



I segnali di Farmacovigilanza – Il semestre 2012

***Data di pubblicazione
Maggio 2013***

Rupatadina ed alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco

Introduzione

Le alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco (aritmie) possono essere distinte in base alla sede di insorgenza e al tipo di anomalia elettrica. In base al tracciato elettrocardiografico, si classificano in *aritmie ipercinetiche*, in cui compaiono frequenze cardiache superiori alla norma (extrasistoli, fibrillazione atriale, torsione di punta, tachicardie) ed *aritmie ipocinetiche*, in cui tali frequenze risultano ridotte (bradicardia sinusale, blocchi della conduzione cardiaca, blocco seno-atriale, atrio-ventricolare, intraventricolare o di branca). Le aritmie comprendono condizioni cliniche diverse con differenti livelli di pericolosità per i pazienti: si va dalle forme relativamente innocue quali le extrasistoli, a forme più serie quali le aritmie ventricolari, a forme che mettono a rischio la vita quale la fibrillazione atriale/ventricolare, che in più, rappresenta un fattore di rischio maggiore per stroke, tromboembolismo e scompenso cardiaco.

La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione, ad azione prolungata, autorizzato per il trattamento sintomatico della rinite allergica e dell'orticaria cronica idiopatica in adulti ed adolescenti (di età superiore ai 12 anni)¹. Alcuni dei suoi metaboliti (desloratadina e i suoi metaboliti idrossilati) mantengono un'attività antistaminica e possono contribuire parzialmente all'efficacia totale del farmaco. Rapidamente assorbita, rupatadina mostra un tempo di picco pari a 45-60 minuti, ma i suoi effetti farmacologici perdurano fino a 72 ore, suggerendo che la molecola penetri e permanga nei tessuti bersaglio, esercitando il suo effetto con somministrazione giornaliera singola.

I dati della segnalazione

Al 31/12/2012 in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono presenti 4 segnalazioni di alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco con l'uso di rupatadina (indicata in tutti i casi come unico farmaco sospetto), individuate nel gruppo "aritmie cardiache" secondo le

standardized MedDRA queries (SMQ). In particolare, si sono verificati 2 casi di fibrillazione atriale, 1 caso di extrasistole ventricolare e 1 caso di bradicardia.

I casi sono riassunti nella tabella sottostante:

ADR segnalata	Paziente (età/sexo)	Tempo di insorgenza ADR	Farmaci concomitanti	gravità	indicazioni	esito
Fibrillazione atriale	76/F	14 giorni	Valsartan, flecainide acetato	si	orticaria	miglioramento
	40/M	19 giorni	no	si	allergia stagionale	risoluzione completa
Extrasistole ventricolare	53/M	17 giorni	Levotiroxina sodica, xilometazolina, flunisolide, ciclopirox, lincomicina, ambroxolo	no	allergia	non disponibile
Bradycardia	non disponibile	1 giorno	Atenololo	no	orticaria	non disponibile

In un caso il farmaco era l'unico impiegato e quindi l'unico imputabile per la reazione avversa segnalata, mentre negli altri tre casi i pazienti erano in politerapia: nel primo caso si è trattato di un paziente già in trattamento con flecainide acetato per preesistente extrasistolia, che ha manifestato fibrillazioni atriali dopo l'uso di rupatadina (dechallenge positivo). Nel quarto caso riportato in tabella, si è verificata l'insorgenza di bradicardia in un paziente in terapia con atenololo, per il quale bradicardia è già inclusa tra gli effetti collaterali registrati con l'uso. In tre dei casi segnalati la valutazione del nesso di causalità è risultata possibile.

Altre fonti di informazioni

Nelle Schede Tecniche delle specialità medicinali a base di rupatadina in commercio in Italia, alla voce "Effetti indesiderati", non sono riportate reazioni avverse di tipo cardiaco¹. Nei paragrafi "Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego", "Proprietà farmacodinamiche", "Dati preclinici di sicurezza" si fa riferimento a valutazioni del rischio cardiaco sia pre-cliniche, sia cliniche, eseguite su rupatadina. Inoltre, le Schede Tecniche indicano che in uno studio clinico (QT/QTc) di approfondimento della sicurezza cardiaca della molecola, a dosi fino a dieci volte la dose terapeutica, rupatadina non ha prodotto alcun effetto sull'ECG e quindi non ha sollevato alcun problema sulla sicurezza cardiaca. Tuttavia, viene raccomandata cautela nei pazienti con riconosciuto prolungamento dell'intervallo QT, con un'ipopotassiemia non corretta, con condizioni proaritmiche in corso, come bradicardia clinicamente significativa, ischemia miocardica acuta. La Banca Dati Martindale/Micromedex indica, in merito agli effetti di rupatadina sul sistema

cardiovascolare, la stessa cautela necessaria nell'uso in pazienti con condizioni proaritmiche, nonostante non vengano indicate reazioni cardiache². Nombela-Franco et al.³ nel 2008 hanno riportato il primo caso (spagnolo) di alterazione del ritmo cardiaco da rupatadina, segnalando un caso di torsione di punta in un paziente in corso di terapia con rupatadina 10 mg/die per rinite. Carvajal et al.⁴ nel 2009 hanno descritto 5 casi complessivi di disturbo del ritmo in pazienti in terapia con rupatadina, presenti nel database delle segnalazioni spontanee di ADR di Spagna e Portogallo (palpitazioni, tachicardia e 1 caso di torsione di punta in paziente anziano). Gli autori concludono che i risultati dell'analisi suggerirebbero una relazione causale tra rupatadina e disturbi del ritmo cardiaco.

I casi di alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco da rupatadina, presenti in Eudravigilance al 31/12/2012 (*SMQ broad search: "cardiac arrhythmias"*), sono 13 e comprendono i 2 casi gravi provenienti dalla RNF, i 5 casi derivanti dai database spagnolo/portoghese (descritti da Carvajal et al., 2009) e altri 6 casi, di cui 5 gravi. In un caso isolato rupatadina è stata assunta in concomitanza di altri medicinali, a scopo di suicidio. Nei rimanenti casi, sono state descritte reazioni avverse relative alla SOC Patologie cardiache quali bradicardia e tachicardia (anche ventricolare e parossistica). In 3 di questi casi rupatadina è l'unico farmaco sospetto; in 2 i pazienti erano in terapia con medicinali per uso inalatorio, quali un corticosteroide da solo o in associazione con un agonista beta-2 selettivo a lunga durata d'azione (formoterolo). Per quest'ultimo le alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco sono già note; può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc, in particolare se somministrato a pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc e a pazienti trattati con farmaci che influiscono sull'intervallo QTc.

Perché accade

Il meccanismo che spieghi le alterazioni del ritmo cardiaco da rupatadina non è ancora noto, così come non è chiaro se possa essere considerato un effetto di classe degli antistaminici, oppure sia specifico di alcune molecole. Secondo alcuni Autori, gli antistaminici potrebbero causare aritmie per blocco delle correnti del potassio voltaggio-dipendenti, tali da prolungare la ripolarizzazione cardiaca, per concentrazioni plasmatiche elevate e questo meccanismo potrebbe essere ipotizzabile anche con rupatadina in alcune circostanze, quali interazioni farmacologiche tra farmaci inibitori del citocromo P450-3A4 o insufficienza renale ed epatica, che potrebbero determinare il raggiungimento di concentrazioni superiori a quelle del range terapeutico, tali da causare il blocco di queste correnti³ (in studi preclinici su miociti umani clonati, le correnti del potassio sarebbero interrotte da rupatadina a dosi molto più elevate di quelle terapeutiche⁵). Sono stati comunque proposti altri meccanismi per spiegare le alterazioni del ritmo cardiaco da antistaminici: inibizione dei recettori muscarinici cardiaci, rilascio di calcio dai miociti atriali, rilascio di istamina. Desloratadina, tra l'altro principale metabolita di rupatadina, è nota ad esempio, rilasciare istamina dalle cellule cardiache³.

Commento

La rupatadina è un antistaminico orale di nuova generazione sviluppato con l'intento di associare un potente composto anti-H1 con un inibitore del fattore di attivazione delle piastrine (PAF)⁶, e proposto come privo di attività sul Sistema Nervoso Centrale (alla base

dei principali effetti indesiderati della terapia con antistaminici) o degli effetti cardiaci, noti per altri antistaminici, per prolungamento dell'intervallo QT in ECG.

La ricerca nel database nazionale delle segnalazioni spontanee, così come in quello europeo, mette in evidenza alcuni casi di alterazioni del ritmo cardiaco da rupatadina. In letteratura sono presenti ad oggi pochi report che descrivono tali ADR, la cui evenienza appare però ad oggi possibile, in particolare in pazienti con sindrome ereditaria del QT lungo, con trattamenti concomitanti con inibitori del citocromo P450-3A4 o insufficienza renale ed epatica e la rilevanza clinica di tali reazioni fa propendere per un monitoraggio attento dei pazienti in terapia con la molecola.

Come comportarsi

I medici prescrittori dovranno prestare particolare attenzione al trattamento con rupatadina nelle categorie di pazienti a rischio di sviluppare alterazioni del ritmo cardiaco, come già da avvertenze delle Schede Tecniche, nel momento in cui imposteranno una terapia con tale farmaco.

Per saperne di più

1. Schede Tecniche Rupafin® e Pafinur® (Farmadati)
2. Banca Dati Micromedex/Martindale: ultimo accesso effettuato il 11/04/2013 (<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>)
3. Nombela-Franco L. et al., "Torsade de pointes associated with rupatadine", Rev. Esp. Cardiol., 2008 ;61 : 328-329
4. Carvajal A, et al., "Heart rhythm disturbances associated with rupatadine: a case series from the Spanish and Portuguese pharmacovigilance systems", Clin. Pharmacol. Ther., 2009; 85: 481-4
5. Caballero R. et al., "Effects of rupatadine, a new dual antagonist of histamine and platelet-activating factor receptors, on human cardiac Kv1.5 channels", Br. J. Pharmacol., 1999;128: 1071-1081
6. Izquierdo I., et al., "A new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist", Drug of Today, 2003;6: 451-468