

How to handle off-label prescriptions of rupatadine, a second-generation antihistamine and PAF antagonist: a review

Cómo realizar el manejo de las prescripciones no autorizadas de rupatadina, un antihistamínico de segunda generación y antagonista PAF: revisión

Iñaki Izquierdo¹, Laia Casas², Susana Cabrera³, Alberto Fernández³

¹ Medical Advice Department, BIOHORM S.L., Palau-Solità i Plegamans, Barcelona, Spain.

² Clinical & Preclinical Development, Strategy and Innovation Department, BIOHORM S.L., Palau-Solità i Plegamans, Barcelona, Spain.

³ Pharmacovigilance Department, NOUCOR HEALTH, S.A., Palau-Solità i Plegamans, Barcelona, Spain.

Izquierdo I, Casas L, Cabrera S, Fernández A. How to handle off-label prescriptions of rupatadine, a second-generation antihistamine and PAF antagonist: a review. Drugs Context. 2024 Jan 18;13:2023-9-5. doi: 10.7573/dic.2023-9-5. PMID: 38264404; PMCID: PMC10803124.

Comentario:
Adriana Izquierdo-Domínguez
Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Terrassa.
Unidad Alergo-Rino del Centro Médico Teknon. Barcelona
E-mail: adrianaeizquierdo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En este artículo se revisan los datos actuales sobre el uso de la rupatadina, antihistamínico de segunda generación (AH₁sg), en la práctica clínica habitual y específicamente en su “uso no autorizado” en pacientes, basado en la extensa prescripción del compuesto durante los últimos 20 años. La rupatadina es altamente selectiva para los receptores H₁ de la histamina, con actividad antagonista del factor activador de plaquetas (PAF), pudiendo causar efectos adversos comparables a los de otros AH₁sg, como se describirá a continuación. En general, el uso “fuera de ficha técnica” o no autorizado, puede definirse como la prescripción de un medicamento fuera de las indicaciones autorizadas por las autoridades regulatorias, en un grupo de edad diferente o en una dosis diferente a las aprobadas. El objetivo de esta revisión es comentar sobre este uso no autorizado de la rupatadina en situaciones clínicamente relevantes y resaltar la evidencia y los datos disponibles que permiten al prescriptor optimizar el manejo de la enfermedad en la práctica clínica. En esta revisión, se resume la evidencia clínica específica sobre el uso de rupatadina en enfermedades alérgicas y/o autoinmunes.

EN RELACIÓN CON ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Prevención de reacciones alérgicas locales en el tratamiento de inmunoterapia específica sublingual

La inmunoterapia específica sublingual (ITSL) es una terapia muy utilizada para pacientes con alergia respiratoria por su seguridad y tolerabilidad. Sin embargo, aproximadamente el 80% de los pacientes

pueden presentar reacciones alérgicas locales (RAL) leves-moderadas al inicio del tratamiento (1) que incluyen odinofagia, prurito y edema bucal, ótico y lingual. Estos efectos generalmente se resuelven en 30-60 minutos porque las RAL inducidas por ITSL generalmente son reacciones inmediatas similares a las reacciones en pruebas cutáneas o las causadas por alérgenos ambientales. El alérgeno que se introduce en la mucosa oral con esta modalidad terapéutica provoca una respuesta alérgica inmediata mediada por inmunoglobulina E (IgE), en la que participan de forma relevante la histamina, el PAF y otros mediadores inflamatorios.

Algunos casos de RAL han sido tratados o pretratados con rupatadina para evaluar la efectividad del AH₁sg en la reacción inmediata (2). En la fisiopatología de RAL se sabe que el PAF tiene un papel activo en la inflamación alérgica y las reacciones de sensibilidad y los agentes anti-PAF tienen la capacidad de mejorar estos efectos (3). Este hallazgo muestra que la rupatadina posiblemente tenga ventajas sobre otros AH₁sg convencionales en el tratamiento de las RAL debido a su doble mecanismo de acción. Por tanto, la rupatadina puede ser una opción para prevenir y disminuir los efectos secundarios locales no deseados de la ITSL.

Inducción de tolerancia en la inmunoterapia oral por alergia alimentaria

La alergia alimentaria es un problema de salud mundial cada vez mayor, que afecta a más del 8% de los niños y adultos en los países occidentales y está aumentando en otras partes de Asia y Sudáfrica, principalmente en entornos urbanos (4). Además del importante impacto que la restricción alimentaria tiene en los pacientes, las alergias alimentarias influyen en la calidad de vida, el entorno familiar y la comunidad. En los últimos años se ha empleado la inmunoterapia oral (ITO) para aumentar el umbral de las

respuestas alérgicas mediadas por IgE a alimentos, como en la alergia a la proteína de la leche de vaca, el huevo o el cacahuete. Sin embargo, la ITO a menudo se asocia con reacciones adversas sistémicas y/o locales importantes, incluidas manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y cutáneas que limitan el cumplimiento, dificultan una buena progresión de la ITO hasta dosis suficientes de alérgenos y representan una barrera importante para implementar un régimen de tratamiento eficaz (5). Actualmente, no hay consenso sobre si la premedicación con AH₁sg podría mejorar estas condiciones. Recientemente, se demostró que la premedicación con AH₁sg puede mejorar notablemente la seguridad y eficacia de la ITO al reducir la frecuencia y gravedad de las reacciones (6).

Se han descrito casos clínicos que emplean el uso no autorizado de rupatadina en alergia alimentaria pediátrica en pacientes en tratamiento con ITO. El resultado fue una reducción del número e intensidad de los efectos adversos y la facilitación de la reintroducción de ciertas cantidades de alimentos. En concreto, hay notificaciones sobre el uso de rupatadina (solución oral o comprimidos) como premedicación en pacientes con ITO; aunque, estos hallazgos aún no se han publicado. Se deben realizar más estudios bien controlados para aclarar el uso de AH₁sg y especialmente rupatadina en estas reacciones de alergia alimentaria mediadas por IgE.

Conjuntivitis alérgica

Muchos alérgenos que llegan a la superficie ocular desencadenan reacciones alérgicas que se presentan en forma de conjuntivitis, principalmente como conjuntivitis alérgica estacional o conjuntivitis alérgica perenne. Este trastorno inflamatorio ocular está mediado por múltiples células efectoras ubicadas en la conjuntiva y la córnea que interactúan durante el inicio y progresión de la patología. Los mediadores de los

mastocitos, particularmente la histamina y el PAF, desencadenan y mantienen las fases aguda y tardía de la cascada inflamatoria alérgica (7). El PAF y el ARNm de su receptor están presentes en la córnea, el iris, el cuerpo ciliar, las células ganglionares de la retina, las células microgliales y los vasos sanguíneos de la coroides. El PAF es responsable de la acumulación de eosinófilos y de aumentar la expresión de los receptores PAF, lo que a su vez altera la permeabilidad vascular, el edema y la inflamación con prurito ocular. Estos efectos mediados por PAF están altamente correlacionados con los síntomas de la conjuntivitis alérgica. Se ha postulado que un tratamiento combinado con un antihistamínico y antagonistas de los receptores de PAF permitiría efectos sinérgicos para mejor control de los síntomas inflamatorios oftálmicos (7).

Varios ensayos clínicos, han demostrado que la rupatadina no solo reduce significativamente la secreción nasal, los estornudos y prurito, sino que también reduce el prurito ocular en pacientes con rinitis cuando se trata durante un período de 4 semanas (8,9). Estos datos respaldan la prescripción de rupatadina en pacientes con rinoconjuntivitis como primera línea de tratamiento.

Rinitis alérgica en pediatría

El uso de medicamentos no aprobados es muy común en la práctica pediátrica, oscilando entre el 11% y el 80%, y es un factor de predisposición de reacciones adversas (23-60 %) (10). Este uso no autorizado es común para muchas enfermedades pediátricas, incluyendo enfermedades alérgicas. En general, las tasas de prescripción no autorizada oscilan entre el 11% y el 37% en niños tratados en el ámbito comunitario, y hasta el 62% en niños en salas hospitalarias (11). Esta importante práctica prescriptiva, fuera de las condiciones de uso autorizado, es sin duda influenciado por varios factores,

uno de ellos es la escasez de evidencia clínica disponible para niños en edad preescolar. Los inconvenientes metodológicos y éticos de realizar estudios clínicos en niños generalmente se consideran elevados para ser prácticos. Por tanto, los estudios de eficacia en la rinitis alérgica son muy escasos en niños menores de 6 años. Esto es cierto incluso para los AH₁sg que se prescriben comúnmente para esas edades, donde los únicos datos disponibles son estudios de seguridad a una dosis extrapolada obtenida de estudios previos con adultos y/o adolescentes (12). La rupatadina es una opción terapéutica válida para estas edades debido a su desarrollo y estudios de eficacia clínica aprobados en niños mayores de 2 años (13) siguiendo las recomendaciones vigentes en las guías pediátricas (14).

EN RELACIÓN CON ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Dosis no autorizadas en urticaria crónica espontánea y urticaria crónica inducible

Se ha estimado que la prevalencia general de urticaria crónica espontánea (UCE) está entre 1% y 1,5% en la población general, con una prevalencia a lo largo de la vida de 15-30%. El tratamiento con AH₁sg se establece con nivel de evidencia 1 y una recomendación de grado A en pacientes con UCE (15). Sin embargo, con la dosis aprobada, la ausencia completa de síntomas solo se puede lograr en un pequeño número de los pacientes, y más del 50% de las personas con UCE no logran un control completo de los síntomas (15).

A partir de datos de la práctica clínica habitual, los pacientes con UCE se pueden clasificar en tres grupos: 1) respondedores a las dosis aprobadas de AH₁sg; 2) no respondedores a las dosis aprobadas, pero sí responden a aumento de dosis de AH₁sg; y 3) no respondedores a AH₁sg en cualquier

dosis (15). Estos tres grupos no necesariamente se relacionan sólo con diferentes pacientes sino también con diferentes períodos de la enfermedad en el mismo paciente. Para aquellos en el segundo grupo, las guías clínicas actuales recomiendan un aumento de dosis de hasta cuatro veces la dosis aprobada (16) como prescripción no autorizada. Esta estrategia está respaldada en el caso de algunos AH₁sg porque sus fabricantes han realizado estudios clínicos explorando el nivel de eficacia y seguridad hasta cuatro veces la dosis habitual (17).

La eficacia de la rupatadina en el tratamiento de la UCE moderada-grave se evaluó en varios ensayos aleatorios controlados con placebo bien diseñados (18,19). Estos estudios demostraron que la rupatadina en dosis de 10 mg y 20 mg una vez al día disminuyeron significativamente los síntomas y mejoraron la calidad de vida. Se realizó un análisis conjunto de varios estudios clínicos basado en la respuesta clínica de los pacientes con criterios definidos como el porcentaje de pacientes, después de 4 semanas de tratamiento, que mostraron una reducción de los síntomas de al menos un 50% o un 75% en comparación con el valor inicial. Las tasas de respuesta (50%) evaluadas mediante la puntuación de actividad de la urticaria durante 7 días fueron del 65%, 73% y 44% en pacientes tratados con rupatadina a 10 mg, 20 mg y placebo, respectivamente. Finalmente, la puntuación de actividad de la urticaria semanal mostró una reducción significativa en los grupos de 10 mg (35%) y 20 mg (48%) de rupatadina en comparación con placebo (14%) (18). Estos resultados siguen la recomendación de las directrices actuales para el tratamiento de la UCE y apoyan el uso de prescripción no autorizada de rupatadina (16).

También se han realizado estudios que utilizan dosis no autorizadas de 20 mg y 40 mg de rupatadina en la urticaria inducible (UCInd) por frío. Estos estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo demostraron que tanto 20 mg como 40 mg fueron eficaces para reducir los síntomas y el

umbral de frío, que es la temperatura más baja necesaria para inducir una respuesta clínica de urticaria (20,21). Otros AH₁sg no tienen evidencia de uso a largo plazo en UCInd, o solo evalúan los resultados hasta 2 a 4 semanas, mientras que 20 mg de rupatadina fueron seguidos a largo plazo (1 año) mostrando un buen control de los síntomas de la enfermedad mediante el uso de un régimen de tratamiento continuo en lugar de terapia a demanda.

Aunque en la práctica clínica se observa el uso generalizado de estas dosis "fuera de ficha técnica" en pacientes con UCE o UCInd, parece que los pacientes con la enfermedad más grave no acceden a la evaluación de la eficacia o no son incluidos en los ensayos, lo que explicaría que las "dosis más bajas" se aprueben y sean menos efectivas en pacientes con enfermedad más grave en la práctica clínica.

Actualmente se está investigando el manejo de UCE y UCInd mediante el registro de datos de pacientes a nivel global en una cohorte retrospectiva con 5 años de seguimiento. Y como era de esperar, en la práctica clínica los especialistas prescriben dosis no autorizadas en más de la mitad de los pacientes tratados con rupatadina y en un porcentaje menor de los pacientes tratados en combinación con otras opciones terapéuticas (como la ciclosporina o el omalizumab).

Finalmente, debido a que la urticaria no es una enfermedad mediada exclusivamente por histamina y en su patogénesis intervienen otros mediadores e infiltrados inflamatorios, un porcentaje de pacientes no responde al tratamiento con AH₁sg, como se ha comentado previamente. El PAF podría ser un actor clave en la patogénesis de UCE. Estudios recientes demostraron que los niveles en suero de PAF podrían ser un predictor de una mala respuesta a dosis altas de AH₁sg. Las estrategias terapéuticas para inhibir PAF o estimular la PAF-acetilhidrolasa podrían ser beneficiosas para los pacientes con UCE refractaria a AH₁sg (22,23).

Prurito relacionado con enfermedades cutáneas

La interacción de la histamina con sus receptores, ubicados en las terminaciones nerviosas sensoriales, es responsable del eritema y el prurito reflejo asociados a varias enfermedades cutáneas (24). Se han descrito sustancias liberadas en la dermis que son pruritogénicas, como las aminas biógenas, neuropéptidos, proteinasas, citocinas, acetilcolina, opiáceos, lípidos similares al PAF y prostaglandinas (25). Se ha propuesto que, además de los efectos inhibidores del receptor H_1 de los antihistamínicos, otros efectos, como la inhibición del receptor del PAF, pueden mejorar la respuesta al prurito. De hecho, los receptores PAF, al igual que los receptores H_1 , son receptores acoplados a proteína G, cuya actividad “dual” amplificaría el efecto inhibitor de estos receptores y podría reducir el prurito de forma más eficaz (26).

Aunque los antihistamínicos H_1 no están aprobados como tratamiento para el prurito y el prurigo, con frecuencia se usan de forma no autorizada en estas enfermedades. Las guías japonesas actuales recomiendan el uso de una amplia gama de medicamentos (en su mayoría no autorizados) con diferentes mecanismos, incluidos antihistamínicos, gabapentinoides, antidepresivos, fármacos inmunosupresores y antagonistas de los receptores opioides μ , para tratar el prurito (27). Donde se establecen que el uso de AH₁sg puede considerarse como tratamiento inicial; aunque no se han realizado estudios doble ciego sobre AH₁sg para el prurito cutáneo (Nivel C1), se puede considerar su uso.

Hay evidencia clínica disponible, donde se evaluaron dosis de 10 mg y 20 mg de rupatadina en un ensayo clínico prospectivo y ambas dosis están autorizadas para el tratamiento de enfermedades cutáneas con prurito (28). A pesar del uso de AH₁sg para el prurito o prurigo en Japón, en muchos países occidentales, los AH₁sg no están indicados y deben recetarse de forma no

autorizada para estos síntomas. Por lo tanto, la prescripción no autorizada de AH₁sg para el tratamiento sintomático es común para una multitud de enfermedades dermatológicas y/o sistémicas, donde el prurito crónico es el síntoma principal. Estas enfermedades dermatológicas incluyen alopecia cicatricial y no cicatricial, acné, enfermedad de Darier, dermatosis eosinofílicas, dermatosis paraneoplásicas, psoriasis, liquen plano, dermatitis por radiación, disestesia cutánea y neoplasias malignas cutáneas. Sin embargo, la mayoría de estas patologías sólo se han documentado, como informes de casos o estudios de cohortes (29). Por lo tanto, se necesitan más ensayos controlados aleatorios para evaluar la verdadera eficacia clínica.

Trastornos de activación mastocitaria

Los trastornos de activación de mastocitos (TAM) son un grupo raro y heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una proliferación y acumulación anormal de mastocitos en uno o más órganos. Estas células liberan grandes cantidades de histamina y otros mediadores inflamatorios, causando síntomas como erupción cutánea, prurito y eritema (30). Clínicamente, los pacientes pueden presentar lesiones cutáneas y síntomas relacionados con la liberación de mediadores de mastocitos (histamina, PAF, leucotrienos, triptasa o prostaglandinas), que afectan la calidad de vida.

El uso no autorizado de AH₁sg se prescribe de forma rutinaria para valorar el posible diagnóstico de TAM y también para prevenir o reducir los efectos de los mediadores de mastocitos; por ejemplo, se utilizan AH₁sg y/o antagonistas del receptor de histamina tipo 2 para disminuir los efectos de la liberación de histamina. Estos medicamentos generalmente se administran en dosis escalonadas de forma regular (diaria o dos veces al día) durante un período de prueba de 3 a 6 meses y valorar la respuesta al tratamiento. A

pesar de esta práctica común, durante las últimas dos décadas no se han realizado estudios que demuestren la eficacia de la AH₁sg en el tratamiento de TAM (31). En general, sólo se han publicado datos de estudios pequeños (que incluyen entre 8 y 15 pacientes) y estos utilizan agentes y/o regímenes de dosificación que actualmente se utilizan con menos frecuencia en la práctica clínica (azelastina, clorfeniramina, hidroxizina y ketotifeno).

El perfil farmacológico de rupatadina ofrece algunos beneficios como potente antagonista de los receptores H₁ de histamina y de PAF. Rupatadina ha demostrado, *in vitro*, su capacidad única para bloquear los efectos de los mastocitos (32). Se observó que el tratamiento con 20 mg de rupatadina provoca una mejoría en el signo de Darier en un estudio doble ciego (en comparación con placebo) en pacientes con TAM después de una prueba cutánea estandarizada. Además, hubo reducciones estadísticamente significativas en la gravedad de las reacciones cutáneas, enrojecimiento, taquicardia y cefalea, pero no en los síntomas gastrointestinales, en comparación con el placebo (33).

En conclusión, rupatadina ha mostrado una eficacia moderada en TAM. Sin embargo, es necesario investigar el uso de este y otros AH₁sg en el tratamiento de las TAM primarias. También se necesitan estudios de dosis-respuesta, porque actualmente se recomiendan dosis altas de AH₁sg de forma muy similar a la UCE (16).

Reacciones cutáneas por picaduras de mosquitos

Los mosquitos causan reacciones cutáneas molestas después de una picadura, como urticaria o habones de forma inmediata y, pápulas tardías en niños y adultos. En zonas muy expuestas, como los países nórdicos de Europa, Canadá y Japón, los niños y la mayoría de los adultos están más sensibilizados y reaccionan peor a las picaduras de los mosquitos, más

frecuentes con los del género *Aedes*. Las reacciones alérgicas, incluidas reacciones locales y sistémicas a las picaduras de mosquitos, pueden ser de naturaleza inmunológica e implican hipersensibilidades mediadas por IgE, IgG y linfocitos T en respuesta a alérgenos en la saliva del mosquito (34).

De acuerdo con esto, se ha demostrado que el uso no autorizado de AH₁sg orales en adultos y niños disminuye los habones y el prurito (35). Rupatadina 10 mg es eficaz para reducir el habón y prurito asociado con la hipersensibilidad a las picaduras de mosquitos, según un estudio doble ciego controlado con placebo (36).

COMENTARIO FINAL

Se trata de una revisión narrativa muy interesante y bien realizada desde el punto de vista de práctica clínica habitual con una visión alergológica y dermatológica al mismo tiempo. En este documento se describen numerosas indicaciones “no autorizadas” de rupatadina en los casos del día a día, donde el uso fuera de ficha técnica de rupatadina es bien “sugerido por expertos” ya sea como opiniones en sus publicaciones o como también por investigadores que basan sus recomendaciones en resultados obtenidos a través de estudios de investigaciones específicos (en su mayoría clínicos), sin ser necesariamente ensayos clínicos. Siendo el objetivo principal del artículo resumir la evidencia clínica actual sobre el uso de rupatadina en patologías alérgicas y dermatológicas. En conclusión, es recomendable realizar estudios adicionales, metodológicamente bien diseñados, dado el costo relativamente bajo y la seguridad de los AH₁sg en especial de rupatadina, por su doble mecanismo de acción y los probables beneficios sobre los síntomas en enfermedades alérgicas y dermatológicas, en comparación con terapias más costosas, para la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bernstein DI, Bardelas JA Jr, Svanholm Fogh B, et al. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice. *Postgrad Med*. 2017;129(6):590–597. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1302306>
2. Ellis AK, Connors L, Francoeur MJ, Mack DP. Rupatadine to prevent local allergic reactions to sublingual allergy immunotherapy: a case series. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):125. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00630-6>
3. Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1137–1145.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.056>
4. Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(4):647–657. <https://doi.org/10.1111/pai.13443>
5. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(8):1133–1147. <https://doi.org/10.1111/all.13124>
6. Chu DK, Freitag T, Marrin A, et al. Peanut oral immunotherapy with or without H1- and H2-antihistamine premedication for peanut allergy (PISCES): a placebo-controlled randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:2386–2394. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.015>
7. Sharif NA. PAF-induced inflammatory and immuno-allergic ophthalmic diseases and their mitigation with PAF receptor antagonists: cell and nuclear effects. *Biofactors*. 2022;48(6):1226–1249. <https://doi.org/10.1002/biof.1848>
8. Compalati E, Canonica GW. Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhino-conjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(11):1539–1551. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.822855>
9. Lukat K, Rivas P, Roger A, 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;6:31–39. <https://doi.org/10.2147/JAA.S39496>

10. Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, et al. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1222–1227. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0191-3>
11. Morais-Almeida M, Cabral AJ. Off-label prescribing for allergic diseases in pre-school children. *Allergol Immunopathol*. 2014;42(4):342–347. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.02.011>
12. Nieto A, Nieto M, Mazón A. The clinical evidence of second-generation H1-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis and urticaria in children over 2 years with a special focus on rupatadine. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(4):511–519. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1830970>
13. Santamaría E, Izquierdo I, Valle M, et al. Rupatadine oral solution for 2–5-year-old children with allergic rhinitis: a safety, open-label, prospective study. *J Asthma Allergy*. 2018;11:225–231. <https://doi.org/10.2147/JAA.S164632>
14. Scadding GK, Smith PK, Blaiss M, et al. Allergic rhinitis in childhood and the New EUFOREA Algorithm. *Front Allergy*. 2021;2:706589. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.706589>
15. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317–330. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x>
16. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. <https://doi.org/10.1111/all.15090>
17. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153–1165. <https://doi.org/10.1111/bjd.14768>
18. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):1088–1091. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03289.x>
19. Hide M, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese adult and adolescent patients with chronic spontaneous urticaria: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. *Allergol Int*. 2019;68(1):59–67. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.06.002>

20. Metz M, Scholz E, Ferran M, Izquierdo I, Gimenez-Arnau A, Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(1):86–92. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.11.013>
21. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:56–59. <https://doi.org/10.2340/00015555-2150>
22. Ulambayar B, Yang EM, Cha HY, et al. Increased platelet activating factor levels in chronic spontaneous urticaria predicts refractoriness to antihistamine treatment: an observational study. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:33. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0275-6>
23. Andrades E, Clarós M, Torres JV, et al. New transcriptome and clinical findings of platelet-activating factor in chronic spontaneous urticaria: pathogenic and treatment relevance. *Biofactors*. 2022;48(6):1284–1294. <https://doi.org/10.1002/biof.1880>
24. Thurmond RL, Kazerouni K, Chaplan SR, Greenspan AJ. Antihistamines and itch. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;226:257–290. https://doi.org/10.1007/978-3-662-44605-8_15
25. Jenks PJ, Kavanagh GM, Brooks J, et al. Comparison of weal and flare responses to platelet activating factor (PAF) and histamine, and the ultrastructural effects of PAF in the skin of atopic and normal subjects. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(2):112–117. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.1999.00429.x>
26. Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Enomoto A, et al. Pharmacotherapy of itch-antihistamines and histamine receptors as g protein-coupled receptors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6579. <https://doi.org/10.3390/ijms23126579>
27. Satoh T, Yokozeki H, Murota H, et al. 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous pruritus. *J Dermatol*. 2021;48(9):e399–e413. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16066>
28. Hide M, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. Long-term safety, and efficacy of rupatadine in Japanese patients with itching due to chronic spontaneous urticaria, dermatitis, or pruritus: a 12-month, multicenter, open-label clinical trial. *J Dermatol Sci*. 2019;94(3):339–345. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.05.008>
29. Hsieh CY, Tsai TF. Use of H-1 antihistamine in dermatology: more than Itch and urticaria control: a systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;11(3):719–732. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00524-w>

30. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemasphere*. 2021;5(11):e646. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000646>
31. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, Sheikh A. H1-antihistamines for primary mast cell activation syndromes: a systematic review. *Allergy*. 2015;70(9):1052–1061. <https://doi.org/10.1111/all.12672>
32. Alevizos M, Karagkouni A, Vasiadi M, et al. Rupatadine inhibits inflammatory mediator release from human laboratory of allergic diseases 2 cultured mast cells stimulated by platelet-activating factor. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(6):542–547. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.08.025>
33. Siebenhaar F, Förtsch A, Krause K, et al. Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2013;68(7):949–952. <https://doi.org/10.1111/all.12159>
34. Peng Z, Simons FE. Advances in mosquito allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(4):350–354. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328259c313>
35. Vander Does A, Labib A, Yosipovitch G. Update on mosquito bite reaction: itch and hypersensitivity, pathophysiology, prevention, and treatment. *Front Immunol*. 2022;13:1024559. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1024559>
36. Karppinen A, Brummer-Korvenkontio H, Reunala T, Izquierdo I. Rupatadine 10 mg in the treatment of immediate mosquito-bite allergy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(7):919–922. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04543.x>