

INTERVISTA CON L'ESPERTO

La terapia antistaminica nella gestione globale del paziente allergico

Intervista a
Gianenrico Senna

Therapy Perspectives

Anno XVI, N. 1, marzo 2013

Intervista con l'esperto

La terapia antistaminica nella gestione globale del paziente allergico

Intervista a **Gianenrico Senna**

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 6756 037 0

Comitato Editoriale

Denis Bilotta

Giuliana Gerardo

Claudio Oliveri

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Loredana Biscardi

inScienceCommunications

Via Decembrio, 28A
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2013 Springer Healthcare Italia Srl

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di marzo 2013 da Geca SpA (Cesano Boscone - MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è consultabile online sul sito www.springerhealthcare.it nella sezione *Open Access Journals*.

Si ringrazia *Recordati SpA* per il contributo bibliografico fornito.

RCKCZZ4954

INTERVISTA CON L'ESPERTO

La terapia antistaminica nella gestione globale del paziente allergico

Intervista a **Gianenrico Senna**

Gianenrico Senna è Responsabile dell'Unità Operativa di Allergologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata di Verona dal 2005. Fa parte dei comitati di redazione di varie riviste mediche italiane e internazionali, tra le quali *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, di cui è stato *Associate Editor* fino al 2010. È presidente dell'Associazione Allergologi Immunologi Territoriali e Ospedalieri (AAITO) e membro del Consiglio Direttivo della Federazione delle Società Italiane di Immunologia, Allergologia e Immunologia Clinica (IFIACI). Ha pubblicato oltre 150 articoli su riviste internazionali recensite.

Come si possono classificare le allergie in funzione dei nuovi scenari epidemiologici? Si può ancora parlare di stagionalità?

La classificazione delle allergie non è molto cambiata rispetto al passato: sostanzialmente esse si distinguono in varie tipologie in base all'agente che le causa. Possiamo cioè continuare a parlare di allergie respiratorie, come asma e rinite, di allergie alimentari, di allergie a farmaci e di allergia a veleno di imenotteri. Sta invece un po' cambiando la tipologia del paziente allergico: per esempio, nel caso delle al-

lergie respiratorie il 70% circa dei pazienti non è più sensibile a un solo polline o a un solo allergene, ma presenta il cosiddetto quadro della polisensibilizzazione, cioè positività a più pollini, o positività combinate a più allergeni, quali acari, pelo di gatto, pollini. Questo allargarsi dello spettro allergenico rende più prolungati i periodi di sintomatologia. Tale evoluzione ha inevitabilmente influito sulla classificazione della rinite allergica, che una volta distingueva sostanzialmente le forme stagionali dalle forme perenni, mentre ora, a causa di questa estrema variabilità, si basa sulla dura-

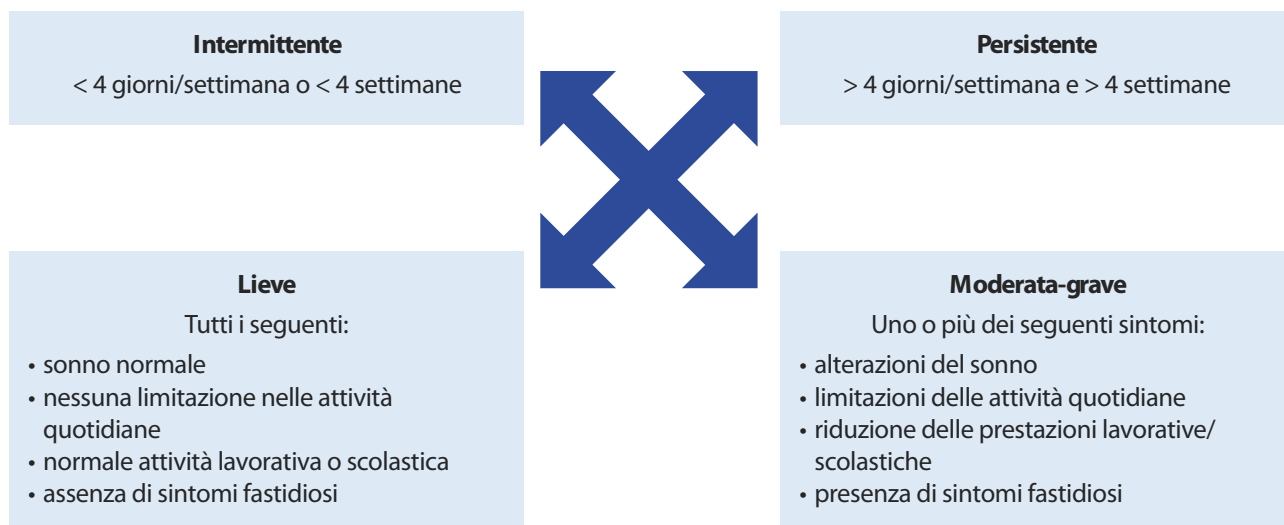


Figura 1. Classificazione della rinite allergica secondo le linee guida ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) [modificata graficamente da^[1]].

ta del periodo critico di manifestazione della sintomatologia, distinguendo la rinite intermittente (durata della sintomatologia < 4 giorni/settimana o < 4 settimane) dalla rinite persistente (durata della sintomatologia > 4 giorni/settimana o > 4 settimane). Contemporaneamente, la nuova classificazione cerca di caratterizzare l'impatto dell'allergia sulla vita quotidiana, cioè su aspetti come le performance lavorative e la qualità del sonno, distinguendo le forme lievi (sonno conservato e nessuna limitazione nelle attività quotidiane, normale attività lavorativa o scolastica, assenza di sintomi fastidiosi) dalle forme moderate-gravi (alterazioni del sonno, limitazioni delle attività quotidiane, riduzione delle prestazioni lavorative/scolastiche, sintomi gravi) [Figura 1]. Per quanto riguarda gli altri tipi di allergia, nel campo delle allergie alimentari si sono modificate sostanzialmente le cause: è diventata per

esempio molto importante la sensibilità alla frutta secca, oggi causa di allergie piuttosto rilevanti. Infine, nel campo delle allergie ai farmaci, per gli agenti che una volta erano considerati scarsamente allergenici si è oggi allargato lo spettro delle possibili reattività allergiche; è il caso, per esempio, degli inibitori di pompa protonica, che possono causare reazioni gravi anche di tipo anafilattico, dei nuovi agenti biologici, che un tempo non si utilizzavano, o dei nuovi farmaci oncologici. Si sta dunque allargando la base delle cause di allergia.

Ci può parlare delle allergie alimentari e del fenomeno della polisensibilizzazione?

La polisensibilizzazione è una sensibilizzazione a più allergeni, sia di tipo respiratorio sia di tipo alimentare. Si tratta di un fenomeno abbastanza comune in ambito respiratorio, che ha cambiato la tipologia del soggetto allergico,

provocando un prolungamento del periodo sintomatologico derivante dal susseguirsi delle stagioni polliniche a cui il soggetto è sensibile. La polisensibilizzazione si può verificare anche in campo alimentare; in questo caso la sensibilità, per esempio, a una proteina presente in più cibi può aumentare lo spettro degli alimenti che possono scatenare reazioni allergiche. Inoltre è possibile il fenomeno della cross-reattività anche tra allergeni alimentari e inalanti. L'utilizzo di metodiche diagnostiche basate sugli allergeni ricombinanti può essere di grande utilità nel definire con maggiore precisione il quadro di sensibilizzazione del soggetto.

Quali sono i meccanismi fisiopatologici comuni a rinite allergica e orticaria?

In entrambe c'è sostanzialmente un'attivazione del mastocita, un serbatoio di mediatori, il cui rilascio può essere innescato da agenti di tipo sia allergenico sia non allergenico. Nella classica reazione allergica l'unione dell'allergene con anticorpi specifici di tipo IgE presenti sulla superficie del mastocita scatena la liberazione dei mediatori, tra i quali il principale è l'istamina. Questo tuttavia non è l'unico, in quanto il mastocita contiene molti altri mediatori che risultano importanti nello scatenamento sia del sintomo immediato (nel caso della rinite, la starnutazione) sia della cronicizzazione del processo. Nel caso dell'orticaria bisogna distinguere l'orticaria acuta, che può essere su base allergica e riconoscere sostanzialmente un meccanismo del tutto ana-

logo a quello della rinite allergica (il riconoscimento della sostanza allergenica scatena la produzione di mediatori da parte del mastocita attraverso il legame con l'anticorpo specifico di tipo IgE), da quella persistente, in cui questo tipo di attivazione è legato probabilmente a un altro meccanismo, quale la formazione di autoanticorpi in grado di attivare a loro volta il mastocita. In entrambi i casi la cellula viene comunque attivata, con il conseguente rilascio di mediatori che sono poi responsabili dei sintomi. Ovviamente, il tipo di sintomo varia in rapporto al tipo di allergene responsabile e al tipo di distretto coinvolto. In particolare, l'attivazione del mastocita a livello nasale sarà responsabile dei sintomi locali della rinite allergica, quali starnuti, produzione di muco e rinorrea, mentre nel caso della cute si verificheranno prurito e formazione di ponfi caratteristici dell'orticaria. La varietà dei mediatori prodotti modula anche nel tempo la risposta infiammatoria, nel senso che nel mastocita è possibile riconoscere mediatori ad azione rapida, tra cui ovviamente l'istamina, e mediatori ad azione tardiva, che tendono ad allungare e quindi cronicizzare il processo. Questa cronicizzazione non avviene soltanto a opera dell'azione diretta dei mediatori, per esempio sui vasi e sulle ghiandole che producono muco, ma anche a causa della loro capacità di attrarre cellule infiammatorie, quali gli eosinofili, che tendono a creare un network cellulare responsabile del protrarsi dell'infiammazione. Nel caso dell'orticaria, tale processo provocherà il protrarsi del prurito e dei ponfi,

mentre nel caso della rinite tenderà a protrarre l'ostruzione nasale. Nel processo allergico possiamo quindi distinguere una fase rapida, legata sostanzialmente al rilascio di istamina, e una fase ritardata, in cui il quadro è molto più complesso e caratterizzato dall'intervento di più mediatori. Quest'ultimo processo, se non viene adeguatamente trattato, tende a protrarsi nel tempo e cronicizzare.

Come si può dunque descrivere, in sintesi, il ruolo dei mastociti nelle riniti allergiche e nell'orticaria?

I mastociti sono semplicemente un serbatoio di mediatori in grado di provocare lo sviluppo dei sintomi allergici. Alcuni di questi, quali l'istamina, sono direttamente responsabili della generazione dei sintomi, mentre altri agiscono indirettamente attraverso il richiamo di cellule responsabili dell'infiammazione. Il mastocita è quindi l'anello di unione tra la sostanza che

scatena allergia, per esempio il polline nella rinite, e il complesso sintomatologico che dalla sua attivazione prende inizio e continua nel tempo.

Quale importanza hanno i mediatori delle allergie?

I mediatori attualmente noti sono moltissimi e se ne scoprono sempre di nuovi, in quanto il sistema immunitario è molto complesso e basato su una grande varietà di sostanze, quali le citochine, che presiedono alla comunicazione tra cellule infiammatorie. Molti di questi mediatori hanno un ruolo importante nell'allergia, e tra essi ovviamente l'istamina gioca un ruolo primario. Recentemente è stato sottolineato anche il ruolo del PAF, il *platelet activating factor*, mediatore che sta assumendo una connotazione rilevante soprattutto nel caso dell'anafilassi, ma anche nella rinite e nell'asma (Figura 2). Questo mediatore aumenta

Il recettore PAF

- È un recettore accoppiato alla proteina G (GPCR)
- È soggetto ad *up-regulation* da parte di PKC-NF-κB (protein chinasi C, fattore di trascrizione κB)
- È presente nel naso in:
 - cellule dell'endotelio vascolare
 - ghiandole sub-mucosali
 - cellule epiteliali
 - mastociti
 - neutrofili
 - eosinofili
 - linfociti
 - macrofagi

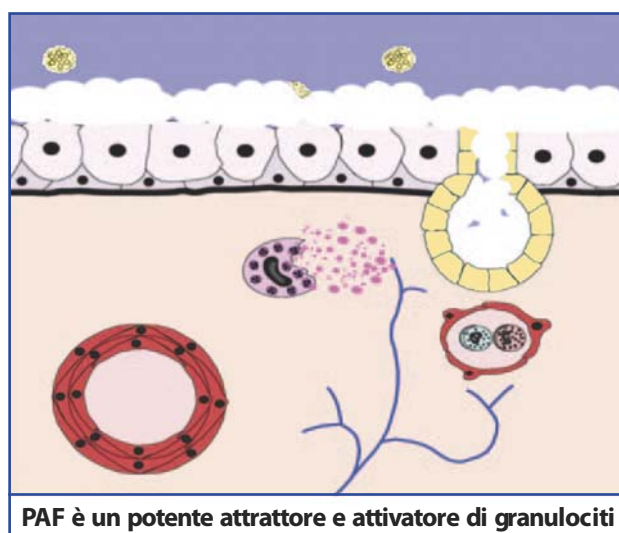


Figura 2. Caratteristiche e localizzazione del recettore PAF (*platelet activating factor*) [modificata graficamente da^[2]].

significativamente nelle forme più severe di anafilassi rispetto a quelle meno rilevanti. Esso non rappresenta più quindi solo un marker di anafilassi, ma è correlato alla gravità dello stesso quadro clinico, in quanto la sua azione è collegata verosimilmente a un marcato effetto ipotensivo, che può mettere il paziente a rischio di vita. Il PAF è dunque un mediatore da monitorare attentamente, soprattutto nel caso dell'anafilassi. Occorre inoltre ricordare che il PAF agisce anche a livello della mucosa bronchiale e della mucosa nasale ed è presente a livello cutaneo, con un ruolo specifico.

Alla luce di quanto finora detto, quanto è importante avere nel prontuario terapeutico un antistaminico che agisca su più fronti?

Un antistaminico che sia efficace nel contrastare l'azione dell'istamina e sia in grado contemporaneamente di agire anche su altri meccanismi che coinvolgono più mediatori ha oggettivamente un valore aggiunto rispetto agli altri antistaminici disponibili, nessuno dei quali è in grado di assicurare l'antagonismo dei mediatori non istaminici. Sebbene la misura ottimale di questo antagonismo sia ancora da definire e dovrà quindi essere studiata con molta attenzione, il rationale di un'azione aggiuntiva è sicuramente forte. L'attuale prontuario terapeutico comprende antistaminici di vecchia generazione e una gamma piuttosto ampia di nuove molecole. È opportuno sottolineare che, mentre gli antistaminici meno re-

centi possono attraversare la barriera emato-encefalica provocando sedazione e pesanti interferenze con altri farmaci o con bevande alcoliche, i nuovi antistaminici sono privi di effetti sedativi e si adattano molto meglio al tipo di vita del soggetto allergico. Questo in genere è una persona che ha la necessità di condurre una vita attiva, che comprenda ovviamente anche la guida di un autoveicolo; l'assenza di sedazione non solo non interferisce con la qualità della vita, ma rende anche i farmaci sicuri nel caso della guida. Nell'ambito degli antistaminici di ultima generazione esistono comunque agenti moderatamente sedativi, come cetirizina, e altri che sono virtualmente privi di sedazione, per esempio rupatadina, che oltre a essere non sedativa ha anche il pregio di antagonizzare la produzione del PAF, offrendo quindi un antagonismo anti-allergico su due fronti^[2-5] (Figura 3).

Nel campo della diagnostica si può affermare che l'utilizzo degli allergeni ricombinanti rappresenta una svolta importante e quale apporto dà a quanto già si conosceva e utilizzava?

Senza dubbio l'introduzione di metodologie basate sull'utilizzo di allergeni ricombinanti ha costituito un grande passo avanti nella diagnostica allergologica, in quanto si è passati dal semplice riconoscimento del polline o dell'alimento all'identificazione della singola proteina del polline o dell'alimento in grado di scatenare la reazione allergica. Le implicazioni di questa nuova metodologia sono impor-

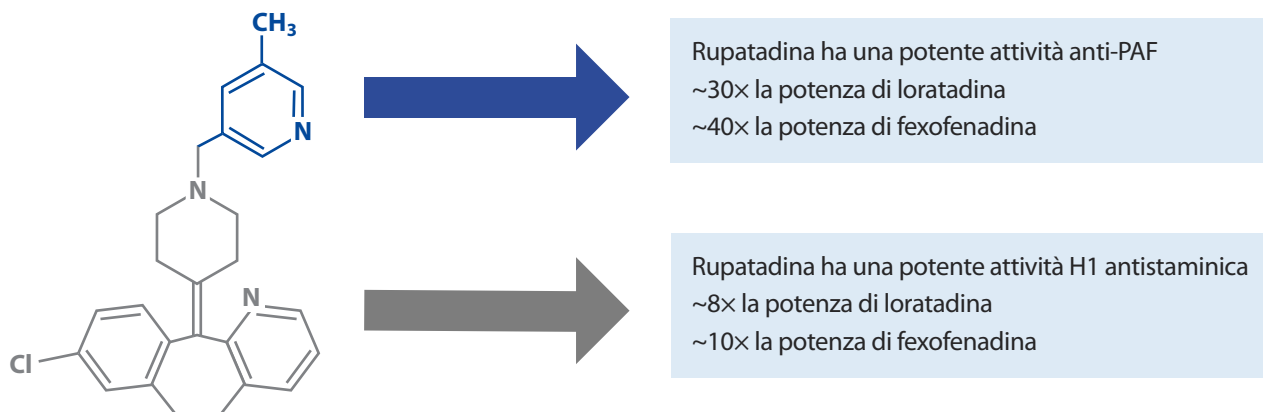


Figura 3. Formula di struttura e principali proprietà farmacologiche di rupatadina. PAF, *platelet activating factor* (elaborata graficamente da^[3]).

tanti sia nel campo delle allergie respiratorie, sia in quello delle allergie alimentari, o dell'allergia agli imenotteri. In tutti questi casi, il riferimento diagnostico non è più un generico estratto dell'allergene, ma una o più proteine specifiche di quell'allergene che sono responsabili della sintomatologia. La nuova metodologia ricombinante permette di migliorare la diagnosi anche nel caso delle polisensibilizzazioni. Ritornando al discorso iniziale e considerando che circa 7-8 pazienti allergici su 10 presentano una polisensibilizzazione, questo tipo di approccio diagnostico consente di individuare gli agenti chiave responsabili della reazione allergica. Anche nel caso delle allergie alimentari la diagnostica molecolare permette non solo di formulare una diagnosi ma, entro certi limiti, anche una prognosi: per esempio, un conto è essere allergici a una proteina rapidamente inattivata dai succhi gastrici o dal calore, e che quindi ha scarsissime probabilità di raggiungere il circolo e dare rea-

zioni gravi, e un conto è essere allergici a proteine come la lattocaseina, che non vengono modificate dalla bollitura o dai succhi gastrici e quindi possono essere facilmente assorbite e dare luogo a reazioni sistemiche di tipo anafilattico. Quindi, di fronte alla positività per un alimento l'identificazione della proteina responsabile di tale positività può dare informazioni sul rischio effettivo del soggetto di sviluppare una reazione grave, piuttosto che presentare una reazione molto più limitata, quale per esempio un semplice prurito a livello del cavo orale.

Nella popolazione italiana quanto è frequente il fenomeno dell'anafilassi?

I dati relativi all'Italia sono molto scarsi; negli Stati Uniti la frequenza si attesta intorno all'1-2%, anche se tale dato sembra sottostimare la realtà clinica. La frequenza dell'anafilassi sembra inoltre essere in progressivo aumento perché, come sostenevo all'inizio, sta

aumentando lo spettro, per esempio, dei farmaci che possono provocare reazioni allergiche di tipo anafilattico. C'è quindi un trend in aumento. Un dato interessante, per ora riportato solo negli Stati Uniti, e che quindi va preso con cautela in quanto tipico di un solo continente e non trasponibile, in mancanza di adeguate verifiche, alla realtà degli altri continenti, è che esisterebbe un gradiente nord-sud della frequenza di anafilassi; l'anafilassi sarebbe infatti più frequente nei Paesi settentrionali (es. l'America del Nord) e tenderebbe invece a ridursi man mano che ci si avvicina alla zona equatoriale. Si tratta di un'ipotesi molto suggestiva, che potrebbe trovare una spiegazione nella diversa bio-disponibilità di vitamina D, che sappiamo essere collegata con l'esposizione al sole; laddove ci sia una carenza di vitamina D ci sarebbe quindi una maggiore frequenza di anafilassi. Si tratta di un dato interessante che va comunque confermato anche nella nostra realtà europea.

Come si classifica l'anafilassi?

Esistono anafilassi cosiddette idiopatiche, per le quali non è possibile identificare una causa precisa. Ovviamente lo spettro delle anafilassi idiopatiche si sta restringendo, man mano che si riconoscono le nuove cause di anafilassi che un tempo non venivano considerate. Cibi, farmaci e punture di insetti vanno annoverati tra le principali cause conosciute di anafilassi (Tabella 1). Tra i farmaci, certamente i principali responsabili di anafilassi sono gli antinfiammatori e gli antibiotici, in particolare le β -latta-

mine, ma si stanno facendo strada anche nuovi agenti quali gli inibitori di pompa protonica, come si diceva in precedenza, e gli antineoplastici. Tra gli alimenti, rivestono particolare importanza l'uovo e il latte, soprattutto nei primi anni di vita e in età pediatrica; in seguito, queste sensibilizzazioni tendono progressivamente a ridursi, mentre tendono ad aumentare le sensibilizzazioni ad altri cibi come la frutta secca, in particolare le arachidi, anche se questo è vero soprattutto negli Stati Uniti. In Italia, soprattutto nell'area mediterranea, è in-

Tabella 1. Cause dell'anafilassi, in base al meccanismo d'azione (modificata graficamente da^[6])

Meccanismi immunologici (dipendenti da IgE)

Cibo (arachidi, nocciole, gamberetti, pesce, latte, uova, soia, pesca, sesamo ecc.)
 Veleni (punture d'insetto)
 Farmaci (antibiotici β -lattamici, FANS, agenti biologici)
 Lattice
 Allergeni occupazionali
 Liquido seminale
 Allergeni aerodispersi
 Mezzi di contrasto

Meccanismi immunologici (indipendenti da IgE)

Mezzi di contrasto
 FANS
 Destrani
 Agenti biologici (es. alcuni anticorpi monoclonali)

Meccanismi non-immunologici (attivazione diretta di mastociti)

Fattori fisici (sforzo, temperatura ecc.)
 Etanolo
 Farmaci (es. oppioidi)

Anafilassi idiopatica

Allergeni non ancora noti
 Mastocitosi/disordini cellulari della popolazione mastocitaria

FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; Ig, immunoglobuline.

vece importante il consumo di pesce come causa di anafilassi. Infine, non dimentichiamo che l'anafilassi può essere scatenata dalla puntura di api e vespe (imenotteri), molto frequenti alle nostre latitudini.

Un dato da considerare è che molto spesso l'anafilassi non si riduce a un semplice rapporto causa-effetto, in quanto esistono forme di anafilassi che per manifestarsi richiedono delle concause. Per esempio, esistono allergie a un cibo (es. una particolare proteina del pane) in cui la reazione allergica anafilattica si manifesta solo dopo l'assunzione del cibo e lo svolgimento di un'attività fisica (es. attività sportiva). In alcune condizioni, quindi, l'anafilassi è l'espressione di un puzzle di cause, in cui sicuramente si riconosce il ruolo di una causa scatenante, che può essere l'alimento oppure il farmaco, anche se molto spesso tale causa non riesce a innescare l'anafilassi se non intervengono specifiche concause, quali lo sforzo fisico o l'assunzione di altri farmaci, per esempio gli antinfiammatori, che possono favorire l'assorbimento del cibo, oppure condizioni legate a fattori ormonali, per esempio il ciclo mestruale. Nella nostra diagnostica quotidiana, in sede anamnestica dobbiamo quindi considerare che il fatto che l'assunzione, per esempio, di un particolare alimento non abbia determinato in alcune occasioni una reazione anafilattica non esclude la capacità di quell'alimento di provocare anafilassi in presenza di altre concause in grado di determinare lo scatenamento della reazione completa. Occorre dunque prestare particolare attenzione alla raccolta dei dati anamnestici in questi soggetti.

Quali sono le opzioni terapeutiche disponibili per l'anafilassi?

La principale strategia terapeutica per l'anafilassi consiste nell'evitamento della potenziale causa. Occorre inoltre dotare i pazienti a rischio di anafilassi di adrenalina autoiniettabile^[6]. Alcuni dati riportano, infatti, che tali reazioni si verificano principalmente nei bambini in ambiente scolastico e negli adulti al di fuori dell'ambiente domestico; nei pazienti con progressi episodi anafilattici è quindi importante disporre di adrenalina autoiniettabile, così come è essenziale spiegare con attenzione l'utilizzo di questo farmaco. Poiché l'anafilassi rappresenta un'evenienza rapida e drammatica, è fondamentale che il paziente sia adeguatamente addestrato all'utilizzo dell'autoiniettore, in modo da poterne fare ricorso con facilità anche in situazioni di emergenza. Contestualmente all'adrenalina, che riesce a risolvere i sintomi immediati, è necessario ricorrere anche agli antistaminici o ai cortisonici. Questi ultimi non sono sufficienti da soli a risolvere l'anafilassi, ma sono importanti nella gestione delle conseguenze, quindi nel risolvere le fasi più tardive dell'anafilassi. In questo contesto non conosciamo ancora le potenzialità di utilizzo di un farmaco dotato di doppia azione, come rupatadina, anche se la possibilità di intervenire sia sull'istamina sia sul rilascio di PAF, la cui importanza è sempre più documentata nell'ambito delle reazioni allergiche, appare molto promettente. La disponibilità di un antagonista del PAF potrebbe essere l'elemento che fornisce un valore aggiunto nella gestione immediata dell'anafilassi, oltre ovviamente all'utilizzo dell'adrenalina. Questa

gestione non può essere esclusivamente di tipo domiciliare: chi deve autosomministrarsi adrenalina, antistaminici o steroidi deve poi rivolgersi a un pronto soccorso per ottenere una gestione completa del quadro clinico.

Concludendo, quale ruolo gioca la terapia antistaminica nella gestione globale del paziente allergico?

Le linee guida per il trattamento sia della rinite allergica sia dell'orticaria consentono di definire l'importanza della terapia antistaminica in queste patologie. L'antistaminico è infatti il primo farmaco utilizzato nel trattamento sia della rinite sia dell'orticaria, acuta o cronica. È un farmaco quindi assolutamente necessario, che viene somministrato in prima battuta e poi continuativamente. La terapia antistaminica può essere poi integrata con altri farmaci laddove non risulti sufficiente, ma è una terapia che viene comunque utilizzata con regolarità e che quindi non deve essere sostituita, ma eventualmente affiancata da altri tipi di farmaci. Un dato interessante è che l'evoluzione della terapia antistaminica è differente da quella di altri tipi di farmaci; nel caso degli antistaminici, quello che si è cercato di fare è ottenere non tanto il farmaco più potente, ma quello che meglio si adatta al tipo di vita che conduciamo quotidianamente. Ciò è molto importante, considerando che la rinite e l'orticaria possono alterare pesantemente la qualità della vita; il fatto di disporre di un farmaco che non interferisca in maniera significativa, per esempio attraverso la sedazione, su tale qualità rappresenta un aspetto rilevante^[2,4,5]. Un altro impor-

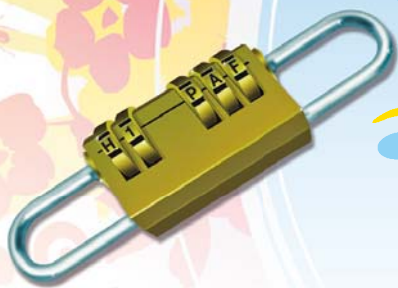
tante elemento distintivo dell'evoluzione della terapia antistaminica è che essa, oltre ad avere prodotto farmaci dotati di maggiore efficacia e sicurezza, ha condotto anche a una maggiore praticità d'uso. Si è infatti passati da farmaci che venivano somministrati 2-3 volte al giorno a molecole efficaci in monosomministrazione giornaliera. È infine importante notare che gli antistaminici hanno un'azione rapida e si possono assumere sia nelle ore del mattino sia in quelle serali. Un ultimo aspetto positivo che va sottolineato è la sicurezza di questi farmaci, che possono essere somministrati anche in concomitanza con altri agenti terapeutici, quali antibiotici, antiaritmici ecc. È quindi possibile utilizzare gli antistaminici in soggetti che, per problematiche di varia natura, assumono altri principi farmacologici. Il progresso nel campo della terapia antistaminica ha quindi fornito delle molecole particolarmente adatte alla tipologia del paziente allergico, prevalentemente molto attivo. Nell'orticaria, la maggiore facilità d'uso e la sicurezza dei farmaci antistaminici hanno consentito l'utilizzo di dosaggi molto elevati: ciò è particolarmente rilevante nelle orticarie più ribelli, dove i dosaggi terapeutici consigliati non risultano efficaci. Nell'orticaria, quindi, come le più recenti linee guida consigliano, prima di ricorrere a farmaci più potenti come gli steroidi è possibile modulare in senso incrementale il dosaggio dell'antistaminico, fino addirittura a quadruplicarlo; grazie a un profilo di sicurezza particolarmente favorevole, questi farmaci possono infatti essere impiegati anche al di sopra dei dosaggi terapeutici senza rischi sostanziali per il paziente.

Conclusioni

- Lo spettro delle patologie allergiche si va sempre più allargando; gli antistaminici rimangono uno dei trattamenti cardine dell'allergia in tutte le sue forme.
- L'evoluzione delle molecole di antistaminici ha permesso di risolvere il problema della sedazione e di altri effetti collaterali dei farmaci di prima generazione che interferivano significativamente con la qualità della vita.
- Nell'ambito degli antistaminici di ultima generazione esistono agenti che sono virtualmente privi di effetto sedativo, per esempio rupatadina. Oltre a essere non sedativa, quest'ultima molecola ha anche il pregio di antagonizzare la produzione del PAF, offrendo quindi un antagonismo antiallergico su due fronti.
- La disponibilità di un antagonista del PAF potrebbe essere l'elemento che fornisce un valore aggiunto nella gestione immediata dell'anafilassi, oltre ovviamente all'utilizzo dell'adrenalina.

Bibliografia

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl. 5): S147-334
2. Church MK, Maspero JF, Maurer M, Ryan D. The scope of pharmacological and clinical effects of modern antihistamines, with a special focus on rupatadine: proceedings from a Satellite Symposium held at the 21st World Allergy Congress, Buenos Aires, December 8, 2009. *World Allergy Organ J* 2010; 3 (4 Suppl.): S1-16
3. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 87): 5-28
4. Mullol J. Positioning of antihistamines in the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. *Clin Exp Allergy Rev* 2012; 12: 17-26
5. Ryan D. Management of the New H1 Antihistamines in Allergic Rhinitis – General Practitioner Perspective. *European Respiratory Disease* 2011; 7: 111-6
6. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 587-93



Rupafin[®]

Rupatadina

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Rupafin 10 mg compresse.
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. Ogni compressa contiene: 10 mg di rupatadina (come fumarato). **Eccipienti:** 58 mg di lattosio come lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compresse. Compresse rotonde, di colore salmone chiaro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento sintomatico della rinite allergica e dell'orticaria cronica idiopatica negli adulti e negli adolescenti (al di sopra dei 12 anni di età). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Adulti e adolescenti (al di sopra dei 12 anni di età) La dose consigliata è di 10 mg (una compressa) una volta al giorno, a stomaco pieno o vuoto. **Anziani** La rupatadina deve essere impiegata con cautela negli anziani (vedere paragrafo 4.4). **Bambini** L'uso delle compresse di rupatadina da 10 mg non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia. **Pazienti con insufficienza renale o epatica** Allo stato attuale, non si raccomanda la somministrazione di rupatadina da 10 mg ai pazienti con alterazioni della funzionalità renale o epatica poiché non c'è esperienza clinica in tali pazienti. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità alla rupatadina o ad uno qualsiasi degli eccipienti. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** Non è raccomandata la somministrazione di rupatadina con il succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5). La sicurezza cardiaca della rupatadina è stata valutata in uno studio approfondito QT/QTc. La rupatadina fino a dieci volte la dose terapeutica non ha prodotto alcun effetto sull'ECG e quindi non ha sollevato alcun problema sulla sicurezza cardiaca. Tuttavia, la rupatadina deve essere usata con cautela in pazienti con riconosciuto prolungamento dell'intervallo QT, nei pazienti con un'ipopotassemia non corretta, in pazienti con condizioni proaritmiche in corso, come bradicardia clinicamente significativa, ischemia miocardica acuta. Le compresse di rupatadina da 10 mg devono essere impiegate con cautela negli anziani (pazienti di 65 anni di età o più anziani). Sebbene durante i test clinici non siano state osservate differenze globali a livello di efficacia o di sicurezza del farmaco, non è possibile escludere una maggiore sensibilità da parte di alcuni soggetti in età avanzata dato il ridotto numero di pazienti anziani studiati (vedere paragrafo 5.2). Per l'impiego nei bambini al di sotto dei 12 anni di età e nei pazienti con funzionalità renale o epatica ridotta, vedere paragrafo 4.2. A causa della presenza di lattosio monoidrato nelle compresse di rupatadina da 10 mg, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi, o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono usare questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.** **Interazione con ketoconazolo o eritromicina:** la somministrazione concomitante di 20 mg di rupatadina e ketoconazolo o eritromicina aumenta l'esposizione sistemica alla rupatadina di 10 volte e di 2-3 volte rispettivamente. Tali alterazioni non sono state associate a un effetto sull'intervallo QT o a un aumento delle reazioni avverse rispetto a quando i farmaci venivano somministrati separatamente. Comunque, si consiglia cautela in caso di impiego della rupatadina in associazione con questi farmaci e con altri inibitori dell'isoenzima CYP3A4. **Interazione con il succo di pompelmo:** la somministrazione concomitante di succo di pompelmo ha aumentato di 3,5 volte l'esposizione sistemica della rupatadina. Perciò non si raccomanda la somministrazione concomitante di rupatadina con succo di pompelmo. **Interazione con l'alcool:** dopo la somministrazione di alcool, una dose di 10 mg di rupatadina ha prodotto effetti marginali in alcuni test psicomotori, nonostante tali effetti non risultassero significativamente diversi da quelli provocati dall'assunzione di alcool da solo. Una dose di 20 mg ha aumentato le alterazioni causate dall'assunzione di alcool. **Interazione con agenti ad azione depressiva sul SNC:** come per altri antistaminici, non

sono da escludere interazioni con sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale. **Interazione con statine:** aumenti asintomatici del CPK non sono stati riportati comunemente negli studi clinici condotti con la rupatadina. Il rischio di interazioni con le statine, alcune delle quali sono anche metabolizzate dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, non è noto. Per questo motivo, la rupatadina deve essere usata con cautela quando viene somministrata contemporaneamente alle statine. **4.6 Gravidanza e allattamento.** Dati su un numero limitato (2) di gravidanze esposte al farmaco non indicano alcun evento avverso della rupatadina sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza. La rupatadina è escreta nel latte degli animali. Non è noto se la rupatadina venga escreta nel latte materno. A causa della mancanza di dati nell'uomo, è necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne che allattano. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** La rupatadina da 10 mg non ha mostrato di alterare la capacità di guidare o di usare macchinari. Ciononostante, si dovrà prestare attenzione prima di mettersi alla guida o di utilizzare macchinari finché non si stabilirà la reazione soggettiva del paziente alla rupatadina. **4.8 Effetti indesiderati.** La rupatadina da 10 mg è stata somministrata ad oltre 2025 pazienti nel corso degli studi clinici, 120 dei quali hanno ricevuto rupatadina per almeno 1 anno. Le reazioni avverse più comuni negli studi clinici controllati sono state sonnolenza (9,5%), cefalea (6,9%) e affaticamento (3,2%). La maggior parte delle reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono state di intensità lieve-moderata e generalmente non hanno richiesto l'interruzione della terapia. Le frequenze sono riassunte secondo il seguente schema

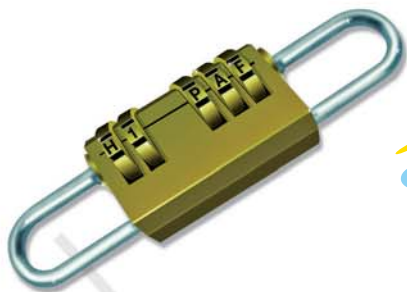
Classificazione sistemica-organica	comune (≥1/100 - <1/10)	non comune (≥1/1,000 - <1/100)
Esami diagnostici		Aumento della creatinina fosfochinasi ematica, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, alterazione dei test di funzionalità epatica, aumento di peso
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea, vertigini	Disturbi dell'attenzione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi, secchezza nasale, faringite, tosse, gola secca, dolore faringolaringeo, rinite
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Nausea, dolore addominale alto, diarrea, dispepsia, vomito, dolore addominale, stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Mal di schiena, artralgia, mialgia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, astenia	Sete, malessere, febbre
Disturbi psichiatrici		Irritabilità

antistaminico a doppio blocco congiunto¹

4.9 Sovradosaggio. Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio. In uno studio di sicurezza clinica, la rupatadina ad una dose giornaliera di 100 mg per una durata di 6 giorni è stata ben tollerata. La reazione avversa più comune è stata la sonnolenza. Se dovesse verificarsi un'ingestione accidentale di dosi molto elevate deve essere istituito un trattamento sintomatico associato alle necessarie misure di supporto. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: altri antistaminici per uso sistemico, codice ATC: R06A X28. La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione, antagonista dell'istamina ad azione prolungata, con un'attività antagonista periferica selettiva del recettore H₁. Alcuni dei metaboliti (desloratadina e i suoi metaboliti idrossilati) mantengono un'attività antistaminica e possono contribuire parzialmente all'efficacia totale del farmaco. Gli studi *in vitro* effettuati con la rupatadina ad alte concentrazioni hanno mostrato un'inibizione della degranolazione dei mastociti indotta da stimoli immunologici e non immunologici e l'inibizione del rilascio delle citochine, in particolare del TNF α , nei mastociti e monociti umani. L'importanza clinica di tali osservazioni è tuttora da confermare. I test clinici su volontari (n=375) e pazienti (n= 2650) affetti da rinite allergica e orticaria cronica idiopatica non hanno mostrato alcun effetto significativo sull'elettrocardiogramma quando la rupatadina è stata somministrata a dosi comprese fra 2 mg e 100 mg. Nel corso di uno studio clinico controllato verso placebo in pazienti con orticaria cronica idiopatica, la rupatadina è risultata efficace nel ridurre il punteggio medio del prurito rispetto al valore basale nel corso del periodo di trattamento di 4 settimane (cambiamenti rispetto al valore basale: rupatadina 57,5%, placebo 44,9%) e nel ridurre il numero medio di pomfi (54,3% vs 39,7%). **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento e biodisponibilità** La rupatadina è rapidamente assorbita dopo la somministrazione orale, con un T_{max} di circa 0,75 ore dopo l'assunzione. La C_{max} media è di 2,2 ng/ml dopo somministrazione di una singola dose orale di 10 mg e di 4,6 ng/ml dopo una singola dose orale di 20 mg. La farmacocinetica della rupatadina è lineare per una dose tra 10 e 40 mg. Dopo una dose di 10 mg una volta al giorno per 7 giorni, la C_{max} media è di 3,8 ng/ml. La concentrazione plasmatica è diminuita in maniera bi-esponenziale con un'emivita media di eliminazione di 5,9 ore. La percentuale di legame della rupatadina con le proteine plasmatiche è del 98,5-99%. Dato che la rupatadina non è mai stata somministrata nell'uomo per via endovenosa, non sono disponibili dati sulla sua biodisponibilità assoluta. **Effetti dell'assunzione di cibo** L'assunzione di cibo ha aumentato l'esposizione sistemica (AUC) alla rupatadina del 23% circa. L'esposizione ad uno dei suoi metaboliti attivi e al metabolita inattivo principale è praticamente la stessa (riduzione del 5% e del 3% circa, rispettivamente). Il tempo impiegato per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) della rupatadina ha subito un ritardo di 1 ora. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) non è stata influenzata dall'assunzione di cibo. Tali differenze sono prive di significato clinico. **Metabolismo ed eliminazione** In uno studio sull'escrezione nell'uomo (40 mg di ¹⁴C-rupatadina), il 34,6% della radioattività somministrata è stata recuperata nell'urina e il 60,9% nelle feci prelevate in 7 giorni. La rupatadina è sottoposta a un metabolismo pre-sistemico notevole quando è somministrata per via orale. La quantità di principio attivo inalterato trovato nell'urina e nelle feci era irrilevante. Ciò significa che la rupatadina viene quasi completamente metabolizzata. Studi *in vitro* sul metabolismo nei microsomi epatici umani indicano che la rupatadina è metabolizzata principalmente dal citocromo P450 (CYP 3A4). **Gruppi specifici di pazienti** In uno studio effettuato in volontari sani per il confronto dei risultati nei giovani adulti e nei pazienti anziani, i valori dell'AUC e della C_{max} per la rupatadina erano più elevati negli anziani che nei giovani adulti. Presumibilmente, ciò è dovuto ad una diminuzione del metabolismo epatico di primo passaggio negli anziani. Tali differenze non sono state osservate nei metaboliti analizzati. L'emivita media di eliminazione della rupatadina nei volontari anziani e giovani è stata di 8,7 ore e di 5,9 ore rispettivamente. Dato che tali risultati per la rupatadina e per i suoi metaboliti non sono stati

clinicamente significativi, si è arrivati alla conclusione che non è necessario effettuare alcuna correzione per l'impiego di una dose di 10 mg negli anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza. Gli studi preclinici non hanno rilevato alcun particolare rischio per gli uomini, basandosi su studi convenzionali di farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenetico. Una dose più di 100 volte superiore alla dose clinicamente consigliata (10 mg) di rupatadina non ha allungato l'intervallo QTc o QRS né ha provocato aritmia in varie specie animali come i ratti, le cavie e i cani. La rupatadina e uno dei suoi principali metaboliti attivi nei soggetti umani, la 3-idrossidesloratadina, non hanno influenzato il potenziale d'azione cardiaca nelle fibre di Purkinje di cane isolate a concentrazioni almeno 2000 volte superiori alla C_{max} raggiunta dopo la somministrazione di una dose di 10 mg negli esseri umani. In uno studio che ha valutato l'effetto sul canale HERG umano clonato, la rupatadina ha inibito il canale a una concentrazione di 1685 volte superiore alla C_{max} ottenuta dopo la somministrazione di 10 mg di rupatadina. La desloratadina, il metabolita con l'attività maggiore, non ha avuto effetto a una concentrazione di 10 micromolare. Studi sulla distribuzione tessutale nei ratti effettuati con rupatadina radiomarcata hanno dimostrato che la rupatadina non si accumula nel tessuto cardiaco. Studi di fertilità nei ratti hanno dimostrato una riduzione significativa della fertilità maschile e femminile alla dose di 120 mg/kg/die, determinando una C_{max} di rupatadina 268 volte superiore rispetto a quella ottenuta dopo somministrazione della dose terapeutica negli esseri umani (10 mg/die). È stata evidenziata tossicità fetale (ritardo nello sviluppo, incompleta ossificazione, alterazioni scheletriche minori) nei ratti solo a dosi tossiche nella madre (25 e 120 mg/kg/die). Nei conigli, non è stata evidenziata alcuna tossicità durante lo sviluppo per dosi fino a 100 mg/kg. I livelli di dose ai quali non erano osservabili effetti avversi allo sviluppo (NOAEL) sono stati individuati a 5 mg/kg/die nei ratti e a 100 mg/kg/die nei conigli, producendo una C_{max} di 45 e 116 volte più alta, rispettivamente, di quella misurata negli uomini a dosi terapeutiche (10 mg/die). **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Amido di mais pregelatinizzato, Cellulosa microcristallina, Ossido di ferro rosso (E-172), Ossido di ferro giallo (E-172), Lattosio monoidrato, Magnesio stearato. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister di PVC/PVDC/alluminio. Confezioni da 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 e 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Nessuna istruzione particolare. Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** J. Uriach & Cía., S.A. Av. Camí Reial, 51-57, 08184 Palau-solità i Plegamans (Spagna). *Concessionario per la vendita: RECORDATI S.p.A. - Milano.* **8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Rupafin 10 mg compresse - 3 compresse A.I.C. n.: 037880010/M. Rupafin 10 mg compresse - 7 compresse A.I.C. n.: 037880022/M. Rupafin 10 mg compresse - 10 compresse A.I.C. n.: 037880034/M. Rupafin 10 mg compresse - 15 compresse A.I.C. n.: 037880046/M. Rupafin 10 mg compresse - 20 compresse A.I.C. n.: 037880059/M. Rupafin 10 mg compresse - 30 compresse A.I.C. n.: 037880061/M. Rupafin 10 mg compresse - 50 compresse A.I.C. n.: 037880073/M. Rupafin 10 mg compresse - 100 compresse A.I.C. n.: 037880085/M. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data di prima autorizzazione/Data di rinnovo dell'autorizzazione: 19 Maggio 2008. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Maggio 2008.



Rupafin[®]

Rupatadina

antistaminico a doppio
blocco congiunto¹



€ 13,26*

**Classe A
Nota 89**

1) Merlos M. et al., J Pharmacol Exp Ther 1997; 280:114-121

Medicinale soggetto a prescrizione medica
Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

* Prezzo soggetto a possibili variazioni.

 RECORDATI