

Rupatadyna – lek przeciwhistaminowy o nowym mechanizmie działania

Rupatadine – antihistaminic drug with new mechanism of action

MATEUSZ ŁUKASZYK¹, EWELINA ŁUKASZYK², RÓŻA WIŚNIEWSKA³, MAREK L. KOWALSKI⁴, ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK¹

¹ Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Klinika Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³ Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁴ Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Rupatadyna jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji o interesującym profilu farmakologicznym, charakteryzującym się podwójnym antagonizmem, tj. silnie blokuje receptory histaminy H₁ i receptory dla PAF. Przeprowadzone badania, dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki leku oraz liczne badania kliniczne, wykazały dobrą skuteczność terapeutyczną i tolerancję rupertadyny w grupach pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, jak również u pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Lek jest bezpieczny, nie wykazuje działania kardiotoxycznego i nie wpływa na ośrodkowy układ nerwowy. Został zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej (w Polsce pod nazwą Rupafin) do leczenia alergicznego nieżytku nosa i przewlekłej pokrzywki.

Słowa kluczowe: rupertadyna, profil farmakologiczny, mechanizm działania, skuteczność kliniczna

Summary

Rupatadine is a second-generation antihistamine drug with an interesting pharmacological profile, characterized by double antagonism towards histamine H₁ receptors and PAF receptors. Pharmacodynamics and pharmacokinetic studies of the drug as well as numerous clinical studies have shown good therapeutic efficacy and tolerability of rupertadine in patients with allergic rhinitis and among patients with chronic urticaria. The drug is safe, has no cardiotoxic action and does not affect the central nervous system. It has been registered in the European Union (in Poland under the trade name – Rupafin) for the treatment of allergic rhinitis and chronic urticaria.

Keywords: rupertadine, pharmacological data, mechanism of action, clinical efficacy

© Alergia Astma Immunologia 2016, 21 (4): 000-000

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr Mateusz Łukaszyk

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
e-mail: mlukaszyk@gmail.com

Wprowadzenie

Ponad 100 lat temu (w latach 1907-1911) opisano po raz pierwszy syntezę histaminy oraz fizjologiczne i patologiczne efekty działania tej aminy biogennej. W kolejnych latach, 1937-1943, przeprowadzono syntezę pierwszego leku przeciwhistaminowego, opisano działania niepożądane i zastosowanie w klinice. W roku 1955 zwrócono uwagę na właściwości przeciwalergiczne antagonistów receptora histaminy H₁ [1,2].

Obecnie w farmakoterapii chorób o podłożu alergicznym stosuje się około 45 leków przeciwhistaminowych o różnej budowie chemicznej, skuteczności terapeutycznej i działaniach niepożądanych, w tym dwa nowe leki – rupertadyna i bilastyna [3]. Leki przeciwhistaminowe działają jako „odwrócenie agonistów”. Wykazują powinowactwo do nieaktywnej formy receptora histaminy H₁ i w ten sposób stabilizują receptor w stanie jego inaktywacji. Receptor nieaktywny, pomimo obecności histaminy – naturalnego agonisty, nie ulega pobudzeniu [3,4]. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, poza działaniem na receptory H₁, wywierają rów-

nież działanie przeciwzapalne – interakcja z czynnikiem transkrypcyjnym NFκB, hamowanie aktywacji i uwalniania z komórki tucznej histaminy lub wpływ na stężenie wapnia wewnątrzkomórkowego [3,5].

Rupertadyna – lek przeciwhistaminowy o nowym mechanizmie działania

Rupertadyna jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji o interesującym podwójnym mechanizmie działania tj. silnie blokuje receptory histaminy H₁ i PAF (ang. *platelet activating factor*, PAF). Lek ten charakteryzuje się szerokim spektrum działania przeciwzapalnego poprzez hamowanie wielu mediatorów wczesnej i późnej fazy reakcji zapalnej [6].

Farmakodynamika, farmakokinetyka i mechanizm działania rupertadyny

Rupertadyna jest N-alkilową pochodną piperydyny (Rupertadine; J Uriach y Compania S.A., Barcelona, Spain).

Charakteryzuje się silnym powinowactwem do receptora histaminy H_1 . Badania na modelu zwierzęcym, z użyciem znakowanej 3H-mepyraminy, wykazały, że po podaniu doustnym lek silniej wiązał się z receptorami H_1 w płucach w porównaniu z wiązaniem receptorowym w mózgdzku. Rupatadyna także, w przeciwieństwie do takich leków przeciwhistaminowych, jak desloratadyna i lewocetyryna, wpływa hamująco na receptor PAF. Również wywiera działanie hamujące na mediatory uwalniane z komórki tucznej w procesie degranulacji, proces chemotaksji eozynofików i neutrofilów, produkcję cytokin – IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF i TNF-alfa) oraz ekspresję cząstek adhezyjnych neutrofilów – CD11b i CD18. Rupatadyna, u pacjentów z alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa poddanych prowokacji alergenowej w komorze wiedeńskiej (*Vienna Challenge Chamber*), istotnie redukowała w porównaniu z placebo objawy choroby. Badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach wykazały, że pojedyncze dawki leku, tj. 10, 20, 40 i 80 mg, jak również dawki 20 lub 40 mg podawane 1 raz dziennie przez 7 dni hamowały bąbel i rumień wywołany śródskórnym podaniem histaminy [7]. Vasiadi i wsp. oceniali efekty przeciwzapalne i antyalergiczne rupatadyny na modelu ludzkiej komórki tucznej. Zaobserwowali, że rupatadyna w stężeniu 10-50 μM hamowała uwalnianie IL-6 z ludzkich białaczkowych komórek tucznych stymulowanych IL-1 oraz IL-8 i śródbłonkowego czynnika wzrostu (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) z ludzkich komórek tucznych (model laboratoryjny chorób alergicznych) pobudzanych substancją P, a także hamowała uwalnianie IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 i TNF alfa z komórek tucznych stymulowanych IgE/anty-IgE, izolowanych z ludzkiej pępowiny [8]. Rupatadyna należy do inhibitorów PAF, prozapalnego, endogennego, fosfolipidowego mediatora, generowanego w odpowiedzi na czynniki aktywujące fosfolipazy C w komórkach układu immunologicznego (komórki tuczne, bazofole, makrofagi, monocyty, neutrofile, eozynofile i płytki krwi). PAF posiada różne właściwości biologiczne takie, jak aktywacja płytek krwi, skurcz mięśni gładkich oskrzeli, hipotensja i zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych. Uważany jest również za potencjalny marker ryzyka anafilaksji i ciężkości przebiegu alergii [9-12]. Munoz-Cano i wsp. przeprowadzając badania *in vitro*, wykazali, że rupatadyna w stężeniach 5, 10 i 25 μM hamowała indukowaną PAF degranulację komórek tucznych, odpowiednio o 40%, 53% i 46%, podczas gdy desloratadyna i lewocetyryzyna nie wykazywały tego działania [13]. Badacze hiszpańscy, zdrowym ochotnikom, z ujemnym wywiadem alergicznym oraz pacjentom z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, ale bez objawów, wykonali prowokację donosową PAF. Zaobserwowali wzrost intensywności objawów z nosa, tj. blokada nosa, świąd, kichanie i wyciek wodnistej wydzieliny, z nasileniem tych dolegliwości w 2. godzinie po prowokacji [14]. W drugiej fazie tego badania, rupatadyna w dawce 10 mg i lewocetyryzyna 5 mg, redukowały w porównaniu z placebo, objawy z nosa w grupie pacjentów, ale nie w grupie zdrowych ochotników. Działanie hamujące rupatadyny było istotnie silniejsze w porównaniu z lewocetyryzyną [15]. Badanie, przeprowadzone również na zdrowych ochotnikach, wykazało, że rupatadyna w dawce jednorazowej 40 mg (4-krotnie większej od dawki zalecanej) hamowała bąbel i rumień, wywołany śródskórnym podaniem PAF i histaminy. Działanie hamujące leku utrzymywało się przez 72 godziny. Rupatadyna hamowała również, w badaniach *in vitro*, agregację płytek krwi indu-

kowaną PAF [16]. Badania dotyczące farmakokinetyki rupatadyny wykazały dobre wchłanianie leku z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie leku (T_{max}) we krwi osób dorosłych po jednorazowej dawce doustnej stwierdzono między 45-60 min. po podaniu leku. Pokarm nie wpływał na maksymalne stężenie leku we krwi. Również alkohol w połączeniu z 10 mg leku, nie zmieniał w sposób istotny przebiegu testów psychomotorycznych. Czas półtrwania rupatadyny u zdrowych młodych ochotników wynosił średnio ok. 5,9 godz., u osób starszych był dłuższy, tj. 8,7 godz., a wiązanie leku z białkami krwi sięgało 98-99%. Metabolizm leku odbywa się głównie w wątrobie na drodze procesów oksydacji, hydroksylacji oraz koniugacji z kwasem glukuronowym. Cytochrom P450, głównie izoenzym CYP3A4, jest odpowiedzialny za biotransformację rupatadyny. Niewielkie ilości leku w postaci aktywnej, niezmięnionej substancji, znaleziono w moczu i w kale. Wydalanie rupatadyny odbywa się głównie ze stolcem – 60,9% i moczem – 34,6%. Równoczesne podawanie rupatadyny z inhibitorami CYP3A4 – sokiem grejfrutowym oraz lekami – ketokonazol i erytromycyna jest przeciwwskazane. Stwierdzono bowiem, że ww. związki powodują nawet 2-3-krotny wzrost siły działania leku [7,17-19]. Desloratadyna i jej hydroksylowa pochodna, dwa główne metabolity rupatadyny, są aktywne i dodatkowo poprawiają skuteczność przeciwhistaminową leku [17]. Dane dotyczące profilu farmakologicznego rupatadyny przedstawiono w tabeli I.

Podsumowując, rupatadyna jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji o bardzo interesującym, unikatowym profilu farmakologicznym, charakteryzującym się podwójnym antagonizmem, tj. blokuje receptor histaminy H_1 i receptor dla PAF oraz posiada szereg właściwości przeciwzapalnych.

Rupatadyna – skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną rupatadyny oceniano w wielu randomizowanych, kontrolowanych placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, badaniach klinicznych u dorosłych i u dzieci. Większość badań dotyczyła pacjentów z sezonowym/całorocznym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa oraz pokrzywką. Przeprowadzone badania kliniczne w grupach pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa vs. placebo potwierdziły skuteczność kliniczną rupatadyny w dawce 10 mg polegającą na zmniejszeniu nasilenia objawów nosowych i ocznych wywołanych prowokacją alergenem w komorze wiedeńskiej [20]. Badania porównawcze dotyczące rupatadyny w dawce 10 mg i ebastyny w dawce 10 mg vs. placebo nie wykazały istotnie statystycznej różnicy w efektach hamowania objawów nosowych. Rupatadyna jednak silniej hamowała wyciek wodnistej wydzieliny z nosa [21]. Badanie kliniczne, porównujące skuteczność rupatadyny vs. cetyryzyny w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytku nosa podawanych doustnie przez 2 tygodnie, wykazało istotnie silniejsze działanie rupatadyny. Lek ten obniżał stężenie całkowitego IgE i zmniejszał nasilenie dolegliwości nosowych oraz poprawiał jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariuszy oceny jakości życia (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ) [22]. Również badania, porównujące skuteczność rupatadyny podawanej w dawkach 10 mg i 20 mg w porównaniu z cetyryzyną i loratadyną, wykazały silniejsze działanie ocenianego leku [23,24]. Kolejne badanie kliniczne, przeprowadzone w grupach pacjentów z całorocznym

Tabela I. Profil farmakologiczny rupaadyny [17]

Parametr	Profil farmakologiczny	
Mechanizm działania	Antagonista receptora H ₁	
	Antagonista receptora PAF	
	Inne działania przeciwzapalne	
Farmakokinetyka	Dawka pojedyncza	Dawka wielokrotna
C _{max} (ng/ml)	2.3	1.9
t _{max} (h)	0.8	0.75-1.0
AUC 0-24(ng/ml/h)	7.6	8.4
C _{max} /AUC	C _{max} i AUC ulegają liniowemu przyrostowi wraz ze wzrostem dawkowania w przedziale 10-40mg	
Interakcje z pokarmami	Skąpe, niewielki wzrost t _{1/2}	
Łączenie się z białkami	98-99%	
Metabolizm	W znacznym stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia. Niemal całkowicie metabolizowana w wątrobie przez oksydacyjną glukuronizację – w głównej mierze z udziałem izoenzymu CYP3A4 – w wyniku czego powstaje wiele aktywnych metabolitów	
Czas półtrwania t _{1/2} (h)	4.6	5.8
Eliminacja	60.9% z kałem	
	34.6% z moczem	
Reakcje związane ze starzeniem się	Niewielkie zwiększenie C _{max} i AUC oraz zmniejszenie wydalania – bez istotności klinicznej	

AUC – pole powierzchni pod krzywą, C_{max} – stężenie maksymalne, h – godziny, t_{max} – czas do maksymalnego efektu, PAF – czynnik aktywujący płytki

alergicznym nieżytem nosa, potwierdziło dobry efekt terapeutyczny rupaadyny w dawkach 10 mg i 20 mg w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo [25]. Efektywność kliniczna rupaadyny w ocenie znoszenia objawów nosowych i ocznych, była porównywalna z innymi lekami przeciwhistaminowymi, takimi, jak cetyryzyna, ebastyna i loratadyna [26]. Lek przeciwhistaminowy drugiej generacji, według zaleceń ekspertów zarówno z Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) oraz Europejskiego Forum Dermatologów (*European Dermatology Forum*, EDF), należą do leków pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki. Przeprowadzono szereg badań klinicznych, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci <12. roku życia, które potwierdziły skuteczność kliniczną rupaadyny. Stwierdzono, że 4-tygodniowe leczenie rupaadyną pacjentów z przewlekłą idiopatyczną pokrzywką w sposób istotny zmniejszyło nasilenie objawów pokrzywki – zmniejszenie świada i występowanie bąbli pokrzywkowych oraz poprawiało jakość życia pacjentów. Ponadto obserwowano obniżenie stężenia całkowitego IgE (ok. 15,3%). Dawka rupaadyny 20 mg była bardziej skuteczna w opanowywaniu objawów pokrzywki w porównaniu z dawką 10 mg. Skuteczność kliniczna badanego leku była istotnie lepsza w porównaniu z lewocetyryną [27-30]. Abajian i wsp. wykazali, że rupaadyna była również skuteczna w leczeniu rzadkiej postaci pokrzywki – pokrzywki z zimna wraz z obrzękiem naczynioruchowym. W badaniu klinicznym podawano rupaadynę w dawce 20 mg/dobę i 40 mg/dobę przez 7 dni, 23 pacjentom

z pokrzywką z zimna i towarzyszącym obrzękiem. Autorzy tego badania wykazali, że oceniany lek w obu dawkach istotnie hamował objawy pokrzywki indukowane niską temperaturą i nie wywierał żadnych działań niepożądanych [31]. Bardzo ważne są badania kliniczne dotyczące oceny skuteczności terapeutycznej u dzieci, szczególnie <12. roku życia. Potter i wsp. przeprowadzili interesujące, międzyrodowe, randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą, w grupie dzieci między 2-11 lat z przewlekłą pokrzywką z lub bez obrzęku naczynioruchowego. Przez okres 6 tygodni podawano pacjentom rupaadynę (1 mg/ml), desloratadynę (0,5 mg/ml) lub placebo. Punktem końcowym oceny skuteczności leków był wskaźnik nasilenia objawów (*Urticaria Activity Score*, UAS7). Stwierdzono, że rupaadyna była dobrze tolerowana, zmniejszała stopień nasilenia objawów i poprawiała jakość życia pacjentów [32]. We wszystkich badaniach klinicznych III i IV fazy stwierdzono dobrą tolerancję rupaadyny i tylko nieliczne działania niepożądane, głównie uczucie zmęczenia, bóle i zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, porównywalne z grupą pacjentów otrzymujących placebo [7,17,27,28]. Działania niepożądane zgłaszane w czasie leczenia rupaadyną w dawce 10 mg vs. placebo przedstawiono w tabeli II.

Również badania dotyczące wpływu rupaadyny na układ bodźco-przewodzący serca nie wykazały wpływu leku na odstęp QT w zapisie EKG oraz działania „proarytmogennego” w dawkach 10 mg i 100 mg [7,17,27,28]. Lek przeciwhistaminowy drugiej generacji w znacznie mniejszym

Tabela II. Działania niepożądane stwierdzone podczas terapii rupatadyną 10 mg vs. placebo [17,38]

Działanie niepożądane	Pacjenci w trakcie terapii rupatadyną (%) n=2025	Pacjenci w trakcie terapii placebo (%) n=1315
Senność	9.5	3.4
Ból głowy	6.8	5.6
Zmęczenie	3.2	2.0
Oslabienie / zmęczenie	1.5	0
Suchość w ustach	1.2	0
Zawroty głowy	1.0	0

stopniu penetrują przez barierę krew-mózg, np. cetyryzyna w 30%, zaś feksofenadyna zupełnie nie przenika i nie blokuje receptorów histaminy H₁ w ośrodkowym układzie nerwowym [33]. Rupatadyna stosowana w dawce do 20 mg nie powodowała działania sedatywnego. W badaniach doświadczalnych wykazano, że zastosowanie doustnej dawki 100 mg/kg u zwierząt nie miało wpływu na aktywność motoryczną oraz zapis EEG [34,35]. U ludzi zastosowanie rupatadyny w dawce 80 mg powodowało efekt sedatywny porównywalny do 25 mg hydroxyzyny [36]. Rupatadyna jest dopuszczona do stosowania u kierowców bez ograniczeń, pod warunkiem nie przekraczania zalecanych dawek [37].

Podsumowując, przeprowadzone badania kliniczne wykazały dobrą skuteczność terapeutyczną i tolerancję rupatadyny polegającą na poprawie klinicznego przebiegu alergicznego nieżyty nosa, zmniejszeniu dolegliwości ze strony

nosa i oczu oraz poprawie jakości życia pacjentów. Podobne korzystne działania rupatadyny stwierdzono w grupach pacjentów dorosłych i u dzieci z przewlekłą pokrzywką [4,7,17,27,28]. Lek jest bezpieczny, nie wykazuje działania kardiotoxycznego i nie wpływa na ośrodkowy układ nerwowy. Został zarejestrowany w wielu krajach Unii Europejskiej (w Polsce pod nazwą Rupafin) do leczenia alergicznego nieżyty nosa i pokrzywki. Zalecana dawka produktu leczniczego wynosi 10 mg (tabletki) i roztwór doustny (1 mg/ml) do podawania doustnego. Może być również stosowana w dawce 20 mg/dobę w leczeniu mastocytozy [28]. Nadal prowadzone są badania kliniczne w celu lepszego zrozumienia i możliwości wykorzystania w klinice niezwykle interesującego mechanizmu działania rupatadyny, charakteryzującego się podwójnym antagonizmem, tj. blokowaniem receptorów histaminy H₁ i receptorów dla PAF.

Piśmiennictwo

1. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2003; 351: 2203-17.
2. Bakker RA, Wieland K, Timmerman H i wsp. Constitutive activity of the histamine H1 receptor reveals inverse agonism of histamine H1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2000; 386: R5-7.
3. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139-50.
4. Grzelewska-Rzymowska I, Górski P. Rupatadyna – nowy lek przeciwhistaminowy drugiej generacji. *Post Dermatol Alergol* 2011; 28: 489-97.
5. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FER i wsp. H1-antihistamines for primary cell activation syndromes: a systematic review. *Allergy* 2015; 70: 1052-61.
6. Mullol J, Bousquet J, Bachert C i wsp. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 2008; 63(Suppl 87): 5-28.
7. Mullol J, Bousquet J, Bachert C i wsp. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy* 2015; 70(Suppl 100): 1-24.
8. Vasiadi M, Kalogeromitros D, Kempuraj D i wsp. Rupatadine inhibits proinflammatory mediator secretion from human mast cells triggered by different stimuli. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 38-45.
9. Vadas P, Gold M, Perelman B i wsp. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008; 358: 28-35.
10. Gęgotek A, Skrzydlewska E. Metabolizm i biologiczna rola czynnika aktywującego płytki krwi. *Alergia Astma Immunologia* 2015; 20: 79-84.
11. Pałgan K, Bartuzi Z. Platelet activating factor in allergies. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015; 28: 584-9.
12. Gill P, Jindal NL, Jagdis A i wsp. Platelets in the immune response: Revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1424-32.
13. Munoz-Cano R, Atencio T, Ainsua E i wsp. Effect of rupatadine on platelet-activating factor (PAF) induced human mast cell degranulation compared with desloratadine and levocetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(Suppl 2): AB122.
14. Munoz-Cano R, Valero A, Roca-Ferrer J i wsp. Platelet-activating factor nasal challenge induces nasal congestion and reduces nasal volume in both healthy volunteers and allergic rhinitis patients. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: e48-52.
15. Munoz-Cano R, Valero A, Izquierdo I i wsp. 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 design. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 43.
16. 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: 1330-2.
17. Shamizadeh S, Brockow K, Ring J. Rupatadine: efficacy and safety of a non-sedating antihistamine with PAF-antagonist effects. *Allergo J Int* 2014; 23: 87-95.
18. Barbanj MJ, Garcia-Gea C, Antonijano R i wsp. Evaluation of the cognitive, psychomotor and pharmacokinetic profiles of rupatadine, hydroxyzine and cetirizine in combination with alcohol in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21: 13-26.
19. Vuurman E, Theunissen E, van Oers A i wsp. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 289-97.

20. Stuebner P, Horak F, Ziegelmayer R i wsp. Effects of rupatadine vs placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 37-44.
21. Guadano EM, Serra-Batlles J, Meseguer J i wsp. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy* 2004; 59: 766-71.
22. Maiti R, Rahman J, Jaida J i wsp. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 796-800.
23. Martinez-Cocera C, De Molina M, Marti-Guadano E i wsp. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: A randomised, double-blind, parallel study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 22-9.
24. Fantin S, Maspero J, Bisbal C i wsp. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63: 924-31.
25. Perez I, La Cruz G, Villa M i wsp. Rupatadine in allergic rhinitis: pooled analysis of efficacy data. *Allergy* 2002; 57(Suppl 73): 245.
26. Marmouz F, Giralt J, Izquierdo I. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Asthma Allergy* 2011; 4: 27-35.
27. Metz M, Maurer M. Rupatadine for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 15-20.
28. Gonzalez-Nunwz V, Bachert C, Mullol J. Rupatadine: global safety evaluation in allergic rhinitis and urticaria. *Expert Opin Drug Safety* 2016; 15: 1439-48.
29. Maiti R, Jaida J, Raghavendra BN i wsp. Rupatadine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 1444-50.
30. Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T i wsp. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 223-8.
31. Abajian M, Curto-Barredo L, Krasu K i wsp. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 56-9.
32. Potter P, Mitha E, Barkai L i wsp. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatric Allergy Immunol* 2016; 27: 55-61.
33. Tashiro M, Mochzuki H, Iwabuchi K i wsp. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci* 2002; 72: 409-14.
34. Giral M, Balsa D, Ferrando R i wsp. CNS profile of rupatadine fumarate, a new dual receptor antagonist of platelet-activating factor (PAF) and histamine. *Allergy* 1998; 53: 131.
35. Merlos M, Giral M, Balsa D i wsp. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 114-21.
36. Barbanoj MJ, Garcia-Gea C, Morte A i wsp. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 311-21.
37. Jauregui I, Mullol J, Bartra J i wsp. H1 antihistamines: psychomotor performance and driving. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 37-44.
38. Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 1989-2001.