis por contacto en 2,6 % (7/268) de los pacientes tratados con Oxi y 1,1 % (1/88) de los pacientes tratados con vehículo. La incidencia de la infección de las vías respiratorias altas fue similar en todos los grupos de tratamiento. Se informó de dermatitis en el sitio de aplicación, las pápulas en el sitio de aplicación y el eritema en el sitio de aplicación únicamente en los grupos de tratamiento con Oxi. El acné en el sitio de aplicación se produjo en 1,5 % (4/268) de los pacientes tratados con Oxi y 3,4 % (3/88) de los pacientes tratados con vehículo.

30

Tabla 6-2 Eventos adversos provocados por el tratamiento que ocurren en ≥ 2 pacientes en cualquier grupo de tratamiento aleatorizado (población de seguridad)

Clase de órgano y sistema	Plazo preferido	Cantidad (%) de pacientes												Total vehículo (N=88)	Total Oxi (N = 268)	Total Oxi (N = 356)		
		Oxi 1,5 % (N = 45)			Oxi 1,0 % (N = 44)			Oxi 0,5 % (N = 45)			Vehículo (N = 44)						Oxi total	Oxi total
		BID (N = 45)	BID (N = 45)	BID (N = 45)	BID (N = 44)	BID (N = 44)	BID (N = 44)	BID (N = 44)	BID (N = 44)	BID (N = 44)	BID (N = 44)	BID (N = 44)	BID (N = 44)				BID (N = 44)	BID (N = 44)
General		16 (35,6)	12 (26,7)	16 (35,6)	19 (43,2)	20 (45,5)	10 (22,7)	10 (22,7)	15 (33,3)	15 (33,3)	10 (22,7)	10 (22,7)	44 (100,0)	44 (100,0)	45 (100,0)	89 (100,0)	29 (33,1)	118 (33,1)
Trastornos gastrointestinales	General	1 (2,2)	1 (2,2)	3 (6,7)	3 (6,8)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (11,4)	5 (11,4)	2 (4,4)	7 (15,6)	3 (3,4)	10 (2,8)
	Vómitos	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,3)	2 (0,6)
	General	8 (17,8)	4 (8,9)	5 (11,1)	7 (15,9)	8 (18,2)	6 (13,6)	4 (8,9)	4 (8,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (38,9)	17 (38,9)	18 (40,9)	35 (77,0)	7 (8,0)	42 (11,8)
	Dermatitis en el sitio de aplicación	2 (4,4)	3 (6,7)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (13,6)	6 (13,6)	3 (6,7)	9 (19,8)	0 (0,0)	9 (2,5)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Pápulas en el sitio de aplicación	2 (4,4)	0 (0,0)	2 (4,4)	0 (0,0)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (9,1)	4 (9,1)	3 (6,7)	7 (15,6)	0 (0,0)	7 (2,0)
	Eritema en el sitio de aplicación	2 (4,4)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (4,4)	2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,7)	3 (6,7)	4 (9,1)	7 (15,6)	0 (0,0)	7 (2,0)
	Prurito en el sitio de aplicación	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	2 (4,5)	2 (4,5)	5 (10,9)	0 (0,0)	5 (1,4)
	Acné en el sitio de aplicación	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,8)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	4 (8,7)	3 (3,4)	7 (2,0)
	Parestesia en el sitio de aplicación	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (4,5)	3 (6,7)	0 (0,0)	3 (0,8)
General		4 (8,9)	1 (2,2)	2 (4,4)	4 (9,1)	4 (9,1)	2 (4,5)	4 (8,9)	4 (8,9)	3 (6,8)	3 (6,8)	7 (15,6)	7 (15,6)	10 (22,7)	10 (22,7)	17 (38,9)	7 (8,0)	24 (6,7)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	2 (4,4)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	4 (9,1)	4 (9,1)	3 (6,7)	7 (15,6)	2 (2,3)	9 (2,5)
	Nasofaringitis	2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,4)	2 (4,4)	0 (0,0)	2 (4,4)	0 (0,0)	2 (0,6)
	Bronquitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,4)	1 (1,1)	3 (0,8)
	General	3 (6,7)	1 (2,2)	3 (6,7)	3 (6,8)	1 (2,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	7 (15,6)	7 (15,6)	9 (20,0)	13 (28,4)	4 (4,5)	13 (3,7)
Investigaciones	Inversión de onda T en electrocardiograma	1 (2,2)	0 (0,0)	2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,3)	3 (6,7)	3 (6,7)	2 (4,4)	4 (8,7)	1 (1,1)	5 (1,4)

Clase de órgano y sistema	Plazo preferido	Cantidad (%) de pacientes												
		Oxi 1,5 %		Oxi 1,0 %		Oxi 0,5 %		Vehículo BID		Vehículo QD		Total		
		(N = 45)	(N = 44)	(N = 44)	(N = 44)	(N = 45)	(N = 44)	(N = 44)	(N = 44)	(N = 44)	(N = 44)	(N = 268)	(N = 356)	
Trastornos del tejido conjuntivo y musculoesquelético	General	0 (0,0)	2 (4,5)	1 (2,3)	1 (2,2)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	4 (1,5)	2 (2,3)	6 (1,7)
	Artralgia	0 (0,0)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,3)	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (0,8)
	General	5 (11,1)	1 (2,3)	2 (4,5)	5 (11,1)	2 (4,5)	2 (4,5)	2 (4,5)	10 (7,4)	8 (6,0)	18 (6,7)	7 (8,0)	25 (7,0)	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	4 (8,9)	0 (0,0)	1 (2,3)	4 (8,9)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	8 (5,9)	5 (3,8)	13 (4,9)	4 (4,5)	17 (4,8)	
	Migraña	1 (2,2)	0 (0,0)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,5)	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (0,8)	
	Mareos	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	General	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,8)	2 (1,5)	1 (0,8)	3 (1,1)	3 (3,4)	6 (1,7)	
	Rinitis estacional	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,3)	2 (0,6)	
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel	General	3 (6,7)	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (4,4)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	7 (5,2)	4 (3,0)	11 (4,1)	1 (1,1)	12 (3,4)	
	Dermatitis por contacto	2 (4,4)	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (4,4)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	3 (2,2)	4 (3,0)	7 (2,6)	1 (1,1)	8 (2,2)	

BID = dos veces al día, Oxi = clorhidrato de oximetazolina, QD = una vez al día  
 Nota: Los eventos adversos provocados por el tratamiento incluyen todos los eventos informados que comenzaron durante el estudio o cuya gravedad aumentó respecto a la referencia, independientemente de la relación al tratamiento. En cada combinación de plazo preferido y clase de órgano y sistema, se contó un paciente como máximo una vez.

Se llevaron a cabo análisis *post hoc* adicionales para evaluar eventos adversos que se produjeron durante el período de tratamiento y el período posterior al tratamiento. Los eventos adversos durante el período de tratamiento incluyeron todos los eventos informados que comenzaron durante el estudio o cuya gravedad aumentó durante el período de tratamiento del estudio en comparación con la referencia, independientemente del vínculo al tratamiento. Los eventos adversos durante el período posterior al tratamiento incluyeron todos los eventos informados que comenzaron el día 29 o después, o cuya gravedad aumentó en comparación con los mismos eventos adversos informados antes del día 29, independientemente del vínculo al tratamiento.

5

Se informó sobre eventos adversos durante el período de tratamiento en 27,2 % (97/356) de todos los pacientes: 26,7 % (36/135) de los pacientes tratados con Oxi y 34,1 % (15/44) de los pacientes tratados con vehículo luego de dosificación dos veces al día, y 28,6 % (38/133) de los pacientes tratados con Oxi y 18,2 % (8/44) de los pacientes tratados con vehículo luego de dosificación una vez al día. Se consideró que la mayoría de los eventos adversos informados durante el período de tratamiento eran de gravedad leve o moderada.

10

Se informaron eventos adversos en 7,9 % (28/356) de todos los pacientes durante el período posterior al tratamiento: 7,4 % (10/135) de los pacientes tratados con Oxi y 11,4 % (5/44) de los pacientes tratados con vehículo luego de dosificación dos veces al día, y 8,3 % (11/133) de los pacientes tratados con Oxi y 4,5 % (2/44) de los pacientes tratados con vehículo luego de dosificación una vez al día. Los eventos en sitios de aplicación incluyeron un caso de costra en el sitio de aplicación en el grupo de tratamiento con vehículo BID y un caso de cada uno de acné en el sitio de aplicación, pápulas en el sitio de aplicación y dermatitis en el sitio de aplicación en el grupo de tratamiento una vez al día con Oxi. Se consideró que todos los eventos adversos informados durante el período posterior al tratamiento fueron de gravedad leve o moderada, excepto por artralgia grave y dolor de cabeza grave informados en el grupo con Oxi 1,0 % QD.

15

20

25

### 6.2.3 Eventos adversos vinculados al tratamiento

#### 6.2.3.1 Todos los eventos adversos vinculados al tratamiento

30

Se informaron TEAE vinculados al tratamiento (es decir, TEAE que, en la opinión del investigador, pueden haber sido causados por la medicación de estudio) en 9,8 % (35/356) de todos los pacientes (Tabla 6-3).

35

Luego de la dosificación dos veces al día, el 12,6% (17/135) de los pacientes tratados con Oxi y el 11,4% (5/44) de los pacientes tratados con vehículo presentaron TEAE vinculados al tratamiento. Las proporciones de pacientes fueron similares en los grupos de tratamiento con Oxi: 15,6 %, 11,1 % y 11,1 % de los pacientes que informaron TEAE vinculados al tratamiento en los grupos con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % BID, respectivamente.

40

Luego de la dosificación una vez al día, el 9,8 % (13/133) de los pacientes tratados con Oxi y el 0 % (0/44) de los pacientes tratados con vehículo presentaron TEAE vinculados al tratamiento. Hubo un aumento en la proporción de pacientes que informaron TEAE vinculados al tratamiento con el aumento de las dosis de Oxi: 13,6 %, 9,1 % y 6,7 % de los pacientes en los grupos con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD, respectivamente.

45

Los TEAE vinculados al tratamiento más frecuentemente informados fueron eventos en el sitio de aplicación y estos se discuten adicionalmente en la Sección 6.2.3.2.

### **Tabla 6-3 Todos los eventos adversos provocados por el tratamiento vinculados al tratamiento (población de seguridad)**

Clase de órgano y sistema	Plazo preferido	Cantidad (%) de pacientes												
		Oxi BID (N = 45)	Oxi 1,0% BID (N = 45)	Oxi 0,5% BID (N = 45)	Vehículo BID (N = 44)	Oxi 1,5% QD (N=44)	Oxi 1,0% QD (N = 44)	Oxi 0,5% QD (N = 45)	Vehículo QD (N = 44)	Oxi total BID (N = 135)	Oxi total QD (N = 133)	Total Oxi (N = 268)	Total vehículo (N = 88)	Total (N = 356)
General	General	7 (15,6)	5 (11,1)	5 (11,1)	5 (11,4)	6 (13,6)	4 (9,1)	3 (6,7)	0 (0,0)	17 (12,6)	13 (9,8)	30 (11,2)	5 (5,7)	35 (9,8)
Trastornos cardíacos	Extrasistolias supraventriculares	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,5)	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (0,8)
	Obstrucción atrioventricular de primer grado	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,8)	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,6)
Trastornos oculares	General	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
	Ojo seco	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
Trastornos gastrointestinales	General	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
	Náuseas	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	General	7 (15,6)	4 (8,9)	4 (8,9)	5 (11,4)	6 (13,6)	3 (6,8)	3 (6,7)	0 (0,0)	15 (11,1)	12 (9,0)	27 (10,1)	5 (5,7)	32 (9,0)
	Dermatitis en el sitio de aplicación	2 (4,4)	3 (6,7)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,4)	1 (0,8)	7 (2,6)	0 (0,0)	7 (2,0)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Pápulas en el sitio de aplicación	2 (4,4)	0 (0,0)	2 (4,4)	0 (0,0)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	2 (1,5)	6 (2,2)	0 (0,0)	6 (1,7)
	Prurito en el sitio de aplicación	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	3 (2,3)	5 (1,9)	0 (0,0)	5 (1,4)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Dolor en el sitio de aplicación	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,2)	0 (0,0)	2 (1,5)	3 (2,3)	5 (1,9)	1 (1,1)	6 (1,7)
	Eritema en el sitio de aplicación	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	2 (4,4)	0 (0,0)	2 (1,5)	3 (2,3)	5 (1,9)	0 (0,0)	5 (1,4)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Acné en el sitio de aplicación	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,8)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,5)	3 (1,1)	3 (3,4)	6 (1,7)
	Parestesia en el sitio de aplicación	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,5)	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (0,8)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Sequedad en el sitio de aplicación	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)

Clase de órgano y sistema	Plazo preferido	Cantidad (%) de pacientes												
		Oxi 1,5 % BID (N = 45)	Oxi 1,0 % BID (N = 45)	Oxi 0,5 % BID (N = 45)	Vehículo BID (N = 44)	Oxi 1,5 % QD (N=44)	Oxi 1,0 % QD (N=44)	Oxi 0,5 % QD (N = 45)	Vehículo QD (N = 44)	Oxi total BID (N = 135)	Oxi total QD (N = 133)	Total Oxi (N = 268)	Total vehículo (N = 88)	Total (N = 356)
Transpiración en el sitio de aplicación		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,3)
Calor en el sitio de aplicación		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
Irritación en el sitio de aplicación		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
General		1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)	1 (0,8)	4 (1,5)	0 (0,0)	4 (1,1)
Inversión de onda T en electrocardiograma		1 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,6)
Reducción de amplitud de onda T en electrocardiograma		0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
Onda T bifásica en electrocardiograma		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
General		2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,6)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,6)
General		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
Trastornos del subcutáneo y de la piel	Lesión dérmica	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
General		0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
Trastornos vasculares	Hipertensión	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)

BID = dos veces al día, Oxi = clorhidrato de oximetazolina, QD = una vez al día

Nota: Los eventos adversos provocados por el tratamiento incluyen todos los eventos informados que comenzaron durante el estudio o cuya gravedad aumentó respecto a la referencia. Los eventos adversos vinculados al tratamiento incluyen aquellos que, de acuerdo con la opinión del investigador, pueden ser causados por la medicación del estudio con posibilidad razonable. En cada plazo preferido, se hace el conteo de un paciente como máxima una vez.

6.2.3.2 Eventos adversos en el sitio de aplicación vinculados al tratamiento

Esta sección resume eventos adversos en el sitio de aplicación que, en la opinión del investigador, pueden haber sido causados por la medicación de estudio.

5

Se informaron eventos adversos en el sitio de aplicación vinculados al tratamiento en 28 pacientes tratados con oximetazolina (7 con Oxi 1,5 % BID, 4 con Oxi 1,0 % BID, 5 con Oxi 0,5 % BID, 6 con Oxi 1,5 % QD, 3 con Oxi 1,0 % QD y 3 con Oxi 0,5 % QD) y 5 pacientes tratados con vehículo. Dichos eventos incluyeron dermatitis en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación, prurito en el sitio de aplicación, dolor en el sitio de aplicación (ardor), parestesia en el sitio de aplicación, calor en el sitio de aplicación, pápulas en el sitio de aplicación, irritación en el sitio de aplicación, acné en el sitio de aplicación, sequedad en el sitio de aplicación, transpiración en el sitio de aplicación y lesiones en la piel. Se provee una lista tabulada de dichos pacientes en la Tabla 6-4.

10

15

La mayoría de dichos eventos fueron de gravedad leve o moderada y se resolvieron sin secuelas. Únicamente 4 de dichos eventos se encontraban en curso en el momento del abandono del estudio. Ocurrió un total de 7 eventos graves en 3 pacientes tratados con Oxi, los que incluyeron dermatitis grave en un paciente tratado con Oxi 1,0 % BID, prurito, eritema y dolor (es decir, ardor) graves en un paciente tratado con Oxi 1,0 % QD, y dolor (ardor), irritación y eritema graves en un paciente tratado con Oxi 0,5 % QD (paciente que se eliminó del estudio).

20

Siete pacientes (todos tratados con oximetazolina) interrumpieron el estudio debido a eventos adversos en el sitio de aplicación vinculados al tratamiento (Tabla 6-4). Todos dichos eventos se resolvieron sin secuelas al interrumpir el tratamiento de estudio.

25

**Tabla 6-4 Pacientes con efectos adversos en el sitio de aplicación vinculados al tratamiento (población de seguridad)**

Número de paciente	Edad/ Género/ Raza <sup>a</sup>	Plazo preferido (plazo del investigador)	Día de inicio/ Duración <sup>b</sup>	Aparición de gravedad/ Máximo	¿Evento adverso grave?	¿Provocó la interrupción del tratamiento o el estudio?	Resultado
<b>Grupo de tratamiento con oxi 1,5 % BID</b>							
10001-1003	53/F/C	Parestesia en el sitio de aplicación (cosquilleo en el sitio de aplicación)	2/20	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10011-1236	54/F/C	Dolor en el sitio de aplicación (punzadas faciales en el sitio de aplicación)	2/3	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10012-1078	36/F/H	Prurito en el sitio de aplicación (picazón en el sitio de aplicación)	2/4	Leve/Moderado	No	Sí	Se resolvió sin secuelas
		Eritema en el sitio de aplicación (eritema [reacción irritante] en el sitio del fármaco de estudio)	3/3	Leve/Moderado	No	Sí	Se resolvió sin secuelas luego del tratamiento con fluocinonida tópica
		Dermatitis en el sitio de aplicación (Erupción similar al papel de lija = dermatitis irritante en el sitio de aplicación de la medicación de estudio en el rostro)	3/3	Leve/Moderado	No	Sí	Se resolvió sin secuelas luego del tratamiento con fluocinonida tópica
		Acné en el sitio de aplicación (comedones con punta blanca en el sitio de medicación de estudio en el rostro)	3/3	Leve/Moderado	No	Sí	Se resolvió sin secuelas luego del tratamiento con fluocinonida tópica
10012-1508	36/F/H	Pápulas en el sitio de aplicación (pápulas en el sitio de aplicación)	4/13	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10013-1168	48/F/C	Dermatitis en el sitio de aplicación (dermatitis por contacto en el sitio de aplicación en el rostro)	7/8	Leve/Moderado	No	Sí	Se resolvió con secuelas luego del tratamiento con hidrocortisona tópica
10016-1296	48/F/C	Sequedad en el sitio de aplicación (sequedad facial en el sitio de aplicación)	20/16	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10016-1401	50/F/C	Pápulas en el sitio de aplicación (empeoramiento de pápulas faciales en el sitio de aplicación)	3/35	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
<b>Grupo de tratamiento con oxi 1,0 % BID</b>							
10012-	54/M/C	Prurito en el sitio de aplicación	6/8	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas

Número de paciente	Edad/ Género/ Raza <sup>a</sup>	Plazo preferido (plazo del investigador)	Día de inicio/ Duración <sup>b</sup>	Apación de gravedad/ Máximo	¿Evento adverso grave?	¿Provocó la interrupción del tratamiento o el estudio?	Resultado
1440		(picazón en la frente luego de la aplicación del producto de estudio)					
10014-1200	38/F/C	Dermatitis en el sitio de aplicación (dermatitis por contacto - área de tratamiento en el rostro)	3/8	Moderada/ Grave	No	Sí	Se resolvió sin secuelas luego del tratamiento con difenilhidramina oral y triamcinolona tópica
10017-1193	51/F/C	Dermatitis en el sitio de aplicación (dermatitis por contacto en el sitio de aplicación)	3/3	Moderada/ Moderada	No	Sí	Se resolvió sin secuelas luego del tratamiento con difenilhidramina oral
10017-1305	44/F/C	Dermatitis en el sitio de aplicación (dermatitis por contacto en el sitio de aplicación)	7/23	Moderada/ Moderada	No	Sí	Se resolvió sin secuelas luego del tratamiento con hidrocortisona
<b>Grupo de tratamiento con oxi 0,5 % BID</b>							
10002-1012	38/F/C	Lesión en la piel (aumento de cantidad de lesiones inflamatorias en el rostro [en el área de aplicación])	1/2	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10012-1079	60/F/H	Pápulas en el sitio de aplicación (pápulas en el sitio de aplicación del fármaco)	8/23	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10012-1158	27/F/H	Pápulas en el sitio de aplicación (dermatitis papular en la frente - sitio de aplicación del fármaco)	2/18	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10013-1353	23/F/C	Dermatitis en el sitio de aplicación (dermatitis por contacto - sitio de aplicación en el rostro)	6/10	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10016-1391	50/F/C	Eritema en el sitio de aplicación (empeoramiento del eritema facial en el sitio de aplicación)	4/29	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
		Dolor en el sitio de aplicación (ardor con la aplicación IP [área de tratamiento])	4/26	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
<b>Grupo de tratamiento con oxi 1,5 % QD</b>							
10001-1332	76/M/C	Parestesia en el sitio de aplicación (cosquilleo en el sitio de aplicación en el rostro [mejillas])	2/13	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas

Número de paciente	Edad/ Género/ Raza <sup>a</sup>	Plazo preferido (plazo del investigador)	Día de inicio/ Duración <sup>b</sup>	Aparición de gravedad/ Máximo	¿Evento adverso grave?	¿Provocó la interrupción del tratamiento o el estudio?	Resultado
10012-1146	23/F/H	Pápulas en el sitio de aplicación (empeoramiento de las pápulas en el sitio de aplicación del fármaco de estudio en el rostro)	43/NA	Moderada/ Moderada	No	No	En curso al momento del abandono del estudio
10002-1188	42/F/C	Prurito en el sitio de aplicación (en el área de tratamiento)	5/16	Moderada/ Moderada	No	No	Se resolvió sin secuelas
10013-1184	41/F/C	Prurito en el sitio de aplicación (picazón en el sitio de aplicación)	14/1	Moderada/ Moderada	No	No	Se resolvió sin secuelas
		Dolor en el sitio de aplicación (ardor en el sitio de aplicación)	14/1	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
		Calor en el sitio de aplicación (sensación templada en el sitio de aplicación en el rostro)	15/1	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10013-1250	53/F/C	Parestesia en el sitio de aplicación (sensación de cosquileo en el sitio de aplicación en el rostro)	3/12	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10017-1427	53/F/C	Pápulas en el sitio de aplicación (aumento de pápulas en el sitio de aplicación en el rostro)	15/15	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
<b>Grupo de tratamiento con oxi 1,0% QD</b>							
10011-1249	52/F/C	Acné en el sitio de aplicación (acné en el sitio de aplicación)	9/9	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10012-1167	63/M/C	Prurito en el sitio de aplicación (prurito en el sitio de aplicación)	2/3	Leve/Grave	No	No	Se resolvió sin secuelas
		Eritema en el sitio de aplicación (eritema en el sitio de aplicación)	2/3	Leve/Grave	No	No	Se resolvió sin secuelas
		Dolor en el sitio de aplicación (ardor en el sitio de aplicación)	2/3	Leve/Grave	No	No	Se resolvió sin secuelas
10013-1237	60/F/C	Dermatitis en el sitio de aplicación (dermatitis por contacto en el sitio de aplicación en el rostro)	4/7	Leve/Leve	No	Sí	Se resolvió sin secuelas
<b>Grupo de tratamiento con oxi 0,5% QD</b>							
10001-1048	38/F/C	Acné en el sitio de aplicación (acné facial - en el sitio de aplicación)	8/NA	Leve/Moderado	No	No	En curso al momento del abandono del estudio

Número de paciente	Edad/ Género/ Raza <sup>a</sup>	Plazo preferido (plazo del investigador)	Día de inicio/ Duración <sup>b</sup>	Aparición de gravedad/ Máximo	¿Evento adverso grave?	¿Provocó la interrupción del tratamiento o el estudio?	Resultado
10012-1073	56/M/C	Dolor en el sitio de aplicación (sensación de ardor en el sitio de aplicación del fármaco de estudio) Irritación en el sitio de aplicación (irritación en el sitio de aplicación del fármaco de estudio)	6/3	Grave/Grave	No	Sí	Se resolvió sin secuelas
10012-1345	52/F/C	Eritema en el sitio de aplicación (eritema en el sitio de aplicación del fármaco de estudio) Eritema en el sitio de aplicación (réplica de enrojecimiento en sitio de aplicación 10 horas después de la dosis)	6/3 8/25	Grave/Grave Moderada/ Moderada	No No	Sí No	Se resolvió sin secuelas Se resolvió sin secuelas
<b>Tratamiento con vehículo</b>							
10001-1310	56/F/C	Dolor en el sitio de aplicación (punzadas o ardor en el sitio de aplicación en el rostro) Transpiración en el sitio de aplicación	3/1	Moderada/ Moderada	No	No	Se resolvió sin secuelas
10004-1240	53/F/C	Transpiración facial (en el sitio de aplicación)	15/15	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas
10005-1308	23/F/C	Acné en el sitio de aplicación (acné que involucra el sitio o área de aplicación de la medicación)	15/NA	Leve/Leve	No	No	En curso al momento del abandono del estudio
10008-1364	63/M/C	Acné en el sitio de aplicación (Acné – frente, área de tratamiento)	15/NA	Moderada/ Moderada	No	No	En curso al momento del abandono del estudio
10012-1147	48/F/H	Acné en el sitio de aplicación (acné - lesiones inflamatorias en el sitio de aplicación)	1/29	Leve/Leve	No	No	Se resolvió sin secuelas

BID = dos veces al día; C = caucásica; F = femenino; H = hispánica; M = masculino; NA = no aplicable; Oxi = clorhidrato de oximetazolina; QD = una vez al día

a Edad en años

b Día de inicio = Cantidad de días desde la primera dosis de la medicación de estudio. Duración = Duración del evento adverso en días.

6.2.4 Análisis de subgrupos de eventos adversos

Se analizó la incidencia de los TEAE por grupo de edad (< 45, 45 a 64, y ≥ 65 años) y género (hombres frente a mujeres).

5

La incidencia general de los TEAE fue similar entre los grupos de tratamiento con oxi y vehículo luego de la dosificación dos veces al día y una vez al día para los grupos etarios de < 45 años y de 45 a 64 años. El grupo de ≥ 65 años tenía muy pocos pacientes como para proveer conclusiones significativas.

10

La incidencia general de los TEAE fue similar entre los grupos de tratamiento con oxi y vehículo luego de la dosificación dos veces al día y una vez al día tanto en hombres como en mujeres.

6.3 Muertes, otros eventos adversos graves y otros eventos adversos significativos

15

6.3.1. Muertes

No se informó sobre muertes en este estudio.

20

6.3.2 Otros eventos adversos graves

Se informó sobre 5 eventos adversos graves en 3 pacientes durante el estudio: 1 evento en 1 paciente en el grupo de Oxi 1,0 % BID, 1 evento en 1 paciente en el grupo de Oxi 1,0 % QD y 3 eventos en 1 paciente en el grupo de vehículo QD. No se consideró que ninguno de estos se vinculara al tratamiento de estudio. Los eventos adversos graves que se produjeron en un paciente en el grupo de vehículo llevaron a la interrupción del estudio. Se proveen breves resúmenes de dichos casos más adelante.

25

Paciente 10015-1270: una mujer caucásica de 50 años asignada de forma aleatoria al grupo de tratamiento con Oxi 1,0 % BID que experimentó un evento adverso grave, un accidente cerebrovascular, el día 29 de administración del fármaco de estudio. El paciente tuvo dificultades para hablar y problemas de memoria a partir del día 29. Sus síntomas mejoraron tras 24 horas, pero no se sintió bien la semana posterior. El día 39, se hospitalizó a la paciente y se le diagnosticó un accidente cerebrovascular. Al día siguiente, la trataron con ácido acetilsalicílico y simvastatina. La paciente obtuvo el alta el mismo día al resolverse el accidente cerebrovascular con secuelas de cambios de memoria. Se consideró que el evento adverso fue de gravedad leve, no se consideró vinculado a la medicación de estudio y no provocó la interrupción del estudio.

30

35

Paciente 10012-1167: un hombre caucásico de 63 años con historial de lesión del ligamento cruzado anterior (ACL) izquierdo y cirugía de ACL, el que se asignó de forma aleatoria al grupo de Oxi 1,0 % QD. El paciente experimentó un evento adverso grave de pirofosfato de condrocalcinosis (pseudogota) en la rodilla izquierda el día 42 posterior al tratamiento. El sujeto tuvo una cirugía en la rodilla izquierda 2 días después y se le administró succinato sódico de metilprednisolona para la hinchazón y tratamiento adicional con prednisona oral. Se dio el alta al paciente al día siguiente con resolución sin secuelas de pirofosfato de condrocalcinosis. Se consideró que el evento adverso fue de gravedad leve a moderada, no se consideró vinculado a la medicación de estudio y no provocó la interrupción del estudio.

40

45

Paciente 10001-1052: una mujer caucásica de 66 años con historial de dolor del manguito rotador derecho se asignó de forma aleatoria al grupo de vehículo QD. Ella experimentó síndrome de manguito rotador el día 19 e hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva el día 23 como eventos adversos graves. Se hospitalizó el paciente el día 22 para reparación quirúrgica del empeoramiento del dolor del manguito rotador derecho. Luego de la cirugía, su presión sanguínea aumentó a 140/70 mm Hg y se encontraba taquipneica e hipóxica. El servicio de insuficiencia cardíaca la admitió de forma inmediata y la conectó a un ventilador de presión positiva. Se le diagnosticó hipertensión y se asumió que la insuficiencia cardíaca congestiva se debió a la sobrecarga de fluidos durante la cirugía. La hipertensión mejoró durante su internación y presentó presión normal al momento del alta. No se consideró que ninguno de los 3 eventos estuviera vinculado a la medicación de estudio, provocara la interrupción del estudio y se resolviera sin secuelas en un plazo de 6 días.

55

6.3.3 Interrupciones debido a eventos adversos

Un total de 10 de los 356 pacientes inscritos (2,8 %) interrumpieron el tratamiento y el estudio debido a eventos adversos: 8 pacientes tratados con oximetazolina (2 Oxi 1,5 % BID, 3 Oxi 1,0 % BID y 1 cada uno en los grupos de tratamiento con Oxi 0,5 % BID, Oxi 1,0 % QD y Oxi 0,5 % QD) y 2 pacientes tratados con vehículo.

60

La totalidad de dichos eventos se produjo en 7 pacientes tratados con oxi y el investigador los consideró vinculados al tratamiento. Dichos eventos incluyeron dermatitis en el sitio de aplicación, acné en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación, prurito en el sitio de aplicación, irritación en el sitio de aplicación y

65

dolor en el sitio de aplicación. Vea detalles adicionales en la Sección 6.2.3.2.

5 Se informó de eventos adversos fuera del sitio de aplicación que llevaron a la interrupción del tratamiento o estudio en 5 pacientes (3 tratados con oxi y 2 tratados con vehículo [algunos de dichos pacientes también informaron eventos en el sitio de aplicación que llevaron a la interrupción]). Dichos eventos incluyeron insuficiencia cardíaca congestiva, ojos secos, náuseas, síndrome de intestino irritable, reducción de peso, aumento de presión sanguínea, síndrome de manguito rotador, dolor de cabeza e hipertensión.

10 Un paciente (10001-1052 [en el grupo con vehículo]) presentó eventos adversos graves que llevaron a la interrupción del estudio. Este paciente se describe en la Sección 6.3.2.

#### 6.4 Evaluaciones de laboratorio clínico

15 Se recopilaron datos de laboratorio para cada paciente junto con los intervalos normales para cada ensayo de laboratorio. Dichas enumeraciones también identifican pacientes con valores de laboratorio anómalos. Se definió un valor de laboratorio anómalo como uno que era mayor o menor que el intervalo normal.

20 Para cada ensayo de laboratorio, se evaluaron los cambios en pacientes individuales con tablas de variación. Dichas tablas incluyen los números de los pacientes cuyos valores de ensayo cambiaron de normales, bajos o altos (respecto al rango normal) en la referencia a normales, bajos o elevados en cada evaluación de seguimiento. Las evaluaciones de laboratorio se presentan en las secciones que se encuentran a continuación.

25 Un total de 7 pacientes presentó eventos adversos considerados vinculados a las variables de laboratorio. Estos incluyeron: aumento de alanina aminotransferasa en 2 pacientes en el grupo de Oxi 1,5 % BID; anemia en 2 pacientes en el grupo de Oxi 1,0 % BID, hipercalemia en 1 paciente en el grupo de Oxi 1,0 % BID, hiperglicemia en 1 paciente en el grupo de Oxi 1,5 % QD y hematuria en 1 paciente en el grupo de Oxi 1,0 % QD. Todos dichos eventos tuvieron gravedad leve, no se consideraron vinculados al tratamiento y no provocaron la interrupción del estudio.

#### 30 6.4.1. Hematología

##### 6.4.1.1 Valores de laboratorio con el transcurso del tiempo

35 Los valores de laboratorio promedio para las variables de hematología en la referencia fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los cambios promedio respecto a la referencia los días 29 y 56 o abandono del estudio fueron pequeños y no se consideraron clínicamente relevantes.

##### 40 6.4.1.2 Cambios en pacientes individuales

Los cambios promedio respecto a la referencia los días 29 y 56 o abandono del estudio fueron pequeños y no se consideraron clínicamente relevantes. Cambios en pacientes individuales La mayoría de los pacientes presentó valores de hematología normales en la referencia y los días 29 y 56 o de abandono del estudio.

##### 45 6.4.1.3 Anomalías clínicamente significativas en los individuos

Se produjo una lista por paciente de valores hematológicos anómalos definidos como valores fuera del rango de referencia.

#### 50 6.4.2. Química

##### 6.4.2.1 Valores de laboratorio con el transcurso del tiempo

55 Los valores de laboratorio promedio para las variables químicas en la referencia fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los cambios promedio respecto a la referencia los días 29 y 56 o abandono del estudio fueron pequeños y no se consideraron clínicamente relevantes.

##### 6.4.2.2 Cambios en pacientes individuales

60 La mayoría de los pacientes presentó valores de química normales en la referencia y los días 29 y 56 o de abandono del estudio. Se produjeron tablas de variación de las variables de química. Algunos pocos pacientes individuales presentaron valores que variaron de normales a anómalos (entre los valores del rango de referencia) en la mayoría de los grupos de tratamiento los días 29 y 56 o abandono del estudio, pero no se observaron tendencias clínicamente relevantes para dichas variaciones.

##### 65 6.4.2.3 Anomalías clínicamente significativas en los individuos

Se produjo una lista por paciente de valores de química anómalos definidos como valores fuera del rango de referencia.

5 6.4.3. Análisis de orina

6.4.3.1 Valores de laboratorio con el transcurso del tiempo

10 Los valores de laboratorio promedio para las variables de análisis de orina en la referencia fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los cambios promedio respecto a la referencia los días 29 y 56 o abandono del estudio fueron pequeños y no se consideraron clínicamente relevantes.

6.4.3.2 Cambios en pacientes individuales

15 La mayoría de los pacientes presentó valores de análisis de orina normales en la referencia y los días 29 y 56 o de abandono del estudio. Se produjeron tablas de variación de las variables de análisis de orina. Algunos pocos pacientes individuales presentaron valores que variaron de normales a anómalos (entre los valores del rango de referencia) en la mayoría de los grupos de tratamiento los días 29 y 56 o abandono del estudio, pero no se observaron tendencias clínicamente relevantes para dichas variaciones.

20 6.4.3.3 Anomalías clínicamente significativas en los individuos

Se produjo una lista por paciente de valores de análisis de orina anómalos definidos como valores fuera del rango de referencia.

25 6.5 Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad

6.5.1 Signos vitales

30 La presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea diastólica, la frecuencia respiratoria, las pulsaciones y la temperatura corporal promedio al momento de análisis previo fueron similares entre grupos de tratamiento. No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento en el cambio promedio respecto a la referencia de estudio para cualquiera de las variables de signos vitales. Aunque hubo algunas diferencias menores en los valores promedio entre los grupos de tratamiento en algunas visitas, no se observaron señales de tendencias coherentes entre visitas y la mayoría de las diferencias observadas no se consideraron clínicamente relevantes.

6.5.2 Examen físico

40 En general, la cantidad de pacientes con hallazgos de exámenes físicos anómalos en la visita de análisis previo y el abandono del estudio fueron similares entre los grupos de tratamiento para cada sistema corporal. Tal como se esperaba, se codificó la mayoría de los hallazgos en todos los grupos de tratamiento como SOC de los trastornos de tejidos subcutáneos y piel, e incluyeron rosácea. No hubo preocupaciones de seguridad evidentes a partir de los hallazgos de los exámenes físicos.

45 6.5.3 Tolerabilidad dérmica facial

50 Se provee la proporción de pacientes con al menos un aumento de 1 grado (empeoramiento) en la gravedad de tolerabilidad dérmica facial (es decir, sequedad, descamación, punzadas o ardor, y prurito en el área de aplicación) respecto a la referencia los días 1, 14 y 28 en la Tabla 6-5.

55 Todas las dosis de oximetazolina y tratamientos con vehículo administradas dos veces al día o una vez al día se toleraron bien. Las proporciones de pacientes con empeoramiento de gravedad en las 4 evaluaciones de tolerabilidad fueron similares entre los grupos con oxi total y los grupos con vehículo total luego de la dosificación dos veces al día o una vez al día los días 1, 14 y 28.

60 Luego de la dosificación dos veces al día o una vez al día el día 1, las proporciones más elevadas de paciente en los grupos de tratamiento con oxi total informaron un empeoramiento de las punzadas o el ardor en el sitio de aplicación (10,4 % en el grupo con oxi total dos veces al día y 12,8 % en el grupo con oxi total una vez al día). Entre los días 14 y 28, las proporciones de pacientes con empeoramiento de punzadas o ardor se redujeron a 8,9 % y 1,5 % en el grupo con oxi total dos veces al día los días 14 y 28, respectivamente, y 12,0 % y 6,0 % en el grupo con oxi total una vez al día los días 14 y 28, respectivamente.

65 **Tabla 6-5 Cantidad (%) de pacientes con un aumento de al menos 1 grado (empeoramiento) de gravedad de tolerabilidad dérmica respecto a la referencia los días 1, 14 y 28 (población de seguridad)**

Día	Tolerabilidad dérmica	Cantidad (%) de pacientes												
		Dosificación dos veces al día						Dosificación una vez al día						
		Oxi 1,5 % BID (N = 45)	Oxi 1,0% BID (N = 45)	Oxi 0,5% BID (N = 45)	Oxi total BID (N = 135)	Vehículo BID (N = 44)	Oxi 1,5 % QD (N=44)	Oxi 1,0 % QD (N = 44)	Oxi 0,5% QD (N = 45)	Oxi total QD (N = 133)	Vehículo QD (N = 44)			
1	Sequedad	4 (8,9)	5 (11,1)	3 (6,7)	12 (8,9)	7 (15,9)	5 (11,4)	6 (13,6)	3 (6,7)	14 (10,5)	4 (9,1)	2 (4,4)	2 (4,4)	1 (2,3)
	Descamación	8 (17,8)	3 (6,7)	3 (6,7)	14 (10,4)	4 (9,1)	4 (9,1)	7 (15,9)	6 (13,3)	17 (12,8)	1 (2,3)	4 (8,9)	5 (11,1)	3 (6,8)
	Picazón (Prurito)	4 (8,9)	5 (11,1)	3 (6,7)	12 (8,9)	2 (4,5)	4 (9,1)	3 (6,8)	7 (15,6)	14 (10,5)	3 (6,8)	12 (26,7)	8 (17,8)	8 (17,8)
14	Sequedad	12 (26,7)	11 (24,4)	8 (17,8)	31 (23,0)	11 (25,0)	15 (34,1)	10 (22,7)	7 (15,6)	32 (24,1)	9 (20,5)	8 (17,8)	10 (22,2)	9 (20,5)
	Descamación	5 (11,1)	2 (4,4)	5 (11,1)	12 (8,9)	9 (20,5)	6 (13,6)	5 (11,4)	5 (11,1)	16 (12,0)	3 (6,8)	5 (11,1)	2 (4,4)	8 (17,8)
	Picazón (Prurito)	8 (17,8)	7 (15,6)	9 (20,0)	24 (17,8)	6 (13,6)	8 (17,8)	7 (15,6)	9 (20,0)	22 (16,5)	7 (15,9)	6 (13,3)	7 (15,6)	6 (13,6)
28	Sequedad	6 (13,3)	7 (15,6)	9 (20,0)	22 (16,3)	9 (20,5)	10 (22,7)	11 (25,0)	6 (13,3)	27 (20,3)	6 (13,6)	5 (11,1)	6 (13,3)	5 (11,4)
	Descamación	2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	6 (13,6)	3 (6,8)	2 (4,5)	3 (6,7)	8 (6,0)	3 (6,8)	2 (4,4)	4 (8,9)	3 (6,8)
	Picazón (Prurito)	1 (2,2)	4 (8,9)	9 (20,0)	14 (10,4)	3 (6,8)	5 (11,4)	5 (11,4)	1 (2,2)	11 (8,3)	8 (18,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	8 (18,2)

BID = dos veces al día, Oxi = clorhidrato de oximetazolina, QD = una vez al día  
 Nota: Escala de gravedad: 0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave. Los momentos del día 1 fueron previos a la dosis y las horas 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12. La referencia fue la medida previa a la dosis el día 1. Un aumento de al menos 1 grado en cualquier momento se consideró empeoramiento de la respuesta de tolerabilidad.

6.5.4 Evaluación de telangiectasia del médico

La CTA fue la evaluación del investigador de la gravedad general promedio de telangiectasia en los sitios de aplicación del rostro del paciente.

5

Se proveen las distribuciones de frecuencia de cada respuesta de CTA para los días 1, 28 y 56 o abandono del estudio en la Tabla 6-6y para otros puntos de tiempo especificados en el momento del análisis previo y los días 1, 14, 28, 29, 35 y 56 o abandono del estudio. Las distribuciones de frecuencia de cada categoría de CTA fueron similares en todos los grupos de tratamiento en todos los puntos de tiempo especificados. Las proporciones de pacientes con telangiectasia moderada (CTA categoría 3) y telangiectasia grave (CTA categoría 4) fueron similares en todos los grupos de tratamiento el día 1 (previo a la dosis), el día 28 (hora 12 luego de la dosis) y el día 56 o abandono del estudio (período posterior al tratamiento), y no aumentaron con el transcurso del tiempo en cualquier grupo de tratamiento (Tabla 6-6). Las proporciones de pacientes con telangiectasia grave se mantuvieron bajas en cada grupo de tratamiento (es decir, ≤ 5 pacientes por grupo) en la mayoría de los puntos de tiempo especificados.

10

15

**Tabla 6-6 Cantidad (%) de pacientes en cada categoría de respuesta de evaluación de telangiectasia clínica los días 1, 28 y 56 (población de seguridad)**

Día	Respuesta	Cantidad (%) de pacientes							
		Dosificación dos veces al día				Dosificación una vez al día			
		Oxi 1,5 % BID (N = 45)	Oxi 1,0% BID (N = 45)	Oxi 0,5% BID (N = 45)	Vehículo BID (N = 44)	Oxi 1,5 % QD (N = 44)	Oxi 1,0 % QD (N = 44)	Oxi 0,5% QD (N = 45)	Vehículo QD (N = 44)
1 (Previo a la dosis)	0	7 (15,6)	5 (11,1)	4 (8,9)	3 (6,8)	5 (11,4)	6 (13,6)	1 (2,2)	3 (6,8)
	1	9 (20,0)	17 (37,8)	9 (20,0)	11 (25,0)	9 (20,5)	10 (22,7)	11 (24,4)	8 (18,2)
	2	13 (28,9)	10 (22,2)	11 (24,4)	21 (47,7)	14 (31,8)	16 (36,4)	16 (35,6)	16 (36,4)
	3	16 (35,6)	9 (20,0)	19 (42,2)	7 (15,9)	12 (27,3)	11 (25,0)	15 (33,3)	11 (25,0)
	4	0 (0,0)	4 (8,9)	2 (4,4)	2 (4,5)	4 (9,1)	1 (2,3)	2 (4,4)	6 (13,6)
28 (Hora 12)	0	7 (15,6)	7 (15,6)	7 (15,6)	8 (18,2)	7 (15,9)	6 (13,6)	4 (8,9)	5 (11,4)
	1	10 (22,2)	13 (28,9)	8 (17,8)	12 (27,3)	10 (22,7)	10 (22,7)	10 (22,2)	7 (15,9)
	2	15 (33,3)	15 (33,3)	15 (33,3)	13 (29,5)	17 (38,6)	17 (38,6)	19 (42,2)	20 (45,5)
	3	12 (26,7)	8 (17,8)	15 (33,3)	10 (22,7)	9 (20,5)	9 (20,5)	12 (26,7)	8 (18,2)
	4	1 (2,2)	2 (4,4)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (4,5)	0 (0,0)	4 (9,1)
56 (Salida de estudio)	0	5 (11,1)	8 (17,8)	4 (8,9)	4 (9,1)	7 (15,9)	6 (13,6)	2 (4,4)	3 (6,8)
	1	14 (31,1)	17 (37,8)	9 (20,0)	15 (34,1)	10 (22,7)	12 (27,3)	14 (31,1)	11 (25,0)
	2	14 (31,1)	12 (26,7)	16 (35,6)	19 (43,2)	18 (40,9)	15 (34,1)	18 (40,0)	14 (31,8)
	3	11 (24,4)	7 (15,6)	15 (33,3)	5 (11,4)	7 (15,9)	8 (18,2)	8 (17,8)	14 (31,8)
	4	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,3)	2 (4,5)	3 (6,8)	3 (6,7)	2 (4,5)

BID = dos veces al día, Oxi = clorhidrato de oximetazolina, QD = una vez al día

20

Nota: Escala de evaluación de telangiectasia clínica: 0 = piel limpia, sin signos de telangiectasia, 1 = casi limpia, con poca telangiectasia apenas visible, 2 = leve, poca telangiectasia visible, 3 = moderada, con presencia claramente visible de telangiectasia, 4 = grave, con presencia de gran cantidad de telangiectasia visible.

25

6.5.5 Recuento de lesiones

La cantidad promedio de lesiones faciales fue similar en todos los grupos de tratamiento en el momento del análisis previo y los días 1 (referencia), 14, 28, 35 (seguimiento luego del tratamiento) y 56 (abandono del estudio). No hubo aumento clínicamente significativo en el recuento de lesiones medio a lo largo del tiempo en cualquier grupo de tratamiento.

30

Un paciente tratado con Oxi 1,5% BID experimentó un evento adverso de "lesión cutánea". El evento fue de gravedad leve y se resolvió sin secuelas en 2 días sin cambio en el tratamiento de estudio (vea la Sección

6.2.3.2 y la Tabla 6-4).

6.5.6 Evaluación de electrocardiograma de 12 derivaciones

5 Se realizaron ECG en el análisis previo, el día 1 y el día 28 con equipamiento y ubicaciones de electrodos estándares. Un proveedor tercero calificado (ERT) interpretó los resultados de ECG e informó que los resultados fueron normales, anómalos o no fue posible evaluarlos.

10 El análisis no mostró efectos en ECG de cremas tópicas de oximetazolina 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % administradas una vez o dos veces al día durante 28 días consecutivos en intervalos de ECG y anomalías de diagnóstico. Los valores promedio, mínimos y máximos de frecuencia cardíaca, intervalo PR, intervalo QRS e intervalo QTcF se encontraban en el rango fisiológico normal, y los cambios promedio, mínimos y máximos fueron clínicamente no significativos en todos los puntos de tiempo para todos los tratamientos. Los cambios en la frecuencia cardíaca y el intervalo PR fueron coherentes con la variación circadiana esperada. No se observaron cambios coherentes para el intervalo QRS, el intervalo QTcF o anomalías de diagnóstico. Dado que los ECG se obtuvieron y se analizaron mediante métodos de ECG centralizados rigurosos, fue razonable concluir que las dosis de oximetazolina utilizadas en este estudio no causaron efectos clínicamente significativos en los ECG.

20 6.5.7. Embarazo

Ninguna de las pacientes quedó embarazada durante el estudio.

6.6 Conclusiones de seguridad

25

- Se toleraron bien las 3 dosis de oximetazolina (1,5 %, 1,0 % y 0,5 %) luego de la aplicación una vez al día o dos veces al día durante hasta 28 días consecutivos con indicación de TEAE en 33,1 % (118/356) de todos los pacientes e indicación de eventos adversos vinculados al tratamiento en 9,8 % (35/356) de los pacientes.

30

- La incidencia general de los TEAE y TEAE vinculados al tratamiento fue similar en los 3 grupos de tratamiento con Oxi dos veces al día, pero levemente mayor en el grupo con Oxi 1,5 % QD que en los grupos con Oxi 1,0 % y 0,5 % QD. Se consideró que la mayoría de los TEAE fue de gravedad leve o moderada.

35

- Los TEAE informados con mayor frecuencia (en  $\geq 2$  % de todos los pacientes) fueron dolor de cabeza, dermatitis en el sitio de aplicación, dermatitis por contacto, infección de las vías respiratorias altas, pápulas en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación y acné en el sitio de aplicación.

40

- Se informaron TEAE vinculados al tratamiento en 28 pacientes tratados con oximetazolina y 5 pacientes tratados con vehículo. Los TEAE informados con mayor frecuencia (en  $> 1$  % de todos los pacientes) fueron eventos del sitio de aplicación, lo que incluye dermatitis, pápulas, dolor (es decir, punzadas, ardor), eritema, prurito y acné. La mayoría de los eventos tuvieron gravedad leve o moderada y se resolvieron sin secuelas. La mayoría de dichos eventos en el sitio de aplicación (excepto por 4 casos de acné y pápulas) se resolvió en el período de seguimiento posterior al tratamiento de 4 semanas.

45

- El TEAE fuera del sitio de aplicación que se informó con más frecuencia fue dolor de cabeza, el que se produjo de forma similar en pacientes tratados con oximetazolina y pacientes tratados con vehículo (4,9 % y 4,5 %, respectivamente).

50

- Un total de 2,8 % (10/356) de los pacientes interrumpió el estudio debido a TEAE (8 pacientes tratados con oximetazolina y 2 pacientes tratados con vehículo), de los que la mayoría se debió a eventos adversos en el sitio de aplicación, lo que dermatitis en el sitio de aplicación, acné en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación, prurito en el sitio de aplicación, irritación en el sitio de aplicación y dolor en el sitio de aplicación.

55

- No se informó sobre muertes durante el estudio. Se informaron 5 eventos adversos graves en 3 pacientes, ninguno de los cuales se consideró relacionado al tratamiento de estudio.

60

- Los análisis de subgrupos demostraron que la incidencia de los TEAE fue similar en todos los subgrupos de edad y de género.

65

- Las proporciones de pacientes con empeoramiento de la gravedad de tolerabilidad facial fueron similares en pacientes tratados con oximetazolina y pacientes tratados con vehículo luego de la dosificación dos veces al día o una vez al día los días 1, 14 y 28, lo que demuestra que todos los grupos de tratamiento con Oxi tuvieron un perfil de tolerabilidad local aceptable.

- No se observaron cambios clínicamente relevantes respecto a la referencia o diferencias entre grupos de

tratamiento con respecto a valores de laboratorio, signos vitales y observaciones de examen físico.

- No se observó aumento en los recuentos de lesiones promedio o en las proporciones de pacientes con telangiectasia moderada o grave en cualquiera de los grupos de tratamiento durante el estudio o el período posterior al tratamiento.
- No se observaron resultados de ECG clínicamente relevantes durante el estudio.

## 7. Discusión y conclusiones globales

### *7.1 Discusión*

El objetivo primario de este estudio de grupos paralelos, controlado por vehículo, de doble ciego, aleatorizado y en múltiples centros era evaluar la seguridad, eficacia, tolerabilidad dérmica facial y perfil farmacocinético de la crema de oximetazolina 0,5 %, 1,0 % y 1,5 % en comparación con el vehículo aplicado por vía tópica dos veces al día o una vez al día en pacientes con eritema facial moderado a grave asociado a rosácea. El criterio de valoración de eficacia principal fue una medida compuesta definida como la proporción de pacientes con al menos una mejora de 2 grados tanto en CEA como SSA respecto a la referencia en un período de 12 horas con medidas a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas el día 28. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron mejoras en las calificaciones compuestas a media hora y una hora el día 28. Los datos de seguridad clave incluían eventos adversos, evaluaciones de tolerabilidad facial, ECG, variables de laboratorio y signos vitales.

Se aleatorizó un total de 356 pacientes en el estudio y se incluyeron en las poblaciones de mITT y de seguridad. Los grupos de tratamiento se distribuyeron de forma pareja: 179 pacientes reciben dosis dos veces al día (135 de Oxi y 44 de vehículo) y 177 pacientes recibieron dosis una vez al día (133 de Oxi y 44 de vehículo). Los pacientes se asignaron de forma adecuada a los 8 grupos de tratamiento según las características demográficas de referencia sin diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento de acuerdo con edad, género, raza, peso y altura. El promedio de edad de los pacientes fue de 50,0 años (rango de 19 a 79 años) y la mayoría de los pacientes eran mujeres (80,1 %) y de etnia caucásica (91,3 %).

La variable de eficacia principal de las proporciones de pacientes con al menos una reducción de 2 grados (mejora) respecto a la referencia en un período de 12 horas tanto para CEA como SSA el día 28 indicó que la oximetazolina fue significativamente más eficaz que el vehículo para reducir el eritema facial asociado a rosácea. Se demostró una reducción estadísticamente significativa del eritema facial con las dosis 1,5 % y 1,0 % de crema de oximetazolina luego de la dosificación dos veces al día y con las dosis 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % de crema de oximetazolina luego de la dosificación una vez al día, en comparación con el vehículo. Las proporciones de respondedores en la hora 12 del día 28 luego de dosificación dos veces al día fueron del 15,6 %, 11,1 % y 13,3 % con oximetazolina 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 4,5 % con vehículo. Las proporciones de respondedores luego de la dosificación una vez al día fueron del 13,6 %, 13,6 % y 13,3 % con oximetazolina 1,5 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente, en comparación con 2,3 % con vehículo.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas tan temprano como 2 y 4 horas el día 1 para una mayoría de los grupos de tratamiento con oximetazolina en comparación con vehículo. Las tasas de respuesta observadas el día 28 fueron más elevadas que las observadas el día 1 para todos los grupos de tratamiento con oximetazolina, sin observarse taquifilaxia durante el estudio.

La dosificación dos veces al día de oximetazolina no proporcionó ninguna mejora significativa con respecto a la dosificación una vez al día para ninguna de las dosis estudiadas. Sin embargo, se observó una tasa de respuesta numéricamente más elevada para oximetazolina 1,0 % frente a 0,5 % administrada una vez al día en la mayoría de los puntos de tiempo el día 28. La tasa de respuesta fue similar entre las dosis de oximetazolina 1,5 % y 1,0 % administradas una vez al día.

Se demostró la reducción de eritema estadísticamente significativa (tal como lo evaluó el investigador con la escala de CEA) por mejoras de 1 grado y 2 grados en la CEA respecto a la referencia el día 28 para los grupos de tratamiento con Oxi 1,0 % y 0,5 % QD en comparación con vehículo. La percepción que tiene el paciente del beneficio del tratamiento (tal como se evaluó de acuerdo con la SSA) por mejoras de 1 grado y 2 grados en la SSA respecto a la referencia el día 28 para los grupos de tratamiento con Oxi 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % QD en comparación con vehículo.

La administración de oximetazolina 1,5 % y 1,0 % dos veces al día y una vez al día fue significativamente más eficaz que el vehículo para reducir el enrojecimiento facial asociado a rosácea, tal como lo demostró la proporción de pacientes con al menos una mejora de 2 grados respecto a la referencia en un período de 12 horas el día 28 tanto para la CEA como SSA-2.

Durante el período de 4 semanas posterior al tratamiento, las proporciones de pacientes con una respuesta al tratamiento en los grupos de tratamiento con Oxi fueron mayores que aquellas en los grupos de tratamiento con vehículo o similares a estas. El eritema facial no se agrava de forma clínicamente significativa. No hubo

5

pacientes con empeoramiento en CEA, SSA o SSA-2 durante este período de seguimiento. Ninguno de los pacientes presentó réplicas o empeoramiento de eritema en el período posterior al tratamiento, tal como lo define un empeoramiento de 1 grado respecto a la referencia tanto en las escalas CEA como SSA y tanto en las escalas CEA como SSA-2.

10

El análisis de subgrupos de la variable de eficacia principal demostró que el tratamiento con oximetazolina fue eficaz para reducir el eritema independientemente del género, la edad, la calificación de CEA o la calificación de SSA.

Los análisis de resultados de salud de la evaluación de síntomas, evaluación de impacto y evaluación de satisfacción sugieren una capacidad de respuesta adecuada al tratamiento con oximetazolina con resultados comparables para regímenes de dosificación una vez al día y dos veces al día.

15

Los datos indican que es posible llegar al estado estacionario luego de la segunda y la tercera dosis para los grupos de una vez al día y dos veces al día, respectivamente. La exposición sistémica estacionaria a oximetazolina pareció aumentar de forma aproximadamente proporcional a la dosis luego de la administración dérmica de crema de oximetazolina 0,5 %, 1,0 % y 1,5 %. Dado que la crema de oximetazolina se administró dos veces al día o una vez al día de forma continua durante 28 días, no fue posible evaluar la semivida terminal de oximetazolina en este estudio. En su lugar, se estimó que la semivida efectiva promedio de oximetazolina era entre 18 y 28 horas, independientemente de los regímenes de dosificación una vez al día o dos veces al día. La acumulación de fármaco fue mínima luego de un régimen de dosificación una vez al día. Se observó el aumento de acumulación en los grupos de tratamiento dos veces al día. Sin embargo, la exposición sistémica general fue menos de 2 veces mayor cuando se comparó a los grupos de tratamiento una vez al día. En este estudio, se estudió la farmacocinética de la oximetazolina en condiciones de uso máximo con una dosis elevada de oximetazolina 1,5 %, el régimen de dosificación más frecuente (dos veces al día) y la administración a todo el rostro, lo que representa ~4 % del área de la superficie corporal y que es el área de superficie máxima a tratar para la indicación.

20

25

30

Los análisis de seguridad y tolerabilidad de oximetazolina demostraron que se toleraron bien las tres dosis al administrarse una o dos veces al día durante hasta 28 días. Las proporciones de pacientes que informaron TEAE y TEAE vinculados al tratamiento fueron similares entre los pacientes tratados con oximetazolina y los pacientes tratados con vehículo. La incidencia general fue similar en los 3 grupos de tratamiento con Oxi dos veces al día, pero levemente mayor en el grupo con Oxi 1,5 % QD que en los grupos con Oxi 1,0 % y 0,5 % QD. En todos los grupos de tratamiento, los TEAE más comúnmente informados (los que ocurren en  $\geq 2$  % pacientes en total) incluyeron dolor de cabeza, dermatitis en el sitio de aplicación, dermatitis por contacto, infección de las vías respiratorias altas, pápulas en el sitio de aplicación, eritema en el sitio de aplicación y acné en el sitio de aplicación. Se consideró que la mayoría de los TEAE fue de gravedad leve o moderada, y que se vinculaban al tratamiento de estudio.

35

40

Los TEAE informados con mayor frecuencia (informados en  $> 1$  % de todos los pacientes) fueron eventos del sitio de aplicación, lo que incluye dermatitis, pápulas, dolor (es decir, punzadas, ardor), eritema, prurito y acné. Estos ocurrieron más frecuentemente en pacientes tratados con oximetazolina. Sin embargo, no se observó una respuesta clara a la dosis para los plazos preferidos individuales. La mayoría de estos eventos tuvo gravedad leve o moderada y se resolvieron sin secuelas. No se informaron muertes y se informaron 5 eventos adversos graves en 3 pacientes, ninguno de los cuales se consideró relacionado al tratamiento de estudio.

45

50

Las proporciones de pacientes con empeoramiento de la gravedad de la tolerabilidad facial fueron similares entre pacientes tratados con oximetazolina y pacientes tratados con vehículo luego de la dosificación dos veces al día o una vez al día. No se observó que la telangiectasia o las lesiones faciales empeoraran en cualquiera de los grupos de tratamiento con oximetazolina o vehículo durante el estudio o el período posterior al tratamiento. No se observaron diferencias clínicamente relevantes respecto a los grupos de tratamiento con respecto a valores de laboratorio, signos vitales y observaciones de examen físico. No hubo hallazgos de ECG clínicamente pertinentes.

55

60

*7.2 Conclusiones*

Este estudio de grupos paralelos controlado por vehículo, aleatorizado y doble ciego en múltiples centros demostró que la administración de crema de clorhidrato de oximetazolina a concentraciones del 1,5 %, 1,0 % y 0,5 % una vez al día redujo significativamente el eritema facial asociado a rosácea de acuerdo con la evaluación del investigador según la CEA y de acuerdo con el paciente según la SSA. También se demostró una reducción estadísticamente significativa del eritema facial con dosis de 1,5 % y 1,0 % de crema de

65

- oximetazolina luego de la dosificación dos veces al día (con la segunda dosis administrada 6 horas después de la primera dosis). Sin embargo, no se observaron beneficios de tratamiento adicionales con la dosificación dos veces al día respecto a la dosificación una vez al día. Se toleraron bien todas las concentraciones de oximetazolina cuando se administraron una o dos veces al día y la mayoría de los eventos adversos se limitaron a efectos dermatológicos localizados.
- 5

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende 1.0% o 1.5% p/p de oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como único principio activo para su uso en un método de tratamiento de eritema facial asociado a rosácea en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar por vía tópica una vez al día en el sitio del eritema en el rostro del paciente.
- 10 2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica comprende clorhidrato de oximetazolina como único principio activo.
- 15 3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que la composición farmacéutica se encuentra en una forma seleccionada del grupo que consiste en disoluciones, geles, lociones, cremas, ungüentos, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizaciones, dispersiones, microcápsulas, vesículas y micropartículas de la misma.
- 20 4. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición farmacéutica se encuentra en forma de una crema.
- 25 5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la formulación farmacéutica comprende adicionalmente metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, citrato sódico, ácido cítrico, edetato disódico, hidroxitolueno butilado, lanolina, triglicéridos de cadena media, adipato de diisopropilo, alcohol oleílico, polietilenglicol PEG-300, polietilenglicol PEG-6, polietilenglicol PEG-32, estearato de glicol, alcohol cetosteárico, cetareth-6, alcohol estearílico, cetareth-25 y agua purificada.
- 30 6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en el que la formulación farmacéutica comprende alrededor de 1,0% p/p o 1,5% p/p de oximetazolina HCl, alrededor de 0,2 % p/p de metilparabeno, alrededor de 0,05 % p/p de propilparabeno, alrededor de 0,8 % p/p de fenoxietanol, alrededor de 0,3 % p/p de citrato sódico dihidratado, alrededor de 0,219 % p/p de ácido cítrico anhidro, alrededor de 0,01 % p/p de edetato disódico, alrededor de 0,05 % p/p de hidroxitolueno butilado, alrededor de 2 % p/p de lanolina anhidra, alrededor de 7 % p/p de triglicéridos de cadena media, alrededor de 7 % p/p de adipato de diisopropilo, alrededor de 7 % p/p de alcohol oleílico, alrededor de 4 % p/p de polietilenglicol PEG-300, alrededor de 8 % p/p de polietilenglicol PEG-6/polietilenglicol PEG-32/estearato de glicol (Tefose-63), alrededor de 8% p/p de alcohol cetosteárico, alrededor de 2 % p/p de Cetareth-6/alcohol estearílico (Cremophor A6), alrededor de 2 % p/p de Cetareth-25 y agua purificada (cantidad suficiente).
- 35 7. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el paciente no experimenta empeoramiento o réplica del eritema durante cualquier período posterior al tratamiento.
- 40 8. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el paciente tolera bien la administración tópica y esto provoca una exposición sistémica limitada de oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 45 9. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en el que la exposición sistémica limitada luego de 28 días de administración tópica es de menos de alrededor de 66 picogramos/mililitro cuando se administra oximetazolina 1,5 % o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o menos de alrededor de 115 picogramos/mililitro cuando se administra oximetazolina 1,5 % o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

FIG. 1

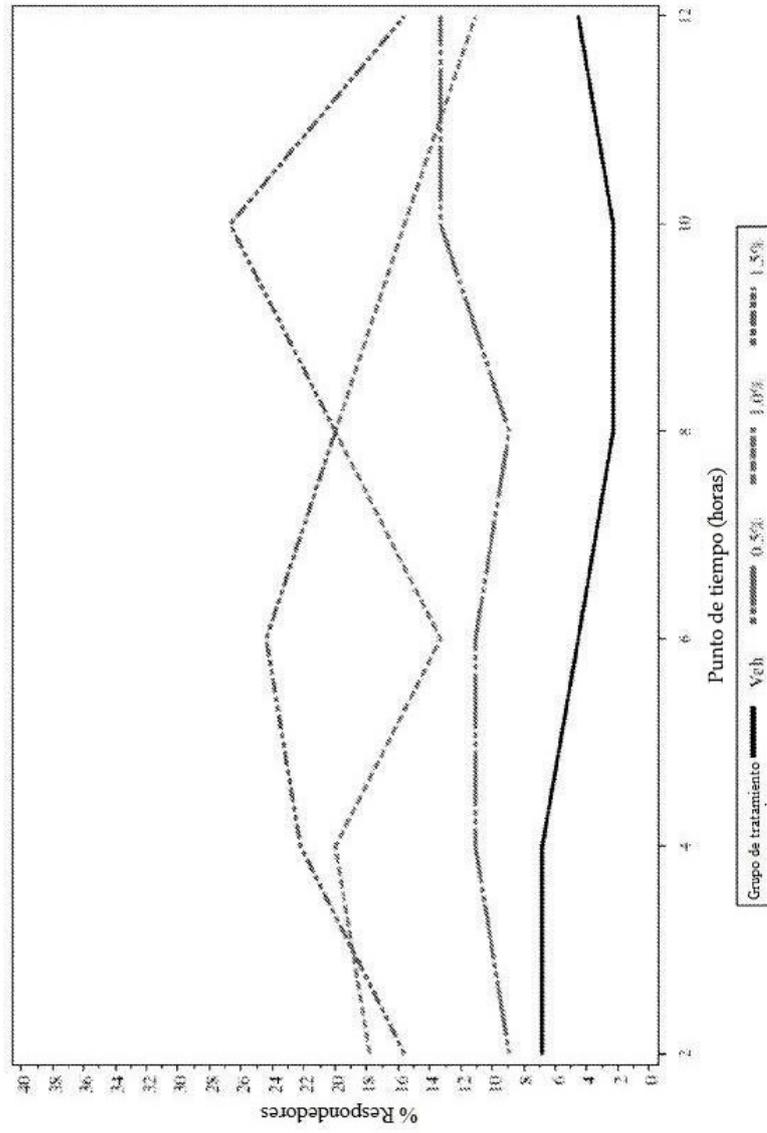


FIG. 2

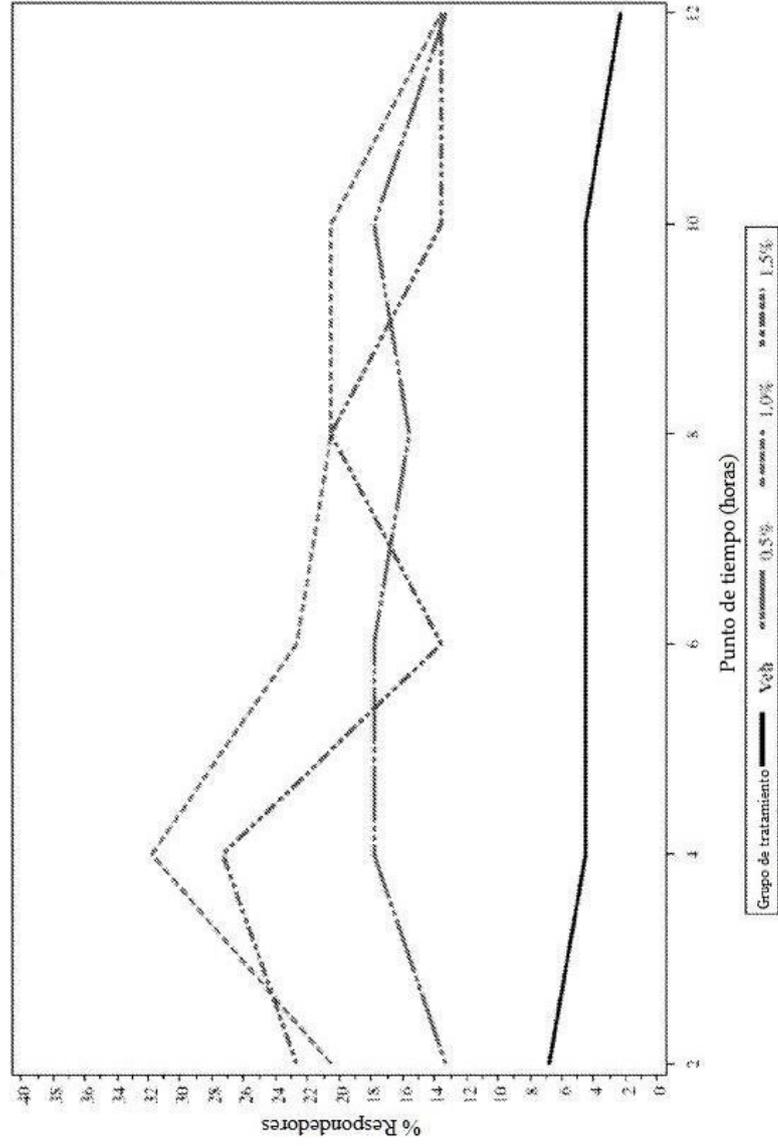


FIG. 3

