

## Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study

Rupatadina solución oral en niños con rinitis alérgica persistente: estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo

**Potter P<sup>1</sup>, Maspero JF<sup>2</sup>, Vermeulen J<sup>3</sup>, Barkai L<sup>4</sup>, Németh I<sup>5</sup>, Baillieu RA<sup>6</sup>, Garde JM<sup>7</sup>, Giralt J<sup>8</sup>, Doménech A<sup>8</sup>, Izquierdo I<sup>8</sup>, Nieto A<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>Allergy Diagnostic and Clinical Research Unit, Department of Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; <sup>2</sup>Fundación CIDEA, Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup>Parow Research, Cape Town, South Africa; <sup>4</sup>BAZ Megyei Kórház Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc, Hungary; <sup>5</sup>Szent Erzsébet Kórház Non-profit Közhasznú Kft., Jászberény, Hungary; <sup>6</sup>Centro de Alergia, Mar del Plata, Argentina; <sup>7</sup>Hospital General Universitario de Elche, Alicante, Spain; <sup>8</sup>Clinical Development & Medical Advice, J. Uriach & Compañía, Barcelona, Spain; <sup>9</sup>Alergia Infantil, Hospital Materno Infantil La Fe, Valencia, Spain

*Pediatr Allergy Immunol. 2013;24:144-50*

**Comentario:** Carmen Rondón Segovia  
Servicio de Alergología  
Hospital Carlos Haya  
Málaga  
*E-mail: carmenrs61@gmail.com*

## INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. La guía de consenso *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) establece el mismo tratamiento para la RA en niños en edad escolar y en adultos, aunque las dosis pediátricas deben ser validadas y ha de tenerse especial cuidado en evitar los efectos secundarios<sup>1</sup>. Los antihistamínicos de segunda generación (AH2G) orales son fáciles de administrar, efectivos y están recomendados para el tratamiento de la RA en niños. Rupatadina es un nuevo AH2G con un doble mecanismo de acción inhibidor de los receptores H1 y PAF, eficaz y seguro en adultos<sup>2-4</sup>; sin embargo, no existen grandes ensayos clínicos multicéntricos en niños con rinitis alérgica persistente (PER).

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la nueva formulación de rupatadina en solución oral, y la calidad de vida (CV) en niños de 6-11 años de edad con PER.

## METODOLOGÍA

Estudio en fase III doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico realizado en 34 centros de Argentina, Sudáfrica, Hungría y España. Se incluyeron niños de 6-11 años, con un peso  $\geq 16$  kg, historia documentada de PER de al menos 12 meses de evolución y pruebas cutáneas positivas a, como mínimo, uno de los

siguientes alérgenos: ácaros del polvo, hongos y/o polen de gramíneas. Tras una fase de reclutamiento de 14 días, los niños se aleatorizaron en dos grupos de tratamiento: solución oral de rupatadina (1 mg/ml) o placebo (1/día) durante seis semanas. La dosis de rupatadina utilizada se ajustó al peso y se basó en resultados de estudios de farmacocinética previos: los niños con un peso < 25 kg recibieron 2,5 ml, y los niños con un peso  $\geq$  25 kg recibieron 5 ml. El estudio no permitía medicación de rescate, por lo que la aparición de síntomas intensos fue causa de retirada del estudio para poder tratarlos convenientemente.

Durante el estudio, los pacientes realizaron una valoración diaria de la puntuación de 4 síntomas nasales (T4SS): congestión, estornudos, rinorrea y prurito (nasal, oral, garganta y/u oídos) y con síntomas oculares (T5SS), mediante una escala Likert de 4 puntos: 0, ausente; 1, leve; 2, moderado, y 3, intenso.

La variable resultado principal de eficacia fue el cambio en el promedio de puntuación del T4SS tras cuatro semanas de tratamiento. La principal variable resultado secundaria fue la evaluación de la CV basal los días 28 y 42 mediante un cuestionario de CV pediátrico específico para rinoconjuntivitis (*Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*)<sup>5</sup>. Otras variables resultado secundarias de eficacia fueron el T4SS tras seis semanas y el T5SS tras cuatro y seis semanas de tratamiento.

La valoración de la seguridad se basó en: efectos adversos notificados por el paciente, analítica de sangre y EKG (visita basal y al final del estudio), y exploraciones físicas (visita basal, y días 28 y 42).

Se calculó un tamaño muestral de 366 pacientes (183 en cada grupo) para detectar diferencias de 0,8 entre placebo y rupatadina en el T4SS entre la visita basal y a las cuatro semanas, un poder estadístico del 90%, un error  $\alpha$  del 5% y una pérdida de pacientes del 20%.

La población de análisis fue la población con intención de tratar (IT). Las diferencias en el T4SS entre grupos tras cuatro semanas se realizó mediante análisis de la covarianza (ANOVA).

## RESULTADOS

Del total de 360 pacientes, 164 (91,1%) del grupo rupatadina y 161 (89,4%) del grupo placebo completaron el estudio.

Rupatadina mostró diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la reducción del T4SS tras cuatro ( $-3,1 \pm 2,1$  vs  $-2,5 \pm 1,9$ ;  $p = 0,018$ ) y seis semanas ( $-3,3 \pm 2,1$  vs  $-2,7 \pm 1,9$ ;  $p = 0,048$ ), y del T5SS tras cuatro semanas ( $-3,5 \pm 2,5$  vs  $-2,8 \pm 2,3$ ;  $p = 0,030$ ). Además, mejoró los síntomas individuales más que placebo (a las cuatro y seis semanas), con diferencias estadísticamente significativas en rinorrea y prurito nasal a las

cuatro semanas, y mostró una mayor mejoría estadística de la CV que placebo a las cuatro semanas.

Los eventos adversos fueron poco frecuentes y no graves en ambos grupos. No se detectaron efectos adversos graves en el intervalo QT ni en las pruebas de laboratorio. Solo dos pacientes tratados con rupatadina (1,1%) refirieron haber notado somnolencia.

## COMENTARIO FINAL

Este estudio representa la primera evidencia clínica de eficacia de los AH2G en niños con PER, y confirma que rupatadina en solución oral (1 mg/ml) es efectiva en la reducción de los síntomas nasales y no nasales, logrando mejoría clínica durante las cuatro semanas de estudio. Otro aspecto importante del estudio es la mejoría de la CV obtenida con rupatadina a las cuatro y seis semanas de tratamiento, de gran importancia en niños alérgicos, donde las comorbilidades como eccema, conjuntivitis, asma y otitis son muy frecuentes, así como la buena tolerancia detectada a rupatadina, con una muy baja incidencia de efectos adversos y ausencia de alteraciones cardíacas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy.* 2008;63 Suppl 87:5-28.

3. Fantin S, Maspero J, Bisbal C, et al. International Rupatadine Study Group. 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;63(7):924-31.
4. Giménez-Arnau A, Pujol RM, Iñosi S, et al. Rupatadine Urticaria Study Group. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy.* 2007;62(5):539-46.
5. Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(2 Pt 1):163-70.