

Rupatadine: global safety evaluation in allergic rhinitis and urticaria

Rupatadina: Evaluación global de su seguridad en rinitis alérgica y urticaria

Vanesa González-Núñez^a, Claus Bachert^b, y Joaquim Mulloí^c

^aServicio de Alergología, Hospital Quirón, Barcelona, España

^bUpper Airway Research Laboratory, Department of Oto-rhino-laryngology, Ghent University, Ghent, Bélgica

^cUnitat de Rinologia & Clínica de l'Olfacte, ENT Department, Hospital Clínic i Universitari; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); and CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España

Rupatadine: global safety evaluation in allergic rhinitis and urticaria. Vanesa González-Núñez et al. Expert Opin Drug Saf 2016;15(10):1439-48.

Comentario: Alfonso del Cuvillo Bernal
Unidad de Rinología y Asma
UGC Otorrinolaringología
Hospital de Jerez
Cádiz
E-mail: dr.cuvillo@comcadiz.es

INTRODUCCIÓN

Los antihistamínicos son uno de los medicamentos más consumidos en el mundo. Teniendo en cuenta que muchos de ellos se pueden vender sin necesidad de prescripción médica (los denominados “OTC”), los aspectos relacionados con la seguridad en su uso cobran vital importancia. Las guías clínicas internacionales más aceptadas y actuales (1–4) recomiendan el uso de antihistamínicos de segunda generación como primera línea del tratamiento de las enfermedades alérgicas, ya que al no haber datos de superioridad en cuanto a eficacia clínica con ninguno de los diferentes tipos de antihistamínicos, sin embargo si hay datos de que los de segunda generación tienen documentados menos efectos adversos relevantes, sobre todo en relación a la sedación (5).

La rupatadina es un antihistamínico de segunda generación, comercializado a inicios del siglo XXI, con un doble mecanismo de acción antihistamínico y anti-PAF (factor activador de las plaquetas) que acumula un gran número de estudios de investigación preclínicos y clínicos que respaldan su eficacia y seguridad en el tratamiento de las enfermedades alérgicas (6) y que ha sido desarrollado atendiendo a las exigencias más recientes de los grupos de expertos (7).

El artículo seleccionado para comentar realiza una actualización de los aspectos de seguridad en el uso de rupatadina para el tratamiento de las enfermedades alérgicas (rinitis alérgica y urticaria) para las que tiene indicación, revisando el gran volumen de estudios preclínicos y clínicos que han demostrado su buen perfil en este sentido.

METODOLOGÍA

Se trata de una revisión narrativa con la consideración de opinión de expertos, a partir de una selección de estudios preclínicos y clínicos obtenidos mediante una búsqueda en la base de datos Medline a la que se añadieron artículos adicionales obtenidos de fuentes en línea, que tratan sobre el perfil de seguridad de rupatadina.

RESULTADOS

El artículo repasa en tres secciones los aspectos más importantes en cuanto a mecanismo de acción, evaluación de seguridad y seguridad en comparación con otros antihistamínicos de primera y segunda generación, finalizando con unas conclusiones y una opinión de expertos en cuanto al perfil de seguridad de la rupatadina.

Con respecto al *mecanismo de acción* se incide en la actividad potente antihistamínica basada en la gran afinidad y selectividad por el receptor, con efecto antiinflamatorio in vitro y efecto inhibidor de las acciones de la histamina, más potente que otros antihistamínicos como cetirizina, loratadina o terfenadina. También se argumenta la actividad anti-PAF, independiente de la antihistamínica tanto in vitro como in vivo, exclusiva de rupatadina y no evidenciable para otros antihistamínicos de segunda generación como levocetirizina.

En el apartado de *evaluación de seguridad*, se comentan los *aspectos farmacocinéticos* describiéndose los resultados de los estudios de absorción (rápida: 1 hora para alcanzar la concentración plasmática máxima) y gran volumen de distribución, que asegura su capacidad para alcanzar el espacio extravascular y los tejidos diana. Se documenta la metabolización hepática a través del citocromo P450 (CYP3A4) hacia metabolitos activos que prolongan su acción más allá de su vida media. Un apartado dedicado a las *interacciones medicamentosas y con alimentos* subraya la ausencia de efectos adversos relevantes (incluido cambios en el electrocardiograma) cuando la exposición sistémica se incrementa al administrarse conjuntamente con otros fármacos que se metabolizan por la misma vía (ketoconazol o eritromicina, por ejemplo), sin apreciarse interacciones con otros fármacos como la fluoxetina o la azitromicina, o sin apreciarse cambios en la concentración plasmática a pesar del aumento de la biodisponibilidad del 23% cuando se administra sin estar en ayunas. Se añade que sólo se recomienda evitar la administración simultánea con alimentos que inhiban el CYP3A4 como el zumo de pomelo, por incrementar su biodisponibilidad 3 veces.

En la evaluación de los *aspectos farmacodinámicos* se incide en la poca actividad sedante y la mínima afectación del sistema nervioso central (capacidades psicomotrices) gracias a un mínimo paso a este y a una mínima ocupación de los receptores de histamina a este nivel, aunque se apreció un efecto dosis dependiente cuando se multiplicó la dosis terapéutica por 4 o por 8. También se comentan los estudios

en los que se describe la ausencia de efectos sobre el sistema nervioso central al administrar conjuntamente rupatadina con alcohol o con benzodiazepinas, demostrándose que no se incrementa la disfunción psicomotora causada por estas sustancias. En este subapartado se analizan por último los efectos de la administración de rupatadina sobre la capacidad para conducir en condiciones reales, demostrándose ausencia de efecto frente a otros antihistamínicos como la hidroxicina, cuya administración afecta gravemente a la habilidad para conducir.

Otros aspectos farmacodinámicos que se tratan en la revisión son la seguridad cardiovascular, confirmada en estudios con dosis de hasta 100 mg (10 veces la dosis terapéutica) sin afectar al intervalo QT/QTc ni causar ningún efecto clínico por alteración de la repolarización cardíaca. También se documenta que en los estudios clínicos realizados en adultos y niños no se aprecian efectos sobre el electrocardiograma ni sobre la producción de arritmias.

Un apartado dedicado a los efectos adversos, detectados en los ensayos clínicos en adultos y niños con rinitis alérgica, describe que los más frecuentes fueron la somnolencia y el dolor de cabeza, con incidencias muy similares a los pacientes que recibieron placebo. En los ensayos clínicos en adultos y adolescentes con diagnóstico de urticaria estos efectos adversos fueron menos frecuentes que el placebo para la somnolencia y muy poco frecuentes para el dolor de cabeza.

En dos ensayos clínicos con más de 240 niños de 2 a 11 años con urticaria tratados con rupatadina sólo se documentaron 2 reacciones adversas: eczema y dolor de cabeza.

Se informa en la revisión que los datos de seguridad de la rupatadina, recogidos durante más de 12 años tras su comercialización, no han cambiado la positiva relación riesgo-beneficio para la indicación de tratamiento con rupatadina y que no es diferente de otros antihistamínicos de segunda generación. De la misma forma se afirma que no ha habido informes de efectos adversos tras la sobredosis ni en la fase de desarrollo clínico ni durante la vigilancia farmacológica tras comercialización.

En un apartado de la revisión se evalúan los estudios que analizan los aspectos de seguridad en poblaciones específicas como los pacientes con insuficiencia renal o hepática, en los que se recomienda evitar la administración por la ausencia de estudios. En las embarazadas y lactantes, la Administración Americana de alimentos y medicamentos (FDA) clasifica a rupatadina como de categoría de riesgo B (sin riesgo demostrado para el feto en estudios animales) aunque no hay estudios controlados en embarazadas. También se especifica que se excreta en la leche materna en modelos animales pero sin datos en humanos. Se estudian las diferencias étnicas cuando se administra a población asiática (japonesa) sin encontrarse efectos adversos diferenciales con respecto a la población europea. Se analizan las diferencias de seguridad en población anciana, concluyéndose de los estudios que no es

preciso ajuste de dosis aunque la biodisponibilidad sea mayor. Se advierte además de su contraindicación en pacientes con intolerancia a la galactosa o con deficiencia de Lapp lactasa, malabsorción de glucosa-galactosa debido a los excipientes del medicamento y de la ausencia de contraindicación en pacientes celíacos.

En un último apartado se comparan los *aspectos de seguridad con otros antihistamínicos de primera y segunda generación*, subrayándose en conclusión de los estudios comparativos existentes que rupatadina tiene un menor potencial sedante y menor impacto sobre las habilidades psicomotoras que los antihistamínicos de primera generación, lo cual es comparable a otros antihistamínicos de segunda generación. Se subraya que es el único antihistamínico que ha demostrado ausencia de efectos adversos cardiovasculares clínicos con dosis hasta 10 veces superiores a la terapéutica. Finalmente se concluye que, en los ensayos clínicos, rupatadina a dosis de 10 o 20 mg ha sido tan bien tolerada como loratadina, ebastina, cetirizina o levocetirizina a dosis terapéuticas.

La revisión concluye que rupatadina es un antihistamínico de segunda generación bien estudiado, con un amplio nivel de eficacia en un extenso rango de enfermedades alérgicas, con buen perfil de seguridad y tolerabilidad en adultos y niños, y un mecanismo de acción adicional al antihistamínico, exclusivo de rupatadina que es el efecto antagonista del receptor del PAF.

COMENTARIO FINAL

El artículo seleccionado para comentar expone una exhaustiva y meticulosa revisión bibliográfica de los numerosos estudios preclínicos y clínicos que respaldan el buen perfil de seguridad de rupatadina como antihistamínico de segunda generación óptimo para elegir en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. A este buen perfil de seguridad se añade un mecanismo dual de acción antihistamínica y anti-PAF que le es exclusivo.

La revisión es de fácil lectura, presenta figuras explicativas de su mecanismo de acción, un cuadro resumen muy informativo y varias tablas que permiten tener de un vistazo una idea global de las cifras de incidencias de efectos adversos en los estudios analizados.

Aún tratándose de una revisión narrativa, recoge los datos de la revisión sistemática de ensayos clínicos con rupatadina para el tratamiento de la rinitis alérgica y urticaria, cualidad que pocos antihistamínicos pueden presumir de tener para respaldar la fuerza de la evidencia que apoyan su indicación.

Por el contrario, podría criticársele que dado el esfuerzo de revisión hecho, la metodología podría haberse realizado con características de revisión sistemática, añadiendo una descripción de la estrategia de búsqueda y una metodología de análisis crítico de la calidad de los estudios seleccionados, de forma que se asegurara no haber dejado datos de seguridad sin reflejar y que los incluidos tuvieran informado el riesgo de sesgo.

El artículo constituye, pues, una lectura recomendada para conocer en profundidad a este antihistamínico de efecto dual indicado para el tratamiento de enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica y la urticaria.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868–87.
2. Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Allergy Care Pathways for Children: Urticaria/Angio-oedema/Mastocytosis pathway. 2011;1–14.
3. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):466–76.
4. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Neck Surg* 2015;152(1):S1–43.
5. Church MK, Maurer M, Simons FER, 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;65(4):459–66.
6. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Giménez-Arnau A, Kowalski ML, et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy* 2015;70(s100):1–24.
7. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR, et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy* 2003;58(3):192–7.