

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIARTEM IG, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dihydroartémisinine..... 40 mg
Pipéraquline phosphate..... 320 mg
Pour un comprimé pelliculé.

Excipients : amidon prégélatinisé, maltodextrine, stearate de magnésium, wincoat WT-01215 bleu, alcool isopropylique, dichlorométhane, talc purifiée.

Excipient à effet notoire : croscarmellose sodique.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DIARTEM est indiqué dans le traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson âgé de 6 mois ou plus et pesant 5 kg ou plus.

Il convient de prendre en considération les recommandations officielles pour le choix du traitement antipaludique adapté pour la prise en charge locale du paludisme.

4.2. Posologie et mode d'administration

Administration

DIARTEM doit être administré en 1 prise par jour à heure fixe pendant 3 jours.

Posologie

La posologie doit être basée sur le poids corporel, comme l'indique le tableau ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg)		Dosage du comprimé et nombre de comprimés par prise
	PQP	DHA	
5 à <7	80	10	½ comprimé 160/20 mg
7 à <13	160	20	1 comprimé 160/20 mg
13 à <24	320	40	1 comprimé 320/40 mg
24 à <36	640	80	2 comprimés 320/40 mg
36 à <75	960	120	3 comprimés 320/40 mg ou 1 comprimé 960/120 mg
>75	1280	160	4 comprimés 320/40 mg

* Voir Rubrique 5.1.

En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise de DIARTEM, la dose entière sera ré-administrée ; en cas de vomissements dans les 30 à 60 minutes, une demi-dose doit être ré-administrée. Ne pas renouveler la prise plus de 2 fois. En cas de vomissement de la seconde dose, il convient d'avoir recours à un autre traitement antipaludique.

En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible et le schéma posologique recommandé doit ensuite être poursuivi jusqu'à ce que la cure complète de traitement soit terminée.

Il n'existe pas de données concernant une seconde cure de traitement.

Les patients ne doivent pas recevoir plus de 2 cures de DIARTEM sur une période de 12 mois.

Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraquine, la seconde cure de DIARTEM ne doit pas être administrée dans les 2 mois suivant la fin de la première cure.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

DIARTEM n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. La prudence est donc recommandée en cas d'administration de DIARTEM chez ces patients.

Sujet âgé

Les études cliniques de DIARTEM comprimés n'ayant pas inclus des patients âgés de 65 ans et plus, aucune recommandation posologique ne peut être faite. Compte tenu de la possibilité d'une diminution de la fonction hépatique et rénale liée à l'âge ainsi que de potentielles atteintes cardiaques sous-jacentes, la prudence s'impose en cas d'administration du médicament chez des patients âgés.

Population pédiatrique

Voir le tableau de posologie ci-dessus.

La sécurité et l'efficacité de DIARTEM chez les enfants âgés de moins de 6 mois et chez les enfants pesant moins de 5 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible pour ces sous-groupes pédiatriques.

Mode d'administration

DIARTEM doit être pris par voie orale avec de l'eau, sans aliments.

Chaque dose doit être prise au moins 3 heures après le dernier repas.

Les patients ne doivent consommer aucun aliment pendant les 3 heures suivant la prise d'une dose. Pour les patients incapables d'avaler les comprimés, tels que les nourrissons et les jeunes enfants, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau. Le mélange doit être utilisé immédiatement après la préparation.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'une des substances actives ou à l'un des excipients.
- Paludisme sévère selon la définition de l'OMS.
- Syndrome du QT long congénital connu, ou toute pathologie connue pour prolonger l'intervalle QTc.
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou bradycardie cliniquement significative.
- Affections cardiaques prédisposant aux arythmies telles qu'hypertension sévère, hypertrophie ventriculaire gauche (incluant cardiomyopathie hypertrophique) ou insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- Déséquilibres électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie.
- Traitement par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc. Ces médicaments incluent (mais de façon non exhaustive) :
 - Antiarythmiques (par exemple amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procaïnamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).

- Neuroleptiques (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), antidépresseurs.
- Certains agents antimicrobiens incluant les agents des classes suivantes : - macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine), - fluoroquinolones (par exemple moxifloxacine, sparfloxacine), - agents antifongiques imidazolés et triazolés - et pentamidine et saquinavir.
- Certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terfénadine, astémizole, mizolastine)
- Cisapride, dropéridol, dompéridone, bépéridil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.

- Traitement récent par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc susceptibles d'être toujours présents dans la circulation au moment de l'instauration du traitement par DIARTEM (par exemple méfloquine, halofantrine, luméfantrine, chloroquine, quinine et autres antipaludiques), compte tenu de leur demi-vie d'élimination.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

DIARTEM ne doit pas être utilisé dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* sévère (voir rubrique 4.3) et compte tenu de l'insuffisance de données, ne doit pas être utilisé dans le traitement du paludisme causé par *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*.

La longue demi-vie de la pipéraquline (environ 22 jours) doit être prise en compte si un autre antipaludique doit être instauré en raison de l'échec du traitement par DIARTEM ou en cas de survenue d'un nouvel accès de paludisme (voir ci-dessous et rubriques 4.3 et 4.5).

La pipéraquline est un inhibiteur du CYP3A4. La prudence est recommandée en cas d'association de DIARTEM avec des médicaments pouvant exercer un effet inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 ou avec les médicaments substrats de ce cytochrome, en raison du risque de modification des effets thérapeutiques et/ou toxiques de certains médicaments administrés simultanément (voir rubriques 4.5 et 5.2).

DIARTEM ne doit pas être utilisé pendant la grossesse si d'autres antipaludiques efficaces et adaptés sont disponibles (voir rubrique 4.6).

En l'absence de données d'une étude de cancérogenèse et d'expérience clinique de cures répétées chez l'homme, il convient de ne pas administrer plus de deux cures de DIARTEM sur une période de 12 mois (voir rubriques 4.2 et 5.3).

Effets sur la repolarisation cardiaque

Dans les études cliniques de DIARTEM, un nombre limité d'ECG a été pratiqués pendant le traitement. Ils ont montré que l'allongement de l'intervalle QTc était plus fréquent et de plus grande amplitude avec DIARTEM qu'avec les comparateurs utilisés (voir rubrique 5.1 pour des informations sur les comparateurs utilisés). Dans ces études cliniques, les événements indésirables cardiaques ont été plus fréquents chez les patients traités par DIARTEM que chez ceux qui recevaient les antipaludiques utilisés comme comparateurs voir rubrique 4.8). Dans l'une des deux études de phase III, une valeur du QTcF > 500 ms a été rapportée chez 3/767 patients (0,4 %) avant la troisième dose de DIARTEM alors qu'aucun allongement n'était rapporté dans le groupe de patients recevant le traitement comparateur.

L'effet de DIARTEM sur l'intervalle QTc a été étudié dans une étude en groupes parallèles chez des volontaires sains prenant chaque dose de DIARTEM avec un repas riche (~1 000 Kcal) ou pauvre (~400 Kcal) en graisses/calories ou à jeun. Par rapport au placebo, les augmentations maximales moyennes de l'intervalle QTcF le 3ème jour d'administration de DIARTEM ont été de 45,2, 35,5 et 21,0 ms en fonction des conditions d'administration. L'allongement du QTcF observé après administration à jeun a duré de 4 à 11 heures après l'administration de la dernière dose le jour 3. L'allongement moyen du QTcF par rapport aux valeurs sous placebo a ensuite diminué à 11,8 ms après 24 heures et à 7,5 ms après 48 heures. Aucun volontaire sain ayant reçu DIARTEM à jeun n'a présenté d'intervalle QTcF supérieur à 480 ms ou d'augmentation supérieure à 60 ms par rapport aux valeurs initiales. Le nombre de patients présentant un intervalle QTcF supérieur à 480 ms après l'administration avec un repas

pauvre en graisses a été de 3/64, tandis que 10/64 patients avaient des valeurs du QTcF au-dessus de ce seuil après l'administration avec un repas riche en graisse. Aucun patient n'a présenté de valeur de l'intervalle QTcF supérieure à 500 ms quelles que soient les conditions d'administration.

Il convient de pratiquer un ECG le plus tôt possible pendant le traitement par DIARTEM et d'effectuer une surveillance de l'ECG chez les patients susceptibles d'avoir un risque plus élevé de développer une arythmie associée à un allongement de l'intervalle QTc (voir ci-dessous).

Lorsque cela est cliniquement pertinent, il est recommandé de pratiquer un ECG chez tous les patients avant la prise de la dernière des trois doses quotidiennes et environ 4 à 6 heures après la dernière dose, car le risque d'allongement de l'intervalle QTc peut être majoré pendant cette période (voir rubrique 5.2). Les intervalles QTc supérieurs à 500 ms sont associés à un risque notable de tachyarythmies ventriculaires pouvant engager le pronostic vital. Par conséquent, l'ECG doit être surveillé pendant les 24 à 48 heures suivantes chez les patients ayant présenté un allongement de cette amplitude. Ces patients ne doivent pas recevoir une autre dose de DIARTEM et un autre traitement antipaludique doit être instauré.

L'intervalle QTc est apparu plus long chez les femmes et les sujets âgés que les hommes adultes. Par conséquent, les femmes et les sujets âgés peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QTc tels que DIARTEM et une prudence particulière s'impose.

Une prudence particulière est recommandée chez les jeunes enfants en cas de vomissements, car ils sont plus susceptibles de développer un déséquilibre électrolytique pouvant majorer l'effet de DIARTEM sur l'intervalle QT (voir rubrique 4.3).

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 et c'est un inhibiteur de cette enzyme. Les concentrations plasmatiques de la pipéraquline peuvent être augmentées significativement en cas d'administration associée avec d'autres substrats du CYP3A4 (par effet compétitif) et en particulier avec des inhibiteurs de cette enzyme, pouvant majorer l'effet sur l'allongement QTc (voir rubriques 4.3 et 4.5). Une prudence particulière s'impose donc en cas d'administration de DIARTEM chez les patients prenant de tels médicaments et une surveillance ECG est recommandée en raison du risque de concentrations plasmatiques plus élevées de la pipéraquline (voir rubrique 4.5).

DIARTEM n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.2). Les concentrations plasmatiques de la pipéraquline pouvant être plus élevées, la prudence est recommandée en cas d'administration de DIARTEM chez des patients présentant un ictère et/ou une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère et la surveillance de l'ECG et de la kaliémie est recommandée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

DIARTEM est contre-indiqué chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc en raison du risque d'interaction pharmacodynamique à l'origine d'un effet additif sur l'intervalle QTc (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'a pas été mené d'études d'interactions pharmacocinétiques avec DIARTEM. L'évaluation des interactions potentielles avec d'autres médicaments est basée sur les études *in vitro*.

Effet de DIARTEM sur les médicaments co-administrés

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 et c'est un inhibiteur de cette enzyme. Elle peut donc augmenter les concentrations plasmatiques des autres substrats de cette enzyme (par exemple les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) avec un risque d'augmentation de leur toxicité. Une attention particulière s'impose en cas d'association concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite (par exemple antirétroviraux et ciclosporine) avec DIARTEM.

La pipéraquline est faiblement métabolisée par le CYP2C19 est c'est également un inhibiteur de cette enzyme. Il existe un risque de diminution du métabolisme des autres substrats de cette enzyme, tels

que l'oméprazole, avec pour conséquence une augmentation de leur concentration plasmatique et donc de leur toxicité.

La pipéraquline peut augmenter le métabolisme des substrats du CYP2E1, résultant en une diminution des concentrations plasmatiques des substrats tels que le paracétamol ou la théophylline et des gaz anesthésiques enflurane, halothane et isoflurane. La principale conséquence de cette interaction pourrait être une diminution de l'efficacité des médicaments administrés simultanément.

L'administration de DHA peut entraîner une légère diminution de l'activité du CYP1A2. La prudence est donc recommandée en cas d'administration simultanée de DIARTEM avec des médicaments à marge thérapeutique étroite et métabolisés par cette enzyme, tels que la théophylline. Les éventuels effets sont peu susceptibles de persister plus de 24 heures après la dernière prise de DHA.

Effet des médicaments co-administrés sur DIARTEM

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 in vitro. Le rôle du CYP3A4 à l'élimination de la pipéraquline in vivo est inconnu. L'administration simultanée avec des médicaments qui inhibent le CYP3A4 peut entraîner une augmentation notable de la concentration plasmatique de pipéraquline à l'origine d'une augmentation de l'effet sur l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4). Une prudence particulière s'impose donc en cas d'administration de DIARTEM chez des patients recevant ces 22 médicaments (par exemple certains inhibiteurs de la protéase [amprénavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], néfazodone ou vérapamil) et une surveillance de l'ECG doit être envisagée en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique de pipéraquline.

Toutes ces interactions potentielles doivent être prises en compte chez les patients qui nécessitent un traitement par DIARTEM et pendant les trois mois suivant le traitement en raison de la longue demi-vie de la pipéraquline.

Les médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis (*Hypericum pervoratum*) sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de pipéraquline. La concentration de DHA peut également être diminuée. L'association de DIARTEM avec ces médicaments n'est pas recommandée.

Interactions avec les aliments

L'absorption de la pipéraquline est augmentée en présence d'aliments gras (voir rubriques 4.4 et 5.2) et cela peut majorer son effet sur l'intervalle QTc. Par conséquent, DIARTEM ne doit être pris qu'avec de l'eau, comme il est expliqué à la rubrique 4.2. DIARTEM ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse car celui-ci pourrait entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de pipéraquline.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la DHA et de la pipéraquline chez la femme enceinte. Au vu des données animales, DIARTEM est susceptible de provoquer des malformations graves lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.3). Les études de reproduction réalisées avec des dérivés de l'artémisinine ont montré un potentiel tératogène, avec un risque plus élevé pendant les premiers mois de gestation (voir rubrique 5.3). La pipéraquline n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. Dans les études de développement périnatal et postnatal chez le rat, la pipéraquline a été associée à des complications de la mise-bas. Cependant, il n'a pas été observé de retard du développement des nouveau-nés après l'exposition in utero ou après allaitement.

DIARTEM ne doit pas être utilisé pendant la grossesse si d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Les données chez l'animal semblent indiquer une excrétion de la pipéraquline dans le lait maternel mais aucune donnée clinique n'est disponible. Les femmes recevant DIARTEM ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données spécifiques concernant les effets de la pipéraquline sur la fertilité ; cependant, aucun effet indésirable n'a été rapporté jusqu'à présent dans le cadre d'une utilisation clinique. De plus, les données des études effectuées chez l'animal montrent que la DHA n'a pas d'effet sur la fertilité mâle et femelle.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'analyse des événements indésirables rapportés au cours des études cliniques permet de penser que DIARTEM n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines lorsque le patients ne présente plus les symptômes aigus de l'accès de paludisme.

4.8. Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

La sécurité de l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate a été évaluée dans deux études de phase III en ouvert menées chez 1 239 patients pédiatriques d'un âge allant jusqu'à 18 ans et 566 patients adultes âgés de plus de 18 ans traités par l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate.

Dans une étude randomisée au cours de laquelle 767 adultes et enfants atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué ont été exposés à l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate, des effets indésirables jugés comme étant liés à l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate ont été rapportés chez 25 % des patients. Aucun des effets indésirables (EI) n'a été rapporté avec une incidence ≥ 5 %. Les effets indésirables les plus fréquents observés avec une incidence $\geq 1,0$ % ont été : céphalées (3,9 %), allongement de l'intervalle QTc (3,4 %), infection à *P. falciparum* (3,0 %), anémie (2,8 %), éosinophilie (1,7 %), diminution de l'hémoglobine (1,7 %), tachycardie sinusale (1,7 %), asthénie (1,6 %), diminution de l'hématocrite (1,6 %), pyrexie (1,5 %), diminution du taux d'érythrocytes (1,4 %). Au total, 6 patients (0,8 %) ont présenté des effets indésirables graves dans l'étude.

Dans une seconde étude randomisée, 1 038 enfants âgés de 6 mois à 5 ans ont été exposés à l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate. Dans cette étude, 71 % des patients ont été considérés comme ayant présenté un événement indésirable lié à l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate. Les effets indésirables suivants ont été observés avec une incidence $\geq 5,0$ % : toux (32 %), pyrexie (22,4 %), grippe (16,0 %), infection à *P. falciparum* (14,1 %), diarrhée (9,4 %), vomissements (5,5 %) et anorexie (5,2 %). Au total, 15 patients (1,5 %) ont présenté des EI graves pendant l'étude.

Tableaux des effets indésirables

Dans les tableaux ci-dessous, les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et classés par fréquence, suivant un ordre décroissant, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Le tableau figurant dans cette rubrique ne concerne que les patients adultes. Un tableau correspondant pour les patients pédiatriques est présenté dans le paragraphe qui suit (Population pédiatrique). Fréquence des effets indésirables chez les patients adultes participant aux études cliniques de l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate :

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Infection à <i>P. falciparum</i>	Grippe Infection respiratoire

Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie
Affections du système nerveux		Céphalées	Etourdissements Convulsions
Affections cardiaques		Allongement de l'intervalle QTc Tachycardie	Troubles de la conduction cardiaque Arythmies sinusales Bradycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Toux
Affections gastrointestinales			Vomissements Douleur abdominale Diarrhée Nausées
Affections hépatobiliaires			Hépatite Hépatomégalie Anomalies du bilan hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques			Arthralgies Myalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Pyrexie	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables observés avec l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate ont été généralement de sévérité légère et la majorité a été non grave. Les effets tels que toux, pyrexie, céphalées, infection à *P. falciparum*, anémie, asthénie, anorexie et les modifications observées des paramètres sanguins sont compatibles avec ceux qui peuvent être attendus chez des patients présentant un accès de paludisme aigu. L'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc a été observé le 2ème jour et n'apparaissait plus au 7ème jour (le prochain temps d'évaluation auxquels les ECG ont été pratiqués).

Population pédiatrique

Le tableau ci-dessous présente une vue d'ensemble de la fréquence des effets indésirables chez les patients pédiatriques. La majorité des données pédiatriques est issue d'études chez des enfants africains âgés de 6 mois à 5 ans.

Fréquence des effets indésirables chez les patients pédiatriques participant aux études cliniques de l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate :

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Grippe Infection à <i>P. falciparum</i>	Infection respiratoire Infection de l'oreille	

Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Leucocytoses, NCA Leucopénies/ Neutropénie Thrombopénie	Hypochromasie Adénopathie Splénomégalie Thrombocythémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux			Céphalées Convulsions
Affections oculaires		Conjonctivite	
Affections cardiaques		Fréquence cardiaque irrégulière Allongement de l'intervalle QTc	Souffle cardiaque Troubles de la conduction cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux		Epistaxis Rhinorrhée
Affections gastrointestinales		Douleur abdominale Vomissements Diarrhée	Nausées Stomatite
Affections hépatobiliaires			Hépatite Hépatomégalie Ictère Anomalies du bilan hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite Rash	Prurit Acanthose
Affections musculosquelettiques et systémiques			Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Asthénie	

4.9. Surdosage

Dans les études cliniques, 9 patients ont reçu le double de la dose cumulée indiquée de l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate. Le profil de tolérance chez ces patients n'a pas été différent de celui qui est observé chez les patients recevant la dose recommandée et aucun événement indésirable grave n'a été rapporté. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être administré si besoin avec maintien d'une voie d'abord et une surveillance de l'ECG en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiprotozoaires, antipaludiques, artémisine et dérivés, combinaisons. Code ATC : P01BF05

Effets pharmacodynamiques

L'arténimol peut atteindre des concentrations élevées dans les érythrocytes parasités. Il est probable que sa liaison endoperoxyde soit essentielle à l'activité antipaludique, en provoquant l'altération du système membranaire du parasite par l'intermédiaire de la formation des radicaux libres, ce qui inclut notamment :

- Inhibition de la calcium ATPase du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique de *P. falciparum*.
- Interférence avec le transport des électrons mitochondriaux.
- Interférence avec les protéines de transport du parasite.
- Perturbation de la fonction mitochondriale du parasite.

Le mécanisme d'action exact de la pipéraquine n'est pas élucidé, mais il est probablement identique à celui de la chloroquine qui est un analogue structurel proche. La chloroquine se lie à l'hème toxique (provenant de l'hémoglobine du patient) dans le parasite palustre, en empêchant sa détoxification par une étape de polymérisation.

La pipéraquine est une bisquinoléine et cette classe a montré une bonne activité antiparasitaire in vitro sur les souches de *Plasmodium* résistantes à la chloroquine. La structure bisquinolone volumineuse peut être importante pour l'activité sur les souches résistantes à la chloroquine et la pipéraquine pourrait agir par les mécanismes suivants :

- Inhibition des transporteurs qui assure l'exocytose de la chloroquine à partir des vacuoles digestives du parasite.
- Inhibition de la dégradation de l'hème dans les vacuoles digestives du parasite.

Dans le registre européen de pharmacovigilance, 25 patients pesant 100 kg et plus (de 100 à 121 kg) ont été traités avec 4 comprimés à 320 mg/40 mg de PQP/arténimol pendant 3 jours. Vingt-deux de ces patients ne présentaient plus d'infection parasitaire lors du dernier examen microscopique du prélèvement sanguin ; il n'a pas été réalisé d'examen parasitologique du sang chez trois des patients. Une guérison clinique a été observée chez tous les patients.

Une résistance à la pipéraquine (utilisée en monothérapie) a été rapportée.

L'efficacité et la sécurité d'Eurartesim ont été évaluées dans deux grandes études cliniques randomisées en ouvert :

L'étude DM040010 a été menée en Asie chez des patients adultes et pédiatriques atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué. Eurartesim a été comparé à l'artésunate + méfloquine (AS + MQ). Le critère d'évaluation principal de jugement était le taux de guérison corrigé par PCR au 63e jour.

L'étude DM040011 a été menée chez des patients pédiatriques africains atteints de paludisme à

P. falciparum non compliqué. Eurartesim a été comparé à l'artéméther + luméfantrine (A + L). Le critère d'évaluation principal était le taux de guérison corrigé par le génotypage par PCR, au 28e jour.

Les résultats pour le critère principal de jugement dans les populations en intention de traiter modifiée (ITTm) (populations définies comme tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, à l'exclusion des patients perdus de vue pour des raisons inconnues) ont été les suivants :

Étude	Taux de guérison corrigé par PCR (ITTm)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	IC à 95 % bilatéral pour la différence entre traitements (Eurartesim - comparateur) ; valeur <i>P</i>
DM040010 (n = 1 087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84, 4,19) % ; <i>P</i> = 0,161
DM040011 (n = 1 524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59, 0,45) % ; <i>P</i> = 0,128

Dans chaque cas, les résultats ont confirmé qu'Eurartesim n'était pas inférieur au médicament comparateur. Dans les deux études, le taux d'échec thérapeutique réel a été inférieur au seuil d'efficacité de 5 % défini par l'OMS.

Les taux de guérison corrigés par PCR par tranche d'âges dans les populations ITTm sont présentés dans le tableau ci-dessous pour les études asiatique et africaine respectivement :

Étude	Taux de guérison corrigé par PCR (ITTm)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	IC à 95 % bilatéral pour la différence entre traitements (Eurartesim - comparateur) ; valeur <i>P</i>
DM040010 (n = 1 087)				
≤ 5 ans	100,0 %	100,0 %	-	-
> 5 à ≤ 12 ans	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67, 7,09) % ; 0,605
> 12 à ≤ 18 ans	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40, 0,99) % ; 1,000
> 18 à ≤ 64 ans	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98, 5,30) % ; 0,146
DM040011 (n = 1 524)				
≤ 1 an	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 à ≤ 2 ans	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76, 2,63) % ; 0,413
> 2 à ≤ 5 ans	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41, 2,47) % ; 0,590

⁽¹⁾ Cet IC est une estimation asymptotique parce que l'IC exact n'a pas pu être calculé.

Dans le registre européen de pharmacovigilance, 25 patients pesant 100 kg et plus (de 100 à 121 kg) ont été traités avec 4 comprimés à 320 mg/40 mg de PQP/arténimol pendant 3 jours. Vingt-deux de ces patients ne présentaient plus d'infection parasitaire lors du dernier examen microscopique du prélèvement sanguin ; il n'a pas été réalisé d'examen parasitologique du sang chez trois des patients. Une guérison clinique a été observée chez tous les patients.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les profils pharmacocinétiques de la DHA et de la pipéraquline ont été étudiés chez des modèles animaux et chez différentes populations humaines (volontaires sains, patients adultes et patients pédiatriques).

Absorption

La DHA est absorbée très rapidement, le Tmax étant d'environ 1 à 2 heures après administration unique et répétée. Chez des patients, la Cmax moyenne (% CV) et l'ASCINF de la DHA (observées après la première dose) ont été respectivement de 752 ng/ml (47 %) et 2,002 ng/ml*h (45 %).

La biodisponibilité de la DHA semble être plus élevée chez les patients impaludés que chez les volontaires sains, peut-être parce que le paludisme lui-même exerce un effet sur le devenir de la DHA. L'altération de la fonction hépatique associée au paludisme peut être une explication dans le sens où elle entraînerait une augmentation de la biodisponibilité de la DHA (diminution de l'effet de premier passage) sans modifier sa demi-vie d'élimination apparente, qui est limitée par la vitesse d'absorption. Chez des hommes volontaires sains à jeun, la Cmax moyenne et l'ASCINF de la DHA ont été respectivement de 180-552 ng/ml et 516-684 ng/ml*h.

L'exposition systémique à la DHA a été légèrement plus faible après la dernière dose de l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate (jusqu'à 15 % par rapport à la première dose). Les paramètres pharmacocinétiques de la DHA ont été similaires chez les volontaires sains d'origines asiatique et caucasienne. L'exposition systémique à la DHA le dernier jour de traitement a été plus élevée chez les femmes que chez les hommes, avec une différence de l'ordre de 30 %.

Chez les volontaires sains, l'exposition à la DHA a été augmentée de 43 % lorsque le médicament a été administré avec un repas riche en graisses/hypercalorique.

La pipéraquline, un composé hautement lipophile, est absorbée lentement. Chez l'homme, le Tmax de la pipéraquline est d'environ 5 heures après administration de doses uniques et répétées. Chez les patients, la Cmax moyenne (% CV) et l'ASC0-24 (observées après la première dose) ont été respectivement de 179 ng/ml (62 %) et 1,679 ng/ml*h (47 %). Du fait de son élimination lente, la pipéraquline s'accumule dans le plasma après des administrations répétées, avec un facteur d'accumulation d'environ 3. Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéraquline ont été similaires chez les volontaires sains d'origines asiatique et caucasienne. En revanche, la concentration plasmatique maximale de la pipéraquline le dernier jour de traitement par l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate a été plus élevée chez les femmes volontaires saines que chez les hommes volontaires sains, la différence étant de l'ordre de 30 à 50 %.

Chez les volontaires sains, l'exposition à la pipéraquline est multipliée par 3 environ en cas d'administration avec un repas riche en graisses/hypercalorique. Cet effet pharmacocinétique s'accompagne d'une augmentation de l'effet d'allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, l'association Dihydroartémisinine/Piperaquine phosphate doit être prise avec de l'eau 3 heures au moins après le dernier repas et aucun aliment ne doit être consommé pendant les 3 heures suivant la prise de chaque dose (voir rubrique 4.2).

Distribution

La pipéraquline et la DHA sont fortement liées aux protéines plasmatiques humaines : la liaison aux protéines observée dans les études in vitro a été de 44 à 93 % pour la DHA et supérieure à 99 % pour la pipéraquline. De plus, les données in vitro et in vivo chez l'animal indiquent que la pipéraquline et la DHA ont tendance à s'accumuler dans les érythrocytes.

Chez l'humain, le volume de distribution de la DHA est faible (0,8 l/kg, CV 35,5 %). Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéraquline observés chez l'humain indiquent que le volume de distribution de cette substance active est important (730 l/kg ; CV 37,5 %).

Biotransformation

La DHA est transformée principalement en α -DHA- β -glycuroconjugué (α -DHA-G). Les études sur des microsomes hépatiques humains ont montré que la DHA était métabolisée en α -DHA-G par des UDP-glucuronosyltransférases (UGT1A9 et UGT2B7) sans contribution du cytochrome P450 au métabolisme. Les études d'interactions in vitro ont montré que la DHA est un inhibiteur du CYP1A2 ; par conséquent, la DHA peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2 (voir rubrique 4.5).

Le métabolisme de la pipéraquline chez l'humain n'a pas été étudié in vivo. Les études de métabolisme in vitro ont montré que la pipéraquline est métabolisée par les hépatocytes humains (environ 85 % de la pipéraquline était encore présente après 2 heures d'incubation à 37°C). La pipéraquline est métabolisée essentiellement par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par les CYP2C9 et CYP2C19. La pipéraquline est un inhibiteur du CYP3A4 (également de façon temps-dépendante) et dans une moindre mesure du CYP2C19, tandis qu'elle exerce un effet inducteur sur le CYP2E1. Par conséquent, les 29 concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 ou celles de la pipéraquline peuvent être augmentées lorsque l'association Dihydroartémisinine/Pipéraquline phosphate est administrée en association avec des substrats du CYP3A4 ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Aucun effet n'a été observé sur le métabolisme de la pipéraquline dans des hépatocytes humains lorsque la pipéraquline a été incubée avec la DHA. Les principaux métabolites de la pipéraquline ont été un produit de clivage de l'acide carboxylique et un produit mono-N-oxydé.

Élimination

La demi-vie d'élimination de la DHA est d'environ 1 heure. La clairance orale moyenne chez les patients adultes sains a été de 1,34 l/h/kg. La clairance orale moyenne a été légèrement supérieure chez les patients pédiatriques, cependant les différences ont été mineures (< 20 %). La DHA est éliminée par métabolisme (essentiellement par glucuroconjugaison). Chez les volontaires sains, son élimination a été légèrement plus faible chez les femmes que chez les hommes. Les données concernant l'excrétion de la DHA chez l'humain sont rares. Cependant, il est rapporté dans la littérature que l'excrétion de la substance active sous forme inchangée dans les urines et les fèces humaines est négligeable pour les dérivés de l'artémisinine.

La demi-vie d'élimination de la pipéraquline est d'environ 22 jours chez les patients adultes et d'environ 20 jours chez les patients pédiatriques. La clairance orale moyenne a été de 2,09 l/h/kg chez les patients sains adultes et de 2,43 l/h/kg chez les patients pédiatriques. Du fait de sa longue demi-vie d'élimination, la pipéraquline s'accumule après des administrations répétées.

Les études chez l'animal ont montré que la pipéraquline radiomarquée est excrétée par voie biliaire, l'excrétion urinaire étant négligeable.

Caractéristiques des groupes de patients particuliers

Il n'a pas été réalisé d'études pharmacocinétiques spécifiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ou chez les patients âgés.

Dans une étude pharmacocinétique pédiatrique et sur la base d'échantillons très limités, des différences mineures de la pharmacocinétique de la DHA ont été observées entre les populations pédiatrique et adulte. La clairance moyenne (1,45 l/h/kg) a été légèrement plus rapide chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes (1,34 l/h/kg), tandis que le volume de distribution moyen a été plus faible chez les patients pédiatriques (0,705 l/kg) que chez les patients adultes (0,801 l/kg).

La même comparaison a montré que la constante de vitesse d'absorption de la pipéraquline et la demi-vie terminale chez l'enfant sont essentiellement similaires à celles observées chez l'adulte. Cependant, la clairance apparente a été plus rapide (1,30 versus 1,14 l/h/kg) et le volume apparent total de distribution a été plus faible dans la population pédiatrique (623 versus 730 l/kg).

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Les données de la littérature concernant la toxicité chronique de la pipéraquline chez le chien et le singe indiquent une certaine hépatotoxicité et une diminution légère réversible de la numération leucocytaire et des neutrophiles.

Les observations les plus importantes dans les études de toxicologie en administration répétée chez l'animal ont été une infiltration des macrophages par des matières granulaires basophiles intracytoplasmiques compatible avec une phospholipidose et des lésions dégénératives dans de

nombreux organes et tissus. Ces effets indésirables ont été observés chez l'animal à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition chez l'homme et pourraient avoir une pertinence pour l'utilisation clinique. La réversibilité de ces effets toxiques n'est pas établie.

La DHA et la pipéraquline n'ont pas été génotoxiques/clastogènes dans les tests in vitro et in vivo.

Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse.

La DHA est embryolétale et tératogène chez le rat et le lapin.

La pipéraquline n'a pas induit de malformations chez le rat et le lapin. Dans une étude du développement périnatal et postnatal (segment III) chez des rates traitées à la dose de 80 mg/kg, certains animaux ont présenté un retard dans la mise bas induisant la mortalité des nouveau-nés. Chez les femelles ayant mis bas normalement, le développement, le comportement et la croissance des petits survivants ont été normaux après l'exposition in utero ou après allaitement.

Il n'a pas été mené d'études de toxicité sur la reproduction avec l'association de DHA et pipéraquline.

Toxicité sur le système nerveux central (SNC)

Il existe un risque de neurotoxicité des dérivés de l'artémisinine chez l'homme et chez l'animal, qui varie significativement en fonction de la dose, de la voie d'administration et du précurseur de la DHA administré. Chez l'homme, la neurotoxicité potentielle de la DHA administrée par voie orale peut être considérée comme très improbable du fait de la clairance rapide de la DHA et de l'exposition courte (3 jours de traitement chez les patients impaludés). Il n'a pas été mis en évidence de lésions induites par la DHA dans les noyaux spécifiques chez le rat ou le chien, même aux doses létales.

Toxicité cardiovasculaire

Les effets sur la pression artérielle et sur la durée des intervalles PR et QRS sur l'ECG n'ont été observés qu'à des doses élevées de pipéraquline. L'effet cardiaque potentiel le plus important était observé sur la conduction cardiaque.

Dans le test hERG, la CI50 a été de 0,15 µmol pour la pipéraquline et de 7,7 µmol pour la DHA. L'association de DHA et de pipéraquline n'a pas entraîné d'inhibition d'hERG supérieure à celle induite par chaque composé seul.

Phototoxicité

Il n'y a pas de risque de phototoxicité avec la DHA car elle n'absorbe pas dans l'intervalle de 290 à 700 nm.

La pipéraquline présente une absorption maximale à 352 nm. La pipéraquline étant présente dans la peau (environ 9 % chez le rat albinos et seulement 3 % chez le rat pigmenté), des réactions phototoxiques légères (œdème et érythème) ont été observées 24 heures après administration orale chez des souris exposées aux rayons UV.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon prégélatinisé, maltodextrine, croscarmellose sodique, stearate de magnésium, wincoat WT-01215 bleu, alcool isopropylique, dichlorométhane, talc purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Ne pas laisser à la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

IMEX GENERICS

Rose Belle Building, Unit 3
Rose Belle Business Park,
Maurice

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

30/05/2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I