

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Rupatadine STELLA Sp.

1. Tên thuốc

Rupatadine STELLA Sp.

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất:

Mỗi 1 ml dung dịch uống chứa:

Rupatadine1 mg

(dưới dạng rupatadine fumarate 1,279 mg)

Thành phần tá dược:

Propylene glycol, saccharose, saccharin sodium, citric acid anhydrous, disodium phosphate dodecahydrate, methylparapen, quinoline yellow, banana flavour, purified water.

4. Dạng bào chế

Dung dịch uống.

Dung dịch trong, màu vàng, thơm mùi chuối.

5. Chỉ định

Rupatadine STELLA Sp. được chỉ định để điều trị các triệu chứng:

- Viêm mũi dị ứng (bao gồm viêm mũi dị ứng mạn tính) ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi.
- Mày đay ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi.

6. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

Rupatadine STELLA Sp. được dùng bằng đường uống. Sử dụng cốc phân liều kèm theo trong hộp để đong thể tích.

Liều dùng

Trẻ em từ 2 đến 11 tuổi

- Liều dùng cho trẻ em cân nặng ≥ 25 kg: 5 ml dung dịch uống (5 mg rupatadine) x 1 lần/ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn.
- Liều dùng cho trẻ em cân nặng ≥ 10 kg đến < 25 kg: 2,5 ml dung dịch uống (2,5 mg rupatadine) x 1 lần/ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Trẻ em dưới 2 tuổi

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ở trẻ em dưới 2 tuổi do thiếu dữ liệu trên nhóm đối tượng này.

Người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi)

Ở người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi), dùng viên nén rupatadine 10 mg sẽ thích hợp hơn.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận

Do chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận, hiện không khuyến cáo sử dụng rupatadine ở những bệnh nhân này.

7. Chống chỉ định

Quá mẫn với rupatadine hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

- Độ an toàn của dung dịch uống rupatadine ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được thiết lập.
- Tránh sử dụng đồng thời rupatadine với các chất ức chế mạnh CYP3A4 và thận trọng khi dùng đồng thời với các chất ức chế trung bình CYP3A4.
- Cần điều chỉnh liều các thuốc là cơ chất nhạy cảm với CYP3A4 (như simvastatin, lovastatin) và là các cơ chất CYP3A4 có khoảng điều trị hẹp (như cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) do rupatadine có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này.
- Không khuyến cáo sử dụng rupatadine với nước ép bưởi chùm.
- Độ an toàn trên tim của viên nén rupatadine 10 mg đã được đánh giá chi tiết trong nghiên cứu QT/QTc ở người lớn. Khi dùng rupatadine ở mức liều gấp 10 lần liều điều trị không gây ra bất kỳ ảnh hưởng nào trên điện tâm đồ và do đó không ảnh hưởng lên sự an toàn của tim. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng rupatadine ở những bệnh nhân đã được xác định có khoảng QT kéo dài, bệnh nhân hạ kali huyết không điều chỉnh được, bệnh nhân loạn nhịp tim tiến triển như nhịp tim chậm có biểu hiện lâm sàng, thiếu máu cục bộ cơ tim cấp tính.
- Tăng creatine phosphokinase huyết, alanine aminotransferase và aspartate aminotransferase, cũng như các bất thường xét nghiệm chức năng gan là tác dụng không mong muốn ít gặp được báo cáo ở người lớn với viên nén rupatadine 10 mg.
- Rupatadine STELLA Sp. có chứa 20 mg propylene glycol trong mỗi ml chế phẩm.
- Rupatadine STELLA Sp. có chứa sucrose (saccharose), có thể gây hại cho răng. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt enzyme sucrose-isomaltase.
- Rupatadine STELLA Sp. có chứa dưới 1 mmol sodium (23 mg) trong mỗi ml chế phẩm, về cơ bản được xem như "không chứa natri".
- Rupatadine STELLA Sp. có chứa methylparapen, có thể gây ra các phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).



9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Dữ liệu về một số ít trường hợp mang thai bị phơi nhiễm cho thấy không có tác dụng không mong muốn của rupatadine đối với phụ nữ có thai hoặc sức khỏe của thai nhi/trẻ sơ sinh. Cho đến nay, vẫn chưa có dữ liệu dịch tễ học liên quan nào khác. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với phụ nữ có thai, sự phát triển của phôi thai/bào thai, quá trình sinh nở hoặc sự phát triển sau sinh. Như một biện pháp phòng ngừa, tốt nhất nên tránh sử dụng rupatadine trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Rupatadine được bài tiết qua sữa động vật. Hiện chưa biết rupatadine có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Cần quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng/tránh dùng rupatadine trong điều trị dựa trên lợi ích của trẻ khi được bú mẹ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu lâm sàng về khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tại nồng độ phơi nhiễm khả năng sinh sản giảm đáng kể hơn so với mức quan sát được ở người tại liều điều trị tối đa.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Trong một thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện, rupatadine 10 mg không ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần thận trọng trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi những phản ứng riêng biệt với rupatadine của bệnh nhân được thiết lập.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

Các nghiên cứu về tương tác thuốc của dung dịch uống rupatadine chưa được thực hiện ở trẻ em.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi) với viên nén rupatadine 10 mg.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với rupatadine

- Tránh sử dụng đồng thời rupatadine với các chất ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole, chất ức chế protease HIV, clarithromycin, nefazodone) và thận trọng khi dùng đồng thời với các chất ức chế trung bình CYP3A4 (erythromycin, fluconazole, diltiazem).
- Sử dụng đồng thời rupatadine 20 mg và ketoconazole hoặc erythromycin làm tăng mức phơi nhiễm toàn thân của rupatadine lên lần lượt là 10 lần và 2 - 3 lần. Những thay đổi này không gây ảnh hưởng đến khoảng QT hoặc làm tăng các tác dụng không mong muốn so với dùng riêng từng thuốc.
- **Tương tác với bưởi chùm:** Sử dụng đồng thời với nước ép bưởi chùm làm tăng 3,5 lần mức phơi nhiễm toàn thân của viên nén rupatadine 10 mg. Điều này xảy ra là do bưởi chùm có một hoặc nhiều hợp chất ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4, như rupatadine. Ngoài ra, bưởi chùm có thể ảnh hưởng đến hệ thống vận chuyển thuốc trong ruột như glycoprotein-P. Không nên sử dụng đồng thời với nước ép bưởi chùm.

Ảnh hưởng của rupatadine đối với các thuốc khác

Thận trọng khi sử dụng đồng thời rupatadine với các thuốc chuyển hóa khác có khoảng trị liệu hẹp vì kinh nghiệm về ảnh hưởng của rupatadine đối với các thuốc khác còn hạn chế.

- **Tương tác với rượu:** Sau khi uống rượu, đơn liều viên nén rupatadine 10 mg tạo ra các tác dụng không mong muốn trong một số thử nghiệm về hiệu suất tâm thần vận động mặc dù không có sự khác biệt đáng kể so với khi chỉ uống rượu. Đơn liều 20 mg làm tăng sự suy giảm do uống rượu.
- **Tương tác với các thuốc ức chế thần kinh trung ương:** Cũng như các thuốc kháng histamine khác, không thể loại trừ tương tác của rupatadine với các thuốc ức chế thần kinh trung ương.
- **Tương tác với các thuốc statin:** Tăng CPK không triệu chứng đã được báo cáo không phổ biến trong các thử nghiệm lâm sàng với rupatadine. Hiện vẫn chưa biết về nguy cơ tương tác với các statin mà một số thuốc trong đó được chuyển hóa bởi isoenzyme cytochrome P450 CYP3A4. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời rupatadine với các thuốc statin.
- **Tương tác với midazolam:** Sau khi dùng 10 mg rupatadine kết hợp với 7,5 mg midazolam, sự gia tăng mức độ phơi nhiễm (C_{max} và AUC) của midazolam cao hơn một lượng nhỏ. Do đó, rupatadine hoạt động như một chất ức chế nhẹ CYP3A4.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Hệ thần kinh: Đau đầu, buồn ngủ.

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

- Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng: Cúm, viêm mũi họng, nhiễm trùng đường hô hấp trên.
- Máu và hệ bạch huyết: Tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu trung tính.
- Hệ thần kinh: Chóng mặt.
- Tiêu hóa: Buồn nôn.
- Da và mô dưới da: Chàm, ra mồ hôi ban đêm.
- Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc: Mệt mỏi.

13. Quá liều và cách xử trí

Chưa có trường hợp quá liều nào được báo cáo ở người lớn và trẻ em. Trong một nghiên cứu an toàn trên lâm sàng ở người lớn, khi dùng liều rupatadine 100 mg/ngày trong 6 ngày, thuốc vẫn dung nạp tốt. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là buồn ngủ. Nếu vô tình uống phải một lượng thuốc lớn, cần điều trị triệu chứng đồng thời tiến hành các biện pháp hỗ trợ cần thiết.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng histamine khác dùng toàn thân.

Mã ATC: R06AX28.

- Rupatadine là thuốc kháng histamine thế hệ 2, đối kháng histamine tác dụng kéo dài, với hoạt tính đối kháng chọn lọc trên thụ thể H_1 ngoại vi. Một số chất chuyển hóa của rupatadine (desloratadine và chất chuyển hóa hydroxyl) vẫn giữ được hoạt tính kháng histamine và có thể góp phần vào tác dụng tổng thể của thuốc.
- Các nghiên cứu *in vitro* với rupatadine ở nồng độ cao đã cho thấy ức chế sự thoát hạt từ tế bào mast gây ra bởi các kích thích miễn dịch và không miễn dịch cũng như giải phóng các cytokine, đặc biệt là TNF α trong các tế bào mast và các monocyte. Mọi tương quan trên lâm sàng của các số liệu thực nghiệm quan sát được vẫn còn đang được xác minh.
- Dung dịch uống rupatadine có đặc điểm dược động học ở trẻ em từ 6 đến 11 tuổi tương tự so với người lớn (trên 12 tuổi): Một tác dụng dược lực học cũng được quan sát thấy (ức chế nổi mề đay, tác dụng kháng histamine) sau 4 tuần điều trị. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi và có đối chứng giả dược ở trẻ em từ 6 đến 11 tuổi bị viêm mũi dị ứng mạn tính cho thấy dung dịch uống rupatadine có tác dụng giảm các triệu chứng ở mũi (sổ mũi và ngứa mũi - miệng - họng và/hoặc tai) tốt hơn so với giả dược ở trẻ em bị viêm mũi dị ứng mạn tính sau 4 và 6 tuần điều trị. Thêm vào đó, sự cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống cũng được quan sát thấy trong suốt quá trình nghiên cứu so với trẻ chỉ dùng giả dược.
- Mề đay tự phát mạn tính được nghiên cứu như một mô hình lâm sàng để đánh giá hiệu quả của các hợp chất kháng H_1 đối với tất cả tình trạng nổi mề đay, do đặc điểm sinh lý bệnh cơ bản là tương tự nhau, bất kể nguyên nhân gây bệnh, và về cơ bản những bệnh nhân mạn tính này có thể dễ dàng tham gia vào một nghiên cứu lâm sàng hơn. Mề đay là một bệnh do hoạt hóa tế bào mast, histamine và các chất trung gian khác (PAF và các cytokine) là chất trung gian chính gây khởi phát mề đay. Do rupatadine có khả năng ngăn sự giải phóng histamine và các chất trung gian gây viêm khác, rupatadine được mong đợi là phương pháp điều trị hiệu quả trong việc giảm các triệu chứng đối với các tình trạng nổi mề đay khác ngoài mề đay tự phát mạn tính theo khuyến cáo trong các hướng dẫn lâm sàng.
- Hiệu quả của dung dịch uống rupatadine đối với mề đay tự phát mạn tính ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi đã được chứng minh trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng tích cực và đối chứng với giả dược. Nhìn chung, bao gồm 206 trẻ em. Trong đó, 113 trẻ em từ 2 đến 5 tuổi và 93 trẻ em trong số đó từ 6 đến 11 tuổi. Trẻ em được điều trị bằng rupatadine (n = 66), giả dược (n = 69) hoặc desloratadine (n = 71). Liều rupatadine được dùng ở trẻ em cân nặng ≤ 25 kg là 2,5 mg và ở trẻ em cân nặng > 25 kg là 5 mg. Liều desloratadine được dùng ở trẻ em cân nặng ≤ 25 kg là 1,25 mg và ở trẻ em cân nặng > 25 kg là 2,5 mg. Sự cải thiện có ý nghĩa thống kê so với giả dược đã được chứng minh trong sự thay đổi trung bình của điểm số hoạt động mề đay hàng tuần (UAS7; bao gồm nổi mề đay và ngứa), là tiêu chí chính, được đánh giá sau 6 tuần điều trị (rupatadine -11,77 so với giả dược -5,55; $p < 0,001$). Phần trăm giảm trung bình trong số lần nổi mề đay hàng tuần tại điểm cuối của nghiên cứu so với ban đầu là 56,7% với rupatadine, 49,4% với desloratadine và 22,7% với giả dược. Phần trăm giảm trung bình triệu chứng ngứa tại điểm cuối của nghiên cứu so với ban đầu là 56,8% với rupatadine, 46,7% với desloratadine và 33,4% với giả dược. Cả hai phương pháp điều trị tích cực (rupatadine và desloratadine) đều đạt được những cải thiện lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với giả dược trong việc giảm phát ban và ngứa, trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phương pháp điều trị tích cực đối với những kết quả này. Tỷ lệ phần trăm đáp ứng của bệnh nhân là hơn 50% trong mức điểm hoạt động mề đay hàng tuần (Thang điểm UAS7; mề đay và ngứa) được quan sát thấy ở 61% trẻ em được điều trị bằng rupatadine so với 36% trẻ em điều trị bằng giả dược và 54% trẻ em điều trị bằng desloratadine.
- Các thử nghiệm lâm sàng ở những người tình nguyện (n = 393) và những bệnh nhân (n = 2650) bị viêm mũi dị ứng và mề đay tự phát mạn tính không cho thấy ảnh hưởng đáng kể trên điện tâm đồ khi dùng viên nén rupatadine ở liều từ 2 - 100 mg.
- Cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu (European Medicines Agency) đã bỏ lệnh bắt buộc nộp các kết quả nghiên cứu đối với dung dịch uống rupatadine cho tất cả các nhóm trẻ em bị viêm mũi dị ứng và mề đay mạn tính.

15. Đặc tính dược động học

Đối tượng trẻ em

- Ở phân nhóm trẻ em từ 2 đến 5 tuổi và 6 đến 11 tuổi, rupatadine được hấp thu nhanh chóng và C_{max} trung bình lần lượt là 1,9 và 2,5 ng/ml sau khi uống liều lặp lại. Về mặt hấp thu thuốc, giá trị tổng diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình là 10,4 ng·h/ml ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi và 10,7 ng·h/ml ở trẻ em từ 6 đến 11 tuổi. Tất cả những giá trị này đều tương tự như những giá trị thu được ở người lớn và thanh thiếu niên.
- Thời gian bán thải trung bình của rupatadine ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi là 15,9 giờ và ở trẻ em từ 6 đến 11 tuổi là 12,3 giờ, dài hơn so với báo cáo với viên nén ở người lớn và thanh thiếu niên.

Ảnh hưởng của việc hấp thu thức ăn

Chưa có nghiên cứu về tương tác của dung dịch uống rupatadine với thức ăn. Ảnh hưởng của thức ăn đã được nghiên cứu ở người lớn và thanh thiếu niên với viên nén rupatadine 10 mg. Thức ăn làm tăng khoảng 23% mức phơi nhiễm toàn thân (AUC) với rupatadine. Nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng.



Chuyển hóa và thải trừ

- Trong một nghiên cứu về thải trừ thuốc ở người lớn, 34,6% rupatadine đã dùng được tìm thấy trong nước tiểu và 60,9% trong phân thu được trong 7 ngày. Rupatadine khi được dùng bằng đường uống bị chuyển hóa đáng kể trước khi vào tuần hoàn máu. Lượng hoạt chất không bị biến đổi được tìm thấy trong phân và nước tiểu là không đáng kể. Nghĩa là rupatadine gần như được chuyển hóa hoàn toàn. Thông thường, các chất chuyển hóa có hoạt tính desloratadine và các dẫn xuất hydroxyl hóa khác lần lượt chiếm 27% và 48% trong tổng số mức phơi nhiễm toàn thân của hoạt chất. Các nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* trên microsome gan người chỉ ra rằng rupatadine chủ yếu được chuyển hóa bởi cytochrome P450 (CYP 3A4).
- Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, không chắc chắn về khả năng ức chế của rupatadine đối với CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 và UGT2B7. Rupatadine được cho là không ức chế các chất vận chuyển trong hệ tuần hoàn như OATP1B1, OATP1B3 và BCRP (protein kháng ung thư vú) gan và ruột. Hơn nữa, thuốc được phát hiện có ức chế nhẹ đối với P-gp (P-glycoprotein) trong ruột.
- Một nghiên cứu *in vitro* cảm ứng CYP về nguy cơ cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 và CYP3A4 ở gan bởi rupatadine *in vivo* là gần như không xảy ra. Dựa trên nghiên cứu *in vivo*, rupatadine hoạt động như một chất ức chế nhẹ CYP3A4.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 1 chai (thủy tinh hoặc PET) x 60 ml.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín. Nhiệt độ không quá 30°C.

Bảo quản sau lần đầu mở nắp: Xem mục 17.2.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau lần đầu mở nắp: 90 ngày.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

PI160823



KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

P. TỔNG GIÁM ĐỐC



Nguyễn Ngọc Liễu

Rx Prescription only

Rupatadine STELLA Sp.

1. **Name of the medicinal product**

Rupatadine STELLA Sp.

2. **Special notice and recommendation**

Keep out of reach of children

Read the package insert carefully before use

3. **Qualitative and quantitative composition**

Active ingredient

Each 1 ml oral solution contains:

Rupatadine1 mg

(as rupatadine fumarate 1.279 mg)

Excipient ingredients:

Propylene glycol, saccharose, saccharin sodium, citric acid anhydrous, disodium phosphate dodecahydrate, methylparapen, quinoline yellow, banana flavour, purified water.

4. **Pharmaceutical form**

Oral solution.

Clear, yellow oral solution with banana aroma.

5. **Indications**

Rupatadine STELLA Sp. is indicated for the symptomatic treatment of:

- Allergic rhinitis (including persistent allergic rhinitis) in children aged 2 to 11 years.
- Urticaria in children aged 2 to 11 years.

6. **Administration and dosage**

Administration

Rupatadine STELLA Sp. is administered orally. Using the dispenser cup inside the box to measure the volume.

Dosage

Children aged 2 to 11 years

- *Dosage in children weighing equal or more than 25 kg:* 5 ml (5 mg of rupatadine) of oral solution once a day, with or without food.
- *Dosage in children weighing equal or more than 10 kg up to less than 25 kg:* 2.5 ml (2.5 mg of rupatadine) of oral solution once a day, with or without food.

Children aged under 2 years

The administration of the product to children aged under 2 years is not recommended due to the lack of data in this population.

Adults and adolescents (over 12 years of age)

In adults and adolescents (over 12 years of age), the administration of rupatadine 10 mg tablets is more appropriate.

Patients with renal or hepatic insufficiency

As there is no clinical experience in patients with impaired kidney or liver functions, the use of rupatadine is at present not recommended in these patients.

7. **Contraindications**

Hypersensitivity to rupatadine or to any of the excipients.

8. **Special warnings and precautions for use**

- Safety of rupatadine oral solution in children aged less than 2 years has not been established.
- The combination of rupatadine with potent CYP3A4 inhibitors should be avoided and with moderate CYP3A4 inhibitors should be administered with caution.
- Dose adjustment of sensitive CYP3A4 substrates (e.g. simvastatin, lovastatin) and CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) could be required as rupatadine may increase plasma concentrations of these drugs.
- The administration of rupatadine with grapefruit juice is not recommended.
- Cardiac safety of rupatadine 10 mg tablets was assessed in a thorough QT/QTc study in adults. Rupatadine up to 10 times therapeutic dose did not produce any effect on the ECG and hence raises no cardiac safety concerns. However, rupatadine should be used with caution in patients with known prolongation of the QT interval, patients with uncorrected hypokalemia, patients with ongoing proarrhythmic conditions, such as clinically significant bradycardia, acute myocardial ischemia.
- Increases of blood creatine phosphokinase, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, as well as abnormalities of liver function tests are uncommon adverse reaction reported with rupatadine 10 mg tablets in adults.
- **Rupatadine STELLA Sp.** contains 20 mg propylene glycol in each ml.
- **Rupatadine STELLA Sp.** contains sucrose (saccharose), may be harmful to the teeth. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose/galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine.
- **Rupatadine STELLA Sp.** contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 1 ml, that is to say essentially "sodium-free".
- **Rupatadine STELLA Sp.** contains methylparapen, may cause allergic reactions (possibly delayed).

9. Pregnancy and lactation

Pregnancy

Data on a limited number of exposed pregnancies indicate no adverse effects of rupatadine on pregnancy or on the health of the foetus/newborn child. To date, no other relevant epidemiological data are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of rupatadine during pregnancy.

Lactation

Rupatadine is excreted in animal milk. It is unknown whether rupatadine is excreted into breast milk. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue/abstain from rupatadine therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no clinical data on fertility. Studies in animals have shown a significant reduction of fertility at exposure levels higher than those observed in humans at the maximum therapeutic dose.

10. Effects on ability to drive and use machines

Rupatadine 10 mg had no influence on the ability to drive and use machines in a performed clinical trial. Nevertheless, care should be taken before driving or using machinery until the patient's individual reaction to rupatadine has been established.

11. Interactions and incompatibilities with other drugs

Drug interactions

No interaction studies have been performed in children with rupatadine oral solution.

Interaction studies have only been performed in adults and adolescents (over 12 years of age) with rupatadine 10 mg tablets.

Effects of other drugs on rupatadine

- Co-administration with potent CYP3A4 inhibitors (e.g. itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole, HIV protease inhibitors, clarithromycin, nefazodone) should be avoided and co-medication with moderate CYP3A4 inhibitors (erythromycin, fluconazole, diltiazem) should be used with caution.
- The concomitant administration of rupatadine 20 mg and ketoconazole or erythromycin increases the systemic exposure to rupatadine 10 times and 2 - 3 times respectively. These modifications were not associated with an effect on the QT interval or with an increase of the adverse reactions in comparison with the drugs when administered separately.
- *Interaction with grapefruit:* The concomitant administration of grapefruit juice increased 3.5 times the systemic exposure of rupatadine 10 mg tablet. This occurs because grapefruit has one or more compounds that inhibit the CYP3A4 and can increase the plasmatic concentrations of drugs metabolised through this CYP3A4, like rupatadine. In addition, it has been suggested that the grapefruit can affect intestinal drug transport systems as the glycoprotein-P. Grapefruit juice should not be taken simultaneously.

Effects of rupatadine on other drugs

Caution should be taken when rupatadine is co-administered with other metabolised drugs with narrow therapeutic windows since knowledge of the effect of rupatadine on other drugs is limited.

- *Interaction with alcohol:* After administration of alcohol, a dose of rupatadine 10 mg tablet produced marginal effects in some psychomotor performance tests although they were not significantly different from those induced by intake of alcohol only. A dose of 20 mg increased the impairment caused by the intake of alcohol.
- *Interaction with CNS depressants:* As with other antihistamines, interactions with CNS depressants cannot be excluded.
- *Interaction with statins:* Asymptomatic CPK increases have been uncommonly reported in rupatadine clinical trials. The risk of interactions with statins, some of which are also metabolised by the cytochrome P450 CYP3A4 isozyme, is unknown. For these reasons, rupatadine should be used with caution when it is coadministered with statins.
- *Interaction with midazolam:* After the administration of 10 mg rupatadine in combination with 7.5 mg midazolam, an increase of exposure (C_{max} and AUC) of midazolam was mildly higher observed. For this reason, rupatadine acts as a mild inhibitor of CYP3A4.

Drug incompatibilities

In the absence of incompatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

12. Adverse reactions

Common (1/100 ≤ ADR < 1/10)

Nervous system: Headache, somnolence.

Uncommon (1/1000 ≤ ADR < 1/100)

- Infections and infestations: Influenza, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection.
- Blood and lymphatic system: Eosinophilia, neutropenia.
- Nervous system: Dizziness.
- Gastrointestinal: Nausea.
- Skin and subcutaneous tissue: Eczema, night sweats.
- General and administration site conditions: Fatigue.

13. Overdosage and management

No case of overdose has been reported in adults and children. In a clinical safety study in adults rupatadine at daily dose of 100 mg during 6 days was well tolerated. The most common adverse reaction was somnolence. If accidental ingestion of very high doses occurs symptomatic treatment together with the required supportive measures should be given.

14. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other antihistamines for systemic use.

ATC code: R06AX28.

- Rupatadine is a second-generation antihistamine, long-acting histamine antagonist, with selective peripheral H₁-receptor antagonist activity. Some of the metabolites (desloratadine and its hydroxylated metabolites) retain an antihistaminic activity and may partially contribute to the overall efficacy of the drug.
- *In vitro* studies with rupatadine at high concentration have shown an inhibition of the degranulation of mast cells induced by immunological and non-immunological stimuli as well as the release of cytokines, particularly of the TNF α in human mast cells and monocytes. The clinical relevance of the observed experimental data remains to be confirmed.
- Rupatadine oral solution had a similar pharmacokinetic profile in children between 6 - 11 years to that in adults (> 12 years): A pharmacodynamic effect was also observed (suppression of the wheal area, antihistamine effect) after 4 weeks of treatment. A randomised, double-blind and placebo-controlled confirmatory study in children with persistent allergic rhinitis aged 6 to 11 years, showed that rupatadine oral solution had a better profile in the reduction of nasal symptoms (rhinorrhea and itchy nose mouth throat and/or ears) than placebo in children with persistent allergic rhinitis after 4 and 6 weeks of treatment. Furthermore, a significant improvement in quality of life was also observed throughout the study in comparison with placebo.
- Chronic spontaneous urticaria was studied as a clinical model to assess the efficacy of anti H₁ compounds for all urticarial conditions, since the underlying pathophysiology is similar, regardless of etiology, and basically these chronic patients can be more easily recruited into a clinical study. Urticaria is a mast cell-driven disease and histamine and other mediators (PAF and cytokines) are the principal mediators to develop all urticarial lesions. Since rupatadine has capacity to block the release of histamine and other inflammatory mediators, it is expected to be effective treatment in providing symptomatic relief for other urticarial conditions, in addition to chronic spontaneous urticaria, as recommended in clinical guidelines.
- The efficacy of rupatadine oral solution in chronic spontaneous urticaria in children aged 2 - 11 years has been demonstrated in a multicentre, randomized, active- and placebo-controlled study. Overall, 206 children were included. Of them, 113 were between 2 - 5 years and 93 of them were between 6 - 11 years. Children were treated with rupatadine (n = 66), placebo (n = 69) or desloratadine (n = 71). Rupatadine dose administered was 2.5 mg in children weighting up to 25 kg and 5 mg in children weighting over 25 kg. Desloratadine dose administered was 1.25 mg in children weighting up to 25 kg and 2.5 mg in children weighting over 25 kg. A statistically significant improvement versus placebo was demonstrated in the mean change in weekly urticaria activity score (UAS7; comprising hives and pruritus), the main endpoint, evaluated after 6 weeks of treatment (rupatadine -11.77 vs. placebo -5.55; p < 0.001). The mean percent reduction in the weekly number of hives at study endpoint versus baseline was 56.7% with rupatadine, 49.4% with desloratadine and 22.7% with placebo. The mean percent reduction in pruritus at study endpoint versus baseline was 56.8% with rupatadine, 46.7% with desloratadine and 33.4% with placebo. Both active treatments (rupatadine and desloratadine) achieved statistically significant greater improvements than placebo in the reduction in hives and pruritus, while there were not statistically significant differences between the active treatments regarding these outcomes. The percentage of patient responders of more than 50% in weekly urticaria activity score (UAS7 scale; urticaria and pruritus) was observed in 61% of children treated with rupatadine compared with 36% of children treated with placebo and 54% of children treated with desloratadine.
- Clinical trials in volunteers (n = 393) and patients (n = 2650) with allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria did not show significant effect on the electrocardiogram when rupatadine tablets was administered at doses ranging from 2 mg to 100 mg.
- The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with rupatadine oral solution in all subsets of the paediatric population in allergic rhinitis and chronic urticaria.

15. Pharmacokinetic properties

Paediatric population

- In the subgroup of children 2 - 5 and 6 - 11 years old, rupatadine was rapidly absorbed and the mean C_{max} was of 1.9 and 2.5 ng/ml after repeated oral dose, respectively. In term of exposition, the mean total area under the curve (AUC) value was 10.4 ng·h/ml in children 2 - 5 years and 10.7 ng·h/ml in children 6 - 11 years. All these values are similar to those obtained in adults and adolescents.
- The mean elimination half-life of rupatadine in children 2 - 5 years was 15.9 h and in children 6 - 11 years was 12.3 h, which are longer than that reported with tablets in adults and adolescents.

Effect of the intake of food

No interaction food study has been performed with rupatadine oral solution. The influence of food was performed in adults and adolescents with rupatadine 10 mg tablets. Intake of food increased the systemic exposure (AUC) to rupatadine by about 23%. The maximum plasma concentration (C_{max}) was not affected by food intake. These differences had no clinical significance.

Metabolism and elimination

- In a study of excretion in adults, 34.6% of rupatadine administered was recovered in urine and 60.9% in faeces collected over 7 days. Rupatadine undergoes considerable pre-systemic metabolism when administered by oral route. The amounts of unaltered active substance found in urine and faeces were insignificant. This means that rupatadine is almost completely metabolised. Roughly, the active metabolites desloratadine and other hydroxylated derivatives accounted for 27% and 48%, respectively, of the total systemic exposure of the active substances. *In vitro* metabolism studies in human liver microsomes indicate that rupatadine is mainly metabolised by the cytochrome P450 (CYP 3A4).
- Based on *in vitro* studies the inhibitory potential of rupatadine towards CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 and UGT2B7, is unlikely. Rupatadine is not expected to inhibit the following transporters in the systemic circulation OATP1B1, OATP1B3 and BCRP (breast cancer resistance protein) hepatic and intestinal. Furthermore, a mild inhibition was detected of the intestinal P-gp (P-glycoprotein).
- An *in vitro* induction CYP study the risk of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 induction in the liver *in vivo* by rupatadine is considered unlikely. Based on *in vivo* study, rupatadine acts as a mild inhibitor of CYP3A4.

16. Packaging

Box of 1 bottle (glass or PET) x 60 ml.

17. Storage condition, shelf-life, specification

17.1. Storage condition

Store in a well-closed container. Do not store above 30°C.

For storage conditions after first opening of the medicinal product: See section 17.2.

17.2. Shelf-life

24 months from the date of manufacturing.

After first opening: 90 days.

17.3. Specification

In-house.

18. Name, address of manufacturer



Stellapharm J.V. Co., Ltd. - Branch 1
40 Tu Do Avenue, Vietnam - Singapore Industrial Park,
An Phu Ward, Thuan An, Binh Duong, Vietnam
Tel: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

PI160823

