



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Estrategia de desarrollo de rupatadina solución oral en niños de 2 a 5 años con rinitis alérgica: la farmacocinética poblacional como herramienta para la optimización del diseño de ensayos clínicos.

TESIS DOCTORAL

Eva Santamaría Masdeu

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Farmacologia i Terapèutica

Estrategia de desarrollo de rupatadina solución oral en niños de 2 a 5 años con rinitis alérgica: la farmacocinética poblacional como herramienta para la optimización del diseño de ensayos clínicos.

Memoria presentada para optar por el Grado de Doctor en Farmacología de la Universitat Autònoma de Barcelona

Doctoranda:

Eva Santamaría Masdeu

Directores:

Dra. Marta Valle Cano

Dr. José Ignacio Izquierdo Pulido

Barcelona 2019

*A mis padres, Evaristo y Pilar.
Por la capacidad de trabajo y la voluntad
que me han inculcado desde pequeña,
y por todos los sacrificios que han hecho
para que mi hermana y yo pudiéramos
llegar hasta donde quisiéramos.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Pilar, mi hermana, que siempre ha estado a mi lado, con optimismo y dispuesta a ayudar en todo lo que hiciera falta. A Quique por la calma que me ha dado en este largo camino. También a mis suegros por toda la ayuda “logística” en este último año. No me quiero olvidar del apoyo y de la compañía de Pablo, Blanca, el resto de mi familia, y de mis amigos, ya que todos, de alguna manera u otra, han colaborado en que llegara hasta aquí; mencionando en especial a Helena, Alberto, Jordi y demás amigos de Uriach, ya que han vivido más de cerca este proceso. Finalmente, a mis directores, Marta e Iñaki, por los consejos, los ánimos y el buen ambiente en el que me han ayudado a desarrollar este trabajo. Me llevo muy buenos recuerdos de esta etapa.

ABREVIATURAS

4TSS	de sus siglas en inglés: <i>4 Total Symptoms Score</i>
5TSS	de sus siglas en inglés: <i>5 Total Symptoms Score</i>
A_i	área de cada uno de los trapecios que componen el AUC
ADN	ácido desoxirribonucleico
ARIA	de sus siglas en inglés: <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
AUC	área bajo la curva de las concentraciones plasmática vs tiempo
AUC_0^∞	área bajo la curva de las concentraciones plasmática vs tiempo de 0 a infinito
C_0	concentración a tiempo 0
CdV	calidad de vida
CL	aclaramiento
C_{last}	último punto de concentración
C_{max}	concentración máxima
CWRES	residuales ponderados
CysLT1	cistenil-leucotrieno
D	dosis
DV	observaciones
EMA	de sus siglas en inglés: <i>European Medicines Agency</i>
F	biodisponibilidad
FDA	de sus siglas en inglés: <i>Food and Drug Administration</i>
GAM	de sus siglas en inglés: <i>generalized additive models</i>
GM-CSF	factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
h	horas
ICH	de sus siglas en inglés: <i>International Conference on Harmonisation</i>
IgE	inmunoglobulina E
IL	interleucinas
IMC	índice de masa corporal
IPRED	predicción individual
ISAAC	de sus siglas en inglés: <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
k	constante de velocidad de eliminación
k_a	constante de absorción
kg	kilogramos
L	litros
LT	leucotrienos
mg	miligramos

mL	mililitros
MRT	tiempo medio de residencia
ODT	de sus siglas en inglés: <i>Optimal design theory</i>
PAF	factor activador de plaquetas
PDCO	de sus siglas en inglés: <i>Paediatric Committee</i>
PER	rinitis alérgica persistente
PG	prostaglandinas
PIP	de sus siglas en inglés: <i>Paediatric Investigation Plan</i>
PPC	de sus siglas en inglés: <i>Posterior Predictive Check</i>
PRED	predicción poblacional
PRQLQ	de sus siglas en inglés: <i>Paediatric Rhinoconjunctivitis QoL Questionnaire</i>
RA	rinitis alérgica
RAE	rinitis alérgica estacional
RAP	rinitis alérgica perenne
RES	residuales
RG	receptor de glucocorticoides
t	tiempo
$t_{1/2}$	semivida de eliminación
T_{lag}	tiempo de latencia
T_{max}	tiempo en el que alcanza la máxima concentración
TNF- α	factor de necrosis tumoral α
USA	de sus siglas en inglés: <i>United States of America</i>
V	volumen de distribución
Vd/F	volumen de distribución aparente
VPC	de sus siglas en inglés: <i>Visual Predictive Check</i>
ε	error residual
θ	parámetro fijo
ω	varianza
η_i	variabilidad interindividual
λ_z	pendiente de la porción terminal de la recta en escala semilogarítmica de la gráfica de concentración vs. tiempo

RESUMEN

Los retos éticos y prácticos en la realización de estudios clínicos en niños, han ocasionado que no se disponga de suficientes estudios en este grupo de edad. La farmacocinética poblacional es una herramienta que puede ayudar a minimizar las dificultades que presentan este tipo de estudios, ayudando a elaborar diseños de extracción óptimos que minimicen la molestia y ayuden a la aceptación de estos estudios.

El objetivo de esta tesis fue optimizar el diseño de un estudio en pacientes de 2 a 5 años con rinitis alérgica para estudiar la farmacocinética y la farmacodinamia de rupatadina 1mg/mL solución oral.

Para tal propósito se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional a partir de datos disponibles en niños de 6 a 11 años empleando el programa específico NONMEM. Este modelo se utilizó para determinar la dosis y el diseño de extracción de las muestras farmacocinéticas, es decir, el mínimo de muestras necesarias, así como los puntos temporales de extracción de muestras sanguíneas para poder estudiar la farmacocinética en niños de 2 a 5 años. De este modo se diseñó y ejecutó el estudio en niños de 2 a 5 años con la dosis y el diseño obtenido, proporcionando datos de farmacocinética, seguridad y eficacia.

Posteriormente, se juntaron los datos farmacocinéticos de los dos grupos de edad pediátricos, y se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional de rupatadina en niños entre 2-11 años. A partir de las concentraciones predichas por el modelo se calcularon mediante métodos no compartimentales los valores de C_{max} , AUC y $t_{1/2}$ para ambos grupos de población pediátrica.

La farmacocinética de rupatadina se describió adecuadamente con un modelo bicompartimental con absorción de primer orden. La farmacocinética de rupatadina solución oral (1mg/mL) en niños de 2 a 11 años depende del peso, ya que el aclaramiento de rupatadina es mayor a medida que aumenta el peso de los niños. Las dosis empleadas en el estudio clínico mostraron que la rupatadina en este grupo de edad es segura y se tolera bien, y que reduce los síntomas del 5TSS a los 14 y 28 días de tratamiento respecto al valor basal. La información farmacocinética obtenida, junto con los datos de seguridad y eficacia en niños de 2 a 5 años, han servido para plantear una recomendación de dosis en este grupo de edad para el tratamiento de la rinitis alérgica: 5 mg \geq 25 kg; 2,5 mg \geq 10 kg, que ha sido satisfactoriamente evaluada por las agencias regulatorias.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. Rinitis alérgica	12
1.1.1. Fisiopatología	14
1.1.2. Clasificación.....	15
1.1.3. Sintomatología clínica	16
1.1.4. Tratamiento.....	18
1.1.4.1. Tratamientos por vía oral.....	19
1.1.4.2. Tratamientos vía tópica.....	20
1.1.4.3. Vacunación	21
1.1.4.4. Tratamientos futuros	22
1.2. Antihistamínicos.....	22
1.2.1. Antihistamínicos de primera generación	23
1.2.2. Antihistamínicos de segunda generación	25
1.3. Rupatadina	27
1.3.1. Farmacocinética	28
1.3.2. Farmacología.....	30
1.3.3. Eficacia.....	30
1.3.4. Seguridad.....	31
1.4. Desarrollo fármacos en pediatría.....	31
1.4.1. Características especiales en población pediátrica.....	32
1.4.2. Necesidades especiales de formulación	34
1.4.3. Problemática de la realización de estudios clínicos en niños	35
1.4.4. Aspectos regulatorios y Plan de investigación pediátrico (PIP)	37
1.5. Análisis Farmacocinético de Datos.....	40
1.5.1. Análisis no compartimental.....	40
1.5.2. Métodos compartimentales empíricos.....	42
1.5.3. Modelos fisiológicos.....	43
1.5.4. Aproximación poblacional.....	44
1.5.4.1. Análisis poblacional. Modelo no lineal de efectos mixtos – desarrollo modelo.....	45
1.5.4.1.1. Exploración de los datos.....	45

1.5.4.1.2.	Desarrollo del Modelo.....	45
1.5.4.1.3.	Validación del modelo.....	50
1.5.5.	Análisis poblacional no linear de efectos mixtos en el desarrollo de fármacos.	51
1.5.5.1.	Diseño óptimo de estudios clínicos.....	53
1.5.5.2.	Selección de dosis	55
2.	HIPÓTESIS	57
3.	OBJETIVOS	60
4.	MÉTODOS Y RESULTADOS (PUBLICACIONES)	64
5.	DISCUSIÓN.....	89
6.	CONCLUSIONES	100
7.	REFERENCIAS	104
8.	ANEXO	125

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Rinitis alérgica

El término alergia fue acuñado por primera vez por el pediatra Clemens Freiherr von Pirquet para describir la reacción de la piel a la vacuna por ántrax, aparecida a las 24 horas de su administración (von Pirquet et al. 1906; Kay 2006). Sin embargo, el primer caso conocido de alergia se remonta al antiguo Egipto, con la muerte por un choque anafiláctico del faraón Menes tras la picadura de una avispa (Novak et al. 2006).

El incremento a nivel mundial de las alergias durante el último siglo se ha definido como una epidemia de alergia. La rinitis alérgica afecta aproximadamente a 400 millones de personas en todo el mundo, afectando en Europa entre un 17 y un 28,5% de la población adulta (Brozek et al. 2017; Greiner et al. 2011). Presenta una elevada prevalencia sobre todo en los países industrializados, pero también se ha observado un aumento rápido de la prevalencia en países de África, Asia y el medio Oriente en los que, en los últimos años, se ha mejorado la educación y los estándares de vida (Katelaris et al. 2012; Brozek et al. 2017).

Aproximadamente un 80% de los pacientes con rinitis alérgica (RA) presentan síntomas antes de los 20 años. Los síntomas de la RA empiezan a una edad temprana y van incrementando a través de los años. Pasando de una prevalencia de 3,4% a los 4 años, un 8,5% en niños de 6-7 años, 14,6% en adolescentes de 13 a 14 años hasta 27,3% a la edad de 18 años según datos del programa de investigación epidemiológico denominado ISAAC (*International Study of Astma and Allergies in Childhood*), que se dedica a estudiar la prevalencia de la rinitis, asma y dermatitis atópica en todo el mundo, así como referencias de fechas posteriores (Ait-Khaled et al. 2009; Kurukulaaratchy et al. 2011). Aunque la prevalencia en niños de corta edad es muy difícil de determinar, ya que los síntomas se pueden confundir con una infección de vías áreas superiores, existen datos que indican una prevalencia del 9,15 % de rinitis alérgica en bebés de edad inferior a los a los 18 meses de vida (Clarisse et al. 2007). Esta prevalencia tiene relevancia a nivel socioeconómico. En Estados Unidos la RA ocasiona la pérdida de 800.000 a 3,5 millones de días de trabajo al año, y en el caso de la población pediátrica la pérdida de 800.000 a 2 millones de días de colegio al año (Seidman et al. 2015).

A pesar de estos datos de prevalencia, y de que la rinitis alérgica es una de las principales razones por la que los pacientes consultan a un médico de atención primaria, es una patología en la que es muy frecuente la automedicación, y la falta de asistencia de los pacientes al médico para un correcto diagnóstico, por lo que es posible que la frecuencia de la rinitis alérgica se esté infravalorando, sobre todo en niños pequeños, que no tienen la habilidad de verbalizar sus síntomas (Bjorksten et al. 2008; Fireman et al. 2000).

No se ha identificado un solo factor que sea el causante del incremento en la prevalencia de las alergias, sino que es más plausible que exista más de un factor y que estos puedan variar a lo largo de la edad los niños. Los factores que se creen que pueden jugar un papel en el desarrollo de alergias son: hábitos alimentarios, exposición a microbios (higiene), situación económica, entorno (contaminación, exposición humo de tabaco, etc.) y climatología (Asher et al. 2006).

En cuanto a los hábitos alimentarios, hay estudios que muestran que existe una asociación entre una baja diversidad en la dieta que se consume durante el primer año de vida y la aparición de alergias posteriores en niños (Burney et al. 2014; Nwaru et al. 2014). Este concepto de diversidad también se observa en la hipótesis de la higiene, también conocida como la hipótesis de la biodiversidad, que sugiere que los niños que crecen en un contexto mucho más limpio que antes, es menos probable que entren en contacto con determinados alérgenos en una fase temprana de la vida. Esto significa que cuando entran en contacto con el alérgeno al ser niños más mayores, se produce una reacción alérgica más intensa (von Mutius et al. 2010). Por tanto, se necesita tener contacto suficiente con antígenos en la infancia temprana, a partir de infecciones y de la diversidad nutricional para educar (sensibilizar) al sistema inmunitario y así prevenir la aparición de alergias en edades más avanzadas.

Respecto al entorno, en los países industrializados, los individuos pasan más tiempo en el interior de los edificios, donde existe una mayor exposición a ácaros, moho, productos químicos y partículas inhaladas (Weisse et al. 2012). Aunque existe controversia respecto a este punto, ya que existen estudios que muestran una asociación de la rinitis alérgica con la exposición a las partículas pequeñas del diesel, NO₂ y al ozono (Morgenstern et al. 2008; Beck et al. 2013), pero en cambio, un metaanálisis posterior no encontró una asociación clara entre la contaminación relacionada con el tráfico y el desarrollo de alergias en niños (Gruzieva et al. 2014). En cuanto a la exposición al tabaco, se ha observado una asociación, aunque modesta, entre el hábito de fumar y las enfermedades alérgicas respiratorias (Saulyte et al. 2014).

Aunque la prevalencia de alergias está asociada a un nivel socioeconómico más alto, cuando se habla de asma, este resulta asociado a un nivel socioeconómico más bajo (Uphoof et al. 2015).

En cuanto a la climatología, las temperaturas elevadas y la humedad favorecen la proliferación de alérgenos como polen, ácaros y moho. Por lo que, el calentamiento global, con la descongelación del hielo de los polos y el aumento del nivel del mar, provocan un aumento en el nivel de humedad del planeta, lo que favorece que las alergias vayan en aumento (Chan et al. 2018).

1.1.1. Fisiopatología

La alergia se debe, generalmente, a una sobreproducción sostenida de inmunoglobulina E (IgE) tras una exposición a alérgenos ambientales, que pueden ser alérgenos de interior (p. ej. ácaros), exterior (p. ej. polen), alimentarios o de otro tipo. Esta IgE se une a receptores que se encuentran en células inmunitarias, y causa la liberación de mediadores de la inflamación, que ocasionan los síntomas de la alergia (Gelfand et al. 2004).

La histamina es el mediador más importante en la cascada de la inflamación, provocada por procesos alérgicos, pero existen otros mediadores que también están implicados, como, por ejemplo, citoquinas, quimioquinas, leucotrienos (LT) y el factor activador de plaquetas (PAF). El PAF es un mediador proinflamatorio que se ha asociado a la hiperreactividad y el estrechamiento de las vías respiratorias, niveles elevados de eosinófilos y un aumento de la permeabilidad vascular. El PAF desempeña un papel importante en el desarrollo de los trastornos inflamatorios alérgicos, además de un papel más acusado en la fase tardía de la alergia. Además, se ha observado que los niveles plasmáticos de PAF se correlacionan directamente con el grado de severidad de los cuadros de anafilaxia en pacientes sensibilizados a ciertos alimentos (Palgan et al. 2015; Vadas et al. 2008).

La reacción alérgica, como se muestra en la Figura 1, tiene dos fases (Mullol et al. 2008):

- Fase inmediata: se produce en un plazo de minutos tras la exposición a un alérgeno o antígeno. La IgE específica para el alérgeno se une a los mastocitos del tejido conjuntivo, que sufren entonces una desgranulación y liberan histamina y otros mediadores inflamatorios. A nivel nasal, estos mediadores causan síntomas como picor, secreción nasal (rinorrea) y estornudos.
- Fase tardía: se inicia unas 2-4 horas después de la exposición al alérgeno. Los mediadores inflamatorios, principalmente histamina, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), LT y prostaglandinas (PG), causan una entrada de células inmunitarias (p. ej., eosinófilos) en los tejidos locales. Esto resulta en una prolongación del proceso inflamatorio. Se liberan más mediadores inflamatorios y ello da lugar a una inflamación local y daño de los tejidos. A nivel nasal, los linfocitos liberan interleucinas (IL), que causan una entrada de eosinófilos en el epitelio interno de la nariz. Como consecuencia de ello se producen síntomas de congestión y obstrucción nasal.

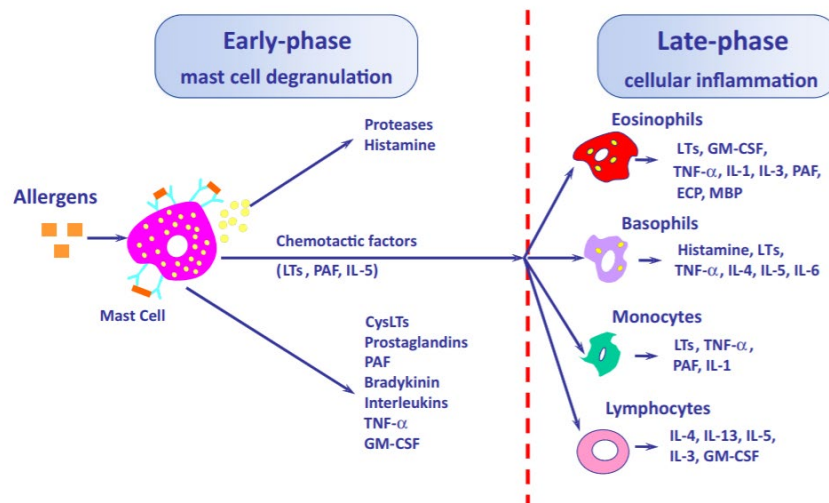


Figura 1. Representación esquemática de la reacción alérgica en la rinitis alérgica (Mullol et al. 2008).

En el desarrollo de la RA, merece una especial mención la hipótesis de la “marcha atópica”. Esta hipótesis, se basa en que el desarrollo de alergia cutánea en la infancia se puede traducir en el desarrollo futuro de rinitis alérgica. La dermatitis atópica es especialmente frecuente en niños. En general, se observa por primera vez durante los primeros 6 meses de vida. Al llegar a la edad de un año y medio, hasta dos terceras partes de los niños pueden haberla sufrido (Mullol et al. 2008). Posteriormente, las células activadas que se encuentran en la piel (células T) pueden migrar a la mucosa nasal y las vías aéreas. Allí pueden causar una sensibilización del tejido y por ello, estos niños pueden desarrollar rinitis alérgica en el futuro (Bousquet et al. 2008).

Los síntomas característicos de la RA son prurito nasal, congestión nasal, estornudos y rinorrea. Con frecuencia también se acompaña de síntomas de afectación de la mucosa conjuntival, en tales casos se denomina rinoconjuntivitis alérgica, y los síntomas adicionales son picor ocular, eritema ocular y lagrimeo (Brozek et al. 2017).

1.1.2. Clasificación

Tradicionalmente, la RA se ha clasificado como estacional (RAE) o perenne (RAP). Sin embargo, este sistema de clasificación es inapropiado por dos razones: en muchas zonas geográficas no hay estaciones bien definidas; y los pacientes con RA son sensibles con frecuencia a alérgenos tanto estacionales como perennes. En 2001, el grupo Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) y la Organización Mundial de la Salud elaboraron una nueva clasificación para la RA según la duración y la intensidad de los síntomas. Esta es la denominada clasificación ARIA, en la que la RA se clasifica en intermitente o persistente según la duración de los síntomas, y en leve o moderada/severa según la intensidad de los síntomas y el empeoramiento de la calidad de vida,

tal y como se puede ver en la Figura 2 extraída y traducida de Bousquet et al. 2008 (*pocket guide*).

<p style="text-align: center;">Intermitente síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <4 días por semana • <u>ó</u> <4 semanas 	<p style="text-align: center;">Persistente síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • >4 días por semana • <u>y</u> >4 semanas
<p style="text-align: center;">Leve</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sueño normal • Actividades diarias, deporte, ocio normales • Trabajo y colegio normales • Sin síntomas problemáticos 	<p style="text-align: center;">Moderada-Severa uno o más</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sueño anormal • Actividades diarias, deporte, ocio perjudicados • Problemas en el trabajo o colegio • Síntomas problemáticos

Figura 2. Clasificación de la rinitis alérgica.

Se considera intermitente cuando existen síntomas durante 4 días o menos a la semana o existen síntomas durante 4 o menos semanas consecutivas. Es persistente cuando existen síntomas durante más de 4 días a la semana o durante más de 4 semanas consecutivas. En cuanto a la severidad, se considera leve si el individuo duerme bien, sus actividades diarias incluyendo ocio y trabajo/colegio no se ven afectadas, y además los síntomas no le resultan problemáticos. Cuando al menos una de estas condiciones no se cumple, se considera que es moderada/severa. Esta nueva clasificación ARIA se ha validado en adultos, y también en pediatría (Jáuregui et al. 2011). Para la validación en pediatría se desarrolló un estudio observacional y multicéntrico en el que participaron 1275 niños de 6 a 12 años. Su RA se clasificó según la clasificación anterior y la guía ARIA. De ellos, el 59,5% tenía RA intermitente, y el 40,5% persistente; mientras que el 60,7% tenía RA estacional y el 39,3% RA perenne. La nueva clasificación ARIA mostró una correlación significativa entre la duración/severidad y los síntomas evaluados, con diferencias significativas entre las 4 nuevas categorías, mientras que la antigua clasificación estacional o perenne no mostró diferencias significativas.

1.1.3. Sintomatología clínica

Los cuatro síntomas principales de la RA son la obstrucción nasal, picor, estornudos y rinorrea. También puede haber síntomas oculares, tales como eritema ocular, picor ocular y lagrimeo (Brozek et al. 2017).

La obstrucción nasal se produce por vasodilatación y edema de las mucosas. Impide o dificulta el paso del aire por las fosas nasales alterando el calentamiento, la humidificación y el filtrado del aire. Es el síntoma de la rinitis alérgica más molesto, y de más difícil control con el

tratamiento. Aunque habitualmente es de predominio nocturno, en las formas más graves suele presentarse a lo largo de todo el día, manifestándose en forma de voz nasal, e impidiendo o dificultando conciliar el sueño durante las noches (Garde et al. 2013).

El prurito nasal es frecuentemente el primer síntoma que se presenta durante los primeros años de vida. El picor también puede presentarse en algunos casos a nivel ótico y palatino sobre todo en niños (Garde et al. 2013).

Los estornudos son un reflejo defensivo que pretende eliminar las secreciones nasales junto al alérgeno responsable del cuadro clínico en el que se enmarca (Garde et al. 2013).

La rinorrea es la presencia de moco y secreciones en las fosas nasales, que, aunque puede pasar desapercibida, se diagnostica según su sintomatología que incluye tos, maniobras de carraspeo, faringitis, etc. En la RA, la rinorrea es característicamente acuosa (Garde et al. 2013).

Respecto a los síntomas oculares, en el pasado se pensaba que eran debidos a la presencia del antígeno en la conjuntiva ocular. Sin embargo, hoy en día se cree que son debidos en parte a un reflejo naso-ocular en la que la inflamación nasal estimula el nervio trigémino, que a su vez causa la liberación de neuropéptidos a nivel ocular que activan los mastocitos y la liberación de histamina (Church et al. 2016).

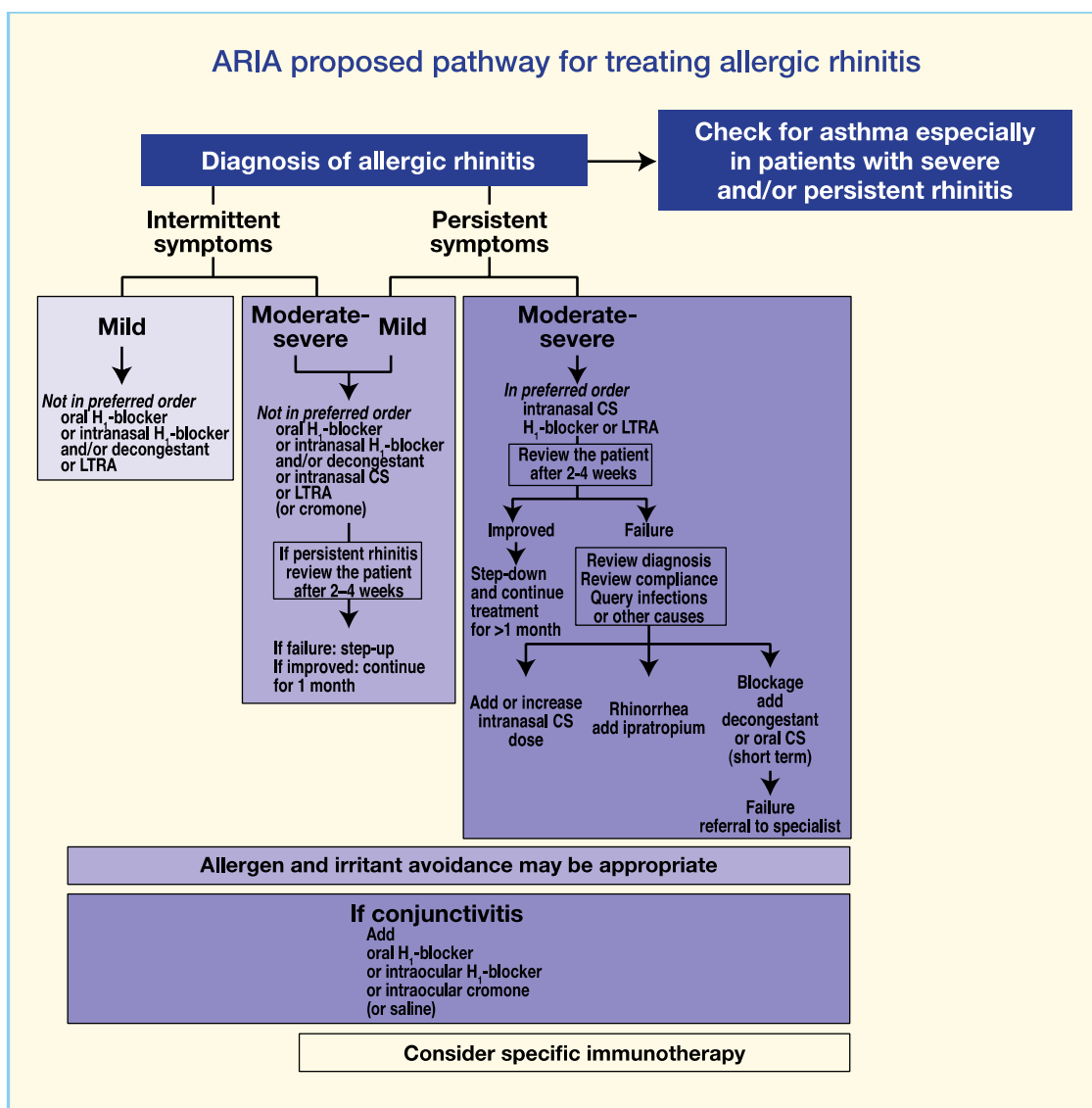
Para evaluar la evolución de la enfermedad en estudios clínicos, la guía europea del tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica (CPMP/EWP/2455/02. *European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis*) recomienda como medida principal las puntuaciones de síntomas auto-evaluadas por el paciente. Estas medidas, o variables, deben ser recogidas a nivel basal y durante el estudio clínico en cuestión, para poder evaluar la disminución de síntomas durante todo el período. Además, las guías ARIA los sugieren como variable principal de eficacia (Bousquet et al. 2008). Las variables más utilizadas son el 4TSS (*4 Total Symptoms Score*), que corresponde a la suma de los 4 síntomas principales de la RA: rinorrea, prurito, congestión nasal y estornudos; y el 5TSS (*5 Total Symptoms Score*) además de los síntomas incluidos en la 4TSS incluye los síntomas oculares. En los estudios clínicos en pediatría, se utilizan las mismas variables que en los de adultos.

Aunque no sea una enfermedad grave, la RA se asocia a efectos negativos sobre la calidad de vida (CdV) y el rendimiento escolar. Algunos investigadores sugieren incluso que la limitación de la CdV que se produce en los niños con RA es similar a la de los niños con asma. Es importante tener en cuenta el impacto en el aprendizaje de los niños con RA grave, ya que pueden presentar dificultades de aprendizaje a causa de la distracción, fatiga, irritabilidad y falta de sueño. Los días

de falta de asistencia a la escuela y los costes directos del tratamiento de la RA en los niños comportan una importante carga para la sociedad (Sánchez et al. 2016; Greiner et al. 2011).

1.1.4. Tratamiento

El mejor enfoque para el tratamiento de la RA infantil es la combinación de la evitación de los alérgenos y el tratamiento farmacológico. Las guías ARIA presentan un algoritmo para el tratamiento de la RA en adultos (Figura 3), que también consideran aplicable a niños utilizando las dosis adecuadas para esta población (Bousquet et al. 2008; Brozek et al. 2017).



CS = corticosteroide; LTRA = antagonista de receptores de leucotrienos.

Figura 3. Algoritmo sugerido para el tratamiento de la rinitis alérgica en niños en las guías ARIA (Bousquet et al. 2008).

Según el algoritmo presentado los posibles tratamientos farmacológicos de la RA incluyen

grupos de fármacos tradicionales administrados por vía oral o nasal, vacunación e inmunoterapia.

1.1.4.1. Tratamientos por vía oral

Los tratamientos por vía oral indicados en la RA son los antihistamínicos, corticoides, leucotrienos y descongestionantes.

Los principales fármacos de elección por esta vía son los fármacos antihistamínicos anti-H1. Los receptores H1 están presentes en el músculo liso bronquial y gastrointestinal y también en el cerebro. La activación de estos receptores mediante la histamina ocasiona la constricción del músculo liso bronquial y vascular, y la activación nerviosa de las vías aéreas y de los receptores de la tos, el aumento de la permeabilidad vascular y de las manifestaciones de irritación local como prurito o dolor, así como la liberación de mediadores de la inflamación y el reclutamiento de células inflamatorias. Los antihistamínicos son agonistas inversos reversibles del subtipo receptor H1 de la histamina, es decir, se unen al receptor sin activarlo, impidiendo que la histamina se una y lo active (Jáuregui 1999). Los antihistamínicos de primera generación (p. ej. hidroxicina, dexclorferamina) no se recomiendan para el tratamiento de la rinitis alérgica infantil ya que causan efectos no deseables a nivel del sistema nervioso central. En cambio, los antihistamínicos de segunda generación (p. ej. desloratadina, levocetirizina, rupatadina) son los tratamientos de primera elección para la RA infantil (Scadding et al. 2008). Estos antihistamínicos más recientes reducen notablemente los síntomas de secreción nasal, picor nasal, estornudos e irritación conjuntival. Sin embargo, tienen una eficacia variable dependiente de la dosis utilizada, gravedad de la RA y con un limitado control en la reducción de la congestión nasal. Presentan efectos adversos, como sedación, fatiga o astenia, además de náuseas y sequedad de boca, sobre todo los antihistamínicos de primera generación.

Los corticoides administrados por vía oral (p. ej., hidrocortisona, prednisolona) ejercen su acción a través del receptor de glucocorticoides (GR), que actúa sobre diferentes genes produciendo cambios en la síntesis de proteínas. El GR se encuentra en la mayoría de las células del organismo. Tras la activación del GR, éste forma un dímero y se une a determinados lugares del ácido desoxirribonucleico (ADN), esta interacción da lugar a la inducción o represión de dichos genes. Por este motivo, los efectos de los corticoides requieren tiempo y suelen aparecer tras horas. Los corticoides poseen un potente efecto antiinflamatorio ya que inhiben la síntesis de numerosas ILs, el TNF- α , el GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos), así como células (macrófagos, monocitos, linfocitos) que están implicadas en la cascada de reacción alérgica. También reducen la supervivencia de los eosinófilos, y estimulan

la síntesis de lipocortina que tiene un efecto inhibitorio en la cascada del ácido araquidónico (Mullol et al. 1996). Los corticoides mejoran notablemente los síntomas del bloqueo nasal, pero debido a sus efectos adversos solo se indican para un tratamiento de corta duración (Scadding et al. 2008).

Los antileucotrienos, como el montelukast y el zafirlukast, son fármacos antagonistas del receptor cistenil-leucotrieno (CysLT1). Los leucotrienos son el resultado de la hidrólisis intracelular de los fosfolípidos de membrana de las células inflamatorias, y su unión al receptor CysLT1 juega un papel central en la hipertrofia y la alteración del tono del músculo liso de las vías aéreas (Vázquez et al. 2005). Los antileucotrienos pueden funcionar bien a nivel de la obstrucción nasal (menos que los corticoides), pero no tienen una evidencia clínica robusta, por lo que se utilizan siempre asociados a los antihistamínicos de segunda generación. Además, pueden asociarse a reacciones adversas como problemas gastrointestinales, cefalea, erupción y un aumento generalizado de los niveles de eosinófilos (Greiner et al. 2011).

Los simpaticomiméticos o descongestionantes (p. ej., pseudoefedrina) por vía oral tal y como se muestra en la Figura 3, son agonistas del receptor α_1 adrenérgico y por lo tanto provocan una intensa vasoconstricción. A efectos prácticos tienen poco efecto descongestionante a nivel nasal (Scadding et al. 2008) y se asocian con frecuencia a reacciones adversas como hipertensión, insomnio y taquicardia (Bousquet et al. 2008).

1.1.4.2. Tratamientos vía tópica

Los simpaticomiméticos vía nasal (p.ej., oximetazolina, fenilefrina, nafazolina) son utilizados como descongestionantes intranasales. Poseen acción α_1 adrenérgica y aplicados a nivel local producen la vasoconstricción de la mucosa, provocando la descongestión de la mucosa respiratoria. Se utilizan a menudo en exceso y se asocian a una rinitis medicamentosa (rebote de la congestión nasal después de más de 5 días consecutivos de uso de descongestionantes) (Flórez 2008).

Los corticosteroides (p.ej., fluticasona, budesonida) administrados directamente en las fosas nasales (intranasales) actúan a través del GR de la mucosa nasal. Son fármacos antiinflamatorios potentes que suprimen todos los síntomas nasales, reducen los síntomas oculares y mejoran la CdV. Sin embargo, la reducción de los síntomas puede requerir varios días. El uso incorrecto de estos nebulizadores nasales puede conducir también a un fracaso terapéutico o a reacciones adversas (p. ej., hemorragia nasal) en un 10%-15% de los niños (Greiner et al. 2011).

El bromuro de ipratropio es un fármaco anticolinérgico. Inhibe los receptores colinérgicos, antagonizando los efectos de la acetilcolina. La administración intranasal de ipratropio produce efectos anticolinérgicos locales que se traducen en una reducción de la hipersecreción de agua de las glándulas mucosas de la nariz. Funcionan bien en la rinorrea, pero deben aplicarse varias veces al día (Alfageme et al. 2007).

Las cromonas (p.ej., cromoglicato, nedocromil sódico) alivian los efectos nasales de la RA excepto la congestión. La duración de su acción es corta, por lo que se tienen que aplicar varias veces al día. Su mecanismo de acción no es del todo conocido, pero parece que estabilizan el mastocito, inhibiendo la liberación de mediadores de la inflamación (Watts et al. 2019).

Los antihistamínicos administrados directamente en las fosas nasales (p.ej. olopatadina, azelastina) actúan como agonistas inversos del receptor histamínico H1. Actúan rápidamente sobre el prurito nasal, estornudos y rinorrea. Tienen efectos variables sobre la congestión nasal, y tienen una actividad limitada frente a los síntomas oculares (conjuntivitis) (Watts et al. 2019).

Los antihistamínicos oculares como (p.ej. emedastina y levocabastina) solo se utilizan como tratamiento adicional si los síntomas oculares son muy molestos o no están contralados con los otros tratamientos (van Cauwenberge et al. 2000).

Una medida no farmacológica que se puede tomar es la aplicación de duchas salinas (cloruro de sodio). En niños, se ha visto que estas pueden ayudar a reducir la cantidad de corticoides intranasales necesarios para controlar los síntomas nasales, como la rinorrea (Li et al. 2009).

1.1.4.3. Vacunación

Cuando la farmacoterapia anteriormente descrita resulta insuficiente o no es bien tolerada, o incluso en situaciones de RA grave se recomienda la vacunación con inmunoterapia subcutánea o sublingual.

Por cualquiera de las dos vías de administración, el tratamiento consiste en la aplicación de pequeñas cantidades de extractos de alérgenos específicos para paulatinamente causar la desensibilización del paciente al alérgeno en cuestión. El mecanismo de acción de la inmunoterapia consiste en la modulación de la respuesta de los linfocitos T y B y sus respectivos anticuerpos, así como también la inhibición de la migración de los eosinófilos, basófilos y mastocitos a los tejidos y por lo tanto la inhibición de la liberación de sus mediadores (Cezmi et al. 2015). Este tratamiento debe aplicarse bajo una cuidadosa supervisión médica, ya que en el caso de la vacunación por vía subcutánea se han producido casos de reacciones anafilácticas

fatales. La vacunación por vía sublingual tiene una elevada incidencia de reacciones a nivel local, pero las reacciones graves son muy poco frecuentes (James et al. 2015).

1.1.4.4. Tratamientos futuros

Hoy en día no existe ningún fármaco inmunomodulador específicamente aprobado para el tratamiento de la RA, ni en niños ni en adultos. Sin embargo, sí que están aprobados para otras patologías alérgicas, como el dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica y el omalizumab para la urticaria. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptor alfa de la IL-4 completamente humano que inhibe la señalización IL-4/IL-13, producido por tecnología de ADN recombinante en las células de ovario de hámster chino (Ficha Técnica Dupixent 300 mg; Septiembre 2017). El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante que se une selectivamente a la IgE humana, producido a partir de una línea celular mamífera de ovario de hámster chino (Ficha técnica Xolair 75 mg; Junio 2015). Recientemente han aparecido estudios en la literatura en los que se muestra que estos fármacos pueden proporcionar resultados positivos en RA, como en caso del dupilumab que mejoró los síntomas asociados con la RA en pacientes adultos que también padecían asma (Weinstein et al. 2018). También ha aparecido recientemente una revisión de casos en los que el omalizumab fue beneficioso en el control de los síntomas en casos de condiciones alérgicas severas, en los que se incluyeron pacientes con asma, y pacientes con RA (Crisafulli et al. 2019). Esto nos indica que la terapia inmunológica puede ser una opción de cara al desarrollo de nuevas terapias para esta patología. Estos anticuerpos monoclonales inmunizados, en general son bien tolerados, aunque tienen una incidencia de reacciones adversas notificadas en pacientes adultos y adolescentes de cefalea y reacciones en el lugar de la inyección, que incluyen dolor, tumefacción, eritema y prurito.

1.2. Antihistamínicos

Como se ha comentado anteriormente, los antihistamínicos son los fármacos de elección para el tratamiento sintomatológico de la RA. Los antihistamínicos se desarrollaron a partir de fármacos anticolinérgicos, hace más de 70 años, con la intención de buscar fármacos que pudieran contrarrestar los síntomas de la alergia. Primero aparecieron los antihistamínicos de primera generación, que se empezaron a utilizar ampliamente a partir de los años 40, para tratar la rinitis, la conjuntivitis y la urticaria. Estos primeros fármacos tienen varios efectos secundarios, sobre todo la sedación y la sequedad bucal. Por este motivo, la industria farmacéutica se puso a trabajar para encontrar fármacos que no produjeran tantas reacciones adversas, pero no fue

hasta los años 80 que no empezaron a aparecer los antihistamínicos de segunda generación (Emanuel 1999).

A nivel farmacológico, los antihistamínicos H1 son agonistas inversos del receptor de la histamina, es decir, se unen al receptor de la histamina en zonas diferentes a las que lo hace la histamina, produciendo el efecto contrario (Church et al. 2013). En la actualidad se subdividen en antihistamínicos de primera y segunda generación según los efectos sedantes que producen.

1.2.1. Antihistamínicos de primera generación

Los fármacos de primera generación tienen una selectividad baja hacia el receptor H1, motivo por el que estos compuestos pueden interactuar con otros receptores de otras aminas biológicas, causando efectos anticolinérgicos, anti- α -adrenérgicos y antiserotonérgicos. Además, poseen la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, ya que la histamina es un mediador importante en el cerebro humano. Al cruzar la barrera hematoencefálica, los antihistamínicos de primera generación presentan numerosos efectos a nivel del sistema nervioso central. Por ello, cuando los antihistamínicos de primera generación se toman de día, causan somnolencia, y cuando se toman de noche, incrementan el periodo de latencia del onset del sueño REM, y además reduce su duración (Adam et al. 1986; Boyle et al. 2006). Por consiguiente, las principales reacciones adversas de los antihistamínicos de primera generación son la sedación, la sequedad de boca, la taquicardia y retención urinaria (Church et al. 2013).

A nivel farmacológico, la mayoría de los antihistamínicos de primera generación no se han investigado con los requerimientos que actualmente exigen las guías en materia de estudios clínicos y medicina basada en la evidencia. Por ejemplo, no presentan estudios en los que se evalúe la correlación entre la concentración plasmática y la actividad de estos fármacos. Existen muy pocos estudios de farmacocinética en diferentes poblaciones (niños, adultos, ancianos), o de su interacción con otros fármacos o comida (Simons et al. 2008). La semivida de eliminación oscila entre las 3 y las 20 horas según el antihistamínico, y la duración de la acción entre 4 y 6 horas, haciendo que se deban administrar más de una vez al día (Flórez 2008).

En cuanto a la evaluación de la eficacia, pocos de los estudios que se han realizado con antihistamínicos de primera generación cumplen con los estándares actuales recogidos en la guía europea para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica CPMP/EWP/2455/02 en cuanto al diseño, ya que muy pocos estudios cumplen la recomendación de ser aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, y a las exigencias de la nueva clasificación de la guía ARIA, que es la guía específica para el manejo de la RA (Bousquet et al. 2008). Además, en la guía europea

del tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica se recomienda que la medida principal de eficacia sea la reducción de los síntomas, a partir del basal de los síntomas evaluados por el mismo paciente durante todo el periodo de tratamiento. Estos síntomas se evalúan mediante variables compuestas de los síntomas nasales (rinorrea, bloqueo nasal, prurito y estornudos) y/o síntomas oculares (picor ocular, eritema ocular y lagrimeo).

A pesar de que la RA aparece durante la infancia, no existen suficientes estudios clínicos en población pediátrica sobre todo en edades inferiores a 6 años, aleatorizados con placebo, o farmacocinéticos o de duración larga con antihistamínicos de primera generación, que permitan evaluar la dosificación y sobre todo la seguridad de los mismos en pediatría.

Además, estos fármacos se desarrollaron mucho antes de la alerta de seguridad en materia de farmacovigilancia generada por los casos de toxicidad cardíaca producidos por el astemizol y la terfenadina, que ocasionaron su retirada del mercado (Kulkarni et al. 1994; Woosley et al. 1993). La aparición de estos casos ocasionó que las autoridades reguladoras exigieran estudios específicos de prolongación del QT en los antihistamínicos de nueva aprobación. Ninguno de los antihistamínicos de primera generación dispone de estos estudios específicos publicados.

A pesar de todo lo expuesto anteriormente, algunos de estos antihistamínicos de primera generación están disponibles a la venta libre, dentro de formulaciones para tratar resfriados en niños que incluyen síntomas de RA. La oficina de examinadores médicos de Filadelfia (USA) reportó una serie de 15 muertes de niños y lactantes, en las que medicamentos de venta libre para el resfriado estaban presentes, incluyendo antihistamínicos como pseudoefedina, bromferamina, carbixonamida, clorferamina, doxilamina, junto a otros medicamentos como anticonvulsivos (fenobarbital y fenitoína) (Wingert et al. 2007).

A pesar de que existen algunos autores que consideran que, en pediatría, en casos de prurito muy severo la administración de hidroxicina puede ser beneficiosa (Shohrati et al. 2007), la mayor parte de estudios tiende a recomendar los antihistamínicos de segunda generación para el tratamiento de la urticaria, con preferencia a los de primera generación, dados los notables efectos sedantes y la preocupación existente por la seguridad de los compuestos de primera generación (Church et al. 2010). En la actualidad, en general, tanto las guías terapéuticas internacionales de RA, denominada ARIA, como de urticaria (Bousquet et al. 2008; Zuberbier et al. 2018) desaconsejan el uso de antihistamínicos de primera generación, y refuerzan el uso de los de segunda generación. Sin embargo, en el caso de la urticaria existen discrepancias entre algunas guías, por ejemplo, la guía europea desaconseja el uso de antihistamínicos de primera

generación, y la guía americana los recomienda como segunda o tercera línea de tratamiento (Beck et al. 2017).

A pesar de la evidencia y de las recomendaciones de las guías, todavía se siguen usando los antihistamínicos de primera generación, posiblemente debido a un desconocimiento de las guías por parte de los médicos, ya que existen estudios que muestran que los médicos familiarizados con las guías utilizan menos antihistamínicos de primera generación (Kolkhir et al. 2018). Aunque también hay que tener en cuenta que en algunos países es más difícil implementar las recomendaciones de las guías debido al coste de los fármacos. Las guías se desarrollan asumiendo que todos los tratamientos están disponibles y que son alcanzables para todos los pacientes, pero hay que tener en cuenta que muchos pacientes van a tener que pagar ellos mismos los fármacos. Por ejemplo, en algunos países de Sudamérica como Ecuador, los corticoides orales y los antihistamínicos de primera generación son más económicos que los de segunda generación (Cherrez et al. 2017).

1.2.2. Antihistamínicos de segunda generación

Los antihistamínicos de segunda generación tienen mayor selectividad y afinidad por el receptor H₁, lo que se traduce en menos efectos anticolinérgicos. Además, también tienen menos efectos adversos a nivel del sistema nervioso central (sedación) debido a que son sustratos de la P-gp. La P-gp se expresa en la barrera hematoencefálica, actuando como una bomba de flujo que disminuye la concentración de antihistamínicos en el cerebro (Hu et al. 2015).

Los antihistamínicos de segunda generación suelen alcanzar concentraciones máximas en plasma entre 1 y 2 horas tras su administración. Además, su semivida de eliminación es más larga en comparación con los de primera generación, oscilando entre las 7 y las 27 horas según el fármaco, y su duración de acción de 12 a 24 horas, facilitan su posología con una o máximo dos tomas al día (Flórez 2008; de Benedictis et al. 2008; Simons et al. 2008).

A nivel farmacológico, estos antihistamínicos se han investigado con mayor profundidad, ya que no solo se han llevado a cabo estudios de farmacocinética (Vozmediano et al. 2019; Gupta et al. 2007; Simons 2007; Cranswick et al. 2005; Segall et al. 2008) si no que se han realizado estudios farmacodinámicos de supresión de síntomas tras provocaciones con alérgenos y también estudios farmacodinámicos de supresión del habón y el eritema causado por la inyección subcutánea de histamina (Maciel-Guerra et al. 2018; Antonijuan et al. 2017; Ciebiada et al. 2014; Barbanoj et al. 2004). Este tipo de estudios ayudan en la determinación de la intensidad de la actividad antihistamínica y la rapidez de la misma (Simons et al. 2008). También existe un

elevado número de estudios clínicos con antihistamínicos de segunda generación que evidencian su eficacia con un diseño apropiado: doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo u otros comparadores activos (Bachert et al. 2009; Berger et al. 2006; Bousquet et al. 2009; Bousquet et al. 2010; Ciprandi et al. 2005; Falliers et al. 1991; Fantin et al. 2008; Frèche et al. 2002; Guadaño 2004; Hampel 2004; Horak et al. 2001; Kaiser et al. 2008; Kuna et al. 2009; Leynadier et al. 1996; Lukat et al. 2013; Mansmann et al. 1992; Marmouz et al. 2011; Martínez-Cocera et al. 2005; Nunes et al. 2000; Okuda 1984; Ramírez et al. 1986; Sastre et al. 2012; Segall et al. 2010; Skoner et al. 2014; Van Cauwenberge et al. 2000). Estos fármacos también disponen de revisiones sistemáticas (metaanálisis) de su eficacia y seguridad, que suponen el grado más alto de evidencia (Canonica et al. 2007; Compalati et al. 2013; Compalati et al. 2011; Mösges et al. 2011; Wei et al. 2016).

Respecto a la seguridad, no todos los antihistamínicos de segunda generación disponen de estudios específicos de prolongación del QT. Solo aquellos que se han desarrollado después de la entrada en vigor de la normativa internacional en 2005 (ICH E14. *International Conference on Harmonisation. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs*), disponen de estos estudios, ya que la normativa solo obliga a presentarlos a los fármacos de nueva aprobación y no retrospectivamente. Los fármacos como la rupatadina, la bilastina y levocetirizina ofrecen una mayor seguridad a nivel cardíaco ya que disponen de este tipo de estudios, donde se evalúan los efectos de los fármacos en el QT a dosis muy superiores (x5-x10) a las autorizadas (Donado et al. 2010; Graff et al. 2012; Hulhoven et al. 2007). Con la mayoría de los antihistamínicos de segunda generación se han realizado estudios de seguridad a largo plazo (cetirizina, bilastina, fexofenadina, rupatadina) en los que se evalúa la progresión de los efectos adversos a lo largo del tiempo. (Sastre et al. 2012; Valero et al. 2009; Simons 2007; Nathan et al. 1999).

Los antihistamínicos de segunda generación por vía oral aprobados en España para el tratamiento sintomático de la RA en adultos son la desloratadina, loratadina, cetirizina, levocetirizina, fexofenadina, bilastina, rupatadina, ebastina y mizolastina. La mayoría de estos antihistamínicos están aprobados para el tratamiento de la RA en pediatría en España. La desloratadina está aprobada para su uso en niños mayores de 1 año. La loratadina, la ebastina, la cetirizina y la rupatadina están aprobadas para su uso en niños mayores de 2 años. La levocetirizina y la bilastina están aprobadas en niños mayores de 6 años, y la mizolastina y la fexofenadina en niños mayores de 12 años. Los fármacos anteriormente descritos, están aprobados en niños mayores de 12 años. En algunos antihistamínicos la eficacia se extrapoló a partir de la eficacia en adultos, considerando que no hay diferencias entre los adolescentes y los

adultos en cuando a farmacocinética, eficacia y seguridad. En otros antihistamínicos como la desloratadina, loratadina, ebastina, fexofenadina, rupatadina y bilastina, hay estudios publicados de eficacia en los que se incluyeron adolescentes (>12 años) ya que en esta población se utiliza la misma formulación que en adultos (comprimidos orales) obteniendo datos específicos en esta población (Berger et al. 2009; Bousquet et al. 2009; Bousquet et al. 2010; Fantin et al. 2008; Hampel et al. 2004; Kaiser et al. 2008; Kuna et al. 2009; Sastre et al. 2012; Valero et al. 2009).

En cuanto al rango de población pediátrica más amplio (2-11 años), varios, pero no todos los antihistamínicos de segunda generación, tiene estudios de eficacia publicados en niños de 6 a 11 años, y muy pocos antihistamínicos de segunda generación tiene estudios de eficacia en niños de 2 a 5 años. Los antihistamínicos con estudios con un diseño apropiado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en niños de 6 a 11 años son: cetirizina tanto en RAE como RAP (Pearlman et al. 1997, Jobst et al. 1994), levocetirizina en RAE y en RAP (De Blic et al. 2005; Marcucci et al. 2011), loratadina en RAE (Nayak et al. 2017), fexofenadina en RAE y en RAP (Melzer et al. 2004; Ngamphaiboon et al. 2005), y rupatadina en rinitis alérgica persistente (PER) de acuerdo con la nueva clasificación ARIA (Potter et al. 2011). La desloratadina también dispone de un estudio en el que se evalúa su eficacia en niños de 6 a 11 años (Tassinari et al. 2009), pero no es un estudio clínico en condiciones de doble ciego ni está controlado con placebo. En cuanto al rango de 2 a 5 años, tan solo hay estudios con dos antihistamínicos en los que se evalúe la eficacia, cetirizina en RAP (Chen et al. 2006) y levocetirizina en RAE (Mansfield et al. 2010).

En el momento de plantear esta tesis, se disponía de dos estudios publicados de rupatadina en población pediátrica por debajo de 12 años: uno de farmacocinética en 11 niños de 6 a 11 años (Izquierdo et al. 2009), y otro de eficacia en RA en niños de este mismo rango de edad (Potter et al. 2011).

1.3. Rupatadina

La rupatadina ($C_{26}H_{26}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$) es un derivado de piridina N-alquilado que se clasifica como un antihistamínico de segunda generación. Estructuralmente (Figura 4), contiene dos grupos químicos: un grupo piperidinilo que es responsable de la actividad antihistamínica, y un grupo lutidinilo responsable de la actividad anti-PAF (Mullol et al. 2008).

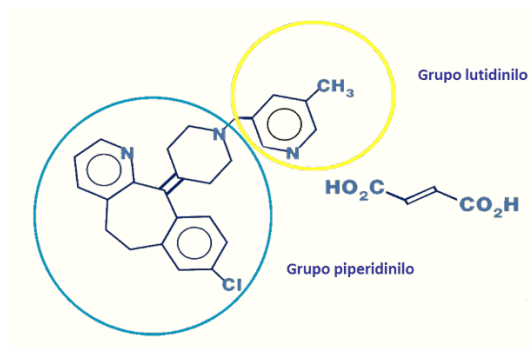


Figura 4. Estructura química de la rupatadina

La rupatadina se aprobó en España en el año 2001 para el tratamiento de la RA en adultos y adolescentes mayores de 12 años. En el momento en el que se plantea la presente tesis no se tenía autorización para su administración en pediatría. Sin embargo, durante el desarrollo de la presente tesis se ha aprobado el uso de rupatadina en niños mayores de 2 años, en parte, gracias a los estudios que han formado parte de esta tesis. Actualmente, la rupatadina está indicada para el tratamiento de la RA y la urticaria en adultos en forma de comprimido vía oral (10 mg), una vez al día. En pediatría está autorizada rupatadina solución oral 1mg/mL, a la dosis de 5 mL (5 mg de rupatadina) de solución una vez al día en niños de peso igual o superior a 25 kg, y a la dosis de 2,5 mL (2,5 mg de rupatadina) de solución oral una vez al día en niños de peso igual o superior a 10 kg e inferior a 25 kg (Ficha Técnica rupatadina 1mg/mL solución oral; Julio 2016).

1.3.1. Farmacocinética

La rupatadina se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral, alcanzando una concentración máxima (C_{max}) de 2,6 mg/mL a los 45 minutos tras una administración de un comprimido de 10 mg. En cuanto a su biodisponibilidad, no existen datos en humanos de biodisponibilidad absoluta, pero sí de biodisponibilidad relativa respecto a una solución oral extemporánea, que fue del 45% (Data on file Uriach). En perros, la biodisponibilidad total fue superior al 50 % (Keams et al. 2007; Izquierdo et al. 2003). La administración de rupatadina juntamente con comida incrementa su exposición en un 23%, y retrasa en tiempo el C_{max} en 1 hora. Sin embargo, sus metabolitos no se ven afectados por la ingesta de comida. Se considera que estas diferencias no son clínicamente relevantes, por lo que los comprimidos de rupatadina se pueden tomar con y sin comida (Solans et al. 2007).

Se distribuye en los tejidos, sin acumulación, y se une a proteínas plasmáticas en un 98,5 – 99%. El volumen de distribución aparente (V_d/F) obtenido tras dosis repetidas de 10 mg en adultos fue de 9799 L (*Product Monograph Including Patient Medication Information. PrRUPALL™*).

La rupatadina se metaboliza extensivamente en el hígado, por el CYP3A4, dando origen a desloratadina e hidroxidesloratadina, que retienen actividad antihistamínica y pueden contribuir a la eficacia global de la rupatadina. De hecho, son responsables de que a pesar de que la semivida de eliminación de rupatadina sea de 5,9 h, la actividad antihistamínica de rupatadina se mantenga hasta 24 horas. Los metabolitos activos de la rupatadina como la desloratadina y otros derivados hidroxilados representan el 27% y 48% del total de la exposición sistémica de las sustancias activas en sangre (Ficha Técnica rupatadina 10 mg comprimidos; Julio 2016). En el único estudio de excreción en humanos (40 mg de ¹⁴C-rupatadina), el 34,6% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 60,9% en heces recogidas durante 7 días (Izquierdo et al. 2003). Las cantidades de principio activo inalterado encontrado en orina y heces fueron insignificantes, lo cual indica que la metabolización de rupatadina es prácticamente completa.

Al ser metabolizada por el CYP3A4, se han descrito interacciones con inhibidores de este citocromo, que han causado un incremento en la exposición de rupatadina de 2 a 3 veces en el caso de eritromicina y 10 veces en el caso del ketoconazol (Mullol et al. 2008), por lo que no se debe administrar con inhibidores del CYP3A4. La azitromicina no afecta a la exposición de la rupatadina (Solans et al. 2008).

Rupatadina presenta una farmacocinética lineal entre dosis por vía oral de 10 a 20 mg (Keam et al. 2007; Ficha Técnica rupatadina 10 mg comprimidos. Julio 2016).

En el único estudio que describe la farmacocinética poblacional de rupatadina y su principal metabolito (desloratadina) se empleó modelo bicompartimental con absorción y eliminación de primer orden. La velocidad de absorción se estimó en 0,432 h⁻¹. El aclaramiento de rupatadina se mostró dependiente del sexo, siendo 467 L/h en hombres y 732 L/h en mujeres y el volumen de distribución 201 L en el compartimento central y 3510 L en el periférico (Peña et al. 2008).

En el momento del planteamiento de esta tesis, el conocimiento de la farmacocinética en pediatría era limitado, solo se disponían datos de concentración-tiempo de un estudio en 11 niños de 6 a 11 años a los que se les administró rupatadina solución oral (1mg/mL) ajustado por peso. El tiempo en el que se alcanzó la máxima concentración (T_{max}) fue de 0,5 h y el valor del C_{max} 2,50 mg/mL tras dosis única, valores que son parecidos a los de adultos (Izquierdo et al. 2009).

1.3.2. Farmacología

La farmacología de rupatadina se ha estudiado en perros y en humanos. En perros, se ha estudiado la capacidad de rupatadina para antagonizar el aumento de la permeabilidad vascular provocado por la inyección intradérmica de histamina, mostrándose que rupatadina es capaz de bloquear el efecto de la administración intradérmica de PAF, con una eficacia similar al antagonista específico del PAF, WEB-2086 (Queralt et al. 1996).

En estudios en humanos, tanto en adultos como en población pediátrica (6-11 años) se ha mostrado que rupatadina es capaz de bloquear la respuesta que se produce tras la administración subcutánea de histamina, que simula una reacción alérgica cutánea, provocando un aumento de la permeabilidad vascular y originando un habón y eritema en cada inyección. La administración de rupatadina previo a la administración de histamina disminuye de forma dosis-dependiente el volumen de los habones y el área del eritema (Barbanj et al. 2004; Izquierdo et al. 2009).

1.3.3. Eficacia

Hay varias publicaciones en las que se demuestra la eficacia de la rupatadina en el tratamiento de los síntomas de la RA en estudios aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo y/u otros antihistamínicos, en población adulta (Fantin et al. 2008; Guadaño et al. 2004; Lukat et al. 2013; Marmouz et al. 2011; Martínez-Cocera et al. 2005; Saint-Martin et al. 2004).

En relación a la población pediátrica se ha mostrado su eficacia en adolescentes (>12 años) frente a placebo y frente a otros antihistamínicos en el estudio de Fantin et al, citado anteriormente (Fantin et al. 2008).

En población pediátrica de edad inferior a 12 años, se ha evaluado la eficacia de rupatadina en un único estudio en 11 niños de 6 a 11 años tras 28 días de tratamiento, a pesar de que objetivo principal era farmacocinético. En este estudio no se incluyó placebo como comparador, aunque se observó una mejora significativa de los síntomas nasales (4TSS) de RA después de 4 semanas de administración de rupatadina (Izquierdo et al. 2009).

Un siguiente estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de fase III en el que participaron 360 niños de 6 a 11 años con RA persistente, mostró que la administración de rupatadina durante 6 semanas reduce tanto la puntuación de la escala del total de 4 síntomas (4TSS) como la de la escala del total de 5 síntomas (5TSS) (Potter et al. 2013).

Como se ha comentado antes, la RA tiene repercusiones significativas en la CdV del paciente. El *Paediatric Rhinoconjunctivitis QoL Questionnaire* (PRQLQ), es un cuestionario validado para

evaluar la calidad de vida en niños con rinoconjuntivitis (Juniper et al. 1998). Este cuestionario se utilizó en el estudio de fase III anteriormente citado y en el que rupatadina mostró un valor significativamente mejor (más bajo) de la puntuación total media del PRQLQ en comparación con placebo en la semana 4 y en la semana 6 (Potter et al. 2013).

1.3.4. Seguridad

Las principales reacciones adversas observadas en estudios clínicos en población adulta están relacionadas con el sistema nervioso central tales como somnolencia (9,5%) y cefalea (6,9%) y también generales como la fatiga (3,2%) (Ficha Técnica rupatadina 10 mg comprimidos; Julio 2016). En los estudios con niños se ha reportado una menor magnitud de reacciones adversas, siendo las mayores la cefalea (2,52% en la dosis de 5 mg y 1,36% en la dosis de 2,5mg). La somnolencia ha sido descrita solo en un 1,26 % de los pacientes tratados, a la dosis de 5 mg en población pediátrica (Ficha Técnica rupatadina 1mg/mL solución oral; Julio 2016).

En un estudio específico en adultos voluntarios sanos para evaluar la actividad de la rupatadina a nivel del sistema nervioso central a través de pruebas objetivas psicomotoras y cuestionarios subjetivos de ánimo, se ha mostrado que dosis únicas de rupatadina de 10 y 20 mg no producen cambios en la actividad del sistema nervioso central, pero que a la dosis de 40 mg se empieza a ver un empeoramiento psicomotor, aunque muy pequeño, y que a la dosis de 80 mg se hizo claramente evidente (Barbanoj et al. 2004).

A nivel de seguridad cardiaca rupatadina cumple con las recomendaciones de la guía internacional vigente en materia del estudio de la prolongación del intervalo QT, la anteriormente mencionada ICH E14. El estudio específico publicado en esta materia no evidencia cambios significativos del intervalo QTc y otros parámetros del ECG evaluados en dosis orales diarias de 10 y 100 mg administradas a dosis única y durante 5 días (Donado et al. 2010).

1.4. Desarrollo fármacos en pediatría

En el desarrollo de fármacos para patologías que afectan a la población pediátrica, siempre ha existido cierta reticencia a incluir estudios clínicos en niños, principalmente para proteger a esta población de posibles reacciones adversas de los fármacos en investigación y además porque realizar estudios en pediatría presenta varias dificultades. Esta situación, ha dado lugar a que, para muchos fármacos utilizados en pediatría, se haya extrapolado la dosis y la eficacia a partir de los resultados obtenidos en estudios clínicos en adultos sin disponer muchas veces de ningún tipo de dato real de eficacia en la población pediátrica. Además, la falta de estudios en niños, y por consiguiente la falta de aprobación de la indicación en pediatría de fármacos, se traduce en

que los niños no pueden acceder a tratamientos aprobados en adultos, que podrían ser eficaces para la patología que padecen o bien, en que reciben medicaciones de forma *off-label* (Joseph PD et al. 2015). Este caso es especialmente grave en neonatos, en los que más del 50% de los fármacos utilizados en las unidades de cuidado intensivo son *off-label* (Coppini et al. 2016). El uso *off-label* de medicaciones implica que estas no han sido evaluadas por la autoridad reguladora, y por lo tanto no existe información adecuada sobre su dosis apropiada, seguridad o eficacia en pediatría (Gupta et al. 2014). Por lo tanto, las consecuencias negativas de un uso *off-label* pueden ser la falta de eficacia del tratamiento y la presentación de reacciones adversas. Para evitar la falta de disponibilidad de fármacos o su uso *off-label* en niños, las autoridades sanitarias exigen estudios clínicos específicos en esta población, a través de la aparición de nuevas regulaciones y guías, tal y como se discutirá más adelante.

El desarrollo de fármacos en pacientes pediátricos está acompañado de varios retos tanto a nivel ético como práctico. Los niños tienen características y necesidades especiales, que se deben tener en cuenta en el diseño de estudios en población pediátrica. El planeamiento y la ejecución de un estudio pediátrico necesita atención especial ya que esta población es más vulnerable.

1.4.1. Características especiales en población pediátrica

En pediatría, la farmacocinética y la farmacodinamia de muchos medicamentos, incluidos los que se utilizan para el tratamiento de las enfermedades alérgicas, no se han investigado en profundidad. Aunque el tipo de dosificación que se ha usado y se está usando en los niños para muchos fármacos se ha basado en corregir las dosis en función del peso, hay que tener en cuenta que el niño no es un adulto en miniatura, y el crecimiento no es un proceso lineal. Existen cambios en la composición del cuerpo, así como en el desarrollo funcional de los órganos durante el crecimiento (Kearns et al. 2003).

De acuerdo a la guía sobre la investigación clínica en la población pediátrica ICH E11. *International Conference on Harmonisation. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*; ICH E11(R1). *International Conference on Harmonisation. Addendum on Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*) se consideran varios grupos de edad dentro de los niños:

- Bebé prematuro: bebé que nace antes de las 37 semanas de gestación.
- Neonatos: es el recién nacido hasta los 27 días de vida.
- Bebés: desde los 28 días hasta los 23 meses.
- Niños: desde los 2 años hasta los 11 años.

- Adolescentes: desde los 12 años hasta los 16-18 años (dependiendo de la región).

Para un elevado número de patologías, entre las que se incluye la RA, la fisiopatología no varía entre adultos y población pediátrica. Sin embargo, los cambios que se producen a nivel de procesos farmacocinéticos pueden ser importantes y varían según la edad del grupo pediátrico anteriormente mencionado. Estos cambios, aunque son más drásticos a nivel de metabolismo, también ocurren a nivel de absorción, distribución y excreción.

Absorción: En pediatría la mayor parte de los fármacos se administran por vía oral, por lo que en la absorción hay que tener en cuenta el pH intraluminal gástrico, así como el vaciado gástrico, los enzimas intestinales o el flujo sanguíneo gastrointestinal, ya que varían con respecto a los valores de adultos según la edad del niño. En los neonatos hay falta de ácido clorhídrico en los primeros días tras su nacimiento, que se va normalizando a lo largo de los días, y se considera que se ha alcanzado el pH intraluminal correspondiente a un adulto a los 2 años (Anderson et al. 2009). El vaciado gástrico y la motilidad intestinal juegan un papel importante en la absorción de fármaco en el intestino delgado. Se asume que el vaciado gástrico es más lento y errático durante las 4 primeras semanas de vida y la motilidad gastrointestinal alcanza valores de adulto a los 2 años (Gupta et al. 1978; Holford et al. 2013). Sin embargo, estudios recientes sugieren que esta diferencia puede ser debida más al tipo de comida ingerida que a la edad (Kearns et al. 2018). En cuanto a los enzimas y transportadores intestinales que transportan o metabolizan fármacos a nivel entérico, todavía faltan estudios clínicos para conocer su desarrollo a través de las edades pediátricas y así saber su papel en la alteración de la biodisponibilidad de los fármacos en pediatría (Hong et al. 2014). El flujo sanguíneo gastrointestinal sufre cambios durante las 2 ó 3 primeras semanas de vida, y esto influye en la velocidad de absorción alterando el gradiente de concentración a través de la mucosa intestinal (Kearns et al. 2003).

Distribución: Respecto a la distribución del fármaco, hay que tener en cuenta que la fracción de agua corporal en el feto es muy alta, con un descenso progresivo hasta los 1 ó 2 años a valores de adulto (van den Anker et al. 2018). Esto se traduce en un aumento del volumen de distribución de fármacos hidrofílicos, motivo por el cual los pacientes pediátricos de edades cortas necesitan dosis de carga al inicio del tratamiento (Anderson et al. 2009). En cambio, no parece que estos cambios a lo largo del desarrollo pediátrico influyan en el volumen de distribución aparente de fármacos lipofílicos que se distribuyen en el tejido (Alastair et al. 2003). La grasa corporal en cambio sufre más variaciones, con una tendencia al aumento en la etapa infantil para descender al llegar a la adolescencia, y volver a incrementarse paulatinamente a lo largo de la etapa adulta (van den Anker et al. 2018).

Los cambios en la unión a proteínas plasmáticas tienen impacto en los fármacos que están altamente unidos a ellas, y sobre todo si tienen un margen terapéutico estrecho y un volumen de distribución aparente pequeño. En comparación con los adultos, los niños tienen menos concentración de las proteínas plasmáticas más relevantes (albumina, alfa-1 glicoproteína, globulinas plasmáticas), pero estas alcanzan valores adultos en la etapa de la infancia, es decir antes de los 2 años. En el recién nacido coexisten una baja concentración de proteínas plasmáticas y una elevada concentración de bilirrubina y/o ácidos grasos libres, que son compuestos endógenos que compiten por la unión a las proteínas plasmáticas (van den Anker et al. 2018).

Metabolismo: Los cambios más drásticos en cuanto a maduración y desarrollo funcional se producen durante los primeros meses hasta los dos años de vida (Holford et al. 2013). La mayor parte de las reacciones de biotransformación se producen en el hígado, por las enzimas del citocromo P450. La capacidad metabólica de estos citocromos está reducida en el recién nacido, pero va aumentando lentamente. A nivel hepático, el CYP3A7 es la isoforma predominante en el hígado fetal, la presencia de este citocromo va disminuyendo tras el nacimiento hasta aproximadamente los dos años en los que prácticamente ya ha desaparecido del hígado, mientras que continúa presente en los bronquios (van den Anker et al. 2018). El CYP2E1 aparece tras horas del nacimiento, seguido del CYP2D6. Durante la primera semana de vida aparecen el CYP3A4 y los CYP2C9 y CYP2C19. El último citocromo en aparecer es el CYP1A2, que lo hace entre 1 y 3 meses de vida (Alastair et al. 2003). El CYP3A4, que es el citocromo más relevante en el metabolismo de productos exógenos, va aumentando paulatinamente y alcanza el 72% de la actividad adulta al año de vida (Anderson et al. 2009). En una reciente evaluación de la ontogenia del CYP3A4, se describió que se puede llegar a alcanzar la maduración enzimática a la edad de 1,3 años (Salem et al. 2014).

Excreción: La función renal es más baja en niños recién nacidos, pero esta se normaliza alrededor del año de vida (Kearns et al. 2003). La función renal viene definida por la filtración glomerular, que alcanza valores adultos a los 3-5 meses de vida, la secreción tubular, que madura a los 15 meses de edad, y la reabsorción tubular que alcanza valores de adulto a los 2 años (Alker et al. 2018).

1.4.2. Necesidades especiales de formulación

Los niños necesitan formulaciones que permitan una dosificación precisa y que sean fácilmente aceptadas por los mismos, ya que esto ayuda al cumplimiento. Por ello es frecuente que se empleen diferentes formulaciones dependiendo de la edad de los pacientes.

Cuando se trata de administración por vía oral, la elección se centra en formulaciones que tengan una buena palatabilidad ya sean líquidas (soluciones, suspensiones, o jarabes) o sólidas (comprimidos, pastillas o cápsulas). Las formulaciones líquidas son bien aceptadas desde el nacimiento, incluso en bebés prematuros, siempre y cuando el bebé pueda tragar (EMA/CHMP/QWP/805880/2012. *European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*). Si bien los bebés no son capaces de tragar comprimidos de tamaño convencional para adultos, sí pueden tragar mini-comprimidos, de 4mm a partir del año de vida (van Riet-Nales et al. 2015). En general, se aceptan estos dos tipos de formulaciones hasta los 11 años, donde la mayor parte de pacientes pediátricos pueden utilizar incluso comprimidos empleados para adultos, dependiendo del tamaño de los mismos y de la capacidad de tragar de cada paciente.

Se debe tener precaución también en la elección de los excipientes, ya que puede haber sensibilidades especiales según el grupo de edad. Por ejemplo, algunos colorantes sintéticos como los azólicos están restringidos en pediatría. También se aconseja evitar o reducir al mínimo las concentraciones de antioxidantes o preservativos antimicrobiales en las formulaciones dirigidas a esta población (EMA/CHMP/QWP/396951/06. *European Medicines Agency. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product*), así como reemplazar la sucrosa por formulaciones sin azúcar para tratamientos de larga duración, ya que promueve la aparición de caries (EMA/CHMP/PEG/194810/2005. *European Medicines Agency. Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population*).

1.4.3. Problemática de la realización de estudios clínicos en niños

Los estudios en población pediátrica representan un reto a nivel ético y práctico. Generalmente, en pediatría se considera que el sujeto no es capaz de proporcionar el consentimiento informado, por lo que sus padres o tutores legales deben asumir la responsabilidad de su participación en el estudio clínico. Sin embargo, esto no evita que el sujeto pediátrico reciba información del estudio utilizando medios adecuados para la comprensión del mismo según su edad, e incluso obtener su asentimiento, o en edades más avanzadas que firme el consentimiento informado. La edad de asentimiento viene determinada por los respectivos comités éticos o los requerimientos legales de cada país. Además, a lo largo del estudio clínico puede ser necesario volver a evaluar el consentimiento del niño como reconocimiento a la evolución de su madurez y competencia (ICH E11(R1)).

Es difícil que tanto padres/tutores legales como pediatras estén de acuerdo en la participación de los niños por temor a los efectos adversos desconocidos de fármaco y a las exigencias del diseño del estudio que puede ocasionar incomodidad a los niños. A la población pediátrica no le gusta la extracción de sangre, ni tomar medicinas con mal gusto, ni que se les interrumpa sus rutinas (Caldwell et al. 2004). Además, los padres/tutores no suelen entender la necesidad del uso del placebo (Caldwell et al. 2003). Esta reticencia junto con la menor prevalencia de las enfermedades en niños puede dificultar obtener un número adecuado de participantes en los estudios. No tener una muestra adecuada significa que la potencia del análisis estadístico puede no ser suficiente, por lo que se puede llegar a resultados no concluyentes y la no detección tanto de efectos terapéuticos relevantes como de efectos adversos (Joseph et al. 2015).

En cuanto al estudio de la farmacocinética en niños, la extracción de muestras de sangre para determinar las concentraciones del fármaco es una práctica invasiva y mal aceptada tanto por los niños como por sus padres/tutores legales. Al paciente pediátrico no le gustan las agujas, no se suele encontrar cómodo estando largo tiempo en el hospital o centro para que le vayan extrayendo las muestras, y además tiene un volumen de sangre inferior al adulto, sobre todo en edades pequeñas. La ausencia de técnicas analíticas lo suficientemente sensibles para poder determinar la concentración del fármaco a partir de muestras de poco volumen, hace que sea muy difícil intentar reproducir los muestreos intensivos que se pueden realizar en población adulta (Caldwell et al. 2004; Laughon et al. 2011).

A nivel de dinamia, la recogida de información también supone un reto en pediatría. Según la edad del paciente pediátrico le será más o menos difícil poder entender y transmitir la información que se le requiere, por lo que puede ser necesario desarrollar instrumentos adecuados para cada edad (ICH E11(R1)). Aunque en ciertas enfermedades se puede asumir que los efectos relativos del tratamiento pueden ser similares entre adultos y niños, las reacciones adversas pueden ser más o menos frecuentes, y su percepción e importancia pueden ser diferentes, como en el caso de la RA (Brozek et al. 2017), en la que la reacción adversa de somnolencia tras la administración de antihistamínicos en niños no es tan patente como en adultos, y suele infra notificarse. En cuanto a la calidad de vida, se ha visto que los padres a veces tienen una percepción muy pobre de los problemas que sufre el niño, por lo tanto, es necesario tener cuestionarios validados específicamente en niños, para que ellos mismos puedan transmitir cómo les afecta su patología en su día a día (Juniper et al. 1998).

Los problemas expuestos han contribuido a la falta de evidencia científica adecuada en esta población, ocasionando que en ciertas medicaciones la dosis y el intervalo de administración utilizado puedan no ser los óptimos a nivel de eficacia y/o seguridad para la población pediátrica.

1.4.4. Aspectos regulatorios y Plan de investigación pediátrico (PIP)

En los últimos años, se han publicado varias guías sobre el desarrollo de fármacos en pediatría, sobre todo por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, de sus siglas en inglés: *European Medicines Agency*) y la Administración de Alimentos y Medicamentos en Estados Unidos (FDA, de sus siglas en inglés: *Food and Drug Administration*), dando recomendaciones para generar nueva información en este grupo de pacientes.

La guía ICH E11 y su adenda ICH E11(R1) dan recomendaciones específicas sobre los estudios y características del desarrollo de fármaco en pediatría. Recomienda que se realicen estudios de farmacocinética para apoyar el desarrollo farmacéutico y determinar los parámetros farmacocinéticos en los diferentes grupos de edad. Además, para facilitar la realización de estudios farmacocinéticos en niños, se recomienda la opción de utilizar el análisis farmacocinético poblacional para optimizar y reducir el número de extracciones de sangre en población pediátrica.

Existe una guía específica de la EMA en donde se dan recomendaciones para los estudios de farmacocinética en pediatría (EMEA/CHMP/EWP/147013/2004. *European Medicines Agency. Guideline on the role of pharmacokinetic in the development of medicinal products in the paediatric population*). En esta guía se destaca que la utilización de la farmacocinética poblacional es una metodología apropiada desde un punto de vista tanto ético como práctico, ya que permite el muestreo aislado, y también permite realizar simulaciones y diseños óptimos para seleccionar el número de sujetos, así como los tiempos de muestreo más adecuados para obtener la información necesaria con el menor número de muestras, evitando así al máximo molestias en los niños y no prolongando innecesariamente su estancia en el hospital.

Tal y como dice la guía ICH E11(R1), a la hora de evaluar la seguridad, se debe tener en cuenta los valores analíticos de laboratorio y la valoración clínica propias de la edad. Los fármacos pueden tener efectos en el crecimiento y normal desarrollo de los pacientes pediátricos, motivo por el cual es importante prestar especial atención a los mismos. Según el tipo de producto y sus posibles efectos, se pueden exigir estudios de seguridad a largo plazo para evaluar los efectos del producto a nivel de maduración y desarrollo esquelético, de conducta, cognitivo, sexual e inmunológico. Según la guía europea CPMP/EWP/2455/02 anteriormente comentada,

para el desarrollo de productos para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica, que no es específica para población pediátrica, se deben evaluar los efectos adversos, y los test analíticos rutinarios. Además, se recomiendan otras valoraciones más específicas según el tipo de producto que se desarrolle, como, por ejemplo, realizar un estudio exhaustivo de los efectos de prolongación del QT, como en el caso de los antihistamínicos, o estudiar la formación de anticuerpos, como en el caso de terapias biológicas.

En cuando a los estudios de eficacia, la guía ICH E11(R1) especifica que deben tener variables de evaluación específicas en niños, es decir, que las variables que se utilicen se desarrollen y se validen en niños. Cuando se evalúan síntomas subjetivos, se necesitan herramientas de evaluación apropiadas a la comprensión de esta población y validados en la misma. En el caso de la RA, la medida principal recomendada es subjetiva, ya que es la puntuación de síntomas auto-evaluados por el paciente, según la guía europea CPMP/EWP/2455/02.

Según la guía de la ICH E11(R1) sobre el desarrollo de fármacos en pediatría, la realización de estudios que investiguen la farmacocinética y la seguridad son de obligado cumplimiento. Los de eficacia se pueden obviar si la indicación, el proceso de la enfermedad y los resultados de la terapia son comparables en la población de los que se quieren extrapolar. Si se dispone de datos de eficacia en niños de edades superiores, y las condiciones anteriormente citadas se cumplen, también se puede hacer una extrapolación de la eficacia, siempre y cuando se tengan estudios de farmacocinética y seguridad adecuados.

Las recomendaciones en las guías de la EMA anteriormente citadas van en línea con las de la guía de la FDA para el desarrollo de fármacos en niños (*Food and Drug Administration. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products*). En esta guía que se plantean tres posibles escenarios para tener la suficiente evidencia en pediatría para garantizar el uso de fármacos en esta población: 1) apoyarse en estudios sólidos disponibles en adultos y realizar estudio(s) adicionales para determinar la dosis y confirmar la seguridad en pediatría si la relación exposición-respuesta, el curso de la enfermedad y los efectos del fármaco es similar en ambas poblaciones; 2) utilizar datos de estudios en adultos para diseñar y realizar estudios de farmacocinética, eficacia y seguridad, que proporcionen evidencia en pediatría; y 3) desarrollo pediátrico completo porque la indicación en pediatría es diferente de la que se dispone información en adultos.

A nivel de farmacocinética, esta guía sugiere el uso del diseño óptimo para reducir al máximo el número de muestras extraídas, así como el uso de técnicas analíticas que permitan la extracción

de volumen pequeño de sangre. También recomienda el uso del análisis poblacional en pediatría para acomodar las necesidades de esta población.

Además de la aparición de estas guías, en los últimos años, las autoridades reguladoras han decidido establecer un sistema de obligaciones e incentivos a la industria farmacéutica para potenciar la obtención de información en pediatría, con el objetivo de que la población pediátrica se beneficie de fármacos seguros y eficaces. En diciembre de 2006 se publicó una nueva legislación que gobierna el desarrollo y autorización de medicamentos de usos pediátrico: *“REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004”*. Esta nueva normativa, introduce la obligatoriedad de presentar planes de investigación pediátrica (PIP, de sus siglas en inglés: *Paediatric Investigation Plan*) para todos los productos nuevos o extensiones de línea de productos ya existentes y todavía cubiertos por patente que se presenten a las autoridades reguladoras, incentivando de este modo que el desarrollo de fármaco en pediatría forme parte integral del desarrollo del programa en adultos (Zisowsky et al. 2010). Sin embargo, también hay voces críticas que cuestionan la aportación de estos planes pediátricos, alegando que a veces se obliga a hacer estudios con poca prevalencia en pediatría, dificultando obtener una muestra adecuada y finalmente provocando su interrupción. También se critican los planes pediátricos en los que se expone a población pediátrica a placebo durante muchos años, favoreciendo la progresión de ciertas enfermedades como de la RA al asma (marcha atópica) (Rose et al. 2017).

El PIP incluye información general sobre el desarrollo del producto en cuestión, proporcionando información tanto preclínica como clínica disponible hasta el momento, así como también similitudes y diferencias de la enfermedad entre las diferentes poblaciones, incluida la pediátrica, y los tratamientos que existen en la actualidad en la Unión Europea. Se deben detallar los estudios de farmacocinética, farmacodinámica, eficacia y seguridad propuestos en pediatría, que se han realizado, están en marcha y/o se proponen realizar. Dentro de estos estudios, también se deben incluir los de modelización y simulación. El PIP es entonces evaluado por un comité pediátrico de expertos (PDCO, de sus siglas en inglés: *Paediatric Committee*) que juzgan la idoneidad del plan propuesto, sobre el que pueden solicitar estudios o evaluaciones adicionales si así lo consideran (Zisowsky et al. 2010).

El PIP puede incluir exenciones para algunos rangos de edad pediátricos o incluso para toda la población pediátrica, si se considera que el fármaco puede ser inefectivo, inseguro, la

enfermedad o condición en cuestión no aplica a pacientes pediátricos o el producto no representa un beneficio terapéutico significativo en la población pediátrica (Ziwoosky et al. 2010). En el PIP se proporciona un calendario para la realización de los estudios en pediatría, y en algunos casos estos estudios en pediatría se pueden aplazar hasta que se hayan realizado los estudios en adultos. Sin embargo, se debe tener en cuenta el riesgo de que la compañía farmacéutica no realice el estudio en pediatría si el aplazamiento propuesto coincide con la caducidad de la patente (Turner et al. 2014).

El incentivo que se ofrece a la industria farmacéutica es que una vez que se obtiene la autorización de la indicación pediátrica, la compañía puede beneficiarse de 6 meses de ampliación de la patente, lo que supone un beneficio económico significativo para las compañías farmacéuticas (Turner et al. 2014).

La consecuencia de la introducción de esta nueva legislación ha sido el incremento de estudios en pediatría, de la calidad de los mismos, y del número de fármacos oficialmente autorizados para esta población (EMA/231225/2015. *European Medicines Agency. 10-Year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation*).

1.5. Análisis Farmacocinético de Datos

Existen diferentes métodos de tratamiento de datos para obtener parámetros farmacocinéticos que expliquen las curvas concentración-tiempo. Hay métodos no compartimentales y métodos compartimentales que pueden ser empíricos o fisiológicos. A estos métodos se puede aplicar un análisis de datos individual, naïve o poblacional según sea más conveniente dependiendo del tipo de datos y de las repuestas que se necesiten a nivel farmacocinético.

1.5.1. Análisis no compartimental

El análisis no compartimental es el más sencillo de todos. Se basa en ecuaciones algebraicas para calcular los parámetros farmacocinéticos individuales de cada sujeto. Este método es descriptivo, y no realiza ningún tipo de asunción sobre los datos observados, tan solo tiene en cuenta si los datos se han obtenido a partir de una administración intra o extravasal. Se basa en tres propiedades generales del sistema i) el aclaramiento del fármaco es constante, ii) la farmacocinética es lineal y iii) existe una fase terminal monoexponencial en el curso temporal de las concentraciones sistémicas del fármaco. Este método no permite analizar datos dispersos.

El aclaramiento (CL) y el volumen de distribución (V) se calculan a partir de ecuaciones algebraicas que varían según la vía de administración del fármaco, tal y como se muestra a continuación:

Administración intravenosa (bolus)

$$CL = \frac{D}{AUC_0^\infty}$$

donde D es la dosis y AUC_0^∞ es el área bajo curva de las concentraciones plasmática vs tiempo de 0 a infinito.

$$V = \frac{D}{C_0}$$

donde D es la dosis y C_0 es la concentración de fármaco a tiempo 0.

Administración extravasal

$$CL/F = \frac{D_{oral}}{AUC_0^\infty}$$

donde D_{oral} es la dosis y AUC_0^∞ es el área bajo curva de las concentraciones plasmática vs tiempo de 0 a infinito.

$$V/F = CL/F \times MRT$$

donde CL/F es el aclaramiento y MRT es el tiempo medio de residencia.

En caso de la administración extravasal, los parámetros de CL y V reflejarán valores que necesitarán corregirse por la biodisponibilidad si esta se conoce. MRT es el tiempo de residencia medio del fármaco en el cuerpo antes de que sea eliminado.

El AUC se calcula generalmente usando el método de los trapecios. Dentro del método del cálculo de los trapecios existen el lineal y el logarítmico. Muchos programas informáticos habilitan la función de utilizar una combinación de los dos, ya que el lineal funciona mejor para curvas ascendentes (absorción) y descendentes si no hay un cambio de pendiente brusco, y el logarítmico cuando hay una curva que desciende exponencialmente. A partir del último punto de concentración (C_{last}) se puede extrapolar el resto del AUC realizando una regresión lineal

utilizando como mínimo los 3 últimos puntos. De manera que el cálculo del AUC mediante el método de los trapecios se realiza aplicando la siguiente expresión:

$$AUC_0^\infty = \sum_{i=1}^n A_i + \frac{C_{last}}{\lambda_Z}$$

donde A_i es el área del de cada uno de los trapecios que componen el AUC, C_{last} es el valor de la última concentración diferente de cero y λ_Z es la pendiente de la porción terminal de la recta en escala semilogarítmica de la gráfica de concentración vs. tiempo.

Para dar credibilidad al valor de AUC_0^∞ se necesita no haber extrapolado más allá del 15-25% de su valor.

La semivida de eliminación de un fármaco ($t_{1/2}$, $t_{1/2} = 0.693/\lambda_Z$) se calcula a partir de la constante de velocidad de eliminación de primer orden (λ_Z). Esta constante se calcula como la pendiente de la regresión lineal de la porción final de la curva de concentración-tiempo. (Fan et al. 2014; Foster 2007).

1.5.2. Métodos compartimentales empíricos

Los métodos compartimentales empíricos son métodos más complejos que el método no compartimental, ya que se busca una función matemática que explique los datos observados. Se consideran empíricos porque representan de forma simplificada un sistema con el fin de proporcionar una herramienta que permita no solo describir los datos si no también una herramienta predictiva.

Para esto se asume que el fármaco y/o sus metabolitos pasan por uno o varios compartimentos, que quedan reflejados en la función matemática. Estos compartimentos están interconectados, con flujos de entrada y de salida. Los compartimentos son homogéneos, es decir, cuando el fármaco llega a un compartimento, este se mezcla instantáneamente, y cada partícula en el compartimento tiene la misma probabilidad de abandonar el compartimento que las otras partículas. La función matemática que describe estos modelos se basa en ecuaciones diferenciales lineales o no lineales.

Para saber si un fármaco presenta una eliminación mono o multiexponencial se debe realizar una gráfica semilogarítmica de concentración tiempo, donde se verá si la eliminación es mono, bi o trifásica. Si la administración del fármaco es intravenosa y presenta una pendiente de eliminación monoexponencial, el cuerpo se comporta como un solo compartimento. Y la

ecuación que representa la evolución de la concentración en el tiempo tras una administración iv en forma de bolus ($C(t)$) sería la siguiente:

$$C(t) = \frac{D}{V} \times e^{-k \times t}$$

Siendo k la constante velocidad de eliminación de primer orden, D/V (Dosis/Volumen) es igual a la concentración a tiempo cero (C_0), y t representa el tiempo.

Cuando hay más compartimentos, se van añadiendo más elementos a esta función. Si se tienen dos compartimentos, se asume que hay uno que es el central, desde el cuál se elimina el fármaco. La evolución de la concentración entonces sería:

$$C(t) = A \times e^{-\alpha \times t} + B \times e^{-\beta \times t}$$

donde α y β son las pendientes de la regresión lineal de cada una de las curvas que representa la evolución de las concentraciones tiempo en cada compartimento, es decir, la velocidad de eliminación del fármaco de cada uno de los compartimentos; y A y B representan la intersección de la respectiva pendiente con el eje de ordenadas, que equivale a la concentración inicial en cada compartimento.

Cuando la administración es extravasal el modelo se complica, ya que se tiene que añadir el proceso de absorción (Fan et al. 2014; Foster 2007). La función habitualmente más empleada es una función de primer orden, y el parámetro que representa la velocidad de absorción es la constante de velocidad de absorción de primer orden (k_a).

1.5.3. Modelos fisiológicos

En los métodos compartimentales fisiológicos el número de compartimentos es mayor que en los modelos compartimentales empíricos, y estos corresponden a los diferentes órganos o tejidos del cuerpo. Los compartimentos que se suelen incluir son el hígado, riñón, corazón, pulmón, intestinos, cerebro, huesos, músculo, bazo, tejido adiposo y piel. Estos compartimentos están conectados por velocidades de flujo que representan la circulación sanguínea. Estos modelos se pueden utilizar para predecir concentraciones de una población sana a una enferma si se cambian en el modelo los parámetros fisiológicos que están afectados por la enfermedad (Jones et al. 2013).

1.5.4. Aproximación poblacional

Los tres métodos de análisis de datos anteriormente descritos permiten describir las concentraciones vs tiempo para cada individuo por separado, o bien para la media de la población. El método compartimental empírico frecuentemente se emplea, no para describir los datos de cada individuo de forma independiente, si no de forma simultánea aplicando la aproximación poblacional. Esta aproximación se define como el estudio de la variabilidad de las concentraciones del fármaco entre individuos (Aarons 1991). El análisis poblacional busca identificar los factores pato-fisiológicos que influyen en la relación dosis-concentración. Además, tiene la ventaja de poder utilizar tanto datos concentración-tiempo extensivos como dispersos, o la combinación de los dos. Esto posibilita que se pueda aplicar en estudios con diseños de extracción de muestras limitados, como son generalmente en fases III o posteriores, donde el fármaco se administra en muchos pacientes, y donde la variabilidad del fármaco se hace más patente que en las fases tempranas del desarrollo que tienen criterios de inclusión/exclusión más restrictivos. Existen varios métodos para obtener los estimados de los principales parámetros farmacocinéticos mediante un análisis poblacional (Welling et al. 1995; FDA guidance 1999):

- “Naive-pooled analysis”: junta todos los datos recogidos y los trata como si salieran de un solo individuo. Esto significa que, aunque se puede estimar el error estándar de los parámetros fijos estimados, no se puede determinar la variabilidad entre individuos. Ignora la compleja combinación de la variabilidad intra- e inter-individual implícita en el modelo poblacional. Este método no se suele recomendar (Wright 1998).
- “Two-stage methods”: primero obtiene estimas de los valores individuales a partir de datos extensivos de concentración-tiempo, y después se utilizan métodos estadísticos para caracterizar la distribución de estos parámetros (media, varianza) y también analizar la dependencia entre los parámetros obtenidos y covariables (regresión lineal, análisis de covarianzas).
- “non-linear mixed effects” o modelos de efectos mixtos no lineales: analizan los datos de todos los individuos a la vez estimando directamente los parámetros de la población. Considera la población, en vez de al individuo, como una unidad de análisis para estimar la distribución de los parámetros y su relación con las covariables. Es capaz de lidiar con datos concentración-tiempo dispersos, no balanceados y fragmentados. Este tipo de análisis se introdujo a partir de la necesidad de caracterizar la farmacocinética de fármacos en la población real de pacientes, en la que se disponen de datos dispersos (Sheiner et al. 1972).

1.5.4.1. Análisis poblacional. Modelo no lineal de efectos mixtos – desarrollo modelo

No hay un método específico para desarrollar un modelo poblacional, por lo que las herramientas y las tomas de decisiones respecto a los sucesivos pasos de este proceso dependen en gran medida de la experiencia del analista de datos. Sin embargo, existen unos principios y recomendaciones proporcionados en las guías de farmacocinética poblacional de agencias reguladoras (CHMP/EWP/185990/06. *European Medicines Agency. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses; Food and Drug Administration. Population Pharmacokinetics*) en libros específicos de farmacocinética y artículos que deben seguirse para poder tener éxito (Mould et al. 2012; Sheiner et al. 1980; Sheiner 1984).

El programa informático más utilizado para realizar este tipo de análisis es el NONMEM. Este programa utiliza un lenguaje de programación basado en Fortran. Este programa se utiliza para construir el modelo y hacer simulaciones. Además, se suelen utilizar programas de apoyo para realizar gráficas y otros cálculos estadísticos, necesarios para ayudar en la toma de decisiones de la construcción del modelo (Keizer et al. 2013).

Antes de empezar a desarrollar el modelo poblacional, es vital que se dispongan de datos fiables. El método analítico debe estar validado, con especial atención a la variabilidad del método, que debe ser lo menor posible. Los investigadores clínicos, deben ser rigurosos en la toma de muestras y el registro del tiempo en el que se han extraído. Por último, el cumplimiento por parte del paciente también es de vital importancia. Si el paciente no cumple con la posología y no informa de ello, es una fuente de confusión que puede llevar a una interpretación de los resultados inapropiada (*Food and Drug Administration. Population Pharmacokinetics*). Existen tres pasos en el análisis poblacional: la exploración de los datos, el desarrollo del modelo, y la validación del modelo (*Food and Drug Administration. Population Pharmacokinetics*).

1.5.4.1.1. Exploración de los datos

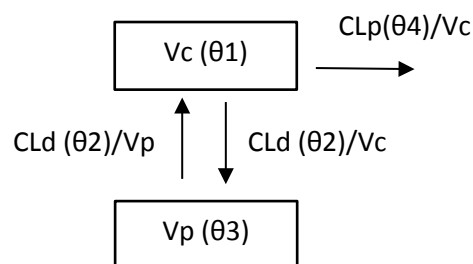
Es el paso previo necesario antes de empezar el desarrollo del modelo. Consiste en utilizar técnicas gráficas y estadísticas para tener una información preliminar sobre los datos de los que se disponen, y que puedan revelar tendencias de los datos.

1.5.4.1.2. Desarrollo del Modelo

Construir un modelo poblacional mediante el modelado no lineal de efectos mixtos consiste en ajustar una función o modelo a los datos. Este modelo consta de una parte estructural y una

parte estadística. No hay una guía exacta de cómo desarrollar el modelo. Existen varios pasos y toma de decisiones, que podrán ser revisitadas a lo largo del proceso.

En la parte estructural se prueba qué modelo compartimental (mono, bi o tricompartmental) ajusta mejor a los datos, y si éste tiene un proceso de absorción (en el caso de administración extravascular) se evalúan funciones de diferente orden y estructura (orden 1, orden cero, mixtas, etc.). Si se considera oportuno, también se puede comprobar si los datos se explican mediante modelos más complejos, que incluyen procesos de orden cero o no linealidad. Así, en la parte estructural hablamos de parámetros fijos, como el CL y el V, cuyo valor en la función matemática se correspondería al comportamiento medio de la población THETA (θ). Habrá tantas THETA como parámetros fijos en el modelo. Por ejemplo, en un modelo bicompartimental que describa una administración intravascular habrá como mínimo cuatro, una para cada parámetro fijo tal y como se puede ver en el gráfico inferior:



El proceso de absorción, si existe y el modelo lo admite, también viene definido por uno o varios parámetros fijos (θ) que representarían la velocidad de absorción, el tiempo hasta que comienza la absorción y la fracción de fármaco que se absorbe.

Las covariables también forman parte del modelo estructural, y se asocian con los parámetros fijos, tal y como se explica más adelante.

La parte estadística es la que explica la variabilidad, que se define en torno al modelo estructural. Existen diferentes tipos de **variabilidad**, como la interindividual, la intraindividual o intraocasión y la variabilidad residual:

- La variabilidad interindividual corresponde a la variabilidad existente entre individuos de la población. La variabilidad interindividual se añade a los parámetros fijos. Cada sujeto tendrá su propio vector de valores estimados de la variabilidad interindividual (η_i), el conjunto de los diferentes valores de η_i para un determinado parámetro tiene una media 0 y una variancia ω^2 .

Hay diferentes métodos para añadir esta variabilidad, sin embargo, los modelos exponenciales son los más utilizados:

$$\theta_{ij} = \theta \cdot \exp(\eta_i)$$

donde θ_{ij} es el parámetro del individuo i en la ocasión j , θ es el valor medio de la población, η_i es la variabilidad inter-individual.

- La variabilidad intraindividual corresponde a la variabilidad entre dos o más administraciones (ocasiones) de un fármaco dentro del mismo individuo. Hace referencia a la variabilidad que no puede ser explicada por el cambio en el tiempo de las covariables y que sucede de forma aleatoria.
- La variabilidad residual corresponde a la variabilidad que no es explicada por el modelo. Se puede modelar con varios tipos diferentes de modelo de error, por ejemplo: error aditivo, error proporcional y error mixto, aunque también existen otros más complejos.
 - En el error aditivo el error es el mismo en todas las predicciones del modelo, simplemente se añade a la predicción obtenida. Se expresa de la siguiente forma:

$$C_{ij} = f(\theta_i, D, t_j) + \varepsilon_{1ij}$$

donde C_{ij} se refiere a la concentración observada i , obtenida en el tiempo j para el individuo i ; f representa el modelo; θ_i representa el set de parámetros del individuo i , D es la Dosis, y ε_{1ij} representa la variación residual entre la observación y la predicción del modelo que tiene una distribución con una media 0 y una variancia ω^2 .

- El error proporcional aplica un porcentaje a las predicciones, está indicado cuando se observa que la magnitud del error varía de acuerdo a la magnitud de la predicción, y se expresa:

$$C_{ij} = f(\theta_i, D, t_j) (1 + \varepsilon_{1ij})$$

- El error combinado es un mixto de aditivo y proporcional. En este modelo, el componente aditivo tiene más peso en las predicciones de menor magnitud, mientras que el proporcional tiene más peso en las predicciones mayores. Se expresa:

$$C_{ij} = f(\theta_i, D, t_j) (1 + \varepsilon_{1ij}) + \varepsilon_{2ij}$$

Donde si uno de los componentes, el aditivo ε_{2ij} o el proporcional ε_{1ij} , es negligible, se elimina de la ecuación y el error será tan solo aditivo o proporcional.

Las **covariables** se pueden añadir una vez desarrollado el modelo que contiene la parte estructural y la estadística, o bien, si se conoce que tienen un papel relevante ya pueden intentar añadirse al inicio del desarrollo de modelo estructural. Las covariables son características de la población, que pueden ser únicas en cada individuo o que pueden agrupar los individuos en varios subgrupos. Ejemplos de covariables son el peso, sexo, altura, índice de masa corporal (IMC), edad, función hepática, función renal y medicaciones concomitantes entre otros.

Existen varios métodos para comprobar si es adecuado o no incluir covariables en el modelo. Se puede evaluar gráficamente si es adecuado o no probar a incluirlas en el modelo representando los estimados bayesianos individuales de cada parámetro fijo del modelo vs los valores de la covariable. También se puede llevar a cabo un estudio de modelos aditivos generalizados (GAM, de sus siglas en inglés: *generalized additive models*) que se llevan a cabo de forma similar a un análisis de la varianza o una regresión múltiple que permite establecer una relación no lineal entre las diferentes covariables y los distintos parámetros farmacocinéticos. Si se ve que existe una relación entre un parámetro y una covariable, se pueden incluir en el modelo mediante “*forward inclusion*” y “*backward elimination*”. Durante el proceso de “*forward inclusión*”, se introduce una covariable en el modelo si disminuye la función objetivo en al menos 3,84 puntos ($p < 0,05$). Durante el proceso de “*backward elimination*”, solo se retendrá la covariable en el modelo si su influencia es estadísticamente significativa ($p < 0,01$). A parte de los valores estadísticos que definen la adecuación de la inclusión o no de una covariable, también se deben tener en cuenta la reducción del error residual, el valor de los errores de estimación de los parámetros y criterios clínicos y prácticos.

Según las características de la covariable, esta se introduce de una u otra forma en el modelo. Las covariables continuas, se pueden introducir mediante una función lineal, exponencial, alométrica, etc. En el caso de covariables discretas, se debe tener en cuenta si son dicotómicas o policotomas (Mould et al. 2013). Véase los siguientes ejemplos de la introducción de covariables en el CL, donde CL_i es el valor predicho del individuo, y θ_1 y θ_2 parámetro fijos.

Función lineal: $CL_i = \theta_1 + \theta_2 \times \text{Peso}$

Función alométrica: $CL_i = \theta_1 \times (\text{Peso} / 70)^{0.75}$

Función dicotómica (donde Sexo puede tomar valores 0 ó 1): $CL_i = \theta_1 \times (\theta_2)^{\text{Sexo}}$

Tras la inclusión de covariables, se vuelve a revisar la parte estadística del modelo, ajustándola si es necesario.

En los diferentes pasos explicados anteriormente, necesarios para construir el modelo poblacional, existen momentos en los que se deben tomar decisiones y escoger entre diferentes opciones de modelo, por ejemplo: ¿el modelo básico que mejor se ajusta es mono, bi o tri-compartimental? ¿en qué parámetros se añaden la variabilidad interindividual? ¿qué tipo de error aleatorio acepta mi modelo? ¿Qué covariables debo incluir?

Hay una serie de técnicas que ayudan a diagnosticar la bondad del modelo durante su desarrollo, y que también pueden ser útiles para valorar la idoneidad del modelo final:

- **Convergencia:** el modelo al final debe alcanzar la convergencia, es decir, que produzca estimaciones que se acerquen a un valor fijo. Si no lo hace, el modelo probado no es útil y debe ser descartado.
- **Valor de la función objetivo:** es útil para modelos anidados. Si introduzco un parámetro, la función objetivo debe bajar al menos 3,84 puntos cuando la diferencia entre dos modelos es de un único parámetro, ya que la función objetivo sigue una distribución χ^2 .
- **Errores estimados de los parámetros:** deben ser lo más bajos posible. Errores de estimación superiores al 50% indican que el intervalo de confianza de ese estimado incluye el cero, y por tanto su credibilidad es muy baja a no ser que tengamos información previa sobre el valor de ese parámetro.
- **Gráficas de bondad de ajuste:** se pueden realizar diferentes tipos de gráficas, las más comunes son las siguientes:
 - **Predicción poblacional vs Observaciones (PRED vs DV):** se debe incluir una línea de tendencia, que idealmente debería quedar dibujada en la diagonal del gráfico y los puntos se deberían distribuir alrededor de ella. Indica la idoneidad del modelo estructural y la elección de las covariables. Las predicciones poblacionales (PRED) contienen variabilidad no explicada, por lo que también es aconsejable revisar la gráfica de las predicciones Individuales vs Observaciones (IPRED vs DV).
 - **Residuales o Residuales ponderados vs Predicciones poblacional (RES vs PRED; CWRES vs PRED):** los puntos representados deberían quedar repartidos homogéneamente alrededor del valor 0 de los residuales. Puede dar información sobre si el modelo de variabilidad residual es el adecuado.

- Residuales vs tiempo: muestra si el modelo ajusta bien a lo largo de los tiempos de extracción. Los puntos dibujados deberían quedar repartidos homogéneamente alrededor del valor 0 de los residuales.

Hay que tener en cuenta que en el desarrollo de modelos rige el principio de la parsimonia o navaja de Ockham: ante modelos con parámetros diagnósticos similares, mejor escoger el más sencillo.

1.5.4.1.3. Validación del modelo

Existen varios métodos de validación. Lo ideal sería poder hacer **validación externa**, es decir, comprobar que el modelo obtenido es capaz de también explicar las observaciones de otro estudio(s) diferente al utilizado para desarrollar el modelo. Sin embargo, no siempre se dispone de datos de otro estudio similar, por lo a menudo se realiza una **validación interna**, utilizando los datos con los que se ha creado el modelo (Sherwin et al. 2012).

Hay varios tipos de métodos para crear la base de datos de la validación interna, a partir de la que se obtiene el intervalo de confianza del parámetro estimado, que se compara con el valor original obtenido con el modelo:

- Data-splitting: consiste en dividir la muestra de la que se dispone en dos partes, una para desarrollar el modelo, y la otra para validarlo.
- Cross-validation: es una técnica de remuestreo, en la que se crean varios grupos de datos (datasets) utilizando repetidamente la técnica de data-splitting.
- Bootstrapping: consiste en una técnica de remuestreo con reemplazamiento. Consiguiendo varios datasets con el mismo número de sujetos que el original.

La validación interna también se puede hacer mediante simulaciones, y realizando posteriormente comparaciones visuales (gráficas) o numéricas. El *Visual Predictive Check* (VPC) es un método en el que la concordancia de las concentraciones observadas vs las predichas se juzga de manera visual a través de representaciones gráficas. Un ejemplo de este método es la simulación de Monte-Carlo. En las simulaciones de Monte-Carlo se generan varios perfiles concentración-tiempo utilizando el modelo obtenido. La mediana y los intervalos, normalmente del 95% de las concentraciones simuladas, se representan juntamente con las observaciones, y su concordancia se juzga de manera visual.

El *Posterior Predictive Check* (PPC) es un método numérico, en el que, a partir de los perfiles simulados se calculan los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, el AUC), y estos se comparan estadísticamente con los parámetros obtenidos a partir de los datos observados.

1.5.5. Análisis poblacional no lineal de efectos mixtos en el desarrollo de fármacos.

El modelado no lineal de efectos mixtos es un método de análisis que utiliza los datos disponibles de forma eficiente para poder tomar decisiones. Este método se puede utilizar tanto en el desarrollo de fármacos como en la monitorización terapéutica de fármacos en pacientes específicos (Monchaud et al. 2012). La monitorización terapéutica de fármacos es un ejemplo en el que, a partir de pocos datos, como una o dos concentraciones, que se introducen en un modelo poblacional previamente desarrollado juntamente con las características del paciente, se pueden estimar los parámetros para el paciente en particular. A partir de estos parámetros estimados, se pueden calcular las futuras concentraciones del fármaco en el paciente o ajustar su dosis. En este apartado nos centraremos en el papel del análisis poblacional no lineal de efectos mixtos en el desarrollo de fármacos.

Tal y como se ha comentado en apartados anteriores, el análisis poblacional es una herramienta aconsejada por las guías para el desarrollo de fármacos, ya que presenta la ventaja de lidiar con diseños de estudios de muestras dispersas y con poco número de muestras por pacientes. Esto es especialmente interesante en poblaciones en la que es difícil obtener un número elevado de muestras de sangre para cuantificar la concentración del fármaco y/o sus metabolitos, como la población pediátrica o en fases más tardías del desarrollo de un fármaco (Fase III y IV), tal y como recomienda la guía de la FDA (*Food and Drug Administration. Population Pharmacokinetics*). Además, el modelo poblacional obtenido se puede utilizar después para hacer predicciones de situaciones diferentes a las estudiadas mediante simulaciones.

Otra de las ventajas del análisis poblacional, es que se pueden aprovechar los datos de estudios realizados con anterioridad, siempre que se tenga en cuenta el diseño de los mismos, y analizar los datos a la vez. Al juntar datos de diferentes estudios en una misma base de datos, se enriquece la información disponible del fármaco. Así, por ejemplo, uniendo datos de estudios de fase I, fase II y fase IIb, se consigue juntar la información de varias dosis disponibles en fases tempranas del desarrollo, junto con la riqueza de covariables disponible en fases posteriores y se obtiene así una base de datos más robusta sobre la que realizar el análisis poblacional. Incluso se pueden juntar datos en los que el fármaco en estudio ha tenido un papel diferente, es decir, en algunos casos como tratamiento único, en otros como tratamiento concomitante, así como

también datos provenientes de diferentes formulaciones del fármaco (Franke et al. 2015; Yan et al. 2019; Alghamdi et al. 2019).

En la fase I de desarrollo clínico, los estudios se caracterizan por que se tienen todas las variables bajo control, para poder evaluar el efecto del fármaco y además su diseño está rigurosamente definido por las agencias reguladoras. En esta fase no se suele emplear la aproximación poblacional más allá de para tener una idea inicial de la estructura del modelo, lo mismo que ocurre con los primeros estudios en humanos de búsqueda de dosis. Del análisis de estos estudios no se tiene suficiente información como para conocer fuentes de variabilidad (Samara et al. 1997).

En estudios de fase II, el papel del análisis poblacional es ayudar a examinar la relación dosis-respuesta en pacientes, tanto desde un punto de la eficacia como la seguridad. Para tal propósito, se utilizan los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos, que unen los datos farmacocinéticos con la actividad del fármaco y resultados clínicos. En los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos, la variable independiente no es el tiempo, como en el caso de los modelos farmacocinéticos, si no una medida de exposición (concentración, AUC) (Mould et al. 2012). Estos modelos desarrollados a partir de estudios de fase II pueden ayudar a hacer predicciones de toxicidad y eficacia (Bruno et al. 1998; Latz et al. 2006), y así decidir la dosis más adecuada para utilizar en los estudios confirmatorios de eficacia de fase III, además de dar soporte a nivel regulatorio al reclamo de eficacia del producto (Vozech et al. 1996).

El análisis poblacional también se adapta muy bien en los estudios de fase III a largo plazo, en los que los que participan un elevado número de pacientes que realizan pocas visitas y muy espaciadas en el tiempo (Rizk et al. 2012). Hoy en día es común la inclusión de muestras dispersas de farmacocinética en los estudios de fase III, tal y como recomiendan las guías (*CHMP/EWP/185990/06; Food and Drug Administration. Population Pharmacokinetics*). La gran variedad y número de pacientes en los estudios de fase III hace que se disponga de más información sobre las covariables que pueden afectar al modelo, y es donde se puede estudiar mejor su relación. Además, en estos estudios se puede acabar de comprender la relación de la farmacocinética con la eficacia o los efectos adversos (Falçao et al. 2012; Facius et al. 2018).

El efecto de la insuficiencia renal, hepática o interacciones con otros fármacos se puede estudiar en estudios de fase I específicos o bien en estudios de fase III donde se recogen muestras dispersas en cada participante. Los datos de estos estudios ya sean de fase I o de fase III se pueden incluir junto con el resto de datos de voluntarios y pacientes y mediante farmacocinética poblacional poder estudiar si el fármaco en cuestión se comporta de forma diferente en estos

grupos de pacientes especiales o cuando se coadministra con otros fármacos. El modelo desarrollado puede ser posteriormente utilizado para recomendar la dosis para esta población (Kim et al. 2016) o en caso de ser necesario para ayudar a diseñar el estudio regulatorio (Farrell et al. 2014). Estos modelos, también permiten, en ocasiones predecir si es necesario realizar ajustes de dosis en situaciones de insuficiencia hepática o renal que no se han estudiado. Es habitual que no se incluyan en estudio pacientes con insuficiencia hepática o renal graves, por lo que con estos modelos se puede predecir a través de simulaciones a partir de un modelo farmacocinético construido a partir de datos en sujetos sin insuficiencia renal y sujetos con diferentes grados (leve, moderada) si será necesario modificar dosis en insuficiencias severas. Así es como se obtuvo la aprobación de la dosis de dabigatrán para pacientes con insuficiencia renal (Hariharan et al. 2012).

Durante el desarrollo farmacéutico del fármaco, la formulación farmacéutica puede sufrir algún cambio. El análisis poblacional también se puede utilizar para comparar diferentes formulaciones que se hayan utilizado en diferentes fases del desarrollo clínico, y determinar si la exposición obtenida es similar (Takkar et al. 2018).

Aunque en estudios de fase IV (post comercialización) es raro que se extraigan muestras para determinar concentraciones de fármacos, se pueden extraer si hay una necesidad de conocer más datos del fármaco (Ohata et al. 2015). Esta nueva información obtenida en post comercialización se puede incorporar al resto de datos de fases previas, teniendo en cuenta que la idoneidad de estos datos vendrá definida por la rigurosidad de los datos que se dispongan de estos pacientes, como la historia clínica, el cumplimiento, y hora de la última toma del fármaco antes de la extracción (Samara et al. 1997).

Los modelos poblacionales también se utilizan para responder a cuestiones regulatorias. En los últimos años se ha visto un incremento en la presencia de las conclusiones de los estudios poblacionales en las fichas técnicas (Lee et al. 2011).

1.5.5.1. Diseño óptimo de estudios clínicos

Existe una tendencia a la simulación dentro del desarrollo de fármacos antes de la realización de los mismos, para mejorar su tasa de éxito (Gobburu 2010). Es el denominado “Model based drug development”, aconsejado por las agencias reguladoras, ya que puede ayudar a tomar decisiones en cuanto a futuros estudios o el *go/no-go* del fármaco (Kimko et al. 2015). El análisis poblacional forma parte de este método, ya que una vez creado el modelo poblacional se pueden realizar simulaciones de diseños posteriores de estudios, en los que se simula el número

de pacientes, número de muestras y tiempos de extracción que proporcionan la máxima información. También se pueden utilizar para predecir la exposición tras varias dosis, y así poder seleccionar la que se espera que vaya a proporcionar los niveles adecuados en cuanto a eficacia y seguridad.

El análisis poblacional supone una solución a dos de los problemas de la realización de estudios en niños: el número de muestras y la estancia en el hospital. Cuando el número de muestras que se pueden extraer es escaso, es muy importante que el diseño experimental sea lo más preciso posible para evitar resultados poco fiables, que puedan dar lugar a conclusiones erróneas. Existen dos grupos de métodos que ayudan a planear un diseño experimental: el diseño óptimo (ODT, de sus siglas en inglés: *optimal design theory*) que proporciona una optimización del diseño y el de las simulaciones estocásticas, que permiten la evaluación de un diseño dado (Tod et al. 2008).

Para utilizar el diseño óptimo para determinar el número de muestras y los tiempos de extracción, primero se debe disponer de parámetros cinéticos poblacionales que describan la farmacocinética y la variabilidad en una población similar a la población de estudio. Estos datos se pueden obtener de la literatura o de experimentos previos. Existen varios programas de libre acceso que se pueden utilizar para desarrollar un diseño óptimo a partir de un modelo poblacional (Roberts et al. 2015).

El principio del diseño óptimo (ODT) es optimizar un criterio de diseño. Un criterio de diseño es una función matemática de la variable del diseño, como por el número total de sujetos en una muestra y el muestreo. Este criterio es un valor numérico. El diseño que maximiza este valor teniendo en cuenta las limitaciones del diseño, se considera el óptimo. El criterio más popular para evaluar la idoneidad del diseño óptimo es el criterio de optimización D (D-Optimality criterion). Este valor se deriva de la matriz de información, que incluye variables del diseño, como el número total de sujetos en una muestra y el muestreo. Este criterio es un valor numérico, que se compara entre los diferentes diseños propuestos. Cuanto mayor es el criterio de optimización, más información contiene el diseño poblacional, por lo que los errores estándar serán menores. El diseño que maximiza este valor teniendo en cuenta las limitaciones del diseño, se considera el óptimo (Tod et al. 2008; Roberts et al. 2015).

El diseño óptimo se ha utilizado en ocasiones anteriores con éxito. Por ejemplo, se utilizaron datos de mizolastina de adultos jóvenes para desarrollar un modelo poblacional. Con los parámetros del modelo poblacional y aplicando el diseño óptimo, se seleccionó la mejor estrategia para muestrear dos grupos de niños, uno con edades de 2 a 5, y otro con edades

comprendidas entre los 6 y los 11 años, evitando al máximo el muestreo innecesario. (Mentré et al. 2001). A partir de datos de famciclovir, se desarrolló un modelo poblacional con el que se determinaron los tiempos de muestreo óptimos para la población pediátrica, con tan solo 5 muestras por paciente en un total de 30 pacientes. Además, se predijo la dosis optima a administrar en esta población (Ogungbenro et al. 2009).

Otro ejemplo en población pediátrica es el caso del etopósido, utilizado para la leucemia linfocítica aguda en pediatría. El etopósido ha demostrado una relación entre los parámetros farmacocinéticos y, la eficacia y toxicidad. Por lo que se desarrolló un muestreo limitado con tan solo 2 muestras (a las 3 y 5,4 horas después de la dosificación), que permite predecir el aclaramiento de una forma optimizada, con un porcentaje de error de menos del 3% y una muy buena exactitud (6,8%) (Panetta et al. 2002).

1.5.5.2. Selección de dosis

Otra pregunta que el análisis poblacional puede responder es la selección de la dosis en pediatría. En la mayoría de los casos, se desarrollan fármacos dirigidos a la población adulta, que tratan patologías que también están presentes en los niños. Esto conlleva que cuando se va a desarrollar un fármaco en niños ya se dispone de datos en adultos. Con estos datos en adultos, se puede obtener un modelo poblacional, con el que se pueden realizar simulaciones de los perfiles concentración-tiempo que se obtendrían tras diferentes dosis administradas en población pediátrica. Después de escoger la dosis más apta, la exposición real del fármaco en esta población se valida en un estudio farmacocinético.

Esta metodología se ha utilizado en el caso de la bilastina, donde en el modelo farmacocinético en adultos se implementaron factores de maduración y asunciones ontogénicas y farmacocinéticas en niños para así adaptarlo a la población pediátrica. Este modelo farmacocinético se relacionó con la farmacodinamia, y utilizando este modelo, se simularon varios escenarios de dosis teniendo en cuenta la eficacia y seguridad en adultos. Los perfiles de concentración y efecto vs tiempo obtenidos en la simulación se compararon con los disponibles en adultos, para de esta forma escoger la dosis para el primer estudio en pediatría con bilastina (Vozmediano et al. 2017). La exposición y parámetros cinéticos fueron corroborados en un estudio específico posterior de farmacocinética en niños (Vozmediano et al. 2019).

En el caso del famciclovir, se construyó un modelo poblacional a partir de datos disponibles en adultos y niños, se simularon varias dosis ajustadas por peso en la población pediátrica, resultando ser la dosis de 10mg/kg la que proporcionaba una ratio de exposición niños-adulto

más cercano a 1 (Ogunbenro et al. 2009), y esa es la dosis propuesta para futuros estudios en pediatría para validar su utilización.

2. HIPÓTESIS

Existe una cierta reticencia a realizar estudios farmacocinéticos en población pediátrica por las dificultades éticas e inconvenientes que presentan para los niños. Por lo que los estudios en niños deberían tener un diseño que evite al máximo su incomodidad, tanto a nivel de número de muestras de sangre como duración de la estancia en el hospital.

En la presente tesis hipotetizamos que el uso del modelado y simulación farmacocinética poblacional permitirá optimizar el diseño farmacocinético de los ensayos clínicos necesarios para establecer la dosificación de rupatadina en niños de 2 a 5 años con rinitis alérgica, ya que el perfil farmacocinético de rupatadina en niños de 2 a 5 años no será diferente al de niños mayores, de 6 a 11 años, con la misma patología.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente tesis fue optimizar el diseño del ensayo clínico en pediatría para estudiar la farmacocinética de rupatadina solución oral (1mg/mL) en niños de 2 a 5 años con rinitis alérgica usando el modelado y simulación farmacocinético poblacional con datos de concentraciones plasmáticas previos de rupatadina en niños de 6 a 11 años.

Como objetivos secundarios se plantearon:

Estudio 1:

- Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional en niños de 6 a 11 años con rinitis alérgica tratados durante 28 días con rupatadina solución oral 1mg/mL y evaluar los factores intrínsecos y extrínsecos responsables de la variabilidad interindividual asociada a cada parámetro farmacocinético del modelo.
- Utilizar el modelo farmacocinético en niños de 6 a 11 años para optimizar el diseño de extracción de muestras de sangre en niños de corta edad (2-5 años) y seleccionar la dosis a priori más adecuada en este grupo de edad.

Estudio 2:

- Evaluar la seguridad de una administración diaria de rupatadina solución oral (1mg/mL) durante 28 días en población pediátrica de 2 a 5 años con rinitis alérgica, siguiendo el esquema de dosificación propuesto a partir del modelo poblacional obtenido en el estudio 1.
- Evaluar los síntomas de rinitis alérgica en niños de 2 a 5 años antes y después (durante un período de 28 días) de tratamiento diario con rupatadina solución oral (1mg/mL).

Estudio 3:

- Desarrollar un modelo poblacional simultáneo usando los datos de concentración plasmática de rupatadina obtenidos en el estudio de 2 a 5 años con los que ya se disponían en niños de 6 a 11 años y evaluar los factores intrínsecos y extrínsecos responsables de la variabilidad interindividual asociada a cada parámetro farmacocinético del modelo.
- Determinar si existen diferencias en la farmacocinética de rupatadina solución oral (1mg/mL) entre los niños de 2-5 años y los niños de 6 a 11 años.
- Generar los parámetros farmacocinéticos de rupatadina en niños de 2 a 5 años por métodos no compartimentales y compararlos con los valores de adultos.

- Proponer el esquema de dosificación más apropiado de rupatadina solución oral (1mg/mL) en pacientes pediátricos de 2 a 5 años que sufren rinitis alérgica para asegurar una exposición similar a la de adultos.

4. MÉTODOS Y RESULTADOS (PUBLICACIONES)

Artículo 1:

Population pharmacokinetic modelling of rupatadine solution in 6-11 year olds and optimisation of the experimental design in younger children.

Autores: Eva Santamaría, Javier Estévez, Jordi Riba, Iñaki Izquierdo, Marta Valle.

Publicado en: PLoS One. 2017 Apr 18;12(4).

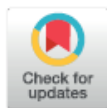

RESEARCH ARTICLE

Population pharmacokinetic modelling of rupatadine solution in 6–11 year olds and optimisation of the experimental design in younger children

Eva Santamaría^{1,2}, Javier Alejandro Estévez^{2,3}, Jordi Riba⁴, Iñaki Izquierdo¹, Marta Valle^{2,3*}

1 Clinical Development, R&D, J. Uriach y Compañía, S.A., Barcelona, Spain, **2** Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **3** Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation, CIM-St Pau, Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-IB Sant Pau, Barcelona, Spain, **4** Human Neuropsychopharmacology Group, CIM-St Pau, Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-IB Sant Pau, Barcelona, Spain

* MValleC@santpau.cat


 OPEN ACCESS

Citation: Santamaría E, Estévez JA, Riba J, Izquierdo I, Valle M (2017) Population pharmacokinetic modelling of rupatadine solution in 6–11 year olds and optimisation of the experimental design in younger children. *PLoS ONE* 12(4): e0176091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176091>

Editor: Markos Leggas, University of Kentucky, UNITED STATES

Received: February 7, 2017

Accepted: April 5, 2017

Published: April 18, 2017

Copyright: © 2017 Santamaría et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: This work was financed by J. Uriach y Compañía, S.A. and ES and IJ participated in the study design, data collection and preparation of the manuscript. Marta Valle was supported by a grant (FIS CP0400121) from the Spanish Health Ministry in collaboration with Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; she and Jordi Riba are members of CIBERSAM

Abstract

Aims

To optimise a pharmacokinetic (PK) study design of rupatadine for 2–5 year olds by using a population PK model developed with data from a study in 6–11 year olds. The design optimisation was driven by the need to avoid children's discomfort in the study.

Methods

PK data from 6–11 year olds with allergic rhinitis available from a previous study were used to construct a population PK model which we used in simulations to assess the dose to administer in a study in 2–5 year olds. In addition, an optimal design approach was used to determine the most appropriate number of sampling groups, sampling days, total samples and sampling times.

Results

A two-compartmental model with first-order absorption and elimination, with clearance dependent on weight adequately described the PK of rupatadine for 6–11 year olds. The dose selected for a trial in 2–5 year olds was 2.5 mg, as it provided a C_{max} below the 3 ng/ml threshold. The optimal study design consisted of four groups of children (10 children each), a maximum sampling window of 2 hours in two clinic visits for drawing three samples on day 14 and one on day 28 coinciding with the final examination of the study.

Conclusions

A PK study design was optimised in order to prioritise avoidance of discomfort for enrolled 2–5 year olds by taking only four blood samples from each child and minimising the length of hospital stays.

(funded by the Spanish Health Ministry, Instituto de Salud Carlos III), FEDER, CERCA Programme/ Generalitat de Catalunya. Javier Estévez was supported by a grant from the Spanish Ministry of Health, Project TRA-07/6; he was also partially supported by the Alban Program, the European Union Program of High Level Scholarships for Latin America (scholarship No. E06D101499CU). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors, JAE, JR and MV have declared that no competing interest exist. I have read the journal's policy and ES and JL, authors of this manuscript, have the following competing interests: they are full-time employees at J Uriach y Compañía, SA. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Introduction

The pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics of many medications, including those used in the treatment of allergic diseases, have not been optimally investigated in paediatric populations [1]. Clinical trials in children present several challenges: only a small pool of child patients is available, primary care doctors and/or parents are reluctant to enrol young patients, and children have certain attitudes and requirements related to comfort. Children dislike blood extraction, for example, bad-tasting medicines and interruptions in their routines [2]. However, these difficulties should not stand in the way of research into appropriate medicines and/or formulations in this population, as children have the right to benefit from safe and efficacious treatments. The International Conference on Harmonisation (ICH) for Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use has therefore issued guidelines [3] on the design of paediatric clinical trials to collect PK/pharmacodynamic, efficacy and safety data.

Pain and anxiety related to the invasiveness of extraction and the volume of blood drawn as well as ethical considerations in the paediatric population are responsible for limited blood samples, and preclude the use of classical approaches to studies in children. Population PK approach is a good alternative since it can deal with sparse data. [4,5]. However, it is crucial to design the experiment in such a way as to avoid the occurrence of imprecise and unreliable results, which lead to erroneous conclusions. Methods based on optimal design theory can lead to true optimisation of trial design [6] and have been used in the past for this purpose in other scenarios [7–9].

Rupatadine, a second generation antihistamine with anti-H1 and anti-platelet-activating factor antagonist activity [10], has proven effective in relieving allergic rhinitis and urticaria symptoms [10]. No cardiac safety effects (QTc interval prolongation) were detected in a 5-day repeated dose study done in healthy adults according to ICH recommendations (ICH E14) [11] at doses of 10 and 100 mg (10-fold the authorised dose in adults) [12]. When the safety profile was evaluated in several central nervous system or interaction studies and in a long-term (1-year) safety study, no concerns were raised by reports of adverse events [13].

The daily authorised dose in adults and adolescents (>12 years old) for the treatment of allergic rhinitis and urticaria is 10 mg in tablet form. The authorised dose in children for the same indication is 5 mg if weight equal or higher than 25 kg and 2.5 mg if weight is lower than 25 kg. In adults, rupatadine is rapidly absorbed, reaching a mean maximum concentration of 2.6 ng/ml 45 min after oral intake of a 10-mg tablet. Protein binding is around 98.5–99%, and the elimination half-life is 5.9 hours [14]. Rupatadine is mainly metabolised by CYP3A4, the reason why its administration with strong CYP3A4 inhibitors should be avoided. However, it can be taken with or without food. Exposure in elderly volunteers has been observed to be increased but no clinical significance has been noted. Limited PK data are available for rupatadine in children, however. The objective of the present study was to optimise a PK study design for 2–5 year olds by using a PK model we developed with data from a population of 6–11 year olds. The design optimisation was driven by the need to avoid the children's discomfort during the study.

Material and methods

Population

PK data from an open label, single dose study in eleven children with allergic rhinitis aged 6–11 years old were used to build the model. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Royal Children's Hospital and Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia, and by the Ethics Committee of the Peninsula Private Hospital and

Peninsula Clinical Research Centre, Rivercity, Australia. The study protocol was also authorised by the Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration, of the Australian Government (study number 2006/593). Parents or guardians of the enrolled children gave their consent to participation in the study and signed an informed consent form before any study procedure took place.

Children 6–11 years of age, weighing ≥ 16 kg, were eligible for enrolment. They had a history of allergic rhinitis and were in good health. Participants who had taken any medications that could significantly interact with CYP3A4 were excluded, as rupatadine is mainly metabolised by this enzyme. A full concentration-time profile was obtained for each child after oral administration of a rupatadine 1 mg/ml solution. A total of 8 blood samples were drawn at the following times: predose, and at 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 and 24 hours postdose. We administered 2.5-ml oral doses of the rupatadine 1 mg/ml solution in children weighing >10 and <25 kg, and 5-ml doses in children weighing ≥ 25 kg.

Analytical method

Blood samples (4 ml) were collected in lithium-heparin tubes at each time-point. Afterwards the samples were centrifuged at approximately 3000 rpm for 10 min at -4°C . Supernatant plasma was then separated with Pasteur pipettes in 2 aliquots of 1 ml each. Both aliquots were carefully transferred to a collection tube and frozen below -20°C until analysis.

Plasma levels of rupatadine were measured using a validated liquid chromatography–mass spectrometry (MS)/MS analytical method. Briefly, domipramine (internal standard) was added to plasma samples followed by extraction with *tert*-butyl methyl ether. The analysis was performed with an API 4000 spectrometer using a Columbus C18 column (50 mm \times 4.6 mm \times 5 μm) with a gradient mobile phase of 0.2 M ammonium acetate pH 4.5/acetone nitrile, pumped at 1 ml/min. The linear range of the assays was 0.1 to 10 mg/l and the lower limit of quantification was 0.1 mg/l. The within- and between-run precision error was less than 12.71%. Accuracy-related errors were within $\pm 12.83\%$ for this rupatadine-selective method.

Population analysis

One- and two-compartment disposition models with first-order absorption were fitted to the data using the first-order conditional estimation (FOCE) procedure by means of NONMEM software [15] using a Fortran compiler (version 6).

The tested models were described in terms of volume of distribution of the central compartment (V_c/F); volume of distribution of the peripheral compartment (V_p/F); total body clearance (CL/F); inter-compartmental clearance (CL_d/F); and the absorption rate constant (k_a). In addition, the inclusion of absorption lag time (T_{lag}) was evaluated in order to help adjust the model to the data in the absorption phase.

Interindividual variability of the parameters was estimated assuming a proportional variance model, with exponential errors following a log-normal distribution, as shown in the following equation:

$$CL_i = CL_{pop} \cdot \exp(\eta_i)$$

where CL_i is the true PK parameter of the i^{th} individual, CL_{pop} the population value for the typical individual, η_i is the interpatient random effect with a mean of 0 and variance ω^2 .

Additive, proportional and combined residual error models were tested in order to find which best described residual variability.

Possible correlations between covariates were evaluated graphically. If two covariates were correlated, the one with more promising clinical applications was selected to be further tested

in NONMEM. The relationships between covariates and Bayesian estimated parameters from the selected basic model were explored graphically. A forward inclusion and backward elimination approach was planned for determining which covariates to include in the model. The investigated covariates were: age, sex, weight, height and body mass index (BMI).

For considering a model superior to other nested models, the following aspects were taken into account: the reduction of the objective function (OF) value (provided by NONMEM) by at least 3.84 points ($P < 0.05$, one degree of freedom; approximate χ^2 distribution), a lower estimation error in the parameters, visual judgement of goodness of fit using S-PLUS software for graphical displays, the convergence of the model, and the covariance matrix. During the covariate inclusion we used a $P < 0.1$ due to the small sample size, if there was an improvement in the other points mentioned above.

As no additional data from another study was available to use an external validation of the model, when the model was developed, we evaluated its performance by means of a visual predictive check using Monte Carlo simulations, which is a well accepted approach [16]. One thousand rupertadine concentration-time profiles were simulated after the administration of a single dose. These profiles were generated using the fixed and random estimates obtained from the final selected model. The mean profile and the intervals including 90% of the simulated concentrations (empirical bayesian estimates, EBEs) were plotted together with the raw data. The agreement between simulations and observations was judged visually.

Dose and study design simulations

Different scenarios were simulated in order to decide the best dose, of the same rupertadine oral solution formulation used in 6–11 year olds, to be administered to 2–5 year olds, when designing a PK study in that age group.

Dose selection. Children 2–5 years of age weight ranges from 10 to 25 kg according to growth charts of the Centers for Disease Control and Prevention [17]. Thus, using our final PK model for 6–11 year olds, we performed simulations for children weighting 10, 15, 20, and 24 kg. The two doses used for the simulations were 2.5 and 5 mg. Children weighing equal or greater than 25 kg were not simulated as that weight is rare and the study in 6–11 year olds clearly indicated that a dose of 5 mg should be administered in the heavier children.

Optimal design of the next study in 2–5 year olds. The final model was also used to explore the optimal design for a PK study in 2–5 year olds. It was assumed that PK in this age group would be similar to the PK observed in 6–11 year olds. Based on the simulations a dose of 2.5 mg was selected if weight was lower than 25 kg, and 5 mg if equal or greater to 25 kg.

The optimal number of sampling time-points was assessed using WinPOPT software (Release 1.2.1) [18]. The selection of the best design was based on statistical and child factors including the length of time the children were admitted to the hospital's research facilities on the days required to carry out the study. WinPOPT provides the following statistics: the determinant, the relative optimality criterion between two models (efficiency), and the standard errors for the fixed parameters. The optimal design is the one that provides the highest value of the determinant. The optimality criterion, which is derived from the determinant, is the determinant to the power of 1 over the number of parameters in the model ($1/P$). The higher the optimality criterion, the more information is contained in the designed population study; therefore lower estimation errors would be expected. However, in this particular study, the well-being of the enrolled children played an important role in model selection; specifically, we sought a model that would require as short a hospital stay as possible.

Assuming a total sample of 40 children, different scenarios (Table 1) were studied, including different numbers of groups (2, 3 or 4 groups), sampling on days 14 or 28 or both, number

Table 1. Schedule of simulated scenarios.

Number of groups	Days of sampling	Number of samples per day
2	28	4
	14,28	3,1
	14, 28	2,1
3	14	3 or 4
	28	4
	14,28	3, 1
4	14,28	2,1
	14,28	3, 1
	14, 28	2, 1

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176091.t001>

of total samples per child (3 or 4), and different sampling times. Sampling time on day 28 was intended to be at the same time as the final examination.

Results

Dataset

A dataset with concentration and time data from the eleven 6–11 year olds along with sex, age, weight, height and BMI was used to develop the model. The age distribution was as follows: 7 years (9.1%), 8 years (9.1%), 9 years (27.3%), 10 years (9.1%), and 11 years (45.4%). A total of 84 plasma concentrations of rupatadine were used in the analysis. Concentrations below the limit of quantification in the diminution phase (amounting to only 12% of observations) were not considered in the calculations [19]. The observed concentration range of rupatadine was 0.1 to 4.9 ng/mL. Most children received a 5-mg dose since all but 2 children weighed more than 25 kg. These two children received a 2.5 mg dose. Table 2 summarises the demographic characteristics of the included patients.

Rupatadine was well tolerated in the study and reported adverse events (mild headache and nausea) were similar to those reported in adults.

Population analysis

Visual inspection of the concentration-time data (Fig 1) suggested that a one-compartment model with first-order absorption combined with an additive error model would provide the simplest description of the data; however on further evaluation it was seen to be biased toward concentrations measured at the end of the dosing interval. We therefore tested

Table 2. Demographic characteristics of the 6–11 year olds included in the data analysis.

Variables (units)	Mean (SD)	Median (min–max)
*Gender (male/female)	5/6	–
Age (years)	10.23 (1.29)	10.41 (7.94–11.93)
Body weight (kg)	38.55 (14.31)	38.5 (22.0–68.5)
Height (m)	1.407 (0.128)	1.44 (1.18–1.59)
BMI (kg/m ²)	18.83 (3.95)	18.54 (13.4–27.1)

*Total number instead of mean value is presented

SD, standard deviation; min, minimum; max, maximum; BMI, body mass index.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176091.t002>

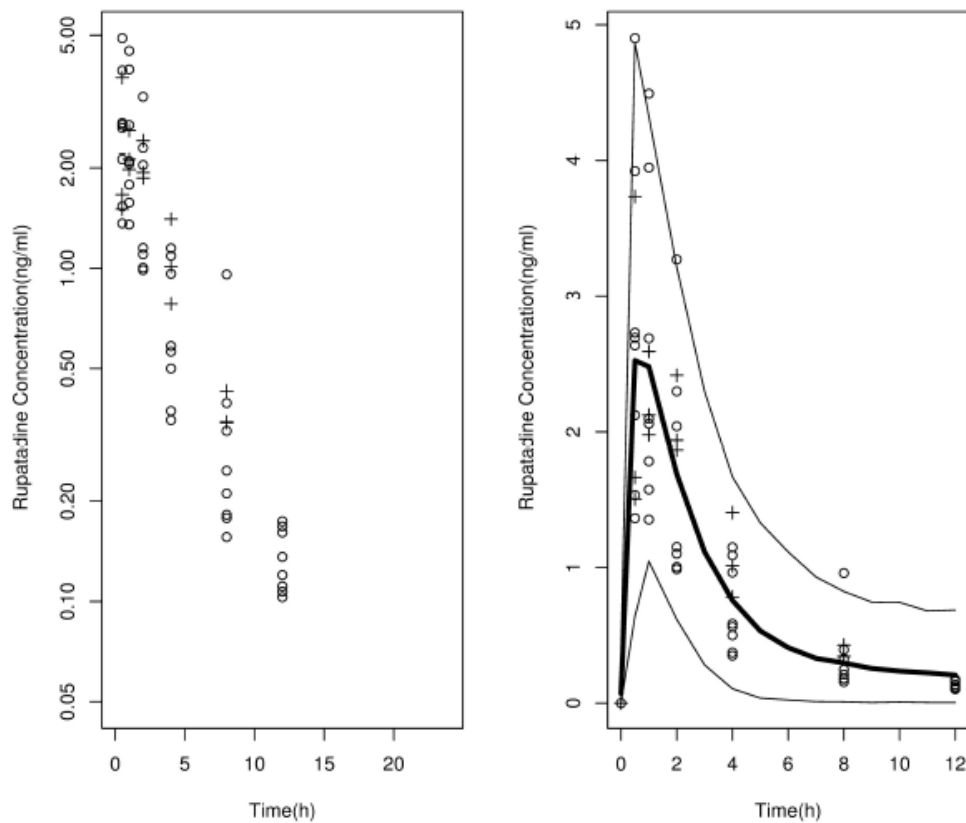


Fig 1. Time profile of the observed plasma concentrations of rupatadine in 6–11 year olds after the administration of 2.5-mg (crosses) or 5-mg (open circles) doses. Left panel, observed concentrations of rupatadine in log scale. Right panel, visual predictive check of the final selected model built with data for rupatadine in 6–11 year olds. Solid thin lines cover the area including 90% percentile interval of the simulated plasma concentrations over time, and thick line represents the mean of the simulated profiles. Concentrations have been normalised to a 5-mg dose.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176091.g001>

whether a two-compartment model would improve the fit. The two-compartment model with interindividual variability in CL and V provided a significant decrease of 13 points in the OF compared to the model with a single compartment of disposition ($P < 0.005$) and predictions that were closer to the observations. The incorporation of a lag time in the absorption process further improved the fit. The data only supported interpatient variability in CL/F and V_c/F . Residual variability was explained by means of an additive error model. Base model population parameter estimates are shown in Table 3. The inclusion of covariates was further studied in the base model.

Covariate inclusion

As expected, there was a clear correlation between weight and height, so we decided to test weight and BMI for significance in addition to age. According to the plots, weight, BMI, and age all appeared to correlate with rupatadine clearance (data not shown). Therefore sex and height were not further evaluated in NONMEM. BMI was tested for significance in NONMEM, but no clear improvement of the model was detected respect to the base model (OFV = -114 vs -112, $P > 0.05$). Although an allometric scaling model was tested, the function that best described the weight-CL/F relationship was a linear model (equation below).

$$CL_i = \theta_1 + \theta_2 * (\text{Weight}/38.5)$$

The incorporation of weight into the rupatadine clearance model decreased the value of the OF in 3 points ($P = 0.08$), generally improved the estimation errors with respect to the base model and explained 11.1% of the interindividual variability in CL/F. When the influence of weight on V/F was evaluated, the results argued against its inclusion in the model. Age was also tried in the CL/F in the base model, but the estimation error increased considerably. When age was included in the V/F model as univariate, there was no change in the OF and it was deemed appropriate to exclude age from the final model following the criterion of simplicity. The final model provided the PK parameters showed in Table 3.

Model evaluation

The prediction capability of the final model was evaluated by means of Monte Carlo simulations. The 90% percentile interval of the 1000 simulated profiles included the majority of the empirical observations from the study of 6–11 year olds (Fig 1). Thus, the model was considered useful for predicting plasma concentrations.

Simulations to select the dose for 2–5 year olds

Fig 2 shows the predicted profiles (mean and 98% prediction interval) for 2–5 year olds with different weights after they received a single oral dose of 2.5 mg. The C_{max} for the majority of

Table 3. Estimates of the parameters from the base model and final selected model.

Parameters (units)	Base Model	Final Model
	Estimate (RSE) (RSE)	Estimate (RSE)
k_a (h^{-1})	0.53 (15)	0.53 (15)
Lag time (h)	0.22 (18)	0.22 (13)
CL/F (L/h)	547 (15)	$\theta_1 = 225$ (63) $\theta_2 = 333$ (44)
Vc/F (L)	102 (59)	108 (52)
CLd/F (L/h)	208 (13)	209 (30)
Vp/F (L)	1540 (68)	1430 (56)
IIV CL/F (%)	45 (29)	40 (25)
IIV Vc/F (%)	94.6 (42)	93.8 (38)
Residual error (ng/mL)	0.19 (35)	0.18 (41)

k_a , first order absorption rate constant; CL/F, apparent plasma clearance; Vc/F, apparent volume of distribution of the central compartment; CLd/F, apparent distribution clearance; Vp/F, apparent volume of distribution of the peripheral compartment. IIV, interpatient variability expressed as coefficient of variation; RSE, residual standard error.

CL/F for the final model: $CL = \theta_1 + \theta_2 * \text{WEIGHT}/38.5$

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176091.t003>

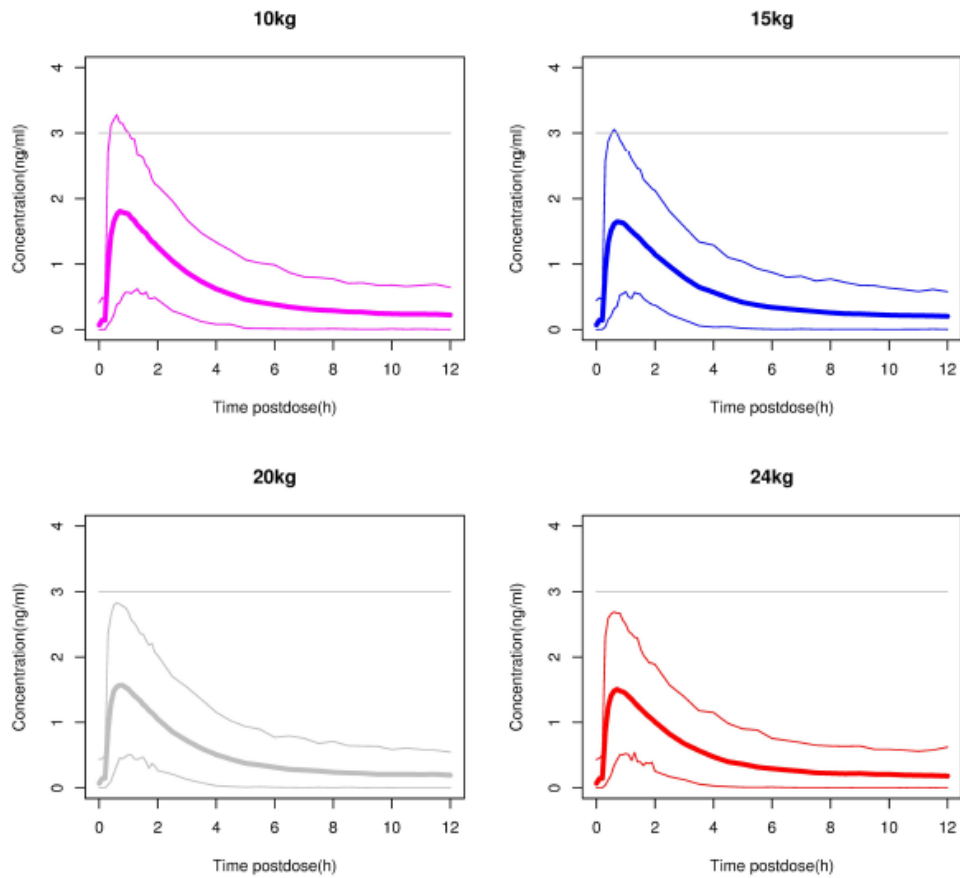


Fig 2. Simulations in children weighing 10, 15, 20 and 24 kg of after a single 2.5-mg dose of rupatadine 1 mg/ml oral solution. The thin lines mark the boundaries of the area including 98% of the simulated plasma concentrations over time (98% prediction interval), and the thick line represents the mean of the simulated profiles. The horizontal grey line represents the maximum concentration targeted in these children.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176091.g002>

the children was below the 3 ng/ml threshold. In Fig 3 the simulated profiles of children receiving single 5-mg oral doses are shown. In this case a C_{max} of >3 ng/ml would be achieved in more than half the children. Considering that the objective was to keep the C_{max} below 3 ng/ml in the majority of children, a 2.5-mg dose was selected for testing in children weighing more than 10 kg and less than 25 kg.

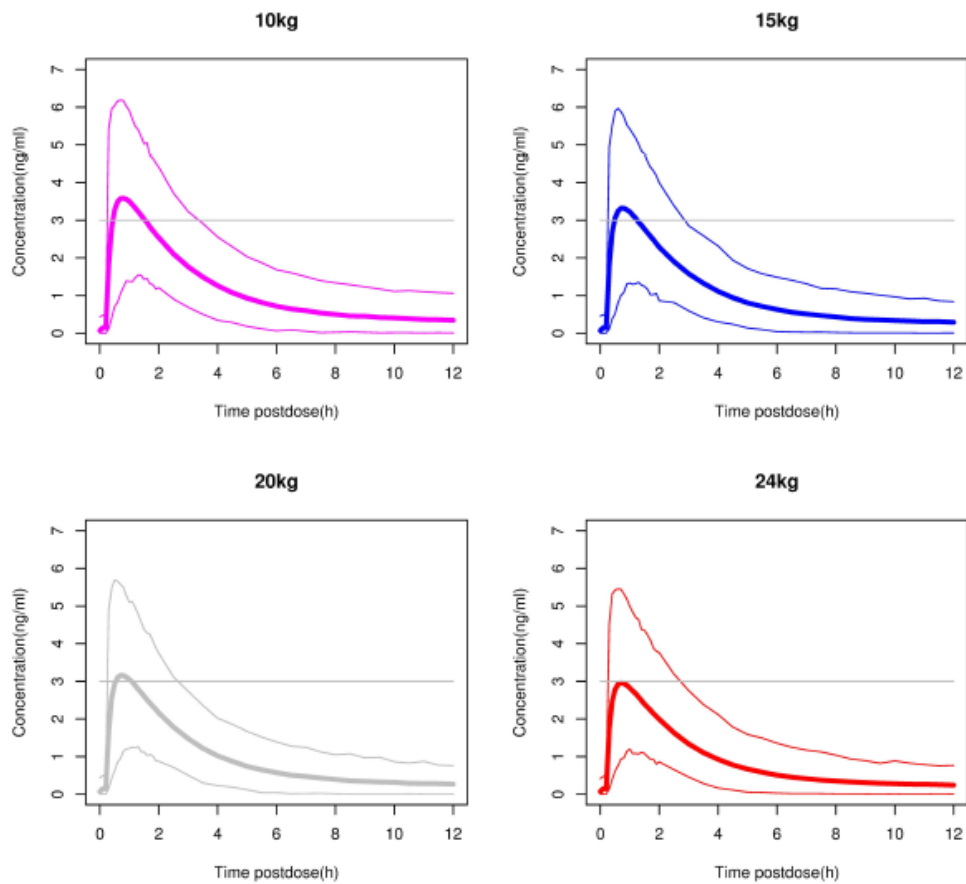


Fig 3. Simulations in children weighing 10, 15, 20 and 24 kg after a single 5-mg dose of rupatadine 1 mg/ml oral solution. The thin lines mark the boundaries of the area including 98% of the simulated plasma concentrations over time, and the thick line represents the mean of the simulated profiles. The horizontal grey line represents the maximum concentration targeted in these children.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176091.g003>

Design optimisation

The optimisation of the design for a rupatadine trial in 2–5 year olds was performed in several steps. Models of several blood sampling strategies were tested as described in Table 4. In the first step, a two-group design with 20 in each group and 4 samples taken on day 28 (model A) was tested. This scenario involved a long clinic stay (minimum 8 hours), a situation to be avoided as far as possible. For this reason, we evaluated several other designs with four groups instead of two and with samples taken on days 14 and 28. The length of the clinic stay

Table 4. Design optimisation for a study in 2–5 year olds.

Model (sampling strategy)	Groups	N	Sampling day	Sampling times after drug administration (h)	Determinant	Optimal Criteria
A	1	20	Day 28	1, 4, 6, 8	0.008	0.55
	2	20	Day 28	8, 10, 12, 24		
B	1	10	Day 14	0.5, 1, 3	0.383	0.88
			Day 28	2		
	2	10	Day 14	4, 5, 6		
			Day 28	3		
	3	10	Day 14	7, 8, 9		
			Day 28	4		
	4	10	Day 14	10, 11, 12		
			Day 28	5		
C	1	10	Day 14	0.25, 0.5, 2.25	0.026	0.63
			Day 28	24.3		
	2	10	Day 14	3, 5.5, 6		
			Day 28	25		
	3	10	Day 14	6, 6.25, 8.5		
			Day 28	25		
	4	10	Day 14	9, 10, 11		
			Day 28	24.8-		
D*	1	10	Day 14	0.25, 0.5, 2.25	0.013	0.58
			Day 28	24.3		
	2	10	Day 14	4, 5.5, 6		
			Day 28	25		
	3	10	Day 14	6, 6.25, 7		
			Day 28	24.5		
	4	10	Day 14	8, 9, 10		
			Day 28	23		

* Selected model. The comparison of the optimal criteria from two different model provides the efficiency of one model with respect to the other.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176091.t004>

shortened in model B, but this model involved attending twice to the hospital at day 28, once for PK sampling and another one to perform the final visit of the study. Therefore, although the determinant and the optimal criteria were good, 0.383 and 0.88 respectively, other models were tested in order to avoid such repeated visits to the hospital at the end of the study. By simply changing the time of drawing blood on day 28 to somewhere around 24 hours after the last dosing (model C), the estimation of the parameters improved over those estimated by model A and the conditions for the enrolled children on day 28 improved over those of model B. If the design reflected in model C were applied, the children would have to stay in the clinic for no longer than 3 hours on day 14. Next, we checked whether the duration of the clinic stay on day 14 could be reduced without compromising the estimation of parameters. The final model selected (model D) showed that similar results could be achieved if children stayed at the clinic for only 2 hours on day 14. In this way, the daily dose of rupatadine can be administered by parents to the child at home during the study.

Discussion

The present study used a population PK approach to describe rupatadine PK in children 6 to 11 years old with allergic rhinitis. The model was then used to establish the most suitable dose

of rupatadine for 2–5 year olds and the optimal PK study design in these younger children. The design chosen avoids drawing more than four blood samples per patient and while obtaining enough data for a rupatadine PK study in this age group.

The PK of rupatadine in 6–11 year olds after a single oral dose followed a bi-compartmental model with first order absorption and elimination processes, as has been previously described for adults [20]. The parameters estimated for children are very similar to those reported for adults taking the authorised 10-mg tablet for formulation, suggesting that no differences in the PK of rupatadine are likely between adults and children, other than the volume of distribution. The estimated volume of distribution for a typical child was half that estimated value for a typical adult, however, when corrected by body weight no differences were found; the same results have been obtained for other antihistamine drugs such as desloratadine or levocetirizine [21, 22]. Even though adults received tablets in the cited study and the children in our study received a rupatadine solution, there were no apparent differences in the absorption rate constant (0.432 h^{-1} estimated for adults by Peña *et al* [20] and 0.53 h^{-1} for children in our study). In neither study was it possible to estimate interindividual variability for the absorption process, probably due to the small number of patients included and/or the low number of samples during the ascending phase of the concentration-time curve. The difficulty in estimating interindividual variability in k_a may account, at least in part, for the high interindividual variability in V/F . On the other hand, according to our final model, the estimated value of CL/F for a typical 6–11 year old weighting 38.5 kg would be 558 l/h, similar to the values of 467 l/h for men and 732 l/h for females obtained for adults [20].

Clearance proved dependent on weight but not on age or sex. The lack of correlation between age and clearance was unsurprising considering the narrow range of age of the participants and the fact that CYP3A4, the main enzyme responsible for the metabolism of rupatadine, reaches enzyme maturation at 1.3 years of age according to a recent re-evaluation of CYP3A4 ontogeny function [23]. Therefore, only size is expected to affect the clearance of many drugs, including rupatadine, after that age. Moreover, this result confirmed our dosing expectations that rupatadine PK would depend on a child's weight based on the behaviour of other antihistamines. Fexofenadine given to children (30 mg if $>10.5 \text{ kg}$ and 15 mg if $\leq 10.5 \text{ kg}$) provided similar exposure levels to those found in adults in one study [24]. Similarly, weight influenced both CL/F and V/F in a population study of epinastine dry syrup in children aged 2–15 years old [25]. The authors recommended dosing according to body weight in children, but no effect of age was included in any of the model parameters for epinastine. Regarding cetirizine, age was the only covariate that explained part of the interindividual variability in CL/F and V/F in children [4], probably because that study enrolled very young participants (from the age of 6 months). Finally, although rupatadine clearance depends on gender in adults [20], we did not find this relationship in children, most likely because of the small size of our sample and because weight may be capturing differences between males and females.

Antihistamines are often prescribed for conditions that affect young children, especially allergic disorders—allergic rhinitis and urticaria in particular. In order to optimise the selection of the dose to be administered in a trial in young children (2–5 year olds in our study), it is useful to predict the expected exposure and compare it with the exposure in adults [8]. The model developed in the present study was further used to predict this age group's exposure in individuals with a normal weight range of 10–25 kg [17]. The model predicted a C_{max} above 3 ng/ml in more than 50% of patients for a single daily dose of 5 mg. Although a study in adults has shown that concentrations above 3 ng/ml provide a good response to the drug without serious safety concerns in adults [10], we selected a conservative dose of 2.5 mg every 24 h, to provide the majority of patients with a C_{max} in the 1–3 ng/ml range, which we foresee would be efficacious and safe in this age group.

We also used modelling to determine the optimal design for obtaining adequate information for studying rupatadine PK in 2–5 year olds while maximizing their well-being and comfort by means of carefully selected sampling times. The predicted differences in the PK parameters in the four scenarios presented in this paper were not great, allowing us to choose the ideal scenario based on the personal well-being of the children. The main benefit of the chosen model is that patients will not have to stay in the hospital's research facility longer than 2 hours. This study demonstrates a clear advantage of using population PK modelling, simulation and optimal design approaches during the drug development process. The design obtained is in agreement with the Ethical Considerations for Clinical Trials performed in children [26], which counsels limiting not only the volume of blood drawn but also the pain and distress caused in children in clinical interventional studies. The less time children remain at the hospital, the less distress they feel.

The main limitation of the proposed methodology to optimise the sampling times for 2–5 year olds is that the Fisher information matrix relies on estimated parameters. Therefore, any misspecification in the model structure, and/or the estimation of the parameters during the model development phase would influence the results of design optimisation. A sensitivity analysis to detect model misspecification and or misspecification of parameter values was not performed during our development of the model with data from 6–11 year olds. This procedure is very time consuming and there is no clearly accepted way to do it in multivariate analyses [9]. Although we are confident about our model's structure since full PK profiles were available for all the children, the interindividual variability estimated from the model means we should be cautious in our interpretation given the small number of participants and the fact that weight was not incorporated as covariate during the simulation process.

In conclusion, the PK of rupatadine in 6–11 year olds can be explained by a two-compartmental model with first-order absorption and elimination in which weight influences central compartment clearance. This model proved useful for optimising the dose and sampling times for a future study to evaluate the PK of rupatadine in 2–5 year olds. The selected design requires taking only a few samples (four from each child) and avoids a long hospital stay (a maximum of two hours), thus minimising children's discomfort and distress.

Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Noel Cranswick, who was involved as a clinical investigator in this study, as well as all the patients who participated in the study and the staff of the hospital where the patients were treated. We also acknowledge the assistance of Mary Ellen Kerans, who reviewed English usage of the manuscript.

Author Contributions

Conceptualization: MV II.

Data curation: MV.

Formal analysis: JAE MV.

Funding acquisition: II ES MV.

Investigation: ES II.

Methodology: ES JAE JR II MV.

Project administration: ES II MV.

Resources: MV.

Software: MV.

Supervision: II MV.

Validation: JE MV.

Visualization: ES II MV.

Writing – original draft: ES.

Writing – review & editing: ES JAE JR II MV.

References

1. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035092> PMID: 13679531
2. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet* 2004; 364: 803–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16942-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16942-0) PMID: 15337409
3. European Medicines Agency. EMEA/CHMP/EWP/147013/2004. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. June 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003066.pdf (last accessed April 2016).
4. Pitsiu M, Hussein Z, Majid O, Aarons L, Longueville M, Stokis A. Retrospective population pharmacokinetic analysis of cetirizine aged 6 months to 12 years. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 402–11. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02017.x> PMID: 15025737
5. Simons FE. Population pharmacokinetics of levocetirizine in very young children: the pediatricians' perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 97–103. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00240.x> PMID: 15787865
6. Tod M, Jullien V, Pons G. Facilitation of drug evaluation in children by population methods and modeling. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 231–43. <https://doi.org/10.2165/00003088-200847040-00002> PMID: 18336053
7. Panetta JC, Wilkinson M, Pui CH, Relling MV. Limited and optimal sampling strategies for etoposide and etoposide catechol in children with leukemia. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2002; 29: 171–88. PMID: 12361242
8. Ogungbenro K, Matthews I, Looby M, Kaiser G, Graham G, Aarons L. Population pharmacokinetics and optimal design of paediatric studies for lamociclovir. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 546–60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03479.x> PMID: 19843058
9. Mentré F, Dubruc C, Thénot JP. Population pharmacokinetic analysis and optimisation of the experimental design for mizolastine solution in children. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2001; 28: 299–319. PMID: 11468942
10. Mulloj J, Bousquet J, Bachert C, Canonica WG, Gimenez-Arnau A, Kowalski ML, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 2008; 63: 5–28.
11. ICH Harmonised Tripartite Guideline. E14: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs. 2005. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14_Guideline.pdf (last accessed April 2016)
12. Donado E, Izquierdo I, Pérez I, García O, Antonijoen RM, Gich I, et al. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine: results from a 'thorough QT/QTc study' performed according to ICH guidelines. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69: 401–10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03599.x> PMID: 20406224
13. Valero A et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis: a multicentre, open-label study in Spain. *Drug Saf*. 2009; 32(1):33–42. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932010-00003> PMID: 19132803
14. Summary of product characteristics (SPC). Rupafin 10mg tablets. http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LoanseSPC_PA1129-001-001_22042015104040.pdf (last accessed April 2016).
15. Beal SL, Sheiner LB. NONMEM Users Guides. Icon Development Solutions, Ellicott City, Maryland, USA. 1989–98.
16. Post TM, Freijer JJ, Ploeger BA, Danhof MD. Extensions to the Visual Predictive Check to facilitate model performance evaluation. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2008; 35: 185–202. <https://doi.org/10.1007/s10928-007-9081-1> PMID: 18197467

17. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Individual Growth Charts. Weight-for-age percentiles: Boys, birth to 36 months 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th, 97th percentiles and Weight-for-age percentiles: Girls, birth to 36 months 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th, 97th percentiles. <http://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1/chart01.pdf> and <http://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1/chart02.pdf> (last accessed April 2016).
18. Dufful S, Denman N, Eccleston J, Kimko H. WinPOPT (Version 1.2) User Guide. 2008.
19. Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2001; 28(5): 481–504. PMID: 11768292
20. Peña J, Carbó M, Solans A, Nadal T, Izquierdo I, Merlos M. Antihistaminic effects of rupatadine and PKPD modelling. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 33: 107–16. PMID: 18777946
21. Simons FER, Simons KJ. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in children age 6 to 11 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 355–61.
22. Gupta S, Khalilieh S, Katensaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63(5): 534–40.
23. Salem F, Johnson TN, Abduljalil K, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. A Re-evaluation and Validation of Ontogeny Functions for Cytochrome P450 1A2 and 3A4 Based on In Vivo Data. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 625–36. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0140-7> PMID: 24671884
24. Krishnaswami S, Kittner B, Sankoh A J, Barrett J S. Population pharmacokinetics of fexofenadine in pediatric patients. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1016.
25. Sarashina A, Tatami S, Yamamura N, Tsuda Y, Igarashi T. Population pharmacokinetics of epinastine, a histamine H receptor antagonist, in adults and children. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 43–53. PMID: 15606439
26. European Commission. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. European Commission, Brussels 2006. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf (last accessed April 2016)

Artículo 2:

Rupatadine oral solution for 2-5-year-old children with allergic rhinitis: a safety, open-label, prospective study.

Autores: Eva Santamaría, Iñaki Izquierdo, Marta Valle, Jan Vermeulen, Paul Potter.

Publicado en: J Asthma Allergy. 2018 Sep 4;11:225-231

Rupatadine oral solution for 2–5-year-old children with allergic rhinitis: a safety, open-label, prospective study

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Asthma and Allergy

Eva Santamaría^{1,2}
Iñaki Izquierdo²
Marta Valle^{1,3}
Jan Vermeulen⁴
Paul Potter⁵

¹Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Clinical Development, R&D, J. Uriach y Compañía, S.A., Barcelona, Spain; ³Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation, Sant Pau Institute of Biomedical Research (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain; ⁴Allergic Department, Parow Research, Cape Town, South Africa; ⁵Allergy Diagnostic and Clinical Research Unit, Department of Medicine, University of Cape Town Lung Institute, Cape Town, South Africa

Background: There are few clinical trials that assess the efficacy of antihistamines in very young children. Rupatadine is a second-generation antihistamine indicated for the treatment of allergic rhinitis (AR) and urticaria. In this study, AR symptoms were evaluated before and after daily 1 mg/mL rupertadine oral solution administration in 2–5-year-old children.

Methods: A multicenter open-label study was carried out in 2–5-year-old children with AR. Safety assessments were collected during the study including spontaneous adverse events, vital signs, and electrocardiogram (QTc interval). Additionally, evaluations of Total Five Symptoms Score (T5SS, including: nasal congestion; sneezing; rhinorrhoea; itchy nose, mouth, throat, and/or ears; and itchy, watery, and red eyes) were analyzed. Symptoms were evaluated by parents/legal guardian before and after 4 weeks of rupertadine administration, dosed according to body weight. **Results:** A total of 44 children received the study treatment. Only 15 adverse events were reported. All of them were of mild intensity and considered not related to the study treatment. No patient exceeded the standard parameter of >450 ms in the last visit, for the QTc interval on their electrocardiograms. From a maximum score value of 15, T5SS values at Day 14 (6.35) and Day 28 (5.42) were both statistically significant different ($p < 0.001$) from the baseline T5SS value (mean 8.65), with a reduction of 26.6% and 37.4%, respectively. All individual symptoms, including nasal congestion, showed also a decrease from baseline at both 14 and 28 days.

Conclusion: Rupatadine 1 mg/mL oral solution was found to be safe in 2–5-year-old children, correlating with an improvement of AR symptoms, overall and each individually, after a daily dose administration. With this study, we enlarge the available information in this very young pediatric patients' group, in which there is a general lack of clinical evidence.

Keywords: allergic rhinitis, children, antihistamines, safety, rupertadine

Introduction

Allergic rhinitis (AR) is increasing worldwide, particularly in industrialized regions. Although it is not a severe disease, it can cause a large impact in quality of life and, especially in children, impair their performance in learning activities.^{1,2} AR is the most prevalent chronic allergic disease in children, and although it is most prevalent in school-age children, its prevalence and importance in younger children are significant.^{3,4} In a birth cohort study in the Isle of Wight, it was shown that AR symptoms appear early in life, and increase over the age, from 3.4% at 4 years to 27.3% at 18 years.⁵ Prevalence of rhinitis with itchy watery eyes (ie, allergic rhinoconjunctivitis) in children 6–7 and 13–14 years old has been extensively studied in the ISAAC study, with a prevalence of 8.5% and 14.6%, respectively.⁶ However, prevalence of AR in preschool children is difficult to evaluate, as symptoms may be confused with upper

Correspondence: Marta Valle
Pharmacokinetic/Pharmacodynamic
Modeling and Simulation, Sant Pau
Institute of Biomedical Research (IIB-Sant
Pau), Sant Antoni Maria Claret, 167,
08025, Barcelona, Spain
Email MValleC@santpau.cat

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress | <https://doi.org/10.2147/JAA.S164432>

Journal of Asthma and Allergy 2018:11 225–231

225

© 2018 Santamaría et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms>.
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. You may not reproduce, distribute, or use this work in any form without the prior written permission of Dove Medical Press Limited, and you must not remove or alter this notice. For
permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<http://www.dovepress.com/terms.php>).

airway infectious diseases and clinical endpoints are difficult to be evaluated although they are the ones recommended in the guidelines. Some cross-sectional studies in early childhood demonstrated that AR was diagnosed by physicians in 2.8% of 2–6-year-old children in People's Republic of China and 3.9% in 5–6-year-old children in Germany.^{7,8} PARIS, a prospective birth cohort study, was implemented in 2003 to assess environmental/behavioral factors associated with respiratory and allergic disorder occurrence in early childhood in 5 Paris maternity hospitals.⁹ Data on AR-like symptoms (runny nose, blocked nose, and sneezing apart from a cold) were collected using a standardized questionnaire administered during the health examination at age 18 months and was included in the follow-up of the PARIS birth cohort to assess the prevalence of AR-like symptoms in the past year, which was found to be 9.1% of the 1,850 toddlers of the study cohort. AR-like symptoms and dry cough apart from a cold were frequent comorbid conditions. The results of this study support the hypothesis that AR could begin as early as 18 months of life.¹⁰

Very young children need safe and efficacious drugs that treat AR symptoms, enabling them to keep up with the learning requirements of that time of life. In this regard, major AR guidelines have been developed from evidence obtained in adults, not in children, although the same therapeutic approach is recommended, with antihistamines being the cornerstone of treatment for children suffering from this condition.^{3,11} However, there are a few clinical studies with second-generation antihistamines evaluating the efficacy in very young children.^{12–14}

Rupatadine is a H1 receptor antagonist and platelet antagonist factor (PAF) antagonist indicated for the treatment of AR and urticaria in adults and children >2 years. Several mediators are implied in the inflammatory cascade, with histamine the most relevant of them. PAF has a role in the inflammatory cascade, and so blocking PAF might have additional effects to the antihistamine action of rupatadine.¹⁵

In a previous, double-blind, randomized, placebo-controlled trial in persistent AR, rupatadine was the first anti-H1 compound to assess its efficacy and safety following Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) recommendations in pediatric patients aged 6–11 years.¹⁶ This current paper adds clinical information in 2–5-year-old children, assessing AR symptoms.

Methods

This was a 28-day open-label, multicenter study in children aged 2–5 years, conducted in Hungary and South Africa. To be enrolled in this study, children must weigh ≥ 10 kg

and must have a history of mild to moderate AR defined as either intermittent or persistent according to ARIA guideline.³ Children had to be symptomatic with a baseline of 5 symptoms score: Total Five Symptoms Score (TSSS: nasal congestion; sneezing; rhinorrhea; itchy nose, mouth, throat, and/or ears; and itchy, watery, and red eyes score) ≥ 6 during each of the last 2 days before of inclusion, and allergen skin prick test positive wheal of 3 mm greater than the diluent control, or a positive (class 3 of positivity; ≥ 3.5 –17.5 kU/L) on ImmunoCAP® test (Phadia, Uppsala, Sweden). They were required to have normal results for standard laboratory tests and a 12-lead electrocardiogram (ECG) obtained at screening (Day –7 to 0) within acceptable limits. QTc interval values (ms) after Fridericia's correction had to be normal (<450 ms). Prolongation of the QTc interval on the ECG and the development of torsades de pointes-type arrhythmias were reported in the literature for astemizole and terfenadine during the 1990s, and this has led to wider concern regarding the cardiotoxic potential of the second generation of antihistamines. For this reason, cardiac safety is closely monitored in these types of products. Informed consent was obtained from the patient's parents or legal guardians, before inclusion in the study.

Children with a history of chronic sinusitis or severe bronchial asthma, nonallergic rhinitis, chronic nasal or upper respiratory symptoms/disorders, nasal polyps, and significant deviation of nasal septum were not eligible. None of the children had suffered any ear, nose, or throat infection in the 15 days prior to the baseline. Patients were not permitted to take systemic or topical medication for AR for a wash-out period prior to inclusion, as follows: oral and nasal corticosteroids (28 days), nasal decongestants (3 days), cromones (14 days), leukotriene inhibitors (3 days); oral/topical H1-receptor antagonists (7 days); H1- and H2-receptor antagonists: doxepin (7 days); leukotriene antagonists (4 days), anticholinergics (3 days); ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (3 days); nasal–ophthalmic wash solutions (12 h); tricyclic antidepressants (30 days); and/or any drug interacting with CYP3A4. Inhaled β_2 bronchodilators were permitted. Children with mild asthma treated with inhaled corticosteroids of ≤ 250 $\mu\text{g}/\text{d}$ for fluticasone, ≤ 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ for budesonide, or ≤ 160 $\mu\text{g}/\text{d}$ for ciclesonide were allowed in the study.

The study had a duration of 28 days scheduled in 3 visits: baseline (Visit 0), treatment day 14 (Visit 1), and a final visit after 28 days (Visit 2). Rupatadine 1 mg/mL oral solution (J Uriach y Compañía, S.A., Spain) was given at a dose of 2.5 mL in children with a body weight ≥ 10 kg up to <25 kg and

at a dose of 5 mL in children ≥ 25 kg. The medication was dispensed using a graduated syringe of 5 mL.

Safety was evaluated by means of data collection on adverse events and by assessing clinically relevant changes in physical examination and vital signs at each visit. ECG (QTc/QTcF) and laboratory tests were done at screening and final visit (Visit 2). A paired Student's *t*-test was used in order to compare values between the 2 visits.

Referring to efficacy assessment, daily evaluation was made by the parents/legal guardians in a reflective way by means of a "Patient Diary Card." Symptoms were assessed using a 4-grade scale ranging as follows: (0) = absent; (1) = mild: (symptom is present but not annoying); (2) = moderate: (symptom is annoying but does not interfere with daily activity); and (3) = severe: (symptom interferes with daily activity or sleep). The maximum possible value for TSSS would be 15. Symptoms were collected from baseline and during the whole treatment period. Parents/legal guardians were advised to fill in the diary cards at the same time of the day to ensure homogeneity of the reflective assessment.

The efficacy endpoint consisted in evaluating the change from baseline in the TSSS after 14 and 28 days of treatment. The time to beginning of action was considered as the first day in which any significant difference was observed for TSSS.

Overall impression of efficacy was also assessed based on investigator's criteria on days 14 and 28. The following scale was used: (0): increase in symptom intensity; (1): no changes in symptom intensity; (2): slight improvement in symptom intensity; (3): significant symptom improvement; and (4): excellent improvement or complete disappearance of symptoms.

Blood samples were also taken to perform a population pharmacokinetic analysis, which will be reported in a separate publication.

Drug compliance was checked at Visit 1 and Visit 2 by questioning the parents/legal guardians on how many days they forgot to administer the dose. Patients who missed less than or equal to 4 doses (either consecutive or not) were considered to have good compliance.

A paired Student's *t*-test (significant level: $\alpha=0.05$) was used to detect differences. Linear interpolation was used to estimate missing data from diary missing values (for each symptom) and last observation carried forward was applied in withdrawn patients. The safety and efficacy analysis were performed using SAS software (v.8.2) (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

The study (EudraCT: 2012-004900-37) was performed in compliance with the Declaration of Helsinki and was a part of the completed Paediatric Investigation Plan (EMA-000582-

PIP01-09). The study was approved by Regulatory Authorities and the central Ethics Committee in Hungary (National Institute of Pharmacy) and local Ethics Committees in South Africa (The University of Cape Town and Pharma Ethics)

Results

A total of 49 patients were screened, from which 5 were did not fulfill all the inclusion/exclusion criteria: 1 patient had TSSS < 6 and 4 had an infection. Thus, 44 children were allocated to the study treatment and considered for safety, and in 43 of them efficacy analysis was done; this was because one child discontinued the study due to intake of prohibited concomitant medication. The study was carried out in 5 centers distributed between South Africa (3) and Hungary (2). The parents or legal guardians provided written informed consent before the study beginning. The majority of patients were sensitive to house dust mite. The sample was recruited very shortly and the total number of subjects was selected between January and February, which meant that it was summer in South Africa and winter in Hungary. The main demographic and baseline characteristics are shown in Table 1.

The 44 included children were generally in good health. The most frequent previous or concurrent diseases were eczema (40.9% of patients) and asthma (36.4% of patients).

Baseline symptom values were of mild to moderate intensity, with a mean (SD) TSSS of 8.65 (1.84). The mean of individual symptoms scores at baseline was 1.88 (0.67) for nasal congestion; 1.92 (0.52) for sneezing; 1.81 (0.71) for rhinorrhea; 1.87 (0.72) for itchy nose, mouth, throat, and/or ears; and 1.16 (0.73) for itchy, watery, and red eyes.

Table 1 Demographic and other baseline characteristics

Variable	Mean (SD), N=44
Sex (male)*	24 (54.6%)
Age (years)	3.93 (1.00)
Race*	
Caucasian	8 (18.2%)
Black	3 (6.8%)
Multiracial	33 (75.0%)
Height (m)	1.00 (0.09)
Weight (kg)	15.3 (3.07)
BMI (kg/m ²)	15.3 (1.85)
Allergen distribution**	
House dust mite	32 (78.8%)
Grass	24 (58.5%)
Pets	4 (9.8%)
Fungal spores	12 (29.3%)
TSSS	8.65 (1.84)

Note: *n (%); **1 patient may be positive for 1 or more allergen. Abbreviations: BMI, body mass index; TSSS, Total Five Symptoms Score.

Assessing the adherence to treatment, it was found that all of them (100.0%) did not miss 4 doses throughout treatment period.

Safety

There were only 15 adverse events reported in 11 patients (25%). The list of the reported adverse events is summarized in Table 2. Out of the 15 events, 10 (66.7%) were of mild, 4 (26.7%) of moderate, and 1 (6.7%) was of severe intensity. Only viral infection (20.0%) and conjunctivitis (13.3%) were reported in >1 patient. None of these adverse events were considered related to the study medication, and there were no serious adverse events reported in this study.

One patient showed a biochemistry with clinically relevant abnormal value for creatine kinase, 718.0 U/L. This patient suffered a viral infection considered mild during this period of time. The creatine kinase increase was considered not serious and not related to the study drug by the investigator. No action was taken, and the patient recovered.

There were no statistically significant differences for any of the vital signs, except for weight, where a statistically significant increase was observed ($p < 0.001$) with a mean (SD) value at the end of study of 15.68 (2.95) kg. This mean difference of <300 g cannot be considered as clinically relevant, as children in the growing age were the target population of the study.

No abnormalities were found when QT and QTcF >450 ms were assessed at Visit 2 with respect to screening visit.

Efficacy

TSSS values at Day 14 (6.35) and Day 28 (5.42) were both statistically significant lower ($p < 0.001$) than the baseline value of 8.56 (1.84), as presented in Figure 1. These values represented a considerable decrease from baseline TSSS with a percentage of 26.6% and 37.4% of reduction at 14 and 28 days, respectively.

Mean absolute values of each individual daily symptom score measured at baseline and Days 14 and 28 are presented for each of the symptoms in Figure 2. Each individual symptom's daily symptom score showed a statistically significant decrease ($p < 0.01$) after both 14 and 28 days of treatment. Nasal congestion showed a reduction of 20.2% and 32.3%; sneezing 32.4% and 42.9%; rhinorrhoea 20.9% and 30.7%; itchy nose, mouth, throat, and/or ears symptoms 32.3% and 43.1%; and itchy, watery, and red eyes 26.9% and 37.6%, at Days 14 and 28, respectively.

The mean daily evolution of TSSS during 28 study days is presented in Figure 3, which shows a decrease in TSSS

Table 2 Adverse events

Adverse drug event	N=44 e (%)*/n (%) [†]
Ear pain	1 (6.7)/1 (2.3)
Conjunctivitis	2 (13.3)/2 (4.5)
Diarrhea	1 (6.7)/1 (2.3)
Mouth ulceration	1 (6.7)/1 (2.3)
Pyrexia	1 (6.7)/1 (2.3)
Oral herpes	1 (6.7)/1 (2.3)
Upper respiratory tract infection	1 (6.7)/1 (2.3)
Viral infection	3 (20.0)/2 (4.5)
Sunburn	1 (6.7)/1 (2.3)
Blood creatinine phosphokinase increased	1 (6.7)/1 (2.3)
Bronchospasm	1 (6.7)/1 (2.3)
Eczema	1 (6.7)/1 (2.3)

Note: *Number of episodes; [†]number of patients.

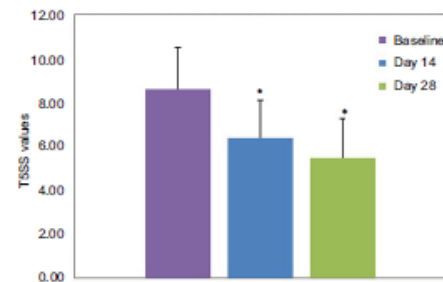


Figure 1 Mean (SD) absolute TSSS values at baseline and Days 14 and 28.

Note: * $p < 0.001$ compared to baseline.

Abbreviation: TSSS, Total Five Symptoms Score.

maintained during the whole treatment period. In terms of onset of action, statistically significant differences in TSSS values were found from the first day on, when compared with the baseline value (Day 1: $p = 0.001$), and this was maintained until the end of the study.

According to the investigator, on Day 28, approximately 45% of patients had significant or excellent improvement/complete disappearance of symptoms, while 39.5% showed a slight improvement, and the rest of the patients showed no change or an increase.

No patient used rescue medication due to unacceptable severity of symptoms.

Discussion

The aim and strength of this study was to provide information regarding the safety and efficacy of rupatadine in very young children (2–5 years) suffering from AR. There is very little

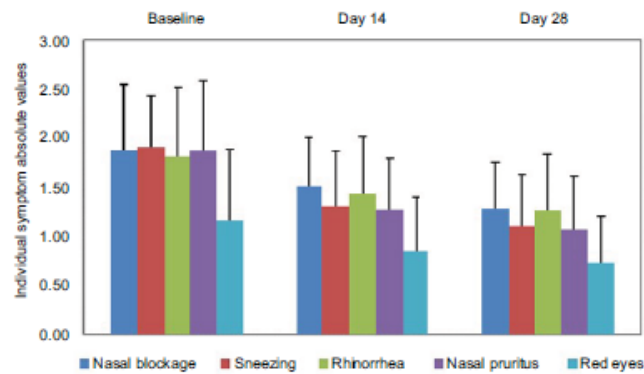


Figure 2 Mean (SD) absolute individual values in each symptom score at baseline and Days 14 and 28.

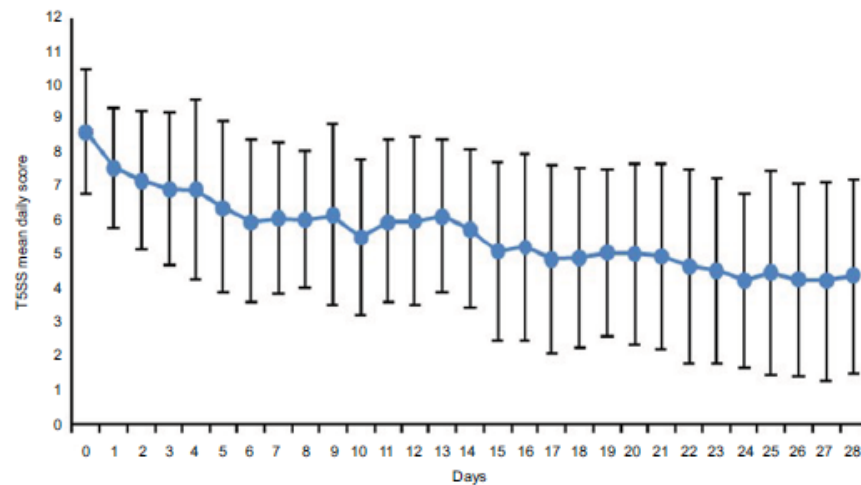


Figure 3 Mean (SD) daily TSSS absolute values during 28 days.
Abbreviation: TSSS, Total Five Symptoms Score.

published research on children diagnosed according with ARIA classification and treated with second-generation anti-H1 compounds.^{16,17} Most of the available pediatric literature with antihistamines are published with seasonal or perennial AR in older children over 6 year old.^{18–22} In the other few published studies in this very young population, old compounds

that were launched in the market in the 1980s (eg, cetirizine and loratadine) were evaluated.^{12–14}

Despite the lack of placebo, the percentage of improvement in symptoms after 4 weeks of treatment (37.4%) is close to a major pivotal trial using the same endpoint with a placebo-controlled design, and this similarity gives external

validation of the present data in very young children, thus enabling the conclusion that rupatadine oral solution may also be effective in this population of young children.¹⁶ In addition, in the current study, all symptoms improved individually, at least an average 20% of improvement, even for nasal congestion. Moreover, the improvement obtained in T5SS after 28 days was somewhat higher than after 14 days (mean value 26.6%), showing that there was no tachyphylaxis.

The majority of the patients included in our study were polysensitive, and most of them sensitive to house dust mite. This means that the allergies that affected this group of patients were less dependent on seasonality, and this confounding factor is not likely to have played a relevant role in the improvement of symptoms in our study. In addition, the study was performed over a short duration, during few weeks when no season changes occurred.

The absence of a placebo comparator and the open-label design are limitations of the study that could cause bias and be a confounding factor. It is very difficult to perform placebo comparative clinical trials in young children, as they usually face reticence from both the ethic committees or local health authorities, and this is even more so when the product has shown efficacy in a previous trial in children of a different age group.¹⁶ In the past, studies with placebo in infant children were accepted for other indications rather than allergic rhinitis, such as in the ETAC (atopic dermatitis) and EPAC (prevention of asthma) studies with cetirizine.^{23,24} In AR, there is only 1 previous study that included placebo in AR in young children (2–6 years), along with cetirizine and montelukast.¹³ Another aspect that made the inclusion of a placebo group difficult was that the study objective was also pharmacokinetic, and the ethics committees considered that it was not appropriate to draw blood samples in very young children who underwent placebo treatment. Due to the difficulties in performing clinical trials in children, in the past, doses have been extrapolated from those used in adults. Recently, a concept paper by the European Medicines Agency (EMA) has been issued in order to establish the basic principles of the scientific validity of the extrapolation concept (EMA/129698/2012). Although it is an accepted practice, it can lead to infra- or supra-dosification in these pediatric populations. Thus, well-designed efficacy trials remain the gold standard for demonstrating the efficacy of a drug in children.

This study shows that rupatadine 1 mg/mL oral solution was safe for administration in children aged 2–5 years. An overall 25% of the 44 involved children suffered an adverse event, but none of them was considered related to the study medication.

Conclusion

This study showed that once-daily rupatadine oral solution was found to be safe and was correlated with an improvement of AR symptoms in young children (2–5 years old) with a magnitude similar to that observed in older ones (6–11 years old). Only very few second-generation antihistamines provide such consistency of data in very young pediatric patients, with a very low incidence of side effects.

Acknowledgments

We would like to thank Josep Giralt for statistical assistance and analysis of results and figure production. We would like to thank Dr Leon Fouché (Limpopo Clinical Research Initiative, Limpopo, South Africa), Dr Lajos Kósa (Svábhegyi Országos, Budapest, Hungary), and Dr Zoltán Novák (Szegei Tudományegyetem, Szeged, Hungary) for their participation in the study. The study coordinator was Prof Paul Potter (Allergy Diagnostic and Clinical Research Unit, Department of Medicine, University of Cape Town Lung Institute, South Africa). The principal investigators that participated in this study were Dr Jan Vermeulen (Parow Research, Cape Town, South Africa), Dr Leon Fouché (Limpopo Clinical Research Initiative, Limpopo, South Africa), Dr Lajos Kósa (Svábhegyi Országos, Budapest, Hungary), and Dr Zoltán Novák (Szegei Tudományegyetem, Szeged, Hungary).

Disclosure

Eva Santamaría is currently affiliated with Novella Clinical Ltd. Paul Potter has been a speaker for J Uriach y Compañía, S.A., Iñaki Izquierdo is an employee of J Uriach y Compañía, S.A., Eva Santamaría has been an employee of J Uriach y Compañía, and S.A. Marta Valle and Jan Vermeulen declare no financial or nonfinancial competing interests. The authors report no other conflicts of interest in this work.

References

- Mir E, Panjabi C, Shah A. Impact of allergic rhinitis in school going children. *Asia Pac Allergy*. 2012;2(2):93–100.
- Sanchez J, Estarita J, Salemi C. Efecto de la rinitis y el asma en el ausentismo y rendimiento laboral y escolar en una población del trópico latinoamericano [Rhinitis and asthma as a cause of absenteeism and poor work/school performance in a population from Latin-American tropic]. *Rev Allerg Mex*. 2016;63(1):32–40. Spanish.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA[2]LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86): 8–160.
- Hardjojo A, Shek LP, van Bever HP, Lee BW. Rhinitis in children less than 6 years of age: current knowledge and challenges. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(3):115–122.
- Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Raza A, Matthews S, Roberts G, Arshad SH. The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:851–859.

6. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009;64(1):123–148.
7. Dong GH, Ren WH, Wang D, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke enhances respiratory symptoms and responses to animals in 8,819 children in kindergarten: results from 25 districts in northeast China. *Respiration*. 2011;81(3):179–185.
8. Schäfer T, Stieger B, Polzius R, Krauspe A. Associations between cat keeping, allergen exposure, allergic sensitization and atopic diseases: results from the Children of Lübeck Allergy and Environment Study (KLAUS). *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(4):353–357.
9. Clarisse B, Nikasinovic L, Poinsard R, Just J, Momas I. The Paris prospective birth cohort study: which design and who participates? *Eur J Epidemiol*. 2007;22(3):203–210.
10. Herr M, Clarisse B, Nikasinovic L, et al. Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort. *Allergy*. 2011;66(2):214–221.
11. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):19–42.
12. Sienna-Monge JJ, Gazca-Aguilar A, Del Rio-Navarro B. Double-blind comparison of cetirizine and loratadine in children ages 2 to 6 years with perennial allergic rhinitis. *Am J Ther*. 1999;6(3):149–155.
13. Chen ST, Lu KH, Sun HL, Chang WT, Lue KH, Chou MC. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2–6 yr. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(1):49–54.
14. Lutsky BN, Klöse P, Melon J, et al. A comparative study of the efficacy and safety of loratadine syrup and terfenadine suspension in the treatment of 3- to 6-year-old children with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther*. 1993;15(5):855–865.
15. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy*. 2015;70(Suppl 100):1–24.
16. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):144–150.
17. Marcucci F, Sensi LG, Abate P, et al. Anti-inflammatory activity and clinical efficacy of a 3-month levocetirizine therapy in mite-allergic children. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011;10(1):32–38.
18. Pearlman DS, Lumry WR, Winder JA, Noonan MJ. Once-daily cetirizine effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in children aged 6 to 11 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997;36(4):209–215.
19. de Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, Pujazon MC. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):267–275.
20. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis – a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(3):253–260.
21. Jobst S, van den Wijngaert W, Schubert A, van de Venne H. Assessment of the efficacy and safety of three dose levels of cetirizine given once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Allergy*. 1994;49(8):598–604.
22. Ngamphaiboon J, Direkwattanachai C, Visitsunthorn N, Vangveeravong M, Tiensuwan M. The efficacy and safety of 30 mg fexofenadine HCl bid in pediatric patients with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2005;23(4):169–174.
23. Diepgen TL; Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multicountry, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(4):278–286.
24. Simons FE; Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(6):535–542.

Journal of Asthma and Allergy

Publish your work in this journal

The Journal of Asthma and Allergy is an international, peer-reviewed open access journal publishing original research, reports, editorials and commentaries on the following topics: Asthma; Pulmonary physiology; Asthma related clinical health; Clinical immunology and the immunological basis of disease; Pharmacological interventions and

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/journal-of-asthma-and-allergy-journal>

Dovepress

new therapies. This journal is included in PubMed. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

5. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha presentado el desarrollo de un fármaco en pediatría, y la utilidad de la farmacocinética poblacional en el desarrollo de fármacos en este grupo de población. Este método nos ayudó, al igual que ha mostrado desde hace más de 30 años (Grasela et al. 1983; Grasela et al. 1985; Kelman et al. 1984) a resolver algunos de los problemas más frecuentes a los que hay que enfrentarse al realizar ensayos clínicos en niños de corta edad (en nuestro caso de 2 a 5 años): evitar la extracción de un elevado número de muestras de sangre y las largas estancias en el hospital. Para tal propósito, se construyó un modelo farmacocinético poblacional a partir de datos cinéticos en niños de 6 a 11 años, y este modelo se utilizó para optimizar el diseño de un estudio clínico en niños más pequeños (de 2 a 5 años). En esta optimización se seleccionó el muestreo de sangre capaz de proporcionar con el menor número de muestras, la máxima información de las características farmacocinéticas, evitando al máximo la molestia de los pacientes pediátricos y evitando largas estancias en el hospital. Esto nos permitió poder obtener datos relevantes en población pediátrica de corta edad que complementaron la información cinética y dinámica de rupatadina que había disponible en ese momento, permitiendo la dosificación de rupatadina en el rango de 2 a 11 años en el tratamiento de la rinitis alérgica.

En el desarrollo de fármacos en pediatría, se admite que se autorice la comercialización de fármacos teniendo datos únicamente de farmacocinética y seguridad en aquellos casos en los que la patología no presente diferencias entre adultos y población pediátrica. La rinitis alérgica, tiene la misma fisiopatología, y además se considera que los efectos relativos del tratamiento son similares entre adultos y niños (Brozek et al. 2017).

Un punto importante a tener en cuenta durante el diseño de estudios en pediatría es la necesidad de evitar muestreos intensivos. Esta situación, como se ha mostrado en la presente tesis, se puede subsanar con la aplicación de diseños de optimización de muestreo en combinación con la farmacocinética poblacional. La estrategia presentada en este trabajo ha consistido en optimizar la dosis y el diseño de un estudio de farmacocinética, utilizando un modelo farmacocinético poblacional en niños de 6 a 11 años, desarrollado con perfiles de farmacocinética completos, pero en un número reducido de participantes. No es la primera vez que se aplica este tipo de aproximación para el desarrollo de fármacos en pediatría. Y, si bien existen numerosos ejemplos con diferentes fármacos, son escasos los trabajos publicados que indiquen que este abordaje se ha aplicado para otros fármacos antihistamínicos (Vozmediano et al. 2017; Vozmediano et al. 2019).

A partir del modelo poblacional desarrollado en niños de 6 a 11 años que se discute más adelante, se realizaron simulaciones que permitieron seleccionar el esquema de dosificación más adecuado para realizar el estudio de farmacocinética con niños de 2 a 5 años, de modo que se asegurara una exposición en este grupo de edad similar a la que se había descrito para adultos, con la premisa de que las concentraciones en este grupo de edad no superaran los 3 ng/mL para asegurar un perfil de seguridad en niños similar al de adultos. El modelo predijo una C_{\max} por encima de 3 ng/mL en más del 50% de los pacientes tras una dosis única de 5 mg. Aunque se ha demostrado que en adultos las concentraciones por encima de 3 ng/mL proporcionan una buena respuesta al fármaco sin problemas de seguridad preocupantes en adultos (Mullol et al. 2008), de forma conservadora se seleccionó la dosis de 2,5 mg cada 24 h, para proporcionar a la mayoría de los pacientes una C_{\max} en el rango de 1 a 3 ng/mL, que se espera que sea eficaz y segura en este grupo de edad. La exposición total (AUC) a rupatadina observada en el ensayo clínico mostró que era similar entre adultos y niños, y lo que es más útil, mostró que es apropiada a nivel de seguridad y eficacia (ver discusión de estos resultados más adelante), lo que ha proporcionado la evidencia suficiente sugerida por las guías. Esta práctica de utilizar modelos previos desarrollados en otras poblaciones para diseñar estudios posteriores y seleccionar la dosis para los mismos también se ha utilizado con éxito con anterioridad (Mentré et al. 2001; Ogungbenro et al. 2009; Panetta et al. 2002; Vozmediano et al. 2017).

Este modelo inicial se utilizó también para determinar el diseño óptimo de extracción de muestras en el estudio de 2 a 5 años, de modo que se pudiera obtener información adecuada para estudiar la cinética del producto maximizando a la vez el bienestar y el confort de los niños seleccionando adecuadamente los tiempos de muestreo. Tal y como se ve en los resultados del Artículo 1, las diferencias en los parámetros de los cuatro escenarios que se presentan no fueron grandes, esto nos permitió seleccionar el escenario que fuera más apropiado para los niños, en el que se sacan 4 muestras de sangre en un período de 2 horas el día 14, y tan solo una muestra el día 28, que coincidía con la última visita del estudio. El hecho de limitar tanto la estancia del niño en el hospital favorece un menor estrés y ayuda a evitar la interrupción las rutinas habituales de los niños. El diseño que se seleccionó a través de esta metodología está de acuerdo con las Consideraciones Éticas para los Estudios Clínicos realizados en niños (*European Commission. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population*), que aconseja limitar no solo el volumen de sangre que se extrae, sino también el dolor y el estrés que se ocasiona a los niños en los estudios clínicos intervencionales. Cuanto menos tiempo están en el hospital, menos estrés.

La principal limitación del método que hemos utilizado para optimizar los tiempos de muestreo de los niños de 2 a 5 años es que la matriz de información de Fisher se basa en parámetros estimados. Por lo tanto, cualquier error en la estructura del modelo, y/o en la estimación de los parámetros durante la fase del desarrollo del modelo, va a influir en la optimización del diseño. En nuestro estudio no se realizó un análisis de sensibilidad para detectar estos posibles errores de especificación del modelo o de sus parámetros, ya que requiere tanto tiempo o más como el empleado para el desarrollo del modelo y no hay una forma claramente aceptada de realizarlo en análisis multivariado (Mentré et al. 2001). Otra consideración a tener en cuenta es que, aunque durante el proceso de optimización de tiempos de extracción de muestras de sangre, se tuvo en cuenta el uso de dos dosis diferentes, el peso no se incorporó como covariable debido a la limitación del propio programa empleado para llevar a cabo las simulaciones. Sin embargo, es poco probable que la incorporación del peso en las simulaciones hubiera cambiado demasiado los tiempos de extracción óptimos dado que el rango de peso esperado en la población pediátrica de 2 a 5 años oscila entre 10 y 25 kg, como se ha comentado anteriormente.

Cuando se utiliza esta técnica de optimización de diseño en cuanto a muestras, lo ideal sería validar el modelo de muestreo mediante un set de datos externos completo, y utilizar solo una parte de este set de datos como si fueran las muestras dispersas sugeridas por el diseño, y después, comparar los parámetros estimados obtenidos con todo el set de datos vs el del set de datos de diseño óptimo. Sin embargo, esta opción en nuestra tesis no fue posible, ya que justamente se quería evitar al máximo el número de muestras en niños de 2 a 5 años (Meibohm et al. 2005).

Tanto el modelo farmacocinético poblacional desarrollado en niños de 6 a 11 años (Artículo 1), como su posterior refinamiento con la incorporación de datos de niños de 2 a 5 años (Artículo 3, en el apéndice), han mostrado que la farmacocinética de rupatadina solución oral en niños de 2 a 11 años tras una dosis única oral se explica mediante un modelo bicompartimental con absorción y eliminación de primer orden. Los parámetros que se estimaron en ambos modelos son muy similares a los que se obtuvieron en adultos con la formulación de comprimidos 10 mg, excepto en el caso del volumen de distribución (Peña et al. 2008). Estos resultados sugieren que no hay diferencias en la cinética de rupatadina entre niños y adultos, excepto en el volumen de distribución. El volumen de distribución para el niño fue la mitad del valor típico en el adulto, sin embargo, cuando se corrigen por el peso, no se encuentran diferencias (peso medio de los adultos en el estudio= 66 kg; peso medio de los niños de 2 a 11 años = 38,5 kg). En otros antihistamínicos, las diferencias encontradas entre adultos y niños, en cuanto el volumen de

distribución, también desaparecen cuando se normaliza por el peso, como ocurre con levocetirizina (Simons et al. 2005). En el modelo poblacional con epinastina, a partir de datos en niños y adultos, el peso es una covariable que influye en el volumen de distribución (Sarashina et al. 2005). Por último, la desloratadina muestra diferencias en el volumen de distribución calculado a través de cálculo no compartimental entre los dos grupos de edad, que también quedaría equilibrado al normalizar por peso (Gupta et al. 2007).

Aunque los adultos recibieron comprimidos y los niños solución oral, tampoco se evidenciaron diferencias en el proceso de absorción, siendo la constante de absorción en niños de 6 a 11 de $0,53 \text{ h}^{-1}$, y la estimada en adultos $0,432 \text{ h}^{-1}$ (Peña et al. 2008). Al contrario que en el modelo de adultos, y a pesar de que se conoce que la absorción es el proceso farmacocinético que generalmente lleva asociada una mayor variabilidad interindividual, en ninguno de los dos modelos en niños (el de 6 a 11 años y el de 2 a 11 años) se pudo estimar la variabilidad interindividual del proceso de absorción (ni en la k_a ni en el T_{lag}). En el modelo en niños de 6 a 11 años, probablemente debido al pequeño número de pacientes incluidos y al escaso número de medidas de concentraciones plasmáticas de rupatadina en la fase ascendente de la curva concentración-tiempo. Puesto que además este modelo se empleó para poder optimizar los tiempos de muestreo para el estudio de la farmacocinética en niños de edad inferior, es muy probable que nuestro set de datos completo incluyendo los datos de 2 a 5 años no tenga la suficiente información en la parte inicial de la curva de perfil de concentraciones plasmáticas vs tiempo. Aunque también, la dificultad en estimar la variabilidad interindividual en la constante de absorción puede estar influenciada por la elevada variabilidad interindividual en V_c/F , que fue de 93,8% en el modelo de niños de 6 a 11 años, y de 139,6% en el modelo de 2 a 11 años.

Al no entrar la edad como covariable en este modelo global en pediatría ni en el desarrollado en adultos, se demuestra que la farmacocinética de rupatadina no depende de la edad, al menos desde los 2 años hasta adultos. Este resultado se ha obtenido con los dos modelos desarrollados en este trabajo. Si bien cuando se desarrolló el modelo inicial se pensó que podía ser debido al bajo número de participantes, el incremento de este número hasta 52 participantes, y la ampliación del rango de edad con la incorporación de los datos de niños de 2 a 5 años confirmó el resultado. Este resultado no es sorprendente ya que la principal enzima responsable del metabolismo de la rupatadina, el CYP3A4, se considera que ya ha madurado en edades inferiores a los dos años (Salem et al. 2014).

A pesar de que el aclaramiento en adultos ha mostrado ser diferente según el sexo, en niños de 2 a 11 años no se observa esta diferencia. Es posible que las características diferenciadoras entre

los dos sexos no estén lo suficientemente evolucionadas en niños de edad inferior a 12 años como para causar una diferencia en la cinética entre ambos grupos. El valor estimado de CL/F para un niño típico que pese 30 kg sería 417 L/h, que es similar a los valores de 467 L/h para hombres, aunque inferior al obtenido en mujeres que fue 732L/h (Peña et al. 2008).

Los estudios en pediatría suelen cubrir un rango de pesos y alturas mayor que en adultos. La eliminación de fármacos por vía hepática fisiológicamente depende del tamaño, por lo que es esperable que este, ya sea bien mediante el peso, el IMC o el área corporal esté presente como covariable en un modelo cinético en pediatría (Meibohm et al. 2005), tal y ocurre en nuestros dos modelos. Este resultado confirma la adecuación de la dosificación por peso de la rupatadina, igual que ocurre con otros antihistamínicos, como por ejemplo, la fexofenadina cuya dosificación según el peso del niños (30 mg en niños >10,5 kg y 15 mg en niños < 10,5 kg) proporcionó unos niveles de exposición similar a aquellos que se encontraron en adultos (Krishnaswami et al. 2003). De la misma forma, el peso influyó en el CL/F como el V/F en un estudio poblacional en niños con epinastina jarabe en niños con un rango de edad más amplio, de 2 a 15 años (Sarashina et al. 2005). Los autores en este estudio recomendaron dosificar de acuerdo al peso de los niños, y no se incluyó el efecto de la edad en ninguno de los parámetros del modelo de epinastina en este grupo de edad. Respecto a la cetirizina, solo la edad explicó parte de la variabilidad interindividual en el CL/F y el V/F de los niños (Pitsiu et al. 2004); si bien este resultado puede ser debido a que el estudio incluyó pacientes muy pequeños, a partir de 6 meses. A esta edad tan corta los procesos de maduración metabólica no han finalizado, ya que se entiende que la maduración no se alcanza hasta alrededor de los 2 años. Actualmente el único antihistamínico cuya dosificación aprobada en niños se tiene que realizar según la edad y no el peso es la desloratadina (dosis recomendada 1,25 mg para niños de ≥ 1 año a ≤ 5 años, y de 2,5 mg en niños de > 5 años hasta los 11 años de edad) (Ficha Técnica desloratadina 0,5 mg/mL solución oral. Enero 2017). En el caso de la desloratadina no se ha publicado ningún modelo poblacional en el que se hayan estudiado diferentes covariables como la edad o el peso, si no que existen estudios en los que la dosis se ha administrado tal y como se ha descrito y se ha obtenido con este esquema de dosis una exposición similar que en adultos (Gupta et al. 2007; Gupta et al. 2007). Por lo que no queda claro si esta dosificación viene dada por la inclusión de niños menores de 2 años en los que la función metabólica todavía no está madura o por la relación que existe entre el peso y la edad durante el crecimiento de los niños.

Cuando se introduce una covariable como el peso en un modelo, se puede hacer mediante varias funciones matemáticas, empleando funciones alométricas (de Kock et al. 2018) o bien funciones empíricas que describen los datos, pero carecen de significado fisiológico claro (Husseisn et al.

2005). Ambos presentan ventajas, pero la principal de los empíricos, especialmente si tienen una estructura simple, es la facilidad con la que se pueden traducir en recomendaciones ajustadas por el peso, tales como mg de fármaco/kg de peso (Meibohm et al. 2005), que son fáciles de aplicar tanto a nivel hospitalario como en casa del paciente. En nuestro caso, aunque también se intentó introducir el peso mediante un modelo alométrico, el método que proporcionó un mejor ajustado fue una relación lineal entre el aclaramiento y el peso, que se tradujo en la recomendación de dos dosis diferentes según si el peso es igual o mayor que 25 kg, o si es inferior a 25 kg. La exposición de rupatadina en el grupo de 2 a 5 años y en el grupo de 6 a 11 años serían similares a las de adultos, siempre y cuando se ajustara por el peso en niños de 2 a 11 años de la siguiente forma: 2,5 mg en niños de ≥ 10 kg a < 25 kg de peso y 5 mg en niños de ≥ 25 kg. El límite inferior de peso es 10 kg, ya que este fue el peso más bajo observado en la población de niños de 2 a 11 años (Peña et al. 2008).

De acuerdo a la guía de la EMA sobre el papel de la farmacocinética en el desarrollo de fármacos en pediatría, EMEA/CHMP/EWP/147013/2004, si hay metabolitos farmacológicamente activos que contribuyan de una forma significativa a la eficacia o la seguridad del producto, estos se tienen que estudiar a menos que se asuma que el ratio de exposición del metabolito respecto al producto inicial es similar al ratio en el grupo de edad de referencia. Este último es el caso de la rupatadina, en el que sus metabolitos activos desloratadina y dehidroxi-desloratadina mantienen un ratio similar de exposición entre niños y adultos (Data on file Uriach), por lo que, aunque se determinaron las concentraciones de estos metabolitos, no se incluyeron en el desarrollo del modelo poblacional ya que no se consideraba necesario y esto aumentaba la complejidad del modelo.

En la ficha técnica de los productos se suelen incluir parámetros de exposición total y eliminación del fármaco. Estos parámetros se suelen calcular de forma sencilla mediante un análisis no compartimental cuando se dispone de perfiles de concentración vs tiempo completos para un elevado número de individuos que reciben el fármaco. En nuestro caso esto no fue posible en el grupo de población de 2 a 5 años, ya que se empleó la técnica de “*sparse sampling*” que no permite el cálculo de estos parámetros directamente. Sin embargo, a partir de los parámetros bayesianos individuales obtenidos en los modelos poblacionales se pueden simular los perfiles de concentración vs tiempo completos y a partir de estos datos simulados se pueden calcular estos parámetros mediante aproximación no compartimental. El cálculo de parámetros en estado de equilibrio estacionario a partir de las simulaciones mencionadas mostraron que los parámetros son similares en niños de los dos grupos de edad estudiados y a los valores en adultos, con la excepción de la semivida de eliminación del fármaco que fue aparentemente más

larga en población pediátrica de 2 a 11 años que la descrita para adultos o adolescentes (Solans et al. 2007); sin embargo, es poco probable que esta diferencia tenga un impacto en la respuesta clínica, tanto a nivel de eficacia como seguridad. Esta diferencia puede ser debida al hecho de que la semivida en adultos está calculada en base a observaciones experimentales y no en predicciones hasta 24 horas tras la administración del fármaco.

Los antihistamínicos de segunda generación se consideran la primera elección para tratar la rinitis alérgica en niños. En el mercado hay antihistamínicos de primera generación y de segunda generación, y aunque los de primera generación se consideran menos seguros que los de segunda, todavía se utilizan y además están disponibles como productos de venta libre en farmacia en formulaciones para el resfriado común. En el Artículo 2 se describe que un 25% de los 44 niños implicados en el estudio de 2 a 5 años, desarrolló un acontecimiento adverso, pero ninguno de ellos se consideró relacionado con la medicación. Por lo que la administración de rupatadina a las dosis empleadas en los dos estudios que conforman este trabajo fue segura. Además, ninguno de estos acontecimientos adversos estuvo relacionado con el sistema nervioso central o cardíaco. Estos resultados de seguridad eran esperables, ya que se tiene constancia previa que los antihistamínicos de segunda generación causan menos efectos secundarios que los de primera, tanto en niños como en adultos, sobre todo los relacionados con el sistema nervioso central y sistema cardiovascular (Potter et al. 2013).

La seguridad a nivel cardíaco es de extrema relevancia para los fármacos antihistamínicos, ya que los estudios de prolongación del QT son obligatorios debido su mecanismo de acción. Estos resultados, sin embargo, eran esperables teniendo en cuenta el bajo número de acontecimientos adversos descritos en el estudio pivotal de eficacia de rinitis alérgica en niños de 6 a 11 años, donde se trataron 180 niños, y tan solo un 37,2% de ellos sufrieron al menos un acontecimiento adverso, comparado con un 30 % de los 180 niños incluidos en el grupo placebo. En este estudio pivotal tampoco se encontraron anomalías en el QT en ninguno de los pacientes (Potter et al. 2013).

Los efectos a nivel de sistema nervioso central pueden ser de relevancia en población pediátrica puesto que algunos de ellos, como la somnolencia, va ligada al empeoramiento del rendimiento académico. En los dos estudios presentados en este trabajo el porcentaje de pacientes que indicaron somnolencia es inferior al 9,5% descrito para adultos (Ficha técnica rupatadina 10 mg comprimidos. Julio 2016). Esta baja incidencia de somnolencia es similar a la descrita en otros antihistamínicos de segunda generación (Potter et al. 2013).

El ensayo clínico realizado en población pediátrica de 2 a 5 años presentado en esta tesis es uno de los pocos estudios publicados en niños con rinitis alérgica siguiendo las guías actuales ARIA y su nueva clasificación, y que hayan sido tratados con antihistamínicos de segunda generación (Potter et al. 2013; Marcucci et al. 2011). La mayoría de la literatura en pediatría con antihistamínicos se basa en la clasificación de la rinitis alérgica como perenne o estacional, y están realizados en niños de más de 6 años (Pearlman et al. 1997; de Blic et al. 2005; Meltzer et al. 2004; Jobst et al. 1994; Ngamphaiboon et al. 2005). Existen estudios publicados en niños muy jóvenes en los que se evalúa la eficacia, pero son con compuestos antiguos que fueron aprobados en la década de los 80, como la cetirizina y la loratadina (Sienra-Monge et al. 1999; Chen et al. 2006; Lutsky et al. 1993).

Además, otra ventaja de nuestro estudio en niños con rinitis alérgica de de 2 a 5 años es que, aunque el objetivo principal fue evidenciar la seguridad y estudiar la farmacocinética en esta población pediátrica, también se evaluaron medidas de eficacia. El hecho de incluir variables de eficacia en este estudio farmacocinético ha permitido tener datos que avalan la extrapolación de niños de 6 a 11 años a pacientes pediátricos más pequeños, demostrando que rupatadina solución oral 1 mg/mL es eficaz en niños de 2 a 5 años.

Una de las limitaciones a la hora de valorar la eficacia mostrada en este estudio en niños de 2 a 5 años es que no hay placebo. Hay que tener en cuenta que es muy difícil hacer estudios clínicos en pediatría utilizando placebo, sobre todo en niños tan pequeños, ya que existen ciertas reticencias tanto de los comités éticos de investigación clínica como de las autoridades reguladoras competentes. Sobre todo, es difícil justificar su inclusión cuando ya existe eficacia demostrada del fármaco en otro grupo de edad (Potter et al. 2013). Aunque en el pasado se ha aceptado la realización de estudios con placebo para otras indicaciones que no son rinitis alérgica, como en dermatitis atópica (estudio ETAC) y estudio de prevención de asma (estudio EPAC) con cetirizina (Diepgen 2002; Simons et al. 2007), en rinitis alérgica solo hay un estudio anterior en el que se haya incluido, en niños de 2 a 6 años, en el que además de placebo se incorporaron como tratamientos alternativos cetirizina y montelukast (Chen et al. 2006).

A pesar de la no utilización de placebo, y de que esta situación no nos permite poder descartar que la mejoría observada en los síntomas pueda ser debida a este efecto placebo, el porcentaje de mejoría de los síntomas tras 4 semanas de tratamiento (37,4%) se acerca al resultado obtenido en el estudio de fase III realizado en población pediátrica de 6 a 11 años (43,1%) y con un número muy superior de participantes, cuyo objetivo era determinar la eficacia de rupatadina en niños de este grupo de edad con rinitis alérgica. La variable de eficacia utilizada

en ambos estudios es la misma, por lo que esta similitud de resultados otorga una validación externa de los datos que se presentan en el grupo de niños de 2 a 5 años, pudiendo por tanto concluir que también es efectiva en esta población de niños (Potter et al. 2013). Si además tenemos en cuenta que, en el presente estudio, todos los síntomas mejoraron individualmente al menos un 20% incluso para la congestión nasal y que la mejoría obtenida en T5SS tras 28 días, fue algo mayor que la obtenida tras 14 días (valor medio 26,6%), mostrando que no hay taquifilaxia, podemos aseverar que el fármaco es eficaz en este grupo de edad a pesar de no haber realizado un estudio específico de eficacia con un tamaño de muestra adecuado y que incluya placebo.

Cuando se lleva a cabo un estudio con rinitis alérgica, es importante tener en cuenta los posibles cambios estacionales que ocurren durante el estudio, y que pueden afectar a la eficacia del fármaco tal y como sugiere la guía europea CPMP/EWP/2455/02. Es importante destacar que la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio estaban polisensibilizados, y la mayoría de ellos era sensible a los ácaros. Esto significa que las alergias que afectan a este grupo de pacientes fueron menos dependientes de la estacionalidad, y que este factor de confusión probablemente no ha jugado un papel relevante en la mejoría de los síntomas en nuestro estudio. Además, el estudio se realizó durante un periodo de corta duración, en el que no ocurrieron cambios estacionales, por lo que podemos descartar el efecto de la estacionalidad en la eficacia del fármaco.

6. CONCLUSIONES

Conclusión general:

El uso del modelado y simulación farmacocinético poblacional ha permitido optimizar el diseño de un estudio de farmacocinética en niños de 2 a 5 años, y el posterior uso de los datos generados ha servido para plantear una recomendación de dosis con finalidad terapéutica que ha sido satisfactoriamente evaluada por las agencias regulatorias.

Conclusiones del Estudio 1:

- La farmacocinética de rupatadina solución oral (1mg/mL) se describió adecuadamente con un modelo bicompartimental con absorción de primer orden. El peso es responsable de un 11,1% de la variabilidad interindividual en el aclaramiento de rupatadina en niños de 6 a 11 años.
- El modelo farmacocinético desarrollado en niños de 6 a 11 años permitió recomendar una dosis de 2,5 mg diarios de rupatadina solución oral (1mg/mL) en niños de 2 a 5 años que pesaran entre 10 y menos de 25 kg. Además, la optimización del diseño de extracción de muestras de sangre para determinar la cinética en estos niños permitió que sus estancias hospitalarias fueran de solo 2 horas el día 14 y aprovechar la extracción de sangre del día 28 ya preestablecida como control rutinario de seguridad en el estudio.

Conclusiones del Estudio 2:

- La información recogida en el estudio de seguridad de rupatadina de acontecimientos adversos, así como la falta de cambios en el QT indican que la administración de dosis diarias de 2,5 mg de rupatadina en niños de 2 a 5 años con rinitis alérgica es segura y bien tolerada.
- La administración de dosis diarias de 2,5 mg de rupatadina solución oral (1mg/mL) en niños de 2 a 5 años con pesos entre 10 y 25 kg es eficaz como muestra el hecho de que se observen disminuciones estadísticamente significativas del 5TSS a los días 14 y 28 de estudio respecto al valor basal.

Conclusiones del Estudio 3:

- La farmacocinética de rupatadina solución oral (1mg/mL) en niños de 2 a 11 años se describió adecuadamente con un modelo bicompartimental con absorción de primer orden. La variabilidad interindividual en la distribución en niños es superior a la estimada para su eliminación.

- La farmacocinética de rupatadina solución oral no depende de la edad si no del peso, ya que el aclaramiento de rupatadina es mayor a medida que aumenta el peso de los niños.
- No existen diferencias entre los valores de C_{max} , el T_{max} y el AUC_{0-24h} de rupatadina calculados por métodos no compartimentales a partir de los perfiles de concentraciones generados usando los estimados empíricos bayesianos de los parámetros individuales en niños de 2 a 5 años con respecto a los valores descritos para adultos.
- Con los datos recogidos de farmacocinética, seguridad y también eficacia en el estudio de 2 a 5 años, se propuso la dosificación en pediatría de rupatadina en niños de 2 a 5 años: 5 mg \geq 25 kg; 2,5 mg \geq 10 kg, que fue aprobada por el comité pediátrico de la EMA (PDCO) para el tratamiento de la rinitis alérgica en niños de 2 a 5 años.

7. REFERENCIAS

-
- Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol.* 1991 Dec;32(6):669-70.
 - Adam K, Oswald I. The hypnotic effects of an antihistamine: promethazine. *Br J Clin Pharmacol.* 1986 Dec;22(6):715-7.
 - Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy.* 2009;64(1):123-48.
 - Alfageme I, Reyes N, Merino M, Gallego J. Fármacos anticolinérgicos. *Arch Bronconeumol.* Dec 2007;43(4):3-10.
 - Alghamdi WA, Alsultan A, Al-Shaer MH, An G, Ahmed S, Alkabab Y, et al. Cycloserine Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Apr 25;63(5).
 - Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy.* 2009 Jun;29(6):680-90.
 - Antonijuan R, Coimbra J, García-Gea C, Puentes M, Gich I, Campo C, et al. Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin.* 2017 Jan;33(1):129-36.
 - Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006 Aug 26;368(9537):733-43. Erratum in: *Lancet.* 2007 Sep 29;370(9593):1128.
 - Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy.* 2009 Jan;64(1):158-65.
 - Barbanoj MJ, García-Gea C, Morte A, Izquierdo I, Pérez I, Jané F. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology.* 2004;50(4):311-21.
 - Beck I, Jochner S, Gilles S, McIntyre M, Buters JT, Schmidt-Weber C, et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLoS One.* 2013 Nov 20;8(11): e80147.

-
- Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic Urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(2):149-58.
 - Berger WE, Lumry WR, Meltzer EO, Pearlman DS. Efficacy of desloratadine, 5 mg, compared with fexofenadine, 180 mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2006 May-Jun;27(3):214-23.
 - Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008 Mar;19(2):110-24.
 - Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Jensen CB, et al. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis - a GA²LEN study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153(4):395-402.
 - Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Bindslev Jensen C, et al; ACCEPT-1 study group. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study. *Allergy.* 2009 Oct;64(10):1516-23.
 - Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63 Suppl 86:8–160.
 - Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C, Canonica GW, Demoly P, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy.* 2008 Aug;63(8):990-6.
 - Boyle J, Eriksson M, Stanley N, Fujita T, Kumagi Y. Allergy medication in Japanese volunteers: Treatment effect of single doses on nocturnal sleep architecture and next day residual effects. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jul;22(7):1343-51.
 - Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Oct;140(4):950-58.
 - Bruno R, Hille D, Riva A, Vivier N, ten Bokkel Huinnink WW, van Oosterom AT, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):187-96.
 - Burney PG, Potts J, Kummeling I, Mills EN, Clausen M, Dubakiene, et al. The prevalence of food sensitization among in European adults. *Allergy.* 2014 Mar;69(3):365–71.
 - Caldwell PH, Butow PN, Craig JC. Parents' attitudes to children's participation in randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2003 May;142(5):554-9.

-
- Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet*. 2004 Aug 28-Sep 3;364(9436):803-11.
 - Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy*. 2007 Apr;62(4):359-66.
 - Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Individual Growth Charts. Weight-for-age percentiles: Boys, birth to 36 months 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th, 97th percentiles and Weight-for-age percentiles: Girls, birth to 36 months 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th, 97th percentiles. [Internet]. CDC; May 2000. [Último acceso Mayo 2019]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1/chart01.pdf> y <http://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1/chart02.pdf>.
 - Chan AW, Hon KL, Leung TF, Ho MH, Rosa Duque JS, Lee TH. The effects of global warming on allergic diseases. *Hong Kong Med J*. 2018 Jun;24(3):277-84.
 - Chen ST, Lu KH, Sun HL, Chang WT, Lue KH, Chou MC. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2–6 yr. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006 Feb;17(1):49-54.
 - Cherrez A, Maurer M, Weller K, Calderon JC, Simancas-Racines D, Cherrez Ojeda I. Knowledge and management of chronic spontaneous urticaria in Latin America: a cross-sectional study in Ecuador. *World Allergy Organ J*. 2017 May 23;10(1):21.
 - CHMP/EWP/185990/06. European Medicines Agency. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. [Internet]. London: EMA; 2007 Jun 21. [Último acceso Agosto 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses_en.pdf
 - Church DS, Church MK, Scadding G. Allergic rhinitis: impact, diagnosis, treatment and management. *Clinical Pharmacist* [Internet]. August 2016 [cited 2019 Jun 26];8(8). Available from: <https://www.pharmaceutical-journal.com/research/review-article/allergic-rhinitis-impact-diagnosis-treatment-and-management/20201509.article?firstPass=false> doi: 10.1211/CP.2016.20201509.
 - Church M, Church D. Pharmacology of Antihistamines. *Indian J Dermatol*. 2013 May-Jun;58(3):219-24.

- Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):459-66.
- Ciebiada MG, Barylski M, Ciebiada M. Wheal and flare reactions in skin prick tests of patients treated with montelukast alone or in combination with antihistamines. *Inflamm Res*. 2014 Mar;63(3):191-5.
- Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Civardi E, Barberi S, Allen M, et al. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: a pilot study. *Int Immunopharmacol*. 2005 Dec;5(13-14):1800-8.
- Clarisse B, Nikasinovic L, Poinard R, Just J, Momas I. The Paris prospective birth cohort study: which design and who participates? *Eur J Epidemiol*. 2007 Mar;22(3):203-10.
- Compalati E, Baena-Cagnani R, Penagos M, Badellino H, Braido F, Gómez RM, et al. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(1):1-15.
- Compalati E, Canonica GW. Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2013 Nov;29(11):1539-51.
- Coppini R, Simons SHP, Mugelli A, Allegaert K. Clinical research in neonates and infants: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res*. 2016 Jun;108:80-7.
- CPMP/EWP/2455/02. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. [Internet]. London: EMA; October 2004. [Último acceso Agosto 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-medicinal-products-treatment-allergic-rhino-conjunctivitis>.
- Cranswick N, Turzíkova J, Fuchs M, Hulhoven R. Levocetirizine in 1-2 year old children: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005 Apr;43(4):172-7.
- Crisafulli G, Caminiti L, Chiera F, Arasi S, Salzano G, Panasiti I, et al. Omalizumab in children with severe allergic disease: a case series. *Ital J Pediatr*. 2019 Jan 14;45(1):13.
- de Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, Pujazon MC. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):267-75.

- de Kock M, Tarning J, Workman L, Allen EN, Tekete MM, Djimde AA, Bell DJ, Ward SA, Barnes KI, Denti P. Population Pharmacokinetic Properties of Sulfadoxine and Pyrimethamine: a Pooled Analysis To Inform Optimal Dosing in African Children with Uncomplicated Malaria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Apr 26;62(5).
- Diepgen TL; Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(4):278-86.
- Donado E, Izquierdo I, Pérez I, García O, Antonijoan RM, Gich I, et al. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine: results from a 'thorough QT/QTc study' performed according to ICH guidelines. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(4): 401-10.
- EMA/231225/2015. European Medicines Agency. 10-Year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation [Internet] London: EMA; 27 Octubre 2016. [Último acceso Abril 2019]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf
- EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. [Internet]. London:EMA; August 2013. [Último acceso Agosto 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf
- Emanuel MB. Histamine and the antiallergic antihistamines: a history of their discoveries. *Clin Exp Allergy.* 1999 Jul;29 Suppl 3:1-11
- EMEA/CHMP/EWP/147013/2004. European Medicines Agency. Guideline on the role of pharmacokinetic in the development of medicinal products in the paediatric population. [Internet]. London:EMA; 28 June 2016. [Último acceso Agosto 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-role-pharmacokinetics-development-medicinal-products-paediatric-population_en.pdf
- EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. European Medicines Agency. Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. [Internet]. London: EMA; July 2006. [Último acceso Septiembre 2019]. Disponible en:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
- EMEA/CHMP/QWP/396951/2006. European Medicines Agency. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. [Internet]. London:EMA; 19 June 2007. [Último acceso Agosto 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2_en.pdf
 - European Commission. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use [Internet]. EC: Brussels; 2008. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf
 - Facius A, Marostica E, Gardiner P, Watz H, Lahu G. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modelling to Characterize the Tolerability of Alternative Up-Titration Regimens of Roflumilast in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Aug;57(8):1029-38.
 - Falcão A, Fuseau E, Nunes T, Almeida L, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics, drug interactions and exposure-response relationship of eslicarbazepine acetate in adult patients with partial-onset seizures: population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *CNS Drugs*. 2012 Jan 1;26(1):79-91.
 - Falliers CJ, Brandon ML, Buchman E, Connell JT, Dockhorn R, Leese PT, et al. Double-blind comparison of cetirizine and placebo in the treatment of seasonal rhinitis. *Ann Allergy*. 1991 Mar;66(3):257-62.
 - Fan J, de Lannoy IA. Pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol*. 2014 Jan 1;87(1):93-120.
 - Fantin S, Maspero J, Bisbal C, Agache I, Donado E, Borja J, et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy*. 2008 Jul;63(7):924-31.
 - Farrell C, Hayes SC, Wire M, Zhang J. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of eltrombopag in healthy volunteers and subjects with chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;77(3):532-44.
 - Ficha Técnica. Desloratadina ratiopharm 0,5 mg/mL solución oral [Internet]. Enero 2017. [Último acceso Julio 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/77664/FichaTecnica_77664.html.pdf

- Ficha Técnica. Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Septiembre 2017. [Último acceso Septiembre 2019]. Disponible en:
- Ficha Técnica. Rupatadina 10 mg comprimidos [Internet]. Julio 2016. [Último acceso Julio 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64053/FichaTecnica_64053.html
- Ficha Técnica. Rupatadina 1mg/mL solución oral [Internet]. Julio 2016. [Último acceso Julio 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75666/FichaTecnica_75666.html
- Ficha Técnica. Xolair 150 mg solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Junio 2015. [Último acceso Septiembre 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html
- Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: treating the child. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jun;105(6 Pt 2):S616-21.
- Flórez J. *Farmacología Humana*. Quinta edición. Barcelona: Elsevier; 2008.
- Food and Drug Administration. General clinical pharmacology considerations for pediatric studies for drugs and biological products [Internet]. Rockville: FDA; December 2014. [Último acceso Agosto 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-clinical-pharmacology-considerations-pediatric-studies-drugs-and-biological-products>
- Food and Drug Administration. Population Pharmacokinetics [Internet]. Rockville: FDA Julio 2019. [Último acceso Agosto 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/population-pharmacokinetics>.
- Foster DM. Noncompartmental versus Compartmental Approaches to Pharmacokinetic Analysis. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP Editors. *Principles of Clinical Pharmacology*. Segunda edición. San Diego: Elsevier; 2007. p 89-106.
- Franke RM, Morton T, Devarakonda K. Pooled post hoc analysis of population pharmacokinetics of oxycodone and acetaminophen following a single oral dose of biphasic immediate-release/extended-release oxycodone/acetaminophen tablets. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4587-97.
- Frèche C, Leynadier F, Horak F, Hide D, Gracia FD, Goos M, et al. Mizolastine provides effective symptom relief in patients suffering from perennial allergic rhinitis: a double-

- blind, placebo-controlled study versus loratadine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Sep;89(3):304-10.
- Garde JM, García-Avilés B, Marco N, Montahud C, Perona J. Rinoconjuntivitis alérgica. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013;1:157-75.
 - Gelfand EW. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Nov;114(5 Suppl):S135-8.
 - Gobburu JVS. Pharmacometrics 2020. *J Clin Pharmacol* 2010 Sep;50(9 Suppl):151S–157S.
 - Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, Andersen MP, Toft E, Tyl B. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig*. 2012 May 1;32(5):339-51.
 - Grasela TH Jr, Donn SM. Neonatal population pharmacokinetics of phenobarbital derived from routine clinical data. *Dev Pharmacol Ther*. 1985;8(6):374-83.
 - Grasela TH, Sheiner LB, Rambeck B, Boenigk HE, Dunlop A, Mullen PW, et al. Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patient data. *Clin Pharmacokinet*. 1983 Jul-Aug;8(4):355-64.
 - Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2112-22.
 - Gruzieva O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2014 Mar;133(3):767-76.
 - Guadaño EM, Serra-Batlles J, Meseguer J, Castillo JA, De Molina M, Valero A, et al. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy*. 2004 Jul;59(7):766-71.
 - Gupta M, Brans YW. Gastric retention in neonates. *Pediatrics* 1978 Jul;62(1):26-9.
 - Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 May;63(5):534-40.
 - Gupta SK, Kantesaria B, Banfield C, Wang Z. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;64(2):174-84.
 - Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014 Apr;5(2):88-92.

- Hampel F Jr, Howland W 3rd, Van Bavel J, Ratner P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ebastine (20 mg and 10 mg) to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(1):56-63.
- Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol*. 2012 Jan;52(1 Suppl):119S-25S.
- Holford N, Heo YA, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. *J Pharm Sci*. 2013 Sep;102(9):2941-52.
- Horak F, Stübner P, Ziegelmayer R, Kavina A, De Vos C, Burtin B, et al. Controlled comparison of the efficacy and safety of cetirizine 10 mg o.d. and fexofenadine 120 mg o.d. in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001 May;125(1):73-9.
- Hu Y, Sieck DE, Hsu WH. Why are second-generation H1-antihistamines minimally sedating? *Eur J Pharmacol*. 2015 Oct 15;765:100-6.
- Hulhoven R, Rosillon D, Letiexhe M, Meeus MA, Daoust A, Stockis A. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Nov;63(11):1011-7.
- Hussein Z, Pitsiu M, Majid O, Aarons L, de Longueville M, Stockis A. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Jan;59(1):28-37.
- ICH E11(R1). International Conference on Harmonisation. Addendum on Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. [Internet]. ICH; Septiembre 2017. [Último acceso Julio 2019]. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/E11-R1EWG_Step4_Addendum_2017_0818.pdf
- ICH E11. International Conference on Harmonisation. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. [Internet]. ICH; January 2001. [Último acceso Agosto 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-30.pdf
- ICH E14. International Conference on Harmonisation. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs.

- [Internet]. ICH; May 2005. [Último acceso Julio 2019]. Disponible en: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14_Guideline.pdf
- Izquierdo I, Cranswick N, McCreanor J, Antonijoan R, Gich I, Barbanoj MJ. Rupatadine in children aged 6-11 years with Allergic Rhinitis: A proof of concept evaluation by a 4 weeks treatment follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20, Suppl 20:2.
 - Izquierdo I, Merlos M, García-Rafanell J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs Today (Barc)*. 2003 Jun;39(6):451-68.
 - James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;17(1): 55-9.
 - Jáuregui I, Dávila I, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Ferrer M, et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: the PEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):388-92.
 - Jáuregui I. Antihistamínicos H1: revisión. *Alergol Inmunol Clin*. 1999 Oct;14(5):300-12.
 - Jobst S, van den Wijngaart W, Schubert A, van de Venne H. Assessment of the efficacy and safety of three dose levels of cetirizine given once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Allergy*. 1994 Sep;49(8):598-604.
 - Jones H, Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013 Aug 14;2:e63.
 - Joseph PD, Craig JC, Caldwell PH. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Mar;79(3):357-69.
 - Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, et al. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Feb;101(2 Pt 1):163-70.
 - Kaiser HB, Gopalan G, Chung W. Loratadine provides early symptom control in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2008 Nov-Dec;29(6):654-8.
 - Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, Maspero JF, Cingi C, Lopatin A, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy*. 2012 Feb;42(2):186-207.
 - Kay AB. 100 years of 'Allergy': can von Pirquet's word be rescued? *Clin Exp Allergy*. 2006 May;36(5):555-9.

-
- Keam SJ, Plosker GL. Rupatadine: a review of its use in the management of allergic disorders. *Drugs*. 2007;67(3):457-74.
 - Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology - drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1157-67.
 - Keizer RJ, Karlsson MO, Hooker A. Modeling and Simulation Workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013 Jun 26;2:e50.
 - Kelman AW, Thomson AH, Whiting B, Bryson SM, Steedman DA, Mawer GE, et al. Estimation of gentamicin clearance and volume of distribution in neonates and young children. *Br J Clin Pharmacol*. 1984 Nov;18(5):685-92.
 - Kim A, Lee J, Shin D, Jung YJ, Bahng MY, Cho JY, et al. Population pharmacokinetic analysis to recommend the optimal dose of udenafil in patients with mild and moderate hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Aug;82(2):389-98.
 - Kimko H, Pinheiro J. Model-based clinical drug development in the past, present and future: a commentary. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Jan;79(1):108-16.
 - Kolkhir P, Pogorelov D, Darlenski R, Caminati M, Tanno LK, Le Pham D, et al. Management of chronic spontaneous urticaria: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2018 Jul 4;11(1):14.
 - Krishnaswami S, Kittner B, Sankoh A J, Barrett J S. Population pharmacokinetics of fexofenadine in pediatric patients. *J Clin Pharmacol* 2003;43(9):1016.
 - Kulkarni SM, Agarwal HK, Shaikh AA. Torsade de pointes complicating treatment with astemizol. *Indian Heart J*. 1994 May-Jun;46(3):179-80.
 - Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquert L, et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009 Sep;39(9):1338-47.
 - Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Raza A, Matthews S, Roberts G, Arshad SH. The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2011 Jun;41(6):851-9.
 - Latz JE, Chaudhary A, Ghosh A, Johnson RD. Population pharmacokinetic analysis of ten phase II clinical trials of pemetrexed in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 Apr;57(4):401-11.

-
- Laughon MM, Benjamin DK Jr, Capparelli EV, Kearns GL, Berezny K, Paul IM, et al. Innovative clinical trial design for pediatric therapeutics. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Sep;4(5):643-52.
 - Lee JY, Garnett CE, Gobburu JVS, Bhattaram VA, Brar S, Jadhav PR, et al. Impact of pharmacometric analyses on new drug approval and labelling decisions: a review of 198 submissions between 2000 and 2008. *Clin Pharmacokinet* 2011 Oct;50(10):627-35.
 - Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995 Jun;132(6):942-9.
 - Leynadier F, Bousquet J, Murrieta M, Attali P. Efficacy and safety of mizolastine in seasonal allergic rhinitis. The Rhinase Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996 Feb;76(2):163-8.
 - Li H, Sha Q, Zuo K, Jiang H, Cheng L, Shi J, et al. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2009;71(1):50-5.
 - Lukat K, Rivas P, Roger A, Kowalski M, Botzen U, Wessel F, et al. A direct comparison of efficacy between desloratadine and rupatadine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Asthma Allergy*. 2013;6:31-9.
 - Lutsky BN, Klöse P, Melon J, et al. A comparative study of the efficacy and safety of loratadine syrup and terfenadine suspension in the treatment of 3- to 6-year-old children with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther*. 1993 Sep-Oct;15(5):855-65.
 - Maciel-Guerra H, Penha MÁ, Jorge MFS, Libório RDS, Carrijo ACNDA, Parise-Fortes MR, et al. Suppression of wheal and flare in histamine test by the main H1 antihistamines commercialized in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2018 Mar;93(2):233-7.
 - Mandema JW. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: Welling PG, Tse FLS Editors. *Pharmacokinetics : regulatory, industrial, academic perspectives*. Second Edition. New York: M. Dekker; 1995. p 408-450.
 - Mansfield LE, Hampel F, Haeusler JM, Georges G. Study of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jun;26(6):1269-75.
 - Mansmann HC Jr, Altman RA, Berman BA, Buchman E, Dockhorn RJ, Leese PT, et al. Efficacy and safety of cetirizine therapy in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1992 Apr;68(4):348-53.
 - Marcucci F, Sensi LG, Abate P, Allocca G, Ugolini E, Di Cara G, et al. Anti-inflammatory activity and clinical efficacy of a 3-month levocetirizine therapy in mite-allergic children. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011 Feb;10(1):32-8.

-
- Marmouz F, Giralt J, Izquierdo I. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Asthma Allergy*. 2011;4:27-35.
 - Martínez-Cócera C, De Molina M, Martí-Guadaño E, Pola J, Conde J, Borja J, et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(1):22-9.
 - Meibohm B, Laer S, Panetta JC, Barrett JS. Population Pharmacokinetic Studies in Pediatrics: Issues in Design and Analysis. *AAPS Journal*. 2005 Oct;7(2):E475-87.
 - Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, Bachert C, Hedlin G, Wahn U, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis – a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Jun;15(3):253-60.
 - Mentré F, Dubruc C, Thénot JP. Population pharmacokinetic analysis and optimisation of the experimental design for mizolastine solution in children. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2001 Jun;28(3):299-319.
 - Monchaud C, de Winter BC, Knoop C, Estenne M, Reynaud-Gaubert M, Pison C, et al. Population pharmacokinetic modelling and design of a Bayesian estimator for therapeutic drug monitoring of tacrolimus in lung transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2012 Mar 1;51(3):175-86.
 - Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Koletzko S, Kramer U, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1331-7.
 - Mösges R, König V, Köberlein J. The effectiveness of levocetirizine in comparison with loratadine in treatment of allergic rhinitis--a meta-analysis. *Allergol Int*. 2011 Dec;60(4):541-6.
 - Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2012 Sep 26;1:e6.
 - Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013 Apr; 2(4): e38.
 - Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica WG, Gimenez-Arnau A, Kowalski ML, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy*. 2008;63 Suppl 87:5-28.
 - Mullol J, Pujols L, Picado C. Mecanismos de acción de los glucocorticoides. Aplicación al tratamiento de la inflamación respiratoria. *Arch Bronconeumol*. 1996 Dec;32(10):527-34.

-
- Nathan RA, Mason J, Bernstein DI, Howland WC, Kaiser HB, Meltzer EO, et al. Long-Term Tolerability of Fexofenadine in Healthy Volunteers. *Clin Drug Invest* 1999 Oct; 18 (4):317-28.
 - Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2017 May 1;38(3):222-30.
 - Ngamphaiboon J, Direkwattanachai C, Visitsunthorn N, Vangveeravong M, Tiensuwan M. The efficacy and safety of 30 mg fexofenadine HCl bid in pediatric patients with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2005 Dec;23(4):169-74.
 - Novak N. From Pharaoh Menes to today - allergic diseases are the focus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2006 Jan;2(1):1-3.
 - Nunes C, Ladeira S. Double-blind study of cetirizine and loratadine versus placebo in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000 Jan-Feb;10(1):20-3.
 - Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, Pekkanen J, et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2014 Apr;133(4):1084-91.
 - Ogungbenro K, Matthews I, Looby M, Kaiser G, Graham G, Aarons L. Population pharmacokinetics and optimal design of paediatric studies for famciclovir. *Br J Clin Pharmacol* 2009 Oct;68(4):546-60.
 - Ohata Y, Tomita Y, Suzuki K, Maniwa T, Yano Y, Sunakawa K. Pharmacokinetic evaluation of liposomal amphotericin B (L-AMB) in patients with invasive fungal infection: Population approach in Japanese pediatrics. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2015 Dec;30(6):400-9.
 - Okuda M. Clinical investigation of ketotifen in perennial allergic rhinitis: a double-blind comparative study of ketotifen and clemastine fumarate. *Rhinology.* 1984 Sep;22(3):171-82.
 - Pałgan K, Bartuzi Z. Platelet activating factor in allergies. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2015 Dec;28(4):584-9.
 - Panetta JC, Wilkinson M, Pui CH, Relling MV. Limited and optimal sampling strategies for etoposide and etoposide catechol in children with leukemia. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2002 Apr;29(2):171-88.
 - Pearlman DS, Lumry WR, Winder JA, Noonan MJ. Once-daily cetirizine effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in children aged 6 to 11 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Pediatr (Phila).* 1997 Apr;36(4):209-15.

-
- Peña J, Carbo ML, Solans A, Nadal T, Izquierdo I, Merlos M. Antihistaminic effects of rupatadine and PKPD modelling. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2008 Apr-Jun;33(2):107-16.
 - Pitsiu M, Hussein Z, Majid O, Aarons L, Longueville M, Stokis A. Retrospective population pharmacokinetic analysis of cetirizine aged 6 months to 12 years. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Apr;57(4):402-11.
 - Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, Barkai L, Németh I, Baillieu RA, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Mar;24(2):144-50.
 - Product Monograph Including Patient Medication Information. ^{Pr}RUPALL™. Rupatadine (as rupatadine fumarate). Tablet 10 mg, Oral Solucion 1mg/mL [Internet]. Health Canada; 03 Enero 2017. [Último acceso Agosto 2019]. Disponible en: <http://www.pedia-pharm.com/en/wp-content/uploads/sites/3/2017/02/RUPALL-monograph-EN.pdf>
 - Queralt M, Merlos M, Giral M, Puigdemont A. Dual effect of a new compound, rupatadine, on edema induced by platelet-activating factor and histamine in dogs: comparison with antihistamines and PAF antagonists. *Drug Dev Res.* 1996 Sep 1; 39:12-8.
 - Ramírez N, Campillo R, Báez C. Treatment of allergic rhinitis with ketotifen. A double-blind vs. placebo study. *Alergia.* 1986 Jan-Mar;33(1):9-17.
 - Rizk ML, Hang Y, Luo WL, Su J, Zhao J, Campbell H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily versus twice-daily raltegravir in treatment-naive HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jun;56(6):3101-6.
 - Roberts JK, Stockmann C, Balch A, Yu T, Ward RM, Spigarelli MG, Sherwin CM. Optimal design in pediatric pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical studies. *Paediatr Anaesth.* 2015 Mar;25(3):222-30.
 - Rose K, Walson PD. Do Paediatric Investigation Plans (PIPs) Advance Paediatric Healthcare? *Paediatr Drugs.* 2017 Dec;19(6):515-22.
 - Saint-Martin F, Dumur JP, Pérez I, Izquierdo I. A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor-specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(1):34-40.
 - Salem F, Johnson TN, Abduljalil K, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. A Re-evaluation and Validation of Ontogeny Functions for Cytochrome P450 1A2 and 3A4 Based on In Vivo Data. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:625-36.

- Samara E, Granneman, R. Role of population pharmacokinetics in drug development. A pharmaceutical industry perspective. *Clinical Pharmacokinetics*. 1997 Apr;32(4):294-312.
- Sanchez J, Estarita J, Salemi C. Efecto de la rinitis y el asma en el ausentismo y rendimiento laboral y escolar en una población del trópico latinoamericano. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(1):32-40.
- Sarashina A, Tatami S, Yamamura N, Tsuda Y, Igarashi T. Population pharmacokinetics of epinastine, a histamine H receptor antagonist, in adults and children. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Jan;59(1):43-53.
- Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jan;28(1):121-30.
- Saulyte J, Regueira C, Montes-Martínez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014 Mar 11;11(3):e1001611.
- Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):19-42.
- Segall N, Gawchik S, Georges G, Haeusler JM. Efficacy and safety of levocetirizine in improving symptoms and health-related quality of life in US adults with seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Mar;104(3):259-67.
- Segall N, Grubbe RE, Levy AL, Maloney MJ, Nayak AS, Kittner B, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of an oral suspension of fexofenadine for children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2008 Jul-Aug;29(4):380-5.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Feb;152(2):197-206.
- Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1980;8(6):553-71.
- Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res*. 1972 Oct;5(5):411-59.

- Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetic data analysis: rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev.* 1984;15(1-2):153-71.
- Sherwin CM, Kiang TK, Spigarelli MG, Ensom MH. Fundamentals of Population Pharmacokinetic Modelling Validation Methods Catherine. *Clin Pharmacokinet.* 2012 Sep 1;51(9):573-90.
- Shohrati M, Davoudi SM, Keshavarz S, Sadr B, Tajik A. Cetirizine, doxepine, and hydroxyzine in the treatment of pruritus due to sulfur mustard: A randomized clinical trial. *Cutan Ocul Toxicol.* 2007;26(3):249-55.
- Sienna-Monge JJ, Gazca-Aguilar A, Del Rio-Navarro B. Double-blind comparison of cetirizine and loratadine in children ages 2 to 6 years with perennial allergic rhinitis. *Am J Ther.* 1999;6(3):149-155.
- Simons FE, Simons KJ. Antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J.* 2008 Sep;1(9):145-55.
- Simons FE, Simons KJ. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in children age 6 to 11 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Aug;116(2):355-61.
- Simons FE, Simons KJ. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in children age 6 to 11 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Aug;116(2):355-61.
- Simons FE. H1-antihistamines in children. *Clin Allergy Immunol.* 2002;17:437-64.
- Simons FE; Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007 Sep;18(6):535-42.
- Skoner DP, LaForce CF, Nathan RA, Urdaneta ER, Zielinski MA, Sacavage SD, Franklin KB, Wu MM. Effect of cetirizine on symptom severity and quality of life in perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2014 Jul-Aug;35(4):338-45.
- Solans A, Carbó ML, Peña J, Nadal T, Izquierdo I, Merlos M. Influence of food on the oral bioavailability of rupatadine tablets in healthy volunteers: a single-dose, randomized, open-label, two-way crossover study. *Clin Ther.* 2007 May;29(5):900-8.
- Solans A, Izquierdo I, Donado E, Antonijoan R, Peña J, Nadal T, et al. Pharmacokinetic and safety profile of rupatadine when coadministered with azithromycin at steady-state levels: a randomized, open-label, two-way, crossover, Phase I study. *Clin Ther.* 2008 Sep;30(9):1639-50.
- Tassinari P, Suárez NR, Centeno J, Velásquez JV, Aguirre-Mariscal H, Gonzálezdías SN, et al. Desloratadine therapy improves allergic rhinitis symptoms in latin american children aged 6 to 12 years. *World Allergy Organ J.* 2009 Apr;2(4):42-8.

-
- Tod M, Jullien V, Pons G. Facilitation of drug evaluation in children by population methods and modelling. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:231-43.
 - Turner MA, Catapano M, Hirschfeld S, Giaquinto C. Paediatric drug development: the impact of evolving regulations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Jun;73:2-13.
 - Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 3;358(1):28-35.
 - Valero A, de la Torre F, Castillo JA, Rivas P, del Cuvillo A, Antépara I, et al. Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis: a multicentre, open-label study in Spain. *Drug Saf.* 2009;32(1):33-42.
 - Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy.* 2000 Feb;55(2):116-34.
 - Van Cauwenberge P, Juniper EF. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2000 Jun;30(6):891-9.
 - van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol.* 2018 Oct;58 Suppl 10:S10-S25.
 - van Riet-Nales DA, Ferreira JA, Schobben AF, de Neef BJ, Egberts TC, Rademaker CM. Methods of administering oral formulations and child acceptability. *Int J Pharm.* 2015 Aug 1;491(1-2):261-7.
 - Vázquez RE, Huerta L, Pedroza A. Antileucotrienos, revisión de la literatura. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2005 May-Aug;14(2):56-9.
 - von Mutius E. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: farm lifestyles and the hygiene hypothesis. *Clin Exp Immunol* 2010 Apr;160:130-5.
 - von Pirquet C. *Allergie. Munchen Med Wochenschr* 1906; 53:1457.
 - Vozeh S, Steimer JL, Rowland M, Morselli P, Mentre F, Balant LP, et al. The use of population pharmacokinetics in drug development. *Clin Pharmacokinet.* 1996 Feb;30(2):81-93.
 - Vozmediano V, Lukas JC, Encinas E, Schmidt S, Sologuren A, Valiente R, et al. Model-informed pediatric development applied to bilastine: Analysis of the clinical PK data and

- confirmation of the dose selected for the target population. *Eur J Pharm Sci.* 2019 Feb 1;128:180-92.
- Vozmediano V, Sologuren A, Lukas JC, Leal N, Rodriguez M. Model Informed Pediatric Development Applied to Bilastine: Ontogenic PK Model Development, Dose Selection for First Time in Children and PK Study Design. *Pharm Res.* 2017 Dec;34(12):2720-34.
 - Watts AM, Cripps AW, West NP, Cox AJ. Modulation of Allergic Inflammation in the Nasal Mucosa of Allergic Rhinitis Sufferers With Topical Pharmaceutical Agents. *Front Pharmacol.* 2019 Mar 29;10:294.
 - Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother.* 2016 Oct;83:989-997.
 - Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jul;142(1):171-7.
 - Weisse K, Lehmann I, Heroux D, Kohajda T, Herberth G, Roeder S et al. The LINA cohort: indoor chemical exposure, circulating eosinophil/basophil (Eo/B) progenitors and early life skin manifestations. *Clin Exp Allergy.* 2012 Sep;42(9):1337-46.
 - Wingert WE, Mundy LA, Collins GL, Chmara ES. Possible role of pseudoephedrine and other over-the-counter cold medications in the deaths of very young children. *J Forensic Sci.* 2007 Mar;52(2):487-90.
 - Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA.* 1993 Mar 24-31;269(12):1532-6.
 - Wright PM. Population based pharmacokinetic analysis: why do we need it; what is it; and what has it told us about anaesthetics? *Br J Anaesth.* 1998 Apr;80(4):488-501.
 - Zisowsky J, Krause A, Dingemans J. Drug development for pediatric populations: regulatory aspects. *Pharmaceutics* 2010 Dec;2(4):364-88.
 - Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018 Jul;73(7):1393-414.

8. ANEXO

Artículo 3 enviado para su publicación:

Population pharmacokinetics of rupatadine oral solution in paediatric patients suffering from allergic rhinitis.

Autores: Eva Santamaría, Francesc Plà, Iñaki Izquierdo, Marta Valle.

Population pharmacokinetics of rupatadine oral solution in paediatric patients suffering from allergic rhinitis.

E Santamaría¹, F. Plà³, I Izquierdo², M Valle^{1,3}.

1 Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

2 Clinical Development, R&D, J. Uriach y Compañía, S.A.

3 Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation. Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-IIB Sant Pau, Barcelona, Spain.

SUMMARY

Background

The objectives of this work were to build a global population pharmacokinetic model to explain the kinetics of rupatadine in children from 2 to 11 years and to calculate the noncompartmental noncompartmental pk parameters for two groups of age (2-5 and 6-11 year old) based on the individual bayesian estimates obtained from the model.

Methods

Data from two different pk studies were jointly analysed: Study A: extensive blood sampling study performed in 12 children (6-11 years old) who received a single oral dose of rupatadine 1mg/mL oral solution; Study B: sparse blood sampling study in children 2-5 year old receiving multiple oral doses of rupatadine 1 mg/mL oral solution. A simultaneous population pharmacokinetic model was developed using all the available data in children. Afterwards, using the individual bayesian estimates from the selected model, steady state plasma concentrations for both studies were simulated to calculate the nonparametric pk parameters of two age groups (group I: from 2 to 5 years, and group II: from 6 to 11 years).

Results

A two-compartmental model with first-order absorption and elimination, with clearance dependent on body weight correctly described the PK of rupatadine for 2-11-year-old children. Plasma clearance was described as a linear function of weight. The mean (SD) noncompartmental pk parameters calculated using the simulated plasma profiles at steady state were: C_{max}, 2.54 (1.26) vs 1.96(0.52) ng/mL; AUC, 10.74 (3.09) vs 10.38 (4.31) ng/mL/h; t_{1/2}, 12.28(3.09) vs 15.94(4.09), for children 6-11 and children 2-5-year-old, respectively.

Conclusions

The pharmacokinetics of rupatadine does not depend on age but rather on weight. The dosing strategy according to body weight in 2-11-year-old children (2.5-ml if weight >10 and <25 kg, and 5-ml if ≥25 kg) provide similar exposure between the two groups of age, and to the one obtained in adults and adolescents with the 10 mg dose tablet formulation.