

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1.3 Informations sur le produit

1.3.1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nom commercial: Diphos 40mg / 320mg comprimés.

DCI: Dihydroartésiminine/phosphate de pipéraquline

Dosage : 40mg / 320mg.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:

Formule qualitative et quantitative : Chaque comprimé contient :

Dihydroartésiminine..... 40mg

Phosphate de pipéraquline..... 320mg

Taille du lot: 30 kg (200 000 comprimés)

S. Non.	Nom de la matière première	Spécification	Quantité (mg/comp)	Quantité (kg/lot)
1	Dihydro Artémisinine	PHI	40.00	8.0000 ¹
2	Pipraquine Phosphate	Genix	344.83 ²	74.964
3	Croscarmellose sodique	BP	25.00	5.0000
4	Fumarate de stéaryle de sodium	USP	13.00	2.6000
5	Microcristallin silicifié Cellulose (Prosolv SMCC 90)	Genix	225.17	39.037
6	Teinture, bleu rouge	Genix	2.00	400.00
REVÊTEMENT				
7	Hypromellose (Pharmacoat 606)	U.S.P.	5.625	1.1250
8	Povidone (PVP K-30)	U.S.P.	1.50	0.3000
9	Polyéthylène glycol 6000, Flocons	B.P.	1.50	0.3000

1. Quantité à ajuster en fonction de la puissance.

2. Pipraquine Phosphate 344.83mg équivalent à 320mg de Pipraquine Phosphate.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

COMPRIMÉS ORAUX

4. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diphos est indiqué pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons de 6 mois et plus pesant 5 kg ou plus.

Il convient de tenir compte des directives officielles sur l'utilisation appropriée des médicaments antipaludiques.

4.2 Posologie et mode d'administration.

Posologie.

Diphos doit être administré pendant trois jours consécutifs pour un total de trois doses prises à la même heure chaque jour:

La posologie doit être basée sur le poids corporel comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Poids du Corps (kg)	Dose quotidienne (mg)		Dosage des comprimés et nombre de comprimés par dose
	PQP	Artemimol	
5 à <7	80	10	½ x 1 comprimé de 160 mg / 20 mg
7 à <13	160	20	1 x 1 comprimé de 160 mg / 20 mg
13 à <24	320	40	1 x 1 comprimé de 320 mg / 40 mg
24 à <36	640	80	2 x 1 comprimé de 320 mg / 40 mg
36 à <75	960	120	3 x 1 comprimé de 320 mg / 40 mg
75 à 100	1,280	160	4 x 1 comprimé de 320 mg / 40 mg
>100	il n'y a pas de données sur lesquelles baser une recommandation de dose chez les patients pesant >100		

Si un patient vomit dans les 30 minutes suivant la prise de Diphos, la dose entière doit être administrée à nouveau; Si un patient vomit dans les 30 à 60 minutes, la moitié de la dose doit être réadministrée. Le redosage de Diphos ne doit pas être tenté plus d'une fois. Si la deuxième dose est vomie, un traitement antipaludique alternatif doit être institué.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès qu'elle est réalisée, puis le schéma posologique recommandé doit être poursuivi jusqu'à la fin du traitement complet.

Un second traitement de Diphos ne doit pas être administré dans les 2 mois suivant le premier traitement en raison de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraqune.

Populations particulières

Âgé

Les études cliniques de Diphos comprimés n'ayant pas inclus de 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.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

Diphos 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 Diphos chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Diphos chez les nourrissons 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

Diphos doit être pris par voie orale avec de l'eau, sans aliments.
Chaque dose sera 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 aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés.
- Paludisme sévère selon la définition de l'OMS.
- 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, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
 - Neuroleptiques (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), antidépresseurs.
 - Certain antimicrobial medicinal products, including medicinal products of the following classes:
 - Certains médicaments anti-infectieux incluant les médicaments des classes suivantes :
 - macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine),
 - fluoroquinolones (par exemple moxifloxacine, sparfloxacine),

- médicaments antifongiques imidazolés et triazolés
- et pentamidine et saquinavir.
- ☐ Certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terfénaïne, 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 Eurartesim (par exemple méfloquine, halofantrine, luméfantrine, chloroquine, quinine et autres médicaments antipaludiques), compte tenu de leur demi-vie d'élimination

4.4 Mise en garde et précautions d'emploi

Diphos ne doit pas être utilisé pour traiter le paludisme sévère à *P. falciparum* et, en raison de données insuffisantes, ne doit pas être utilisé pour traiter le paludisme dû à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*.

La longue demi-vie de la pipéraquline (environ 22 jours) doit être prise en compte dans le cas où un autre agent antipaludéen est démarré en raison d'un échec du traitement ou d'une nouvelle infection palustre.

La pipéraquline est un inhibiteur faible du CYP3A4. La prudence est recommandée lors de la co-administration de Diphos avec des médicaments présentant des schémas variables d'inhibition, d'induction ou de compétition pour CYP3A4 car les effets thérapeutiques et/ou toxiques de certains médicaments co-administrés pourraient être modifiés.

La pipéraquline est également un substrat du CYP3A4. Une augmentation modérée des concentrations plasmatiques de pipéraquline (<2 fois) a été observée lors de l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, entraînant une exacerbation potentielle de l'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc.

L'exposition à la pipéraquline peut également être augmentée lorsqu'elle est co-administrée avec des inhibiteurs légers ou modérés du CYP3A4 (p. ex. contraceptifs oraux). Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de Diphos avec un inhibiteur du CYP3A4 et une surveillance ECG doit être envisagée.

En raison du manque de données pharmacocinétiques à doses multiples pour la pipéraquline, l'administration de tout inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être déconseillée après l'initiation (c'est-à-dire la première dose) de Diphos.

Diphos ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans des situations où d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles.

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 Diphos sur une période de 12 mois

Effets sur la repolarisation cardiaque

Lors des essais cliniques de Diphos, un nombre limité d'ECG ont été pratiqués pendant le traitement. Ils ont montré que l'allongement de l'intervalle QTc était plus fréquent et de plus grande amplitude avec Diphos qu'avec les comparateurs utilisés. Dans ces études cliniques, les événements indésirables cardiaques ont été plus fréquents chez les patients traités par Diphos que chez ceux qui recevaient les antipaludiques utilisés comme comparateurs voir rubrique. 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 Diphos alors qu'aucun allongement n'était rapporté dans le groupe de patients recevant le traitement comparateur.

L'effet de Diphos sur l'intervalle QTc a été étudié dans une étude en groupes parallèles chez des volontaires sains prenant chaque dose de Diphos 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 3^e jour d'administration de Diphos 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 de Diphos 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 Diphos 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. Les intervalles QTc supérieurs à 500 ms sont associés à un risque notable de 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 Diphos 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 Diphos et une prudence particulière s'impose.

Population pédiatrique

Des précautions particulières sont recommandées chez les jeunes enfants lors de vomissements, car ils sont susceptibles de développer des troubles électrolytiques. Ceux-ci peuvent augmenter l'effet de prolongation de l'intervalle QTc de Diphos.

Insuffisance hépatique et rénale

Diphos n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. En raison du risque de concentrations plasmatiques plus élevées de pipéraquline, la prudence est recommandée si Diphos est administré à des patients atteints de jaunisse et/ou d'insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère, et l'ECG et la surveillance de la potassium sanguin sont conseillés.

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

Diphos est contre-indiqué chez les patients prenant déjà d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc en raison du risque d'interaction pharmacodynamique conduisant à un effet additif sur l'intervalle QTc.

Un nombre limité d'études d'interaction pharmacocinétique médicament-médicament avec Diphos ont été réalisées chez des sujets adultes sains. Par conséquent, l'évaluation du potentiel d'interactions médicamenteuses repose sur des études *in vivo* ou *in vitro*

Effet de Diphos sur les médicaments co-administrés

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 et est un inhibiteur de cette enzyme. L'administration concomitante de Diphos par voie orale avec 7,5 mg de midazolam oral, un substrat test du CYP3A4, a entraîné une augmentation modérée (≤ 2 fois) des expositions au midazolam et à ses métabolites chez des volontaires sains adultes. Cet effet inhibiteur n'était plus manifeste une semaine après la dernière administration de Diphos. Par conséquent, une attention particulière s'impose en cas d'association concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite (par exemple antirétroviraux et ciclosporine) avec Diphos.

D'après les données *in vitro*, la pipéraquline subit un faible niveau de métabolisme par le CYP2C19, et est également un inhibiteur de cette enzyme. Il existe un potentiel de réduction du taux de métabolisme d'autres substrats de cette enzyme, comme 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 d'arténimol peut entraîner une légère diminution de l'activité du CYP1A2. La prudence est donc recommandée en cas d'administration simultanée de Diphos 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 d'arténimol.

Effet des médicaments co-administrés sur Diphos.

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 in vitro. L'administration concomitante d'une dose orale unique de clarithromycine (un inhibiteur test puissant du CYP3A4) et d'une dose orale unique de Diphos a entraîné une augmentation modérée (≤ 2 fois) de l'exposition à la pipéraquline chez des volontaires sains adultes. Cette augmentation de l'exposition de l'antipaludique en association peut entraîner une potentialisation de l'effet sur l'intervalle QTc. Une prudence particulière s'impose donc en cas d'administration Diphos chez des patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple certains inhibiteurs de la protéase du VIH [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] ou vérapamil) et une surveillance de l'ECG doit être envisagée en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique de pipéraquline.

Les médicaments inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le St. John Word (*Hypericum perforatum*) sont susceptibles d'entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de pipéraquline. La concentration d'arténimol peut également être réduite. Traitement concomitant avec de tels médicaments ne sont pas recommandés.

Population pédiatrique

Les études sur les interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte. L'ampleur des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue. Les interactions mentionnées ci-dessus pour les adultes et les avertissements doit être pris en compte pour la population pédiatrique.

Oral contraceptives

Diphos co-administré chez des femmes volontaires saines n'a exercé qu'un effet minimal sur un contraceptif œstro-progestatif oral en augmentant la vitesse d'absorption de l'éthinylestradiol (exprimée par la moyenne géométrique des C_{max}) d'environ 28 %, mais sans modifier significativement l'exposition à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel ni l'activité contraceptive, comme l'ont montré les concentrations plasmatiques comparables d'hormone folliculo-stimulante (FSH), d'hormone lutéinisante (LH) et de progestérone observées après l'administration du contraceptif oral avec ou sans administration concomitante de Diphos.

Interactions avec les aliments

L'absorption de la pipéraquline est augmentée en présence d'aliments gras et cela peut majorer son effet sur l'intervalle QTc. Par conséquent, Diphos ne doit être pris qu'avec de l'eau. Diphos 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.

Les données sur l'utilisation de l'arténimol et de la pipéraquline chez la femme enceinte sont insuffisantes. Au vu des données animales, Diphos est suspecté de provoquer des malformations congénitales graves lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de grossesse. Des études de reproduction avec des dérivés de l'artémisinine ont démontré un potentiel tératogène avec un risque accru en début de gestation. La pipéraquline n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. Dans études périnatales et postnatales chez le rat, la pipéraquline était associée à des complications à l'accouchement.

Cependant, il n'y a pas eu de retard dans le développement néonatal suite à une exposition in utero ou via le lait. Diphos ne doit pas être utilisé pendant la grossesse dans les situations où d'autres antipaludéens appropriés et efficaces sont disponibles.

Allaitement maternel

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 Eurartesim 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 l'arténimol 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 Diphos n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lorsque le patient ne présente plus les symptômes aigus de l'accès de paludisme.

4.8 Effets indésirables*Résumé du profil de sécurité*

La sécurité de Diphos 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 Diphos.

Dans une étude randomisée au cours de laquelle 767 adultes et enfants atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué ont été exposés à Diphos, des effets indésirables jugés comme étant liés à Diphos 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 Diphos. Dans cette étude, 71 % des patients ont été considérés comme ayant présenté un événement indésirable lié à Diphos. 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.

Liste tabulée des effets indésirables

Dans les tableaux ci-dessous, les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et classés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité selon 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 sur la base 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 Diphos.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Infection à <i>P. falciparum</i>	Infection respiratoire Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie
Affections du système nerveux		Céphalées	Convulsions Sensations vertigineuses
Affections cardiaques		Allongement de l'intervalle QTc Tachycardie	Troubles de la conduction cardiaque Arythmies sinuses Bradycardie
Affections respiratoires, thoraciques médiastinales			Toux
Affections gastro intestinales			Vomissements Diarrhée

			Nausées Douleur abdominale
Affections hépatobiliaires			Hépatite Hépatomégalie Anomalies du bilan hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit
Affections musculo squelettiques et systémiques			Arthralgies Myalgies
Troubles généraux et au site d'administration		Asthénie Pyrexie	

Déclaration des effets indésirables suspectés

Les effets indésirables notés pour Diphos étaient généralement de gravité légère et la majorité d'entre eux n'étaient pas graves. Les réactions telles que la toux, la pyrexie, les céphalées, l'infection à *P. falciparum*, l'anémie, l'asthénie, l'anorexie et les changements observés dans les paramètres des cellules sanguines sont compatibles avec celles attendues chez les patients atteints de paludisme aigu. L'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc a été observé le jour 2ème et avait disparu au jour 7 (le prochain moment où les ECG ont été effectués).

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 Diphos.

Classe de systèmes d'organes	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	Anorexie	Thrombopénie Leucopénie/ neutropénie Leucocytoses, NCA Anémie	Thrombocytémie Splénomégalie Adénopathie Hypochromasie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux			Convulsions Céphalées
Affections oculaires		Conjonctivite	
Affections cardiaques		Allongement de l'intervalle QT/QTc Fréquence cardiaque irrégulière	Troubles de la conduction cardiaque Souffle cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux		Rhinorrhée Épistaxis
Affections gastrointestinales		Vomissements	Stomatite

		Diarrhée Douleur abdominale	Nausées
Affections hépatobiliaires			Hépatite Hépatomégalie Anomalies du bilan Hépatique Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite Rash	Acanthose Prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques			Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Asthénie	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté via le Yellow Card Scheme Du site Web : www.mhra.gov.uk/yellowcard

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, 9 patients ont reçu le double de la dose cumulée indiquée Diphos. 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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiprotozoaires, antipaludiques, artémisinine 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 pipéraquline 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 pipéraquline 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 pipéraquline 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.¹²

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

L'efficacité et la sécurité de Diphos 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. Diphos 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. Diphos 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)			
	Diphos	AS + MQ	A + L	IC à 95 % bilatéral pour la différence entre traitements (Eurartesim - comparateur) ; valeur P
DM040010 (n = 1 087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84, 4,19) % ; P = 0,161
DM040011 (n = 1 524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59, 0,45) % ; P = 0,128

Dans chaque cas, les résultats ont confirmé que Diphos 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)			
	Diphos	AS + MQ	A + L	IC à 95 % bilatéral pour la différence entre traitements (Eurartesim - comparateur) ; valeur P
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

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 Pharmacocinétiques

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

Absorption

L'arténimol est absorbé 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 l'arténimol (observées après la première dose de Diphos) ont été respectivement de 752 ng/ml (47 %) et 2,002 ng/ml*h (45 %).

La biodisponibilité de l'arténimol 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 l'arténimol. 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 l'arténimol (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 l'arténimol ont été respectivement de 180-552 ng/ml et 516-684 ng/ml*h.

L'exposition systémique à l'arténimol a été légèrement plus faible après la dernière dose de Diphos (jusqu'à 15 % par rapport à la première dose). Les paramètres pharmacocinétiques de l'arténimol ont été similaires chez les volontaires sains d'origines asiatique et caucasienne. L'exposition systémique à l'arténimol 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 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, Diphos doit être pris 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.

Distribution

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

L'arténimol est transformé principalement en α -arténimol- β -glycuroconjugué (α -arténimol-G). Les études sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'arténimol était métabolisé en α -arténimol-G par des UDP-glucuronosyltransférases (UGT1A9 et UGT2B7) sans contribution du cytochrome P450 au métabolisme. Les études d'interactions *in vitro* ont montré que l'arténimol est un inhibiteur du CYP1A2 ; par conséquent, l'arténimol peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2. 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. Aucun effet n'a été observé sur le métabolisme de la pipéraquline dans des hépatocytes humains lorsque la pipéraquline a été incubée avec l'arténimol. Les principaux métabolites de la pipéraquline ont été un produit de clivage de l'acide carboxylique et un produit mono-N-oxydé. Dans les études menées chez l'homme, la pipéraquline s'est révélé être un inhibiteur faible de l'enzyme CYP3A4, tandis que les inhibiteurs puissants de l'activité de cette enzyme ont entraîné une faible inhibition du métabolisme de la pipéraquline.

Élimination

La demi-vie d'élimination de l'arténimol est d'environ 1 heure. La clairance orale moyenne chez les patients adultes impaludés 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 %). L'arténimol est éliminé 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 l'arténimol 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 impaludés 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.

In insuffisance hépatique et rénale

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

Dans une étude pharmacocinétique pédiatrique et sur la base de prélèvements très limités, des différences mineures de la pharmacocinétique de l'arténimol 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).

Patients pédiatriques

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 des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique. La réversibilité de ces effets toxiques n'est pas établie.

L'arténimol 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.

L'arténimol est embryolétal 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,

certaines 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 d'arténimol 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 l'arténimol administré. Chez l'homme, la neurotoxicité potentielle de l'arténimol administré par voie orale peut être considérée comme très improbable du fait de la clairance rapide de l'arténimol 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 l'arténimol 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 l'arténimol. L'association d'arténimol 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 l'arténimol car il 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.

6.0 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients.

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium (E572)

Cellulose Microcristalline Silicifiée (Prosolv SMCC 90)

Colorant bleu rouge.

Pelliculage

l'hypromellose (Pharmacoat 606)

Povidone (PVP K-30)

Flacons en Polyéthylène glycol 6000.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu du contenant

Les comprimés Diphos sont conditionnés en ALU/ALU Blister de 09 Comprimés dans un carton unitaire accompagné d'une notice feuilletée

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Genix Pharma (Pvt) Ltd,

44, 45-B, Korangi Creek Road, Karachi 75190-Pakistan

UAN: +92-21-111-10-10-11

Télécopie: +92-21-111-10-10-22

Web: www.genixpharma.com

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

1190 / MS/DPMED/SLRGP/DAMM-R

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

16 Novembre 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Septembre 2022

11. DOSIMETRIE

N'est pas applicable .

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

N'est pas applicable .

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE