

Review

Update sugli antistaminici in pediatria: focus sulla rupatadina

Update on antihistamines in pediatric age: focus on rupatadine

Cristiana Indolfi, Giulio Dinardo, Angela Klain, Marcella Contieri, Fabio Decimo, Michele Miraglia del Giudice

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

RIASSUNTO

Nelle ultime due decadi un progressivo aumento delle malattie allergiche è stato osservato in età pediatrica. La rinite allergica colpisce circa 400 milioni di persone nel mondo di cui circa l'80% prima dei 20 anni. L'orticaria, in tutte le sue forme, ha una prevalenza stimata in circa il 4,4% in Germania, il 5,4% in Danimarca e tra 0,6 e 2,1/1.000 nei bambini (0-14 anni) in Italia. I farmaci antistaminici giocano un ruolo importante nel trattamento di queste patologie. La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione che ha dimostrato proprietà farmacologiche e farmacocinetiche particolarmente adatte all'età pediatrica. Una meta-analisi condotta su 2.500 pazienti ha evidenziato la notevole efficacia della rupatadina nelle rino-congiuntiviti allergiche sia in adulti che in bambini. Uno studio multicentrico di fase 3 condotto su bambini di età compresa tra 2-11 anni affetti da orticaria spontanea cronica (CSU) ha dimostrato l'efficacia della rupatadina nel ridurre i pomfi, il prurito e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti.

PAROLE CHIAVE: rupatadina, antistaminici, rinite, orticaria, allergia, bambini

CORRISPONDENZA

Michele Miraglia Del Giudice

michele.miraglia@alice.it

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Come citare questo articolo: Indolfi C, Dinardo G, Klain A, et al. Update sugli antistaminici in pediatria: focus sulla rupatadina. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(01):3-8. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-1>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

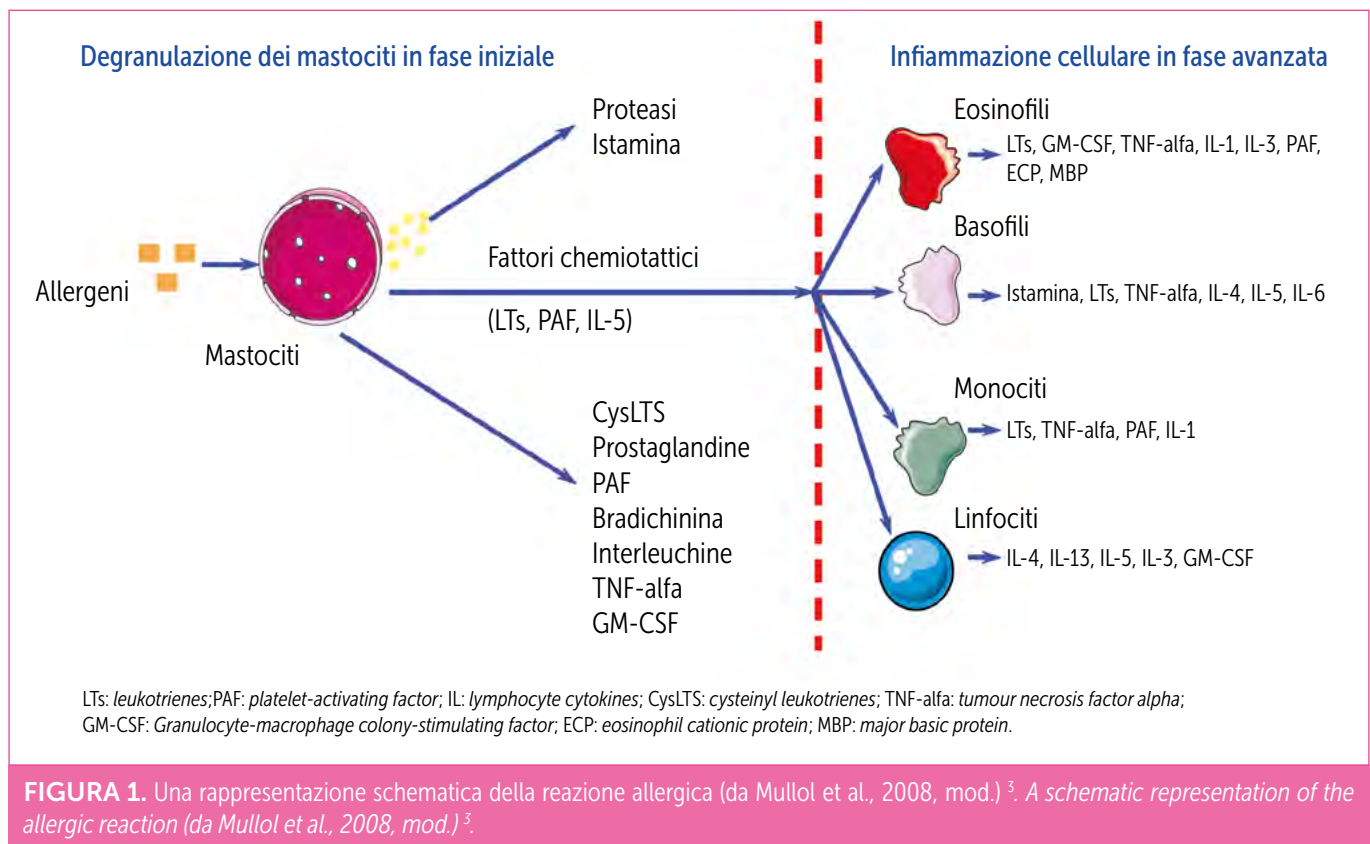
SUMMARY

In the last few decades a progressive increase in allergic diseases has been observed in pediatric age. Allergic rhinitis affect about 400 million people worldwide and 80% of these have symptoms before the age of 20. The prevalence of Urticaria is 4.4% in Germany, 5.4% in Denmark and between 0.6 and 2.1 / 1000 in children (0-14 years) in Italy, in all its forms. Antihistamines plays an important role in the treatment of these diseases. Rupatadine is an antiallergic agent of second generation with a great efficacy in children related to pharmacological and pharmacokinetics properties. A meta-analysis involving more than 2,500 patients showed a great efficacy of rupatadine in allergic rhino-conjunctivitis treatment in adults and children. A phase III study is the first to provide clinical evidence of rupatadine efficacy in children aged 2-11 years affected by Chronic Spontaneous Urticaria (CSU).

KEY WORDS: rupatadine, antihistamines, rhinitis, urticaria, allergy, children

INTRODUZIONE

Nelle ultime due decadi un progressivo incremento nell'incidenza di malattie allergiche è stato osservato in età pediatrica, soprattutto nelle aree particolarmente industrializzate. Diversi fattori possono essere considerati alla base di tale incremento, tra questi un ruolo determinante



è probabilmente svolto dall'aumento di esposizione a inquinanti e allergeni¹.

La reazione allergica è classicamente suddivisibile in due fasi. La fase iniziale della reazione allergica che si verifica in genere entro pochi minuti o addirittura secondi dall'esposizione all'allergene ed è anche comunemente indicata come reazione allergica immediata o reazione allergica di tipo I. Si verifica quando il bambino è nuovamente esposto a un allergene dal quale era stato precedentemente sensibilizzato. Entro pochi minuti dalla re-esposizione all'allergene si ha il legame dell'antigene con gli anticorpi IgE presenti sui mastociti e sui basofili con successiva degranolazione e rilascio di mediatori preformati (istamina, proteasi). Vengono anche rilasciati altri mediatori preformati quali bradichinine, fattori chemiotattici, cisteinil-leucotrieni, citochine (interleuchina 4, 5 e 6), GM-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi), fattore attivante le piastrine (PAF), prostaglandine D2 e TNF (fattore di necrosi tumorale) alfa. Nella rinite allergica questi mediatori determinano prurito nasale, rinorrea e starnutazione.

La fase tardiva della reazione allergica si sviluppa in genere in 8-12 ore ed è caratterizzata dal rilascio dei mediatori menzionati, in particolare istamina, PAF (fattore attivante le piastrine), TNF, leucotriene C4 (LTC₄) e prostaglandina D2 (PGD₂) che stimolano l'espressione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali con conseguente migrazione

nei tessuti di cellule infiammatorie (basofili, CD4-T linfociti, eosinofili e monociti). Tale afflusso cellulare alimenta il processo infiammatorio e contribuisce all'ulteriore rilascio di mediatori infiammatori, edema locale e danno tissutale. Nelle riniti allergiche, l'infiammazione eosinofila determina la conseguente congestione e ostruzione nasale³. (Fig. 1) In particolare, il PAF è un mediatore lipidico prodotto dalla maggior parte delle cellule infiammatorie dopo attivazione immunologica ed è direttamente coinvolto in reazioni infiammatorie e allergiche. Sebbene gli antagonisti H1 siano generalmente inattivi nel bloccare l'effetto del PAF, la rupatadina ha mostrato una doppia attività, anti-H1 e anti-PAF, che può essere rilevante nel trattare l'infiammazione delle vie aeree superiori mediate da PAF⁴.

LA RINITE ALLERGICA

La rinite allergica (AR) è poco frequente nei primi 2 anni di vita. Infatti sono generalmente necessarie almeno due stagioni di esposizione agli allergeni ambientali prima che la rinite allergica si manifesti. È stato dimostrato che la percentuale di nuovi casi di rinite allergica stagionale si incrementa tra i 3 e i 12 anni, con una percentuale costante di circa il 2% per anno^{5,6}. Una storia familiare positiva (padre o madre con rinite allergica) rappresenta il miglior predittore di AR nel paziente⁷. Una valutazione sistematica del processo di sensibilizzazione in

bambini affetti da allergie al polline, attraverso un'analisi di campioni di sangue sequenziali per anticorpi IgE specifici verso le graminacee e il polline di betulla, ha dimostrato che la sensibilizzazione allergica precede di diversi anni l'inizio dei sintomi. Una volta che la sensibilizzazione al polline si è stabilita, la probabilità che nei successivi 3 anni si diventi sintomatici è molto elevata (odds ratio 13,6). Pertanto l'individuazione di una sensibilizzazione allergica preclinica può predire l'inizio della fase sintomatica⁸.

La RA si stima che colpisca circa 400 milioni di persone nel mondo. Di essi circa l'80% presentano sintomi prima dei 20 anni con una maggiore frequenza nei maschi rispetto alle femmine⁹. Già nel 2006 il progetto ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) aveva riportato una prevalenza di AR con interessamento anche oculare (rino-congiuntiviti) in circa il 6-10% di bambini all'età di 6-7 anni in Europa e in circa il 7-16% della stessa età in America latina⁹. I farmaci antistaminici giocano un ruolo importante nel trattamento delle rino-congiuntiviti allergiche poiché questa malattia rappresenta l'espressione di una reazione infiammatoria locale di una malattia sistemica^{10,11}. In rapporto a tale considerazione l'uso di molecole con un'efficace attività antistaminica accompagnata da una più completa azione antinfiammatoria è sicuramente auspicabile nell'ottica non solo di risolvere le manifestazioni cliniche, ma anche agire sul substrato infiammatorio che sostiene la persistenza e la progressione della malattia¹². Il trattamento dei bambini con rino-congiuntivite allergica include antistaminici-H1 e corticosteroidi endonasali. Gli antistaminici di prima generazione, a causa della loro elevata liposolubilità, attraversano la barriera ematoencefalica e sono associati a sedazione, rallentamento psico-motorio e riduzione della performance scolastica. Pertanto attualmente gli antistaminici H1 di seconda generazione sono considerati il trattamento di prima scelta nei bambini affetti da rino-congiuntiviti allergiche lievi o moderate stagionali o perenni.

L'ORTICARIA

L'orticaria è caratterizzata dalla comparsa improvvisa di pomfi, associati a prurito e a volte a bruciore. Nel 40% dei casi si accompagna a angioedema. I pomfi possono essere localizzati o generalizzati e scompaiono entro le 24 ore senza reliquati. Si definisce orticaria acuta se le lesioni scompaiono entro le 6 settimane, cronica se persiste oltre le 6 settimane. L'orticaria è considerata un gruppo eterogeneo di condizioni e ancora oggi non vi sono specifiche linee guida pediatriche per il trattamento. Le raccomandazioni riguardanti la classificazione, la diagnosi e il trattamento sono estrapolate da quelle dell'adulto. Anche i dati epidemiologici riguardanti l'orticaria in età pediatrica sono scarsi. L'incidenza di tutte le forme di orticaria è stata stimata in circa il 4,4% in Germania e in 5,4% in Danimarca¹³. In Italia l'orticaria acuta presenta una prevalenza superiore al 10%. Per quanto riguarda l'orticaria cronica uno studio italiano ha dimostrato una incidenza annuale, in bambini di età compresa tra 0 e 14 anni, che va dallo 0,6 al 2,1/1.000 bambini¹⁴. I concetti chiave nel trattamento dell'orticaria in età pediatrica riguardano l'eliminazione di possibili fattori scatenanti, anche se nel 30-70% dei casi la causa resta ignota, e l'uso di antista-

minici anti-H1 di seconda generazione. Gli antistaminici anti-H1 sono degli agonisti inversi, spostano l'equilibrio del recettore dalla forma attiva a quella inattiva, antagonizzando gli effetti dell'istamina e riducendo così la sintesi di citochine pro-infiammatorie, molecole di adesione cellulare e fattori chemiotattici con conseguente riduzione della sintomatologia clinica. L'utilizzo degli antistaminici di seconda generazione costituisce la sola opzione terapeutica prevista dalle attuali linee guida. Talvolta è necessario un trattamento individualizzato in rapporto alla marcata variabilità della malattia. Infatti è previsto, nel caso di persistenza di sintomatologia clinica dopo 2-4 settimane di trattamento, un aumento del dosaggio degli antistaminici di seconda generazione fino a 4 volte la dose standard consigliata¹⁵.

FOCUS SULLA RUPATADINA

La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione. Strutturalmente è costituito da 2 gruppi chimici: un gruppo *piperidinilico* responsabile dell'attività antistaminica e un gruppo *lutidinilico* responsabile dell'attività anti-PAF (Fig. 2). L'istamina e il PAF sono infatti due importanti mediatori nella cascata allergica con un'attività pro-infiammatoria sinergica e cross-reagente¹⁶. Il PAF incrementa la permeabilità vascolare contribuendo all'insorgere della rinorrea e della congestione nasale. Inoltre esercita una marcata attività chemiotattica promuovendo la fase tardiva della risposta allergica con un incremento dell'attività degli eosinofili. Per queste proprietà la rupatadina è stata utilizzata con successo nel trattamento a breve e a lungo termine delle allergie respiratorie e dell'orticaria^{17,18}. Uno studio in vitro ha dimostrato una maggiore efficacia della rupatadina rispetto ad altri antistaminici di seconda generazione nel legarsi ai recettori H1, con una potenza di circa 7 volte superiore alla levocetirizina e di circa 29 volte rispetto alla fexofenadina³. Un altro studio ha dimostrato come la rupatadina si lega preferenzialmente agli H1 recettori periferici (polmone) rispetto a quelli del sistema nervoso centrale

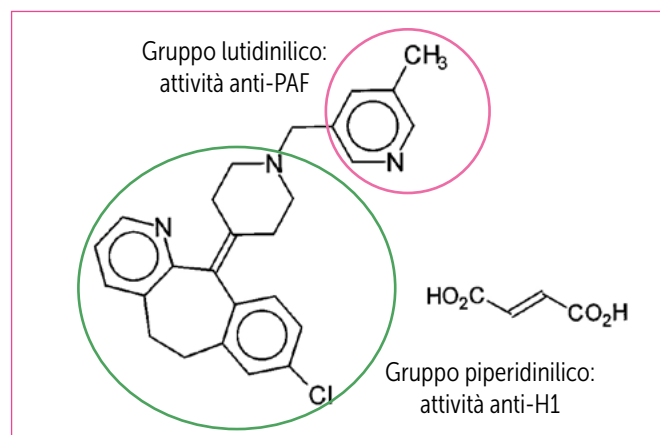


FIGURA 2. Struttura chimica della rupatadina fumarato. *Chemical structure of rupatadine fumarate.*

(cervelletto). Nello specifico lo studio ha dimostrato che la rupatadina si lega al 70% dei recettori H1 del polmone e a meno del 10% dei recettori dell'SNC¹⁹. Anche studi in vivo su modelli animali hanno dimostrato una maggiore efficacia della rupatadina rispetto alla loratadina nell'inibizione del broncospasmo²⁰. Studi su volontari sani hanno evidenziato il 70-90% di inibizione del pomfo cutaneo dopo singola e multiple dosi di rupatadina confermando rapidità e persistenza dell'azione del farmaco^{21,22}.

L'attività anti-PAF è stata dimostrata in un test funzionale in vitro in cui la rupatadina avrebbe mostrato una potenza di 160 volte superiore alla loratadina e di circa 500 volte superiore al ketotifene nell'inibire l'aggregazione piastrinica PAF-indotta^{3,20}. L'attività anti PAF è stata anche dimostrata in studi in vivo in diversi modelli sperimentali animali con una maggiore inibizione del broncospasmo rispetto alla loratadina²⁰. Un recente studio, condotto su volontari sani, ha dimostrato l'efficacia di una singola dose di rupatadina da 40 mg nell'inibire le reazioni cutanee istamina e PAF indotte e anche l'aggregazione piastrinica²³.

Inoltre, la rupatadina esercita una marcata attività antinfiammatoria e antiallergica dimostrata attraverso una inibizione della degranolazione delle mast-cellule, della chemiotassi dei neutrofili e degli eosinofili, della produzione di citochine e delle molecole di adesione (CD11b e CD18) e del TNF- α ³.

La rupatadina in età pediatrica

Dati specifici di farmacocinetica sulla rupatadina nella sua formulazione orale (1 mg/ml) nei bambini sono emersi da due differenti studi effettuati rispettivamente in bambini di 2-5 anni e 6-11 anni affetti da rinite allergica²⁴. I risultati di questi 2 studi hanno permesso di formulare un modello farmacocinetico con lo scopo di caratterizzare il profilo farmacocinetico nella fascia di età 2-11 e la variabilità interindividuale del farmaco. Non solo ma il modello ottenuto ha anche permesso di stilare una tabella in rapporto ai diversi parametri farmacocinetici per ciascuna fascia di età (2-5 e 6-11 anni). Tali studi hanno dimostrato che la farmacocinetica della rupatadina dipende dal peso corporeo. Una dose di 2,5 mg dovrebbe essere utilizzata nei bambini con peso corporeo compreso tra 10 e 25 kg, mentre una dose di 5 mg può essere usata per bambini con peso maggiore di 25 kg.

Efficacia clinica della rupatadina nei bambini con rinite allergica

Una meta-analisi condotta su 2.500 pazienti ha consolidato l'evidenza clinica dell'efficacia della rupatadina nelle rino-congiuntiviti allergiche sia in adulti che in bambini (livello di evidenza la, raccomandazione A)²⁵. Uno studio osservazionale ha anche permesso nei bambini l'approvazione della nuova formulazione orale (1 mg/ml)²⁶. Uno studio pediatrico condotto nel 2009 su bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con rinite allergica ha dimostrato una significativa efficacia della rupatadina somministrata in soluzione orale sulla sintomatologia clinica dopo 4 settimane di trattamento. Globalmente l'uso della rupatadina aveva determinato rispetto ai valori basali una riduzione

del 67% dello score totale T5SS (congestione, starnutazione, rinorrea e prurito nasale; prurito bocca, gola e orecchie; prurito edema e occhi arrossati) ($p = 0,041$) e del 63% dello score sintomatologico nasale T4SS (*total nasal symptoms score*) ($p = 0,02$)²⁴ (Fig. 3).

Un altro studio pediatrico condotto su bambini di età 2-5 anni con valutazione della media dei valori di T5SS avrebbe dimostrato una riduzione dello score di T5SS sia dopo 14 che 28 giorni di trattamento con rupatadina rispetto ai valori basali²⁴.

Uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato in doppio cieco vs placebo ha valutato l'efficacia della rupatadina in soluzione orale (1 mg/ml) in bambini con rinite allergica persistente. Lo studio ha dimostrato, su 360 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni, (180 rupatadina e 180 placebo) una significativa differenza rispetto al placebo con una riduzione di T4SS a 4 ($p = 0,018$) e 6 ($p = 0,048$) settimane. Inoltre la rupatadina ha anche mostrato un miglioramento statisticamente significativo della qualità di vita rispetto al placebo²⁷.

Efficacia clinica della rupatadina nei bambini con orticaria

Uno studio multicentrico di fase 3 condotto su bambini di età compresa tra 2-11 anni affetti da orticaria spontanea cronica (CSU) e articolato su 3 gruppi terapeutici (rupatadina vs desloratadina vs placebo) ha dimostrato, a 6 settimane di trattamento, la maggiore efficacia della rupatadina nel ridurre i pomfi, il prurito e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti. Una sub-analisi addizionale condotta in due sottogruppi della popolazione in studio ha confermato l'efficacia del diverso dosaggio di rupatadina in rapporto al peso: bambini di peso < 25 kg venivano trattati con 2,5 mg (2,5 ml) di soluzione orale una volta al giorno mentre bambini di peso > 25 kg assumevano 5 mg (5 ml) sempre una volta al giorno²⁸.

Profilo terapeutico della rupatadina

La rupatadina in soluzione orale è indicata pertanto per il trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e nell'orticaria in bambini di età compresa tra 2 e 11 anni. La posologia varia in rapporto al peso: 2,5 mg (= 2,5 ml) una volta al giorno senza relazione con i pasti nei bambini con peso tra 10 e 25 kg e 5 mg (= 5 ml) se il peso > 25 kg.

Sperimentazioni cliniche con rupatadina in soluzione orale hanno incluso 626 pazienti rilevando un'incidenza di eventi avversi veramente bassa. Ad esempio, l'incidenza di sonnolenza, effetto collaterale molto importante sulla performance scolastica dei bambini, è risultata essere appena dell'1,3%. Tale risultato è in linea con la bassa incidenza di sedazione riportata per gli antistaminici di seconda generazione utilizzati in popolazioni pediatriche^{24,29}. Un altro recente studio ha valutato la sicurezza della rupatadina 1 mg/ml soluzione orale e il miglioramento dei sintomi di AR in bambini molto piccoli, di età compresa tra 2 e 5 anni³⁰. Infine, in uno studio clinico multicentrico prospettico di fase 4, condotto su 360 bambini spagnoli con AR trattati con rupatadina, su una coorte di 707 pazienti, sono stati valutati lo score di sintomi nasali (TNSS), la severità della sintomatologia e la

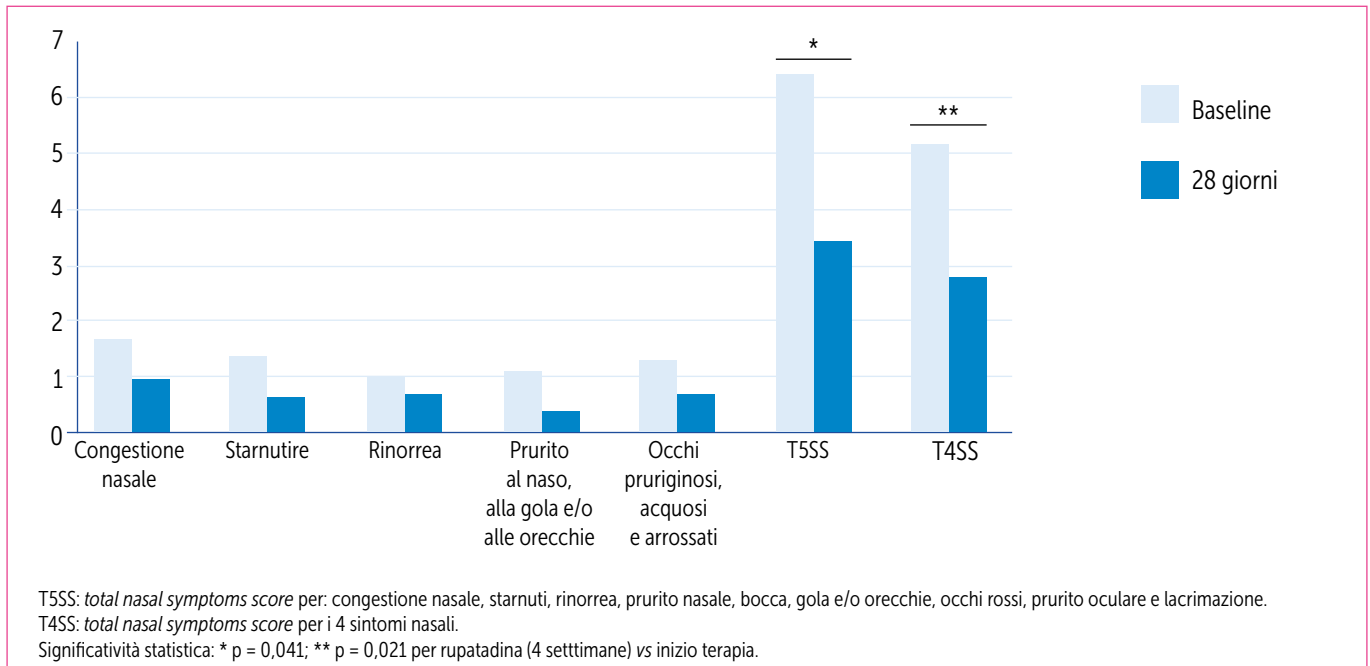


FIGURA 3. Rupatadina soluzione orale pediatrica 1 mg/mL riduce in maniera significativa i sintomi clinici della RA nei bambini. *Rupatadine pediatric oral solution 1 mg/mL significantly reduces the clinical symptoms of RA in children.*

qualità di vita. I risultati hanno dimostrato un significativo miglioramento del TNSS ($p < 0,001$ per ciascun sintomo), una riduzione in severità (lieve 60,6%, moderata 35,8% e severa 3,6% $p < 0,0001$) e una migliore qualità di vita ($p < 0,001$) dopo 4 settimane di trattamento ³¹.

CONCLUSIONI

In conclusione, l'evoluzione dei farmaci antistaminici ha portato allo sviluppo di prodotti efficaci e più sicuri per il trattamento della rinite allergica e dell'orticaria in età pediatrica con un impatto significativo sulla qualità di vita del bambino e della famiglia. La rupatadina è uno dei prodotti introdotti più di recente in questa classe e ha dimostrato di essere un trattamento efficace e generalmente ben tollerato per la rinite allergica e l'orticaria del bambino. Oltre alla potente azione anti-H1 e anti-PAF ha dimostrato inoltre di possedere effetti antinfiammatori che le consentono probabilmente una maggiore efficacia terapeutica.

Bibliografia

- Yang L, Fu J, Zhou Y. Research progress in atopic march. *Front Immunol* 2020;11:1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>
- Bousquet J, Khaitaev 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. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
- Mullol J, Bousquet J, Bachert C, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 2008;63(Suppl 87):5-28. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01640.x>
- Munoz-Cano R, Valero A, Izquierdo I, et al. Evaluation of nasal symptoms induced by platelet activating factor, after nasal challenge in both healthy and allergic rhinitis subjects pretreated with rupatadine, levocetirizine or placebo in a cross-over study design. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:43. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-43>
- Gough H, Grabenhenrich LB, Reich A, et al. Allergic multimorbidity of asthma rhinitis and eczema over 20 years in the Germany birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:431-437. <https://doi.org/10.1111/pai.12410>
- Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:932-940. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.040>
- Hatzler L, Panetta V, Illi S, et al. Parental hay fever reinforces IgE to pollen as pre-clinical biomarker of hay fever in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:366-373. <https://doi.org/10.1111/pai.12248>
- Hatzler L, Panetta V, Lau S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:894-901.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.053>
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:187-190. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3762>

- 11 Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1 antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-1150.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.005>
- 12 Baroody FM, Naclerio RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. *Allergy* 2000;55(Suppl 64):17-27. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00803.x>
- 13 Kjaer HF, Eller E, Host A, et al. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6- year old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:737-745. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00733.x>
- 14 Caffarelli C, Paravati F, Hachem El M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr* 2019;45:101. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>
- 15 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>
- 16 Akagi M, Kanoh R, Fukuishi N, et al. Contribution of platelet activating factor (PAF) in histamine-induced model of nasal allergy in rats. *Arerugi* 1995;44:114-121.
- 17 Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-596. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7183.593>
- 18 Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002;31:150-153. <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.150>
- 19 Barrón S, Ramis I, Garcia Rafanel J, et al. Inhibitory activity of rupatadine on pro-inflammatory cytokine production, relationship with binding affinity. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005;27(Suppl 2):161-162.
- 20 Merlos M, Giral M, Balsa D, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:114-121.
- 21 Barbanoj MJ, Garcia Gea C, Morie A, et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2004;50:311-321. <https://doi.org/10.1159/000080959>
- 22 Izquierdo I, Merlos M, Garcia Rafanel J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor antagonist (PAF). A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drug Today (Barc)* 2003;39:451-468. <https://doi.org/10.1358/dot.2003.39.6.799450>
- 23 Church MK. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *Br J Dermatol* 2010;163:1330-1332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10029.x>
- 24 Izquierdo I, Cranswick N, Mc Creanor J, et al. Rupatadine in children aged 6-11 years with allergic rhinitis: a proof of concept evaluation by a 4 weeks treatment follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(Suppl 20):2.
- 25 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;29:1539-51. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.822855>
- 26 Scadding GK, Smith PK, Blaiss M, et al. Allergic rhinitis in childhood and the new EUFOREA algorithm. *Front Allergy* 2021;2:1-12. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.706589>
- 27 Potter P, Maspero J, Vermuelen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:144-150. <https://doi.org/10.1111/pai.12036>
- 28 Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective and safe in the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU) in pediatric patients (2-11 years old). *Clin Transl Allergy* 2014;4(Suppl 1):O10. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-S1-O10>
- 29 de Benedictis FM, de Benedictis D, Canonica GW. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmet needs. *Allergy* 2008;63:1395-1404. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01771.x>
- 30 Santamaria 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>
- 31 Valero A, Izquierdo I, Giral J, et al. Rupatadine improves nasal symptoms, quality of life (ESPRINT-15) and severity in a subanalysis of a cohort of spanish allergic rhinitis patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:229-235.