

## 1. NOM DU MÉDICAMENT

Dihydroartémisinine / pipéraquline phosphate 20 mg / 160 mg Comprimés dispersibles (D-ARTEPP® Dispersible)

Dihydroartémisinine / pipéraquline phosphate 30 mg / 240 mg Comprimés dispersibles (D-ARTEPP® Dispersible)

Dihydroartémisinine / pipéraquline phosphate 40 mg / 320 mg Comprimés dispersibles (D-ARTEPP® Dispersible)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient Dihydroartémisinine 20 mg et pipéraquline phosphate 160 mg

Chaque comprimé contient Dihydroartémisinine 30 mg et pipéraquline phosphate 240 mg

Chaque comprimé contient Dihydroartémisinine 40 mg et pipéraquline phosphate 320 mg.

Pour une liste complète des excipients, voir section 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés dispersibles

Comprimé rond, blanc ou jaune pâle, portant l'inscription "D" sur une face et une ligne de score sur l'autre face.

La ligne de pointage ne sert qu'à faciliter la rupture pour faciliter l'ingestion et non à diviser le comprimé en doses égales.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

DARTEPP® Dispersible est indiqué dans le traitement du paludisme non compliqué chez les adultes, les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois et plus et pesant 5 kg ou plus.

Il est actif contre tous les parasites Plasmodium qui causent le paludisme chez l'homme.

Il convient de prendre en considération les directives officielles sur l'utilisation appropriée des médicaments antipaludiques.

### 4.2 Posologie et méthode d'administration

#### Posologie

Les comprimés dispersibles de DARTEPP® doivent être administrés sur trois jours consécutifs pour un total de trois doses prises à la même heure chaque jour.

Des informations sur le dosage pour tous les poids corporels pour lesquels ce dosage de comprimé peut être utilisé, sont fournies ci-dessous. Avant de transmettre ce produit au patient, il est important de s'assurer que la taille de l'emballage, c'est-à-dire le nombre de comprimés inclus dans ce paquet, est appropriée pour un traitement complet en fonction du poids du patient.

Le dosage doit être basé sur le poids corporel comme indiqué dans le tableau suivant:

| Poids corporel         | Dose                                                                                                                          |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 kg à moins de 8 kg   | Un comprimé 20 mg / 160 mg par jour pendant 3 jours                                                                           |
| 8 kg à moins de 11 kg  | Un comprimé 30 mg / 240 mg par jour pendant 3 jours                                                                           |
| 11 kg à moins de 17 kg | Deux comprimés de 20 mg / 160 mg par jour pendant 3 jours ou<br>Un comprimé 40 mg / 320 mg par jour pendant 3 jours           |
| 17 kg à moins de 25 kg | Trois comprimés de 20 mg / 160 mg par jour pendant 3 jours ou<br>Deux comprimés de 30 mg / 240 mg par jour pendant 3 jours    |
| 25 kg à moins de 36 kg | Quatre comprimés 20 mg / 160 mg par jour pendant 3 jours ou<br>Deux comprimés de 40 mg / 320 mg par jour pendant 3 jours      |
| 36 kg à moins de 60 kg | Six comprimés de 20 mg / 160 mg par jour pendant 3 jours ou<br>Quatre comprimés de 30 mg / 240 mg par jour pendant 3 jours ou |

|                        |                                                                                                                             |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | Trois comprimés de 40 mg / 320 mg par jour pendant 3 jours                                                                  |
| 60 kg à moins de 80 kg | Huit comprimés de 20 mg / 160 mg par jour pendant 3 jours ou<br>Quatre comprimés de 40 mg / 320 mg par jour pendant 3 jours |
| 80 kg ou plus          | Dix comprimés de 20 mg / 160 mg par jour pendant 3 jours ou<br>Cinq comprimés de 40 mg / 320 mg par jour pendant 3 jours    |

L'innocuité et l'efficacité des comprimés dispersibles D-ARTEPP® chez les nourrissons de moins de 6 mois et chez les enfants de moins de 5 kg n'ont pas été établies.

#### *Populations particulières*

##### *Personnes âgées*

Les études cliniques de la dihydroartémisinine/pipéraquline n'ont pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus, par conséquent aucune recommandation posologique ne peut être faite. Compte tenu de la possibilité d'une diminution des fonctions hépatique et rénale liée à l'âge, ainsi que d'un risque de troubles cardiaques (voir rubriques 4.3 et 4.4), la prudence est de mise lors de l'administration du produit aux personnes âgées.

##### *Insuffisance hépatique et rénale*

Dihydroartémisinine/pipéraquline n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration de DARTEPP® comprimés dispersibles à ces patients (voir rubrique 4.4).

#### **Mode d'administration**

Les comprimés dispersibles de DARTEPP® doivent être pris par voie orale avec de l'eau et sans nourriture :

- Chaque dose doit être prise au moins trois heures après la dernière prise de nourriture.
- Aucune nourriture ne doit être prise dans les 3 heures suivant chaque dose.

Les comprimés doivent être dispersés dans l'eau potable avant l'administration de la dose. Chaque comprimé doit être dispersé dans un minimum de 10 ml d'eau; le volume maximal d'eau recommandé pour la dispersion d'une dose est de 50 ml.

Si un patient vomit dans les 30 minutes suivant la prise de DARTEPP® en comprimés dispersibles, la dose entière doit être réadministrée; si un patient vomit dans les 30 à 60 minutes, la moitié de la dose doit être réadministrée. Le re-dosage de DARTEPP® comprimés dispersibles ne doit pas être tenté plus d'une fois. Si la deuxième dose est vomie, un autre traitement antipaludique doit être mis en place.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible et le traitement recommandé doit être poursuivi jusqu'à la fin de la cure.

Pas plus de deux cures de DARTEPP® comprimés dispersibles ne peuvent être administrées sur une période de 12 mois (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Une deuxième cure de DARTEPP® comprimés dispersibles ne doit pas être administrée dans les 2 mois suivant la première cure en raison de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraquline (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Paludisme grave selon la définition de l'OMS.
- Antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de l'intervalle QTc.
- Allongement congénital connu de l'intervalle QTc ou toute condition clinique connue pour allonger l'intervalle QTc.
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou de bradycardie cliniquement pertinente.
- Toute condition cardiaque prédisposant à l'arythmie telle qu'une hypertension sévère, une hypertrophie ventriculaire gauche (y compris une cardiomyopathie hypertrophique) ou une insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une fraction d'éjection réduite du ventricule gauche.

- Troubles électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie.
- La prise de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Ceux-ci incluent (mais ne sont pas limités à) :
  - o Antiarythmiques (par exemple amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
  - o Neuroleptiques (par exemple, phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), médicaments antidépresseurs.
  - o Certains médicaments antimicrobiens, y compris les médicaments des classes suivantes :
    - macrolides (par exemple, érythromycine, clarithromycine),
    - fluoroquinolones (par exemple, moxifloxacin, sparfloracin),
    - les médicaments antifongiques de type imidazole et triazole,
    - pentamidine et saquinavir.
  - o Certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple, terfénapine, astémizole, mizolastine).
  - o Cisapride, dropridol, dompridone, bépripil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.
- Traitement récent par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et pouvant encore circuler au moment de l'initiation d'Eurartesim (par exemple méfloquine, halofantrine, luméfiantrine, chloroquine, quinine et autres médicaments antipaludiques) en tenant compte de leur demi-vie d'élimination.

#### 4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'emploi

Les comprimés DARTEPP® ne doivent pas être utilisés pour traiter le paludisme compliqué.

La longue demi-vie de la pipéraquline (environ 22 jours) doit être gardée à l'esprit dans le cas où un autre agent antipaludique est débuté en raison de l'échec du traitement ou d'une nouvelle infection palustre (voir ci-dessous et sections 4.3 et 4.5).

La pipéraquline est un inhibiteur léger du CYP3A4. La prudence est recommandée lors de la coadministration de DARTEPP® Comprimés dispersibles avec des médicaments présentant des profils variables d'inhibition, d'induction ou de compétition pour le CYP3A4, car les effets thérapeutiques et/ou toxiques de certains médicaments co-administrés pourraient être altérés.

La pipéraquline est également un substrat du CYP3A4. Une augmentation modérée des concentrations plasmatiques de pipéraquline (<2- fold) a été observée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, entraînant une exacerbation potentielle de l'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5).

L'exposition à la pipéraquline peut également être augmentée en cas de coadministration avec des inhibiteurs légers ou modérés du CYP3A4 (par exemple les contraceptifs oraux). Par conséquent, il convient d'être prudent lors de la coadministration de DARTEPP® en comprimés dispersibles avec tout inhibiteur du CYP3A4 et d'envisager une surveillance ECG.

En raison du manque de données pharmacocinétiques à doses multiples pour la pipéraquline, l'administration de tout inhibiteur fort du CYP3A4 doit être déconseillée après l'initiation (c'est-à-dire la première dose) de DARTEPP® comprimés dispersibles (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Les comprimés dispersibles de dihydroartémisinine/pipéraquline phosphate ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse dans les cas où d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.6).

En l'absence de données d'études de cancérogénicité et en raison du manque d'expérience clinique sur les traitements répétés chez l'homme, il ne faut pas administrer plus de deux cures de DARTEPP® comprimés dispersibles sur une période de 12 mois (voir rubriques 4.2 et 5.3).

#### *Effets sur la repolarisation cardiaque*

Dans les essais cliniques avec la pipéraquline/dihydroartémisinine, un nombre limité d'ECG a été obtenu pendant le traitement. Ils ont montré que l'allongement de l'intervalle QTc était plus fréquent et plus important avec le traitement par pipéraquline/dihydroartémisinine qu'avec les comparateurs (voir rubrique 5.1 pour les détails sur les comparateurs). L'analyse des effets indésirables cardiaques dans les essais cliniques a montré que ceux-ci ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par pipéraquline/dihydroartémisinine que chez ceux traités par les antipaludéens de comparaison (voir rubrique 4.8). Avant la troisième dose de

pipéraquline/dihydroartémisinine, dans l'une des deux études de phase III, 3/767 patients (0,4 %) ont été rapportés comme ayant une valeur de QTcF > 500 millisecondes (ms) contre aucun dans le groupe comparateur. Les directives de l'OMS ne recommandent plus de réaliser un ECG avant de prescrire la pipéraquline/dihydroartémisinine. Toutefois, la pipéraquline/dihydroartémisinine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des syndromes congénitaux connus de l'intervalle QT long ou chez ceux qui présentent une affection clinique ou prennent un médicament qui prolonge l'intervalle QT.

Aucune cardiotoxicité liée à la pipéraquline n'a été mise en évidence dans les grands essais randomisés ou lors d'un déploiement important sur le terrain.

#### *Anémie hémolytique retardée*

Une anémie hémolytique retardée a été observée jusqu'à un mois après l'utilisation d'artésunate IV et d'un traitement combiné oral à base d'artémisinine (ACT), y compris des rapports impliquant la pipéraquline/dihydroartémisinine. Les facteurs de risque peuvent inclure le jeune âge (enfants de moins de 5 ans) et un traitement antérieur par artésunate IV.

Il convient de conseiller aux patients et aux soignants d'être vigilants quant aux signes et symptômes de la thémyolyse post-traitement, tels que pâleur, jaunisse, urine de couleur foncée, fièvre, fatigue, essoufflement, vertiges et confusion.

#### *Population pédiatrique*

Une précaution particulière est recommandée chez les jeunes enfants en cas de vomissements, car ils sont susceptibles de développer des troubles électrolytiques. Ceux-ci peuvent augmenter l'effet d'allongement de l'intervalle QTc des comprimés dispersibles de DARTEPP® (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance hépatique et rénale*

La pipéraquline/dihydroartémisinine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.2). En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de pipéraquline, la prudence est de mise si DARTEPP® comprimés dispersibles est administré à des patients présentant un ictère et/ou une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère, et une surveillance de l'ECG et du potassium sanguin est conseillée.

#### *4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction*

DARTEPP® comprimés dispersibles 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 (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Un nombre limité d'études d'interactions pharmacocinétiques avec DARTEPP® Comprimés dispersibles a été réalisé chez des sujets adultes sains. L'évaluation du potentiel d'interactions médicamenteuses est donc basée sur des études *in vivo* ou *in vitro*.

#### *Effet de DARTEPP® Comprimés dispersibles sur les médicaments co-administrés.*

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 et est un inhibiteur de ce dernier. L'administration simultanée de Dihydroartémisinine /Pipéraquline phosphate comprimés dispersibles par voie orale avec 7,5 mg de midazolam par voie orale, un substrat de la sonde CYP3A4, a conduit à une augmentation modeste ( $\leq 2$ - fold) de l'exposition au midazolam et à ses métabolites chez des sujets adultes sains. Cet effet inhibiteur n'était plus évident une semaine après la dernière administration de DARTEPP® comprimés dispersibles. Par conséquent, une attention particulière doit être portée lorsque des médicaments ayant un index thérapeutique étroit (par exemple des médicaments antirétroviraux et la ciclosporine) sont co-administrés avec DARTEPP® comprimés dispersibles.

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 de la vitesse de métabolisation d'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 est susceptible d'augmenter la vitesse de métabolisation des substrats du CYP2E1, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de 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 réduction de l'efficacité des médicaments co-administrés.

L'administration de dihydroartémisinine peut entraîner une légère diminution de l'activité du CYP1A2. La prudence est donc de mise lorsque DARTEPP® comprimés dispersibles est administré en même temps que des médicaments métabolisés par cette enzyme qui ont un index thérapeutique étroit, comme la théophylline. Il est peu probable que les effets éventuels persistent au-delà de 24 heures après la dernière prise de dihydroartémisinine.

#### *Effet des médicaments administrés conjointement sur D-ARTEPP® Dispersible*

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 *in vitro*. L'administration simultanée d'une dose unique de clarithromycine orale, (une sonde inhibitrice forte du CYP3A4) avec une dose unique de DARTEPP® comprimés dispersibles a entraîné une augmentation modeste ( $\leq 2$  fois) de l'exposition à la pipéraquline chez les sujets adultes sains. Cette augmentation de l'exposition à l'association antipaludique peut entraîner une exacerbation de l'effet sur le QTc (voir rubrique 4.4). Par conséquent, une prudence particulière est requise si DARTEPP® comprimés dispersibles est administré à des patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. certains inhibiteurs de protéase [amprénavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], néfazodone ou vérapamil), et une surveillance de l'ECG doit être envisagée en raison du risque de concentrations plasmatiques plus élevées de pipéraquline (voir rubrique 4.4).

Les médicaments inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont susceptibles d'entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de pipéraquline. La concentration de la dihydroartémisinine peut également être réduite. Un traitement concomitant avec de tels médicaments n'est pas recommandé.

#### *Population pédiatrique*

Les études sur les interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez les adultes. L'étendue des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue. Les interactions documentées ci-dessus pour les adultes et les avertissements de la section 4.4 doivent être pris en compte pour la population pédiatrique.

#### *Contraceptifs oraux*

Lorsqu'il a été administré conjointement à des femmes en bonne santé, DARTEPP® Comprimés dispersibles n'a exercé qu'un effet minimal sur un traitement contraceptif oral associant oestrogènes et progestatifs. Il a augmenté la vitesse d'absorption de l'éthinylestradiol (exprimée par la moyenne géométrique de la C<sub>max</sub>) d'environ 28 %, mais n'a pas modifié de façon significative l'exposition à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel et n'a pas influencé l'activité contraceptive, comme l'ont démontré les concentrations plasmatiques similaires de l'hormone folliculostimulante (FSH), de l'hormone lutéinisante (LH) et de la progestérone observées après un traitement contraceptif oral avec ou sans administration concomitante de DARTEPP® en comprimés dispersibles.

#### *Interaction alimentaire*

L'absorption de la pipéraquline est augmentée en présence d'aliments gras (voir rubriques 4.4 et 5.2) qui peuvent augmenter son effet sur l'intervalle QTc. Par conséquent, Dihydroartémisinine / Pipéraquline phosphate comprimés dispersibles doit être pris avec de l'eau uniquement, comme décrit dans la rubrique 4.2. Dihydroartémisinine / Pipéraquline phosphate comprimés dispersibles ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse car il est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de pipéraquline.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### *Grossesse*

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la dihydroartémisinine et de la pipéraquline chez la femme enceinte. Sur la base de données animales, la pipéraquline/dihydroartémisinine est suspectée de provoquer des anomalies congénitales graves lorsqu'elle est administrée au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.3). Les études sur la reproduction avec les dérivés de l'artémisinine ont démontré un potentiel tératogène avec un risque accru en début de gestation (voir rubrique 5.3). La pipéraquline ne s'est pas révélée tératogène chez le rat ou le lapin. Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, la pipéraquline a été associée à des complications lors de l'accouchement. Cependant, aucun retard du développement néonatal n'a été observé après une exposition *in utero* ou via le lait.

Les comprimés dispersibles de D-ARTEPP® ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse dans les cas où d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.4).

### Allaitement maternel

Les données animales suggèrent une excrétion de la pipéraquline dans le lait maternel, mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Les femmes prenant des comprimés dispersibles de D-ARTEPP® ne doivent pas allaiter pendant leur traitement.

### Fertilité

Il n'existe pas de données spécifiques relatives aux effets de la pipéraquline sur la fertilité, cependant, à ce jour, aucun événement indésirable n'a été rapporté lors de l'utilisation clinique. De plus, les données obtenues dans les études animales montrent que la fertilité n'est pas affectée par la dihydroartémisinine, tant chez les femelles que chez les mâles.

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

Les données sur les effets indésirables recueillies au cours des essais cliniques suggèrent que D-ARTEPP® Comprimés dispersibles n'a aucune influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines une fois que l'on a pris le médicament le patient s'est remis de l'infection aiguë.

### 4.8 Effets indésirables

#### Résumé du profil de sécurité

La sécurité de la pipéraquline/dihydroartémisinine a été évaluée dans deux études ouvertes de phase III portant sur 1239 patients pédiatriques jusqu'à 18 ans et 566 patients adultes de plus de 18 ans traités par pipéraquline/dihydroartémisinine.

Dans un essai randomisé au cours duquel 767 adultes et enfants atteints de paludisme non compliqué à *P. falciparum* ont été exposés à la pipéraquline/dihydroartémisinine, 25 % des sujets ont été jugés comme ayant présenté une réaction indésirable au médicament (RIM). Aucun type d'effet indésirable n'a été observé à une incidence  $\geq 5$  %. Les EIM les plus fréquents observés à une incidence  $\geq 1,0$  % étaient les suivants: céphalées (3,9 %), allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme (3,4 %), infection à *P. falciparum* (3,0 %), anémie (2,8 %), éosinophilie (1,7 %), diminution de l'hémoglobine (1,7 %), tachycardie du sinus (1,7 %), asthénie (1,6 %), hématokrite [diminué] (1,6 %), pyrexie (1,5 %), diminution du nombre de globules rouges (1,4 %). Au total, 6 (0,8 %) sujets ont présenté des EIM graves au cours de l'étude.

Dans un deuxième essai randomisé, 1038 enfants, âgés de 6 mois à 5 ans, ont été exposés à la pipéraquline/dihydroartémisinine et 71 % ont été jugés comme ayant présenté un EIM. Les EIM suivants ont été observés à 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 sujets (1,5 %) ont présenté des effets indésirables graves au cours de l'étude.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Dans les tableaux ci-dessous, les effets indésirables sont répertoriés par classe de système-organe (SOC) et classés par rubriques de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre de gravité décroissante, en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Le tableau de cette section concerne uniquement les patients adultes. Un tableau correspondant pour les patients pédiatriques est présenté dans la section spécifique ci-dessous.

#### Fréquence des EIM chez les patients adultes participant à des études cliniques avec la D-ARTEPP® Comprimés dispersibles :

| SOC                                        | Très fréquent | Common                         | Uncommon                                  |
|--------------------------------------------|---------------|--------------------------------|-------------------------------------------|
| Infections et infestations                 |               | <i>P. falciparum</i> infection | Infection des voies respiratoires; grippe |
| Troubles du système sanguin et lymphatique |               | Anémie                         |                                           |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition |               |                                | Anorexie                                  |

|                                                          |  |                                              |                                                                     |
|----------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Troubles du système nerveux                              |  | Maux de tête                                 | Convulsions; vertiges                                               |
| Troubles cardiaques                                      |  | Allongement de l'intervalle QTc; tachycardie | Troubles de la conduction cardiaque; arythmie sinusale; bradycardie |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux      |  |                                              | Toux                                                                |
| Troubles gastro-intestinaux                              |  |                                              | Vomissements, diarrhée, nausées, douleurs abdominales.              |
| Troubles hépatobiliaires                                 |  |                                              | Hépatite ; hépatomégalie; tests de fonction hépatique anormaux.     |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané              |  |                                              | Prurit                                                              |
| Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif    |  |                                              | Arthralgie; myalgie                                                 |
| Troubles généraux et conditions du site d'administration |  | Asthénie; pyrexie                            |                                                                     |

#### *Description des effets indésirables sélectionnés*

Les EIM notés pour la pipéraquine/dihydroartémisinine étaient généralement d'intensité légère, et la majorité d'entre eux étaient sans gravité. Les réactions telles que la toux, la pyrexie, les céphalées, l'infection à *P. falciparum*, l'anémie, l'asthénie, l'anorexie et les modifications observées des paramètres des cellules sanguines sont conformes à celles attendues chez les patients atteints de paludisme aigu. L'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc a été observé au jour 2 et s'était résorbé au jour 7 (point temporel suivant auquel des ECG ont été effectués).

#### **Population pédiatrique**

Un aperçu tabulaire de la fréquence des EIM chez les patients pédiatriques est présenté ci-dessous. La majorité de l'expérience pédiatrique provient d'enfants africains âgés de 6 mois à 5 ans.

#### **Fréquence des EIM chez les patients pédiatriques participant à des études cliniques avec la D-ARTEPP® Comprimés dispersibles :**

| SOC                        | Très fréquent                                  | Common                                                    | Uncommon |
|----------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------|
| Infections et infestations | La grippe;<br><i>P.falciparum</i><br>infection | Infection des voies respiratoires; infection de l'oreille |          |

|                                                          |         |                                                                  |                                                                             |
|----------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Troubles du système sanguin et lymphatique               |         | Thrombocytopénie ; leucopénie/neutropénie; leucocytose ; anémie. | Thrombocytose, splénomégalie, lymphadénopathie, hypochromasie.              |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition               |         | Anorexie                                                         |                                                                             |
| Troubles du système nerveux                              |         |                                                                  | Convulsion; maux de tête                                                    |
| Troubles oculaires                                       |         | Conjonctivite                                                    |                                                                             |
| Troubles cardiaques                                      |         | Allongement de l'intervalle QTc; rythme cardiaque irrégulier     | Troubles de la conduction cardiaque; souffle cardiaque                      |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux      | Toux    |                                                                  | Rhinorrhée; épistaxis                                                       |
| Troubles gastro-intestinaux                              |         | Vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.                    | Stomatite; nausées                                                          |
| Troubles hépatobiliaires                                 |         |                                                                  | Hépatite; hépatomégalie; tests de la fonction hépatique anormaux; jaunisse. |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané              |         | Dermatite; éruption cutanée                                      | Acanthose; prurit                                                           |
| Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif     |         |                                                                  | Arthralgie                                                                  |
| Troubles généraux et conditions du site d'administration | Pyrexie | Asthénie                                                         |                                                                             |

#### ***D déclaration des effets indésirables suspectés***

La notification des effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration figurant à l'annexe V.

La notification des effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les prestataires de soins de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, le cas échéant, via le système national de notification.

#### **4.9 Overdose**

Dans les essais cliniques, neuf patients ont reçu le double de la dose cumulative prévue de pipéraquine/dihydroartémisinine. Le profil de sécurité de ces patients n'était pas différent de celui des patients recevant la dose recommandée, aucun patient n'ayant signalé d'effets indésirables graves.

En cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être administré comme il convient, y compris une surveillance ECG en raison de la possibilité d'un allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4).

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiprotozoaires, antipaludéens, artémisinine et dérivés, associations, code ATC : P01BF05

#### Effets pharmacodynamiques

La dihydroartémisinine est capable d'atteindre des concentrations élevées dans les érythrocytes parasités. On pense que son pont endopéroxyde est essentiel à son activité antipaludique, provoquant des dommages radicalaires aux systèmes membranaires des parasites, notamment :

- Inhibition de l'ATPase calcique du réticulum sarcoplasmique-endoplasmique de *Falciparum*
- Interférence avec le transport d'électrons mitochondrial
- Interférence avec les protéines de transport des parasites
- Perturbation de la fonction mitochondriale du parasite

Le mécanisme d'action exact de la pipéraquline est inconnu, mais il reflète probablement celui de la chloroquine, un analogue structurel proche. La chloroquine se lie à l'hème toxique (dérivé de l'hémoglobine du patient) au sein du parasite du paludisme, empêchant sa détoxification par une étape de polymérisation.

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

- Inhibition des transporteurs qui effluent la chloroquine de la vacuole alimentaire du parasite
- Inhibition de la voie de digestion de l'hème dans la vacuole alimentaire du parasite.

Une résistance à la pipéraquline (lorsqu'elle est utilisée en monothérapie) a été signalée.

L'efficacité et la sécurité de la pipéraquline/dihydroartémisinine ont été évaluées dans deux grands essais cliniques randomisés et ouverts :

L'étude DM040010 a été menée chez des adultes et des enfants asiatiques atteints de paludisme non compliqué à *P. falciparum*. Le traitement par pipéraquline/dihydroartémisinine (PPQ/DHA) a été comparé à celui par artésunate + méfloquine (AS + MQ). Le critère d'évaluation principal était le taux de guérison corrigé par PCR au jour 63.

L'étude DM040011 a été menée chez des patients pédiatriques africains atteints de paludisme non compliqué à *P. falciparum*.

Le traitement par pipéraquline/dihydroartémisinine (PPQ/DHA) a été comparé à l'artéméter + luméfantine (A + L). Le critère d'évaluation principal était le taux de guérison corrigé par PCR au jour 28.

Les résultats du critère d'évaluation principal dans les populations en intention de traiter modifiée (mITT) (définies comme tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du traitement de 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 (m-ITT) |       |       |                                                                             |
|-------------------|------------------------------------------|-------|-------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                   | PPQ/DHA                                  | AS+MQ | A+L   | IC bilatéral à 95 % sur la différence de traitement (PPQ/DHA - Comparateur) |
| DM040010 (n=1087) | 97.0%                                    | 95.3% | -     | (-0.84, 4.19) % ; p=0.161                                                   |
| DM040011 (n=1524) | 92.7%                                    | -     | 94.8% | (-4.59, 0.45) % ; p=0.128                                                   |

Dans chaque cas, les résultats ont confirmé que le PPQ/DHA n'était pas inférieur au médicament de comparaison. Dans les deux études, le taux d'échec réel du traitement était inférieur au seuil d'efficacité de 5 % fixé par l'OMS.

Les taux de guérison corrigés par PCR en fonction de l'âge dans les populations m-ITT sont présentés cidessous pour les études asiatiques et africaines, respectivement :

| Étude                      | Taux de guérison corrigé par PCR (m-ITT) |        |       |                                                                              |
|----------------------------|------------------------------------------|--------|-------|------------------------------------------------------------------------------|
|                            | PPQ/DHA                                  | AS+MQ  | A+L   | IC bilatéral de 95 % sur la différence de traitement (PPQ/DHA - Comparateur) |
| <b>DM04010</b><br>(n=1087) |                                          |        |       |                                                                              |
| ≤5 ans                     | 100.0%                                   | 100.0% | -     | -                                                                            |
| >5 à ≤12 ans               | 98.2%                                    | 96.5%  | -     | (-3.67, 7.09) % ; p=0.605                                                    |
| >12 à ≤18 ans              | 97.3%                                    | 100.0% | -     | (-6.40, 0.99) % ; p=1.000                                                    |
| >18 à ≤64 ans              | 96.6%                                    | 94.4%  | -     | (-0.98, 5.30) % ; p=0.146                                                    |
| <b>DM04011</b><br>(n=1524) |                                          |        |       |                                                                              |
| ≤1 an                      | 91.5%                                    | -      | 98.5% | (-12,66, -1,32) % <sup>(1)</sup> ; p=0,064                                   |
| >1 à ≤2 ans                | 92.6%                                    | -      | 94.6% | (-6.76, 2.63) % ; p=0.413                                                    |
| >2 à ≤5 ans                | 93.0%                                    | -      | 94.0% | (-4.41, 2.47) % ; p=0.590                                                    |

(1)

Cet IC est asymptotique car l'IC exact n'a pas pu être calculé.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour D-ARTEPP® 20 mg /160 mg comprimés dispersibles et D-ARTEPP® 30 mg /240 mg comprimés dispersibles. Une étude de bioéquivalence a été menée avec un produit d'association à dose fixe contenant 40 mg de dihydroartémisinine et 320 mg de pipéraquine, qui est qualitativement similaire et, en ce qui concerne le rapport entre les ingrédients actifs et les autres ingrédients, essentiellement le même que les comprimés dispersibles D-ARTEPP® 20 mg /160 mg et D-ARTEPP® 30 mg /240 mg.

Les caractéristiques d'absorption de D-ARTEPP® 40 mg /320 mg comprimés dispersibles ont été déterminées après administration de D-ARTEPP® 40 mg / 320 mg comprimés dispersibles chez des volontaires sains à l'état de jeûne comme suit :

| Variable pharmacocinétique                                                              | Valeur moyenne ± déviation standard (*) |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|
|                                                                                         | Dihydroartémisinine                     | Pipéraquine      |
| Concentration maximale (Cmax) ng/ml                                                     | 107 ± 54<br>(93)                        | 28 ± 12<br>(25)  |
| Aire sous la courbe (AUC <sub>0-∞</sub> ), une mesure du degré d'absorption ng.heure/ml | 236 ± 122<br>--                         | 1474 ± 912<br>-- |
| Temps pour atteindre la concentration maximale (tmax) heure                             | 1.27 ± 0.58                             | 3.65 ± 1.97      |

\*moyenne géométrique

Une dérogation biologique a été accordée pour D-ARTEPP® 20 mg /160 mg Comprimés dispersibles (Guilin Pharmaceutical Co., Ltd, Chine) et D-ARTEPP® 30 mg / 240 mg Comprimés dispersibles conformément à la directive de l'OMS. En comparaison avec la concentration du produit d'essai utilisé dans les études de bioéquivalence, les comprimés dispersibles de D-ARTEPP® 20 mg / 160 mg et les comprimés dispersibles de D-ARTEPP® 30 mg /240 mg ont été déterminés comme étant qualitativement essentiellement les mêmes, le

ratio de l'ingrédient actif et des excipients entre les concentrations a été considéré comme essentiellement le même et les profils de dissolution entre les formulations pour les IPA ont été déterminés comme étant les mêmes.

|                                                       | <b>Dihydroartémisinine</b>                                                                                  | <b>Pipéraquine</b>                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Général</b>                                        |                                                                                                             |                                                                                                                      |
|                                                       | La biodisponibilité est plus élevée chez les patients atteints de paludisme que chez les volontaires sains. |                                                                                                                      |
| <b>Absorption</b>                                     |                                                                                                             |                                                                                                                      |
| Biodisponibilité absolue                              | NA                                                                                                          | NA                                                                                                                   |
| Biodisponibilité orale                                | NA                                                                                                          | NA                                                                                                                   |
| Effet des aliments                                    | L'exposition augmente de 43 % avec un repas riche en graisses et en calories.                               | L'exposition est multipliée par 3 environ avec un repas riche en graisses et en calories.                            |
| <b>Distribution</b>                                   |                                                                                                             |                                                                                                                      |
| Volume de distribution (moyenne)                      | 0,8 L/kg                                                                                                    | 730 L/kg                                                                                                             |
| Liaison aux protéines plasmatiques <i>in vitro</i>    | 44-93%                                                                                                      | > 99%                                                                                                                |
| Distribution des tissus                               | S'accumule dans les globules rouges                                                                         | S'accumule dans les globules rouges                                                                                  |
| <b>Métabolisme</b>                                    |                                                                                                             |                                                                                                                      |
|                                                       | Glucuronidation hépatique en $\alpha$ -arténimol- $\beta$ glucuronide.                                      | Hépatique: les principaux métabolites sont un produit de clivage de l'acide carboxylique et un produit mono-N-oxydé. |
| <b>Élimination</b>                                    |                                                                                                             |                                                                                                                      |
| Demi-vie d'élimination moyenne                        | 1 heure                                                                                                     | 22 jours                                                                                                             |
| Clairance orale moyenne                               | 1,34 L/h/kg                                                                                                 | 2,1 L/h/kg                                                                                                           |
| % de la dose excrétée dans l'urine                    | Négligeable en tant que médicament intact                                                                   | NA                                                                                                                   |
| % de la dose excrétée dans les fèces                  | Négligeable en tant que médicament intact                                                                   | NA                                                                                                                   |
| <b>Linéarité pharmacocinétique</b>                    | NA                                                                                                          | NA                                                                                                                   |
| <b>Interactions médicamenteuses (<i>in vitro</i>)</b> |                                                                                                             |                                                                                                                      |
| Transporteurs                                         | NA                                                                                                          | NA                                                                                                                   |

|                                  |                      |                                                                 |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Enzymes de métabolisation        | UGT1A9 et UGT2B7     | CYP3A4 (principalement), CYP2C9 et CYP2C19                      |
|                                  | Inhibiteur du CYP1A2 | Léger inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2C19<br>Inducteur de CYP2E1 |
| <b>Populations particulières</b> |                      |                                                                 |
| Insuffisance rénale              | NA                   | NA                                                              |
| Insuffisance hépatique           | NA                   | NA                                                              |
| Patients âgés                    | NA                   | NA                                                              |

NA : Non disponible

*Patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.*

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, ou chez les personnes âgées.

*Pédiatrie*

Dans une étude pharmacocinétique pédiatrique, et sur la base d'un échantillonnage très limité, des différences mineures ont été observées pour la pharmacocinétique de la dihydroartémisinine entre les populations pédiatrique et adulte. La clairance moyenne (1,45 L/h/kg) était légèrement plus rapide chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes (1,34 L/h/kg), tandis que le volume moyen de distribution chez les patients pédiatriques (0,705 L/kg) était inférieur à celui des adultes (0,801 L/kg).

La même comparaison a montré que la constante de vitesse d'absorption et la demi-vie terminale de la pipéraquline chez les enfants étaient en grande partie similaires à celles observées chez les adultes. Cependant, la clairance apparente était plus rapide (1,30 contre 1,14 L/h/kg) et le volume total apparent de distribution était plus faible dans la population pédiatrique (623 contre 730 L/kg).

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité générale

Les données bibliographiques concernant la toxicité chronique de la pipéraquline chez le chien et le singe indiquent une certaine hépatotoxicité et une légère dépression réversible du nombre total de globules blancs et de neutrophiles.

Les résultats les plus importants en matière de sécurité non clinique après des doses répétées étaient l'infiltration de macrophages avec une matière granulaire basophile intracytoplasmique correspondant à une phospholipidose et des lésions dégénératives dans de nombreux organes et tissus. Ces effets indésirables ont été observés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique, et avec une pertinence possible pour l'utilisation clinique. On ne sait pas si ces effets toxiques sont réversibles.

La dihydroartémisinine et la pipéraquline n'étaient pas génotoxiques/clastogènes d'après les tests *in vitro* et *in vivo*. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

La dihydroartémisinine provoque une embryolétalité et une tératogénicité chez le rat et le lapin.

La pipéraquline n'a pas induit de malformation chez les rats et les lapins. Dans une étude sur le développement périnatal et postnatal (segment III) chez des rats femelles traités à 80 mg/kg, certains animaux ont présenté un retard de mise bas induisant une mortalité des nouveau-nés. Chez les femelles accouchant normalement, le développement, le comportement et la croissance de la progéniture survivante étaient normaux après une exposition *in utero* ou par le lait.

Aucune étude de toxicité pour la reproduction n'a été réalisée avec l'association de dihydroartémisinine et de pipéraquline.

*Toxicité pour le système nerveux central (SNC)*

Il existe un potentiel de neurotoxicité des dérivés de l'artémisinine chez l'homme et l'animal, qui est fortement lié à la dose, à la voie d'administration et aux formulations des différents pro-drogues dihydroartémisinine. Chez l'homme, la neurotoxicité potentielle de la dihydroartémisinine administrée par voie orale peut être considérée comme très improbable, étant donné la clairance rapide de la dihydroartémisinine et sa courte

exposition (3 jours de traitement pour les patients atteints de paludisme). Il n'y a pas eu de preuve de lésions induites par la dihydroartémisinine dans les noyaux spécifiques chez les rats ou les chiens, même à la dose létale.

#### *Toxicité cardiovasculaire*

Des effets sur la pression artérielle et sur la durée du PR et du QRS ont été observés à des doses élevées de pipéraquline. Un effet cardiaque potentiel important était lié à la conduction cardiaque.

Dans le test hERG, la CI50 était de 0,15 µmol pour la pipéraquline et de 7,7 µmol pour la dihydroartémisinine. L'association de la dihydroartémisinine et de la pipéraquline ne produit pas d'inhibition hERG supérieure à celle des composés seuls.

#### *Phototoxicité*

La dihydroartémisinine ne pose pas de problème de phototoxicité, car elle n'est pas absorbée dans la gamme des 290-700 nm. La pipéraquline a un maximum d'absorption à 352 nm. La pipéraquline étant présente dans la peau (environ 9% chez le rat non pigmenté et seulement 3% chez le rat pigmenté), de légères réactions phototoxiques (gonflement et érythème) ont été observées 24 heures après le traitement oral chez des souris exposées aux rayons UV.

## **6. PROPRIÉTÉS PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, dextrine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, arôme sucré, arôme d'orange et sucralose.

### **6.2 Incompatibilités**

Non applicable.

### **6.3 Durée de conservation**

24 mois

### **6.4 Précautions particulières pour le stockage**

Stocké dans des récipients hermétiquement fermés, à l'abri de la lumière et de l'humidité, ne dépassant pas 25°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage**

D-ARTEPP® Dispersible 20 mg /160mg:

Plaquette thermoformée PA/Alu /PVC-Alu. Chaque blister contient 3 comprimés. 2 ou 25 blisters de ce type sont emballés dans un carton. Taille des emballages : 2×3Comprimés et 25×3Comprimés.

D-ARTEPP® Dispersible 30 mg / 240 mg:

Plaquette thermoformée PA/Alu /PVC-Alu. Chaque blister contient 3 comprimés. 2 ou 25 blisters de ce type sont emballés dans un carton. Taille des emballages : 2×3Comprimés et 25×3Comprimés.

D-ARTEPP® Dispersible 40 mg / 320 mg:

Plaquette thermoformée PA/Alu /PVC-Alu. Chaque blister contient 3 comprimés. 2 ou 25 blisters de ce type sont emballés dans un carton. Taille des emballages : 2×3Comprimés et 25×3Comprimés.

### **6.6 Précautions particulières pour l'élimination**

#### *Mode d'emploi*

1. Il faut prendre la quantité requise d'eau potable dans une petite tasse propre et y ajouter le nombre requis de comprimés.

2. Le gobelet doit être agité doucement jusqu'à ce que les comprimés se dispersent, et le mélange entier doit être donné/pris immédiatement.
3. La tasse doit être rincée avec 10 ml d'eau supplémentaire, que le patient doit boire pour s'assurer que la dose entière est prise.
4. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

#### **6.7 conditions de prescription et de livraison**

Liste I. médicament sur ordonnance médicale. Respect des doses prescrites.

#### **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.  
No. 43 Qilidian Road, Guilin, Guangxi, China  
Postcode: 541004  
Tél: +86 773 3675053  
Fax: +86 773 3675692  
E-mail: ra@guilinpharma.com

#### **8. Numéro de référence oms (Programme de préqualification oms)**

MA139 et MA141 et MA157

#### **10. DATE de la préqualification**

19 novembre 2019 & 19 novembre 2019 & 25 novembre 2020

#### **11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE**

Juillet 2025.