

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

SYNRIAM Comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :
Maléate d'artérolane équivalent à
Artérolane150 mg
Phosphate de pipéraquline.....750 mg

Composants inactifs : Cellulose microcristalline USNF, Crospovidone USNF, Stéarate de magnésium USNF, Opadry 02B53782 Orange.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

4. DONNEES CLINIQUES

- **Indications thérapeutiques**

Le **SYNRIAM COMPRIMÉ** est indiqué pour le traitement du paludisme aigu simple à *Plasmodium falciparum*.

- **Posologie et mode d'administration**

Précautions d'emploi

Le **SYNRIAM COMPRIMÉ** peut être pris avec ou sans nourriture. Les patients atteints de paludisme aigu ont souvent une aversion pour la nourriture. Ils doivent être encouragés à reprendre une alimentation normale dès que la nourriture peut être tolérée. Il a été prouvé que la prise avec de la nourriture améliore l'absorption de l'artérolane et de la pipéraquline (voir **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINETIQUES : Pharmacocinétique**).

En cas de vomissement dans l'heure qui suit l'administration, une dose de substitution doit être prise. Si la dose de substitution est également vomie dans l'heure qui suit sa prise, un traitement antipaludique alternatif doit être administré au patient.

Posologie : Un traitement de trois jours avec un total de 3 doses est recommandé

Comprimé 1 : à prendre immédiatement après le diagnostic du paludisme simple à *P. falciparum*

Comprimé 2 : à prendre dans les 24±4 heures suivant la première dose

Comprimé 3 : à prendre dans les 24±4 heures suivant la deuxième dose

- **Contre- indications**

Patients présentant une hypersensibilité à l'un des ingrédients actifs ou inactifs de ce produit.
À l'heure actuelle, aucune autre contre-indication spécifique n'est connue.

- **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS**

Allongement de l'intervalle QT

Le QTc était normal chez les sujets traités au maléate d'artérolane et au phosphate de pipéraquline seul.

Dans l'essai de l'association mené chez des patients atteints de paludisme à *P. falciparum* aigu simple, aucun des patients, lors de l'essai clinique, n'a connu de torsade de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et palpitation, syncope ou accident vasculaire cérébral qui pourrait être considéré comme un résultat direct de l'allongement significatif de l'intervalle QTc. Aucun patient n'a été arrêté pour un allongement significatif.

La moyenne $\pm$ écart type QTc après correction de Fridericia était de $389,0 \pm 25,67$ msec au jour 0 et de $410,7 \pm 26,71$ msec au 2^e jour après le traitement à l'artérolane et à la pipéraquline.

Chez les patients sous maléate d'artérolane et phosphate de pipéraquline, 0,6% (4 sur 714) avaient un QTcF > 500 msec et 6,9% (49 sur 714) ont connu une modification de l'intervalle QTcF > 60 msec par rapport à la valeur de départ. L'ensemble des quatre patients avec un allongement QTcF > 500 msec ont récupéré sans incident et ont terminé l'étude d'une durée de 42 jours.

Le SYNRIAM COMPRIMÉ doit être évité chez les patients

- ayant un allongement congénital de l'intervalle QT (par exemple, syndrome QT long) ou toute autre affection clinique connue pour allonger l'intervalle QTc, par exemple les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques, de bradycardie cliniquement significative ou de maladie cardiaque grave ;
- ayant des antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle QT ou de mort subite ;
- ayant des troubles connus de l'équilibre électrolytique, par exemple, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie ;
- recevant d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT, tels que les agents antiarythmiques de classe IA (quinidine, procaïnamide, disopyramide) ou de classe III (amiodarone, sotalol), les antipsychotiques (pimozide, ziprasidone), les antidépresseurs, certains antibiotiques (macrolides, fluoroquinolones, antifongiques imidazolés et triazolés), certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole) ou le cisapride.

Utilisation de médicaments prolongeant le QT et d'autres antipaludiques

Halofantrine et le SYNRIAM COMPRIMÉ ne doivent pas être administrés à moins de trois mois d'intervalle en raison de la longue demi-vie d'élimination du phosphate de pipéraquline et des effets cumulés potentiels sur l'intervalle QT.

D'autres antipaludiques ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec le **SYNRIAM COMPRIMÉ**.

Les médicaments qui allongent l'intervalle QT, notamment les antipaludiques tels que la quinine et la quinidine, doivent être utilisés avec prudence après le **SYNRIAM COMPRIMÉ** en raison de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraquline et des effets cumulés potentiels sur l'intervalle QT.

Interactions médicamenteuses avec CYP3A4

Des études *in vitro* sur le métabolisme menées dans les microsomes de foie humain ont montré que CYP3A4 est l'isoenzyme principale responsable du métabolisme de l'artérolane et de la pipéraquline.

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus pour l'artérolane intraveineuse après prétraitement au kétoconazole par voie orale sur des rats étaient similaires à ceux obtenus dans les études en l'absence de kétoconazole. Par conséquent, il est peu probable que le CYP3A4 hépatique joue un rôle majeur dans la clairance systémique de l'artérolane. La biodisponibilité orale de l'artérolane chez les rats a augmenté de ~ 20 fois avec le prétraitement au kétoconazole à la dose de 3,5 mg / kg, mais n'a pas été affectée à la dose de 35 mg / kg. Ces données indiquent probablement une implication du CYP3A intestinal et/ou de la glycoprotéine P dans la biodisponibilité dose-dépendante de l'artérolane chez le rat.

Les médicaments ayant un effet mitigé sur le CYP3A4, notamment les antirétroviraux, et ceux ayant un effet sur l'intervalle QT doivent être utilisés avec prudence chez les patients prenant le **SYNRIAM COMPRIMÉ**.

Interactions médicamenteuses avec CYP2D6

Les études *in vitro* n'ont pas indiqué non plus que le maléate d'artérolane ou le phosphate de pipéraquline était métabolisé par le CYP2D6.

Insuffisance hépatique et rénale

Voir **UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIERES : Insuffisance hépatique ou rénale**

Recrudescence

En cas de recrudescence de l'infection à *P. falciparum* après traitement au maléate d'artérolane et au phosphate de pipéraquline, les patients doivent être traités avec un autre antipaludique.

- **Interactions médicamenteuses**

Aucune étude d'interaction médicamenteuse clinique de **SYNRIAM COMPRIMÉ** n'a été réalisée avec d'autres médicaments.

Les antirétroviraux (ARV) tels que les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques sont connus pour avoir des caractéristiques variables d'inhibition, d'induction ou de compétition pour le CYP3A4. Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle du maléate d'artérolane et du phosphate de pipéraquline avec les ARV n'a été réalisée. Toutefois, le **SYNRIAM COMPRIMÉ** doit être utilisé avec prudence chez les patients sous antirétroviraux. Le résultat peut être une augmentation des concentrations de pipéraquline provoquant un allongement du QT ou une diminution des concentrations des ARV, entraînant ainsi une perte d'efficacité ou une diminution des concentrations d'artérolane et/ou de pipéraquline se traduisant par une perte d'efficacité antipaludique du maléate d'artérolane et du phosphate de pipéraquline.

La quinine et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT doivent être utilisés avec prudence après le SYNRIAM COMPRIMÉ en raison de la longue demi-vie d'élimination du phosphate de pipéraquline et des effets cumulés potentiels sur l'intervalle QT.

- **UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIERES**

- **Grossesse**

Le maléate d'artérolane est classé comme médicament de catégorie C de grossesse, ce qui signifie qu'il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'avantage pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Il n'existe pas de données publiées relatives à l'innocuité la pipéraquline pendant la grossesse. Bien qu'une grande expérience avec d'autres aminoquinolines étroitement liés tels que la chloroquine dans ces groupes de patients indiquent que la pipéraquline est susceptible d'être sûr, l'utilisation de la pipéraquline pendant la grossesse n'est pas recommandée à ce jour.

L'efficacité de **SYNRIAM COMPRIMÉ** dans le traitement du paludisme aigu simple chez la femme enceinte n'a pas été établie. Les femmes enceintes n'ont pas été prises en compte dans les études cliniques menées avec cette association.

- **Allaitement**

Il n'existe aucune publication de données concernant l'innocuité du phosphate de pipéraquline pendant l'allaitement. Même si de vastes expériences avec d'autres médicaments dérivés d'aminquinoline qui y sont étroitement liés, tels que la chloroquine, chez ces groupes de patients, suggèrent que la pipéraquline est susceptible d'être utilisée en toute sécurité, l'utilisation du phosphate de pipéraquline pendant l'allaitement n'est pas recommandée pour le moment.

Lors des expériences d'excrétion et de bilan massique avec l'acétate d'artérolane ¹⁴C, de faibles niveaux de radioactivité ont été détectés dans les tissus foetaux de rates en gestation, ainsi que dans le lait de rates allaitantes. Compte tenu du caractère lipophile de la pipéraquline, elle est également supposée être excrétée dans le lait humain.

Les femmes qui allaitent n'ont pas été prises en compte dans les études cliniques menées avec cette association.

Les avantages de l'allaitement pour la mère et l'enfant doivent être mesurés par rapport au risque potentiel de l'exposition infantile au **SYNRIAM COMPRIMÉ** à travers le lait maternel.

- **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité de **SYNRIAM COMPRIMÉ** n'ont pas été établies, mais sont en cours d'évaluation chez des patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans dans le *paludisme à P. falciparum*.

- **Gériatrie**

Les études cliniques menées sur le SYNRIAM COMPRIMÉ dans le paludisme à *Plasmodium falciparum* n'ont pas pris en compte les patients âgés de plus de 65 ans. En général, une plus grande fréquence de réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de la présence d'une maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux chez les patients âgés doit être prise en compte lors de la prescription de **SYNRIAM COMPRIMÉ**. L'exposition systémique du maléate

d'artérolane chez les sujets âgés sains de sexe masculin a été jugée similaire à celle des sujets jeunes sains de sexe masculin (voir **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINETIQUES : Pharmacocinétique chez des populations particulières, patients gériatriques**).

- **Insuffisance hépatique ou rénale**

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

• **Effets indésirables**

Etudes cliniques

Etant donné que les essais cliniques sont menés sous des conditions largement variables, les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter le taux observé dans la pratique.

• **Paludisme à *Plasmodium falciparum* aigu simple**

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à l'association du maléate d'artérolane et du phosphate de pipéraquline chez 714 patients d'une part, de l'artéméthér et de luméfantrine chez 358 patients d'autre part, dans un essai multicentrique, à double insu, randomisé de phase III. Les patients étaient âgés de 12 à 65 ans et souffraient de paludisme simple à *P. falciparum*.

Le tableau ci-dessous indique les effets indésirables cliniques fréquemment signalés (> 1%) chez des patients traités avec l'association maléate d'artérolane et phosphate de pipéraquline et l'association artéméthér et luméfantrine. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques contenaient notamment des signes et symptômes observés au départ, mais seulement les effets indésirables apparus avec le traitement, définis comme des effets qui sont apparus ou se sont aggravés après le début du traitement, sont présentés ci-dessous.

Chez les adultes, les effets cliniques indésirables les plus fréquemment signalés étaient les céphalées, les nausées, les vomissements et la toux. Aucun décès n'a été signalé au cours de l'étude.

La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

L'arrêt du maléate d'artérolane et du phosphate de pipéraquline en raison de réactions médicamenteuses indésirables a eu lieu chez 2,79% (20/715) des patients.

Dans une étude comparative, le profil d'effets indésirables de **SYNRIAM COMPRIMÉ** semblait être similaire à celui d'un autre traitement antipaludique.

Tableau : Résumé des effets indésirables cliniques (>1%) chez les patients traités au maléate d'artérolane et au phosphate de pipéraqune pour un paludisme à *Plasmodium falciparum*

Terme préféré	Maléate d'artérolane et Phosphate de pipéraqune N=714 (%)	Artémether et Luméfantrine N=358 (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	65 (9,1)	33 (9,2)
Affections cardiaques		
Bradycardie	9 (1,3)	5 (1,4)
Affections gastrointestinales		
Vomissements	41 (5,7)	16 (4,5)
Douleur abdominale	31 (4,3)	14 (3,9)
Nausée	24 (3,4)	6 (1,7)
Diarrhée	16 (2,2)	4 (1,1)
Douleur abdominale supérieure	15 (2,1)	18 (5)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Fatigue	16 (2,2)	10 (2,8)
Pyrexie	12 (1,7)	2 (0,6)
Asthénie	9 (1,3)	6 (1,7)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite*	17 (2,4)	4 (1,1)
Rhinite	10 (1,4)	6 (1,7)
Paludisme	9 (1,3)	14 (3,9)
Herpès buccal	8 (1,1)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	18 (2,5)	8 (2,2)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	12 (1,7)	4 (1,1)
Affections du système nerveux		
Céphalées	92 (12,9)	38 (10,6)
Vertiges	21 (2,9)	7 (2,0)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	9 (1,3)	4 (1,1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	45 (6,3)	21 (5,9)
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané		
Hyperhidrose	8 (1,1)	1 (0,3)

Tableau : Résumé des effets indésirables cliniques (>1%) chez les patients traités au maléate d'artérolane et au phosphate de pipéraqune pour un paludisme à *Plasmodium falciparum*

Terme préféré	Maléate d'artérolane et Phosphate de pipéraqune N=714 (%)	Artéméther et Luméfantrine N=358 (%)
---------------	--	--

** Ces effets indésirables ont été considérés comme non liés au médicament à l'étude par l'investigateur.*

Effets indésirables cliniques signalés avec une fréquence $\leq 1\%$ chez les patients traités au maléate d'artérolane et au phosphate de pipéraqune

Affections cardiaques : arrhythmie, bradyarrhythmie, bloc de branche droit, arrhythmie sinusale, bradycardie, tachycardie

Affections de l'oreille et du conduit auditif : acouphène

Affections oculaires : enflure des yeux*, œdème des paupières*

Troubles gastrointestinaux : distension abdominale, douleur abdominale basse, constipation, dyspepsie*, dysphagie*, entérite*, malaise épigastrique, hypersécrétion salivaire, ulcération de la langue, mal de dents*

Troubles généraux et affections au point d'administration : douleur thoracique*, frissons, hyperthermie, hypertrophie, inflammation, syndrome pseudo-grippal*, douleur au point d'injection*, oedème périphérique*, douleur

Affections hépatobiliaires : ictère

Affections du système immunitaire : hypersensibilité*

Infections et infestations : infection helminthiques*, grippe*, oreillons*, parotidite*, pneumonie*, infection des voies respiratoires, rickettsioses, septicémie*, sinusite*, abcès sous-cutané*, infection des voies urinaires*

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : morsure humaine*, blessure*

Troubles métaboliques et nutritionnels : augmentation de l'appétit

Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgie, douleur dorsale, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur au cou, douleur des extrémités*

Affections du système nerveux : dysgueusie, trouble des méninges*, paresthésie

Grossesse, suites de couches et affections périnatales : avortement spontané*

Troubles psychiatriques : anxiété*

Affections rénales et des voies urinaires : dysurie*

Troubles du système de reproduction et mammaires : galactorrhée, prurit vulvo-vaginal*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dysphonie*, dyspnée*, congestion nasale, douleur oropharyngée*, toux productive*, rhinorrhée

Affections cutanées et du tissu sous-cutané : prurit, éruption, urticaire

Troubles vasculaires : hypertension, hypotension

* Ces effets indésirables ont été considérés comme non liés au médicament lors de l'étude par l'investigateur

Résumé des effets indésirables biologiques (>2%) chez les patients traités au maléate d'artérolane et au phosphate de pipéraquline

Eosinophilie, reticulocytose, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la numération des basophiles, diminution de l'albumine du sang, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la créatinine sanguine, diminution de la glycémie, augmentation de la glycémie, diminution du potassium sanguin, augmentation du potassium sanguin, diminution du sodium sanguin, augmentation du sodium sanguin, diminution de l'urée sanguine, allongement de l'électrocardiogramme QT, augmentation de la numération des éosinophiles, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, diminution de la numération des lymphocytes, augmentation de la numération des lymphocytes, augmentation de la teneur moyenne en hémoglobine, diminution du volume globulaire moyen, augmentation du volume globulaire moyen, diminution de la numération des monocytes, augmentation de la numération des monocytes, diminution de la numération des neutrophiles, augmentation de la numération des neutrophiles, diminution de la numération des plaquettes, augmentation de la numération des plaquettes, diminution des protéines totales, augmentation des protéines totales, diminution de la numération des réticulocytes, augmentation de la numération des réticulocytes, diminution de la numération des globules blancs.

L'incidence des effets indésirables de laboratoire ci-dessus chez les patients traités à l'artérolane et à la pipéraquline était comparable à celle des patients traités à l'artéméter et à la luméfantrine.

Résumé des effets indésirables biologiques (≤ 2%) chez les patients traités au maléate d'artérolane et au phosphate de pipéraquline

Leucocytose, thrombocythémie, diminution de l'alanine aminotransférase, diminution de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'albumine du sang, diminution de la phosphatase alcaline sanguine, diminution de la bilirubine sanguine, diminution des chlorures du sang, diminution de la créatinine sanguine, augmentation de l'urée sanguine, présence de sang dans l'urine, souffle cardiaque, diminution de la numération des éosinophiles, glycosurie, augmentation de l'hématocrite, augmentation de l'hémoglobine, présence d'hémoglobine dans l'urine*, diminution de la concentration moyenne des cellules de l'hémoglobine, augmentation de la teneur moyenne en

hémoglobine, protéinurie, diminution de la numération de globules rouges, augmentation de la grosseur des globules rouges, augmentation du pourcentage de réticulocytes, présence d'urobiline dans l'urine, augmentation de la numération des globules blancs, hypercalcémie, hyperprotéinémie, hypocalcémie*, leucocyturie.

** Ces effets indésirables ont été considérés comme non liés au médicament lors de l'étude par les investigateurs.*

Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation post-commercialisation de **SYNRIAM COMPRIMÉ**. Puisque ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Affections oculaires : irritation des yeux, hyperémie oculaire

Troubles gastro-intestinaux : gastrite, nausées, vomissements

Troubles généraux et affections du point d'administration : irritabilité

Infections et infestations : rhinopharyngite

Affections du système nerveux : somnolence, état de confusion, désorientation, dyskinésie

Affections cutanées et du tissu sous-cutané : éruption

- **Surdosages**

Aucune information n'est disponible sur le surdosage de **SYNRIAM COMPRIMÉ**.

Il a été observé que les doses uniques de 600 mg d'artérolane et de 1500 mg de phosphate de pipéraquline sont bien tolérées chez l'homme.

En cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et d'appoint qui inclut l'ECG et la surveillance des électrolytes du sang, doit être administré le cas échéant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES

• Mécanisme d'action

Le SYNRIAM COMPRIMÉ est une combinaison à dose fixe contenant 150 mg d'artérolane et 750 mg de phosphate de pipéraquline. Les deux composants sont des schizontocides sanguins.

Le maléate d'artérolane est un composé synthétique de trioxolane. Les études *in vitro* et *in vivo* ont été réalisées avec l'agent pathogène humain, *P. falciparum*, et l'espèce spécifique de rongeur, *P. berghei*, respectivement. Dans les modèles d'efficacité du paludisme à *P. falciparum* utilisant des souris suisses infectées par *P. berghei* (intraveineux), il a été jugé plus puissant que les antipaludiques ordinaires – la chloroquine, la méfloquine et l'artésunate.

Le phosphate de pipéraquline est un antipaludique établi en Chine et dans plusieurs pays du Sud-Est asiatique endémiques au paludisme. C'est un composé de bisquinoline. Il agit vraisemblablement d'une manière similaire à la chloroquine, c'est-à-dire en inhibant la voie de l'hémo-digestion dans le parasite. Il a une activité antipaludique contre le *P. vivax* et le *P. falciparum*, y compris les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine. De nombreuses études *in vitro* ont montré une bonne activité antipaludique de la pipéraquline contre les souches de Plasmodium résistantes à la chloroquine. L'activité du phosphate de pipéraquline et d'autres bisquinolines a également été examinée par rapport à la chloroquine dans les souches de *P. berghei* chez la souris. La pipéraquline a révélé un indice de résistance significativement plus faible *in vitro* que la chloroquine et une bonne activité *in vivo* contre le *P. berghei* chez la souris sans toxicité significative.

L'interaction potentielle entre le maléate d'artérolane et le phosphate de pipéraquline a été étudiée en utilisant des modèles de paludisme *in vitro* et *in vivo*. Des essais d'association de médicaments *in vitro* ont été réalisés par rapport aux souches NF54 de *P. falciparum* de laboratoire (sensibles à la chloroquine) et aux souches K1 (résistantes à la chloroquine). Un léger antagonisme a été observé. Le modèle murin a été utilisé pour vérifier si ce léger antagonisme présent dans l'association *in vitro* d'artérolane et de pipéraquline est également observé *in vivo*. Une expérience de l'association *in vivo* classique sur des souris infectées par *P. berghei* a été réalisée avec des ratios différents et des doses différentes de chaque composé. Une activité additive a été remarquée entre le maléate d'artérolane et le phosphate de pipéraquline.

En conclusion, le maléate d'artérolane est un antipaludique à action rapide et de courte durée tandis que le phosphate de pipéraquline a une action lente et de longue durée, et leur association donne une activité antipaludique à différentes fenêtres temporelles.

L'innocuité et l'efficacité des comprimés en combinaison à dose fixe du maléate d'artérolane et du phosphate de pipéraquline ont été comparées à celles des comprimés d'artéméter et de luméfantrine chez les patients atteints de paludisme à *P. falciparum* aigu simple dans un essai multicentrique, multinational, à double insu, randomisé de phase III. Il n'y a eu aucun échec thérapeutique précoce. Un échec clinique tardif et des échecs parasitologiques tardifs ont été observés chez 18 des 714 patients traités à l'artérolane et au phosphate de pipéraquline ainsi que chez 28 des 358 patients traités à l'artéméter et à la luméfantrine. Chez la population traitée selon le protocole, le maléate d'artérolane et le phosphate de pipéraquline ont été efficaces et ont atteint la réponse clinique et parasitologique adéquate (ACPR) corrigée par la réaction en chaîne de la polymérase au 28^e jour chez 99,25% des patients (659 sur 664) alors que 99,07% (320 sur 323) des patients étaient considérés comme guéris après le traitement à l'artéméter et à la luméfantrine.

Les délais médians d'élimination des parasites et de disparition de la fièvre pour l'association du maléate d'artérolane et du phosphate de pipéraquline étaient respectivement de 24 heures et 6 heures.

Pour l'ACPR corrigée chez la population traitée selon le protocole au 42^e jour, 98,61% (637 sur 646) des patients étaient considérés comme guéris après traitement à l'artérolane et à la pipéraquline alors que 98,36% (300 sur 305) l'étaient après traitement à l'artéméthér et à la luméfántrine.

L'artérolane et le phosphate de pipéraquline ont été jugés non inférieurs à l'artéméthér et à la luméfántrine compte tenu de l'ACPR non corrigée et corrigée au 28^e jour. Cela a été confirmé par l'analyse de survie.

- **Effets sur l'électrocardiogramme**

Voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS**.

- **Propriétés pharmacocinétiques**

Absorption

Maléate d'artérolane

Le maléate d'artérolane est bien absorbé avec un $t_{1/2}$ relativement court de 2 à 4 h. Il a été observé que le T_{max} chez les jeunes sujets sains de sexe masculin est de 4,5 à 5,25 h. Des pics secondaires ont été observés dans les temps de concentration plasmatique de l'artérolane qui peuvent être éventuellement liés à l'absorption régionale dans l'intestin, au cycle entéro-hépatique ou à la vidange gastrique variable. Il existe des preuves d'une augmentation plus que proportionnelle à la dose de l'exposition systémique au maléate d'artérolane.

Une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'artérolane a été observée avec la nourriture. L'exposition systémique chez les sujets âgés de sexe masculin a été jugée similaire à celle des sujets jeunes sains de sexe masculin. L'exposition systémique à l'artérolane chez les femmes âgées était supérieure à celle des hommes âgés, mais ces différences apparentes n'étaient pas statistiquement significatives.

On a observé que les concentrations plasmatiques de l'artérolane chez les patients atteints de paludisme à *P. falciparum* simple sont nettement inférieures à celles des sujets sains. La parasitémie et/ou l'état de la maladie entraîne une exposition inférieure et une élimination supérieure.

Les résultats d'une étude pharmacocinétique réalisée chez des sujets thaïlandais sains ont révélé que le moment d'administration de la dose, la posture ou l'origine ethnique n'avaient aucune influence sur les propriétés pharmacocinétiques du maléate d'artérolane.

Phosphate de pipéraquline

La pipéraquline est bien absorbée après administration orale de doses uniques allant jusqu'à 1500 mg chez des sujets jeunes sains de sexe masculin ; les concentrations plasmatiques maximales de pipéraquline (C_{max}) ont été atteintes en moyenne (médiane) entre 2,5 et 4,5 h (T_{max}) après la dose. Les temps de concentration plasmatique de la pipéraquline ont indiqué une absorption irrégulière avec un modèle typique de pics doubles ou multiples à chaque niveau de dose. Le pic initial était apparent entre 2 et 4 h post-dose suivi d'un pic secondaire à environ 6 à 8 heures post-dose. En raison de cette absorption irrégulière, l'estimation de la demi-vie terminale n'était pas fiable. La demi-vie terminale individuelle variait entre 1,5 et 37 jours tandis que les valeurs moyennes variaient entre 11 et 18 jours.

Suite aux doses orales unique (Jour 1) et répétée (Jour 3) de 500 à 1500 mg de phosphate de pipéraquline, l'exposition systémique moyenne (AUC_{0-24}) à la pipéraquline après une dose unique quotidienne (Jour 3) était 3 à 7 fois supérieure à celle enregistrée après la dose unique (Jour 1), conformément à la longue demi-vie d'élimination par rapport à l'intervalle posologique. Des pics secondaires ont été observés dans les profils de concentration plasmatique de pipéraquline – temps. Les concentrations plasmatiques de pipéraquline étaient mesurables jusqu'à 60 jours après administration de doses uniques et multiples, la limite inférieure de quantification étant de 1 ng / mL. Les demi-vies terminales moyennes variaient de 11 à 18 jours après administration d'une dose unique et de 17 à 23 jours après administration de doses multiples.

Maléate d'artérolane et Phosphate de pipéraquline

Chez les sujets jeunes sains de sexe masculin, l'exposition de l'artérolane a quasiment doublé après co-administration avec le phosphate de pipéraquline. Cette augmentation de l'exposition à l'artérolane est proportionnelle à la dose lorsqu'on augmente la dose de l'artérolane de 100 à 200 mg. Il ya peu, voire aucune augmentation de l'exposition de l'artérolane avec l'augmentation de la dose de combinaison du phosphate de pipéraquline de 500 à 1000 mg (effet plateau).

La moyenne géométrique des paramètres pharmacocinétiques de l'artérolane 150 mg et du phosphate de pipéraquline 750 mg après administration d'une dose unique de CDF à de jeunes sujets sains de sexe masculin à jeun, est présentée ci-après :

Paramètres	Artérolane	Phosphate de pipéraquline
T_{max} (h)	3,38	4,59
C_{max} (ng/mL)	127,73	92,68
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	1143,01	728,79
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1146,70	1431,48
$t_{1/2}$ (h)	3,98	—*

FDC: Comprimé en combinaison à dose fixe d'artérolane 150 mg et de phosphate de pipéraquline 750 mg, sous forme d'un comprimé (n=16).

AUC_{0-t} - AUC 0 à la dernière concentration mesurable (échantillonnage jusqu'à 96 h).

* $T_{1/2}$ non signalé car n'ayant pu être déterminé de manière fiable à partir de l'échantillonnage de 96 h ($t_{1/2}$ signalé pour la pipéraquline est ~15 jours).

Patients atteints de paludisme à Plasmodium falciparum aigu simple

La moyenne géométrique des paramètres pharmacocinétiques de l'artérolane 150 mg et du phosphate de pipéraquline 750 mg après administration d'une CDF aux patients atteints de paludisme à *P. falciparum* sur des sites en Afrique et en Asie figure ci-après :

Tableau : Paramètres pharmacocinétiques moyens de l'artérolane et la pipéraquline chez des patients adultes atteints de paludisme à *P. falciparum* sur des sites en Afrique et en Asie

Paramètre	Artérolane		Pipéraquline	
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h.ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h.ng/mL)
Moyenne±Ecart type	61,02±39,86	1754,71±2154,86	238,88± 230,71	66843,90± 83039,69

Remarque : C_{max} : Concentration maximale observée (peut ne pas être la «vraie» C_{max}) obtenue chez 202 patients ; le profil minimal pour calculer l'AUC a été obtenu chez 197 patients pour l'artérolane, puis 662 patients et 660 patients respectivement pour la pipéraquline. Les paramètres pharmacocinétiques déterminés en fonction des temps d'échantillonnage éparés et à partir de sujets qui avaient 2 à 3 concentrations non en dessous du niveau de quantification (BLQ).

Les C_{max} et AUC_{last} de l'artérolane et de la pipéraquline chez les patients atteints de paludisme à falciparum non compliqué présentaient une forte variabilité lorsque les échantillons éparés ont été prélevés pour analyse pharmacocinétique.

Effet de l'alimentation sur la pharmacocinétique de la co-administration du maléate d'artérolane et du phosphate de pipéraquline

En présence du phosphate de pipéraquline, l'alimentation grasse normale n'a aucun effet sur l'exposition de l'artérolane ; autrement dit, le maléate d'artérolane peut être administré avec ou sans nourriture. Les paramètres pharmacocinétiques du phosphate de pipéraquline ne sont pas affectés par le maléate d'artérolane. En revanche, l'exposition du phosphate de pipéraquline double en présence de la nourriture et est similaire à celle observée lorsqu'il est administré seul.

Répartition

Le maléate d'artérolane

La liaison aux protéines plasmatiques de l'artérolane est de ~ 93% chez l'homme à des concentrations de 200 à 2000 ng / mL.

Le phosphate de pipéraquline

Le phosphate de pipéraquline est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99%) chez toutes les espèces étudiées, y compris l'homme à des concentrations de 100 à 1000 ng / mL. Le ratio de concentration sang-plasma *in vitro* de la pipéraquline variait entre 0,99 et 1,20 pour l'homme, de 100 à 1000 ng / mL. Ces résultats suggèrent que le phosphate de pipéraquline ne se lie pas fortement aux globules rouges humains.

Elimination (Métabolisme et excréation)

Le maléate d'artérolane

Des études *in vitro* sur le métabolisme avec des microsomes de foie humain ont révélé que la principale voie métabolique est l'oxydation de la fraction adamantane. Le métabolisme dans les hépatocytes cryoconservés humains a montré que le composé est relativement stable dans les hépatocytes humains. Des études menées avec des isoenzymes ADNc purifiés indiquent que CYP3A4 est l'isoenzyme principale responsable du métabolisme. Cependant, l'étude de l'interaction *in vivo* avec le kétoconazole a révélé que CYP3A est peu susceptible de jouer un rôle majeur dans la clairance systémique.

Le phosphate de pipéraquline

Le phosphate de pipéraquline est assez stable à l'incubation avec des microsomes hépatiques. La demi-vie de dégradation *in vitro* du phosphate de pipéraquline dans les microsomes humains était de 41

minutes à 0,5 μM . Elle augmente avec l'accroissement de la concentration des microsomes humains. L'étude de biotransformation *in vitro* avec cinq principales isoenzymes du cytochrome P450 humain recombinant a indiqué que le CYP3A4 est l'isoenzyme principale responsable de la phase I du métabolisme. Toutefois, les principaux métabolites du phosphate de pipéraquline générés par le CYP3A4 n'ont pas encore été identifiés. Le métabolite après clivage n'a pas été produit par le CYP3A4 tandis que le métabolite hydroxylé a été formé à des niveaux très bas. Le phosphate de pipéraquline inhibe également le CYP3A4 avec une IC_{50} de $\sim 5\mu\text{M}$. Les métabolites observés des microsomes hépatiques sont des produits monooxygénés et dioxygénés.

Le poids moléculaire élevé du phosphate de pipéraquline ainsi que ses propriétés pharmacocinétiques suggèrent qu'il peut subir le recyclage entéro-hépatique.

L'association du maléate d'artérolane et du phosphate de pipéraquline

Des études *in vitro* sur le métabolisme menées sur les microsomes de foie humain ont montré que le maléate d'artérolane et le phosphate de pipéraquline sont des substrats du cytochrome P450 3A4. En utilisant les microsomes CYP3A4 recombinants humains exprimés en système hétérologue, on a trouvé que le maléate d'artérolane n'avait aucun effet sur le taux de métabolisme du phosphate de pipéraquline (IC_{50} de 38 μM). Par comparaison, le phosphate de pipéraquline a réduit le taux de métabolisme du maléate d'artérolane avec une IC_{50} de 0,5 μM . D'autres études menées en utilisant le même système de test sur une plage de concentrations de substrat (à savoir le maléate d'artérolane) et d'inhibiteurs (à savoir le phosphate de pipéraquline) ont indiqué que le K_i d'inhibition pipéraquline du métabolisme de maléate d'artérolane par le CYP3A4 humain est d'environ 0,1 μM .

Pharmacocinétique chez des populations particulières

Insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant soit une insuffisance hépatique soit une insuffisance rénale.

Patients gériatriques

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée avec le maléate d'artérolane et le phosphate de pipéraquline chez des patients âgés de plus de 65 ans.

L'exposition systémique de l'artérolane chez les sujets âgés sains de sexe masculin a été jugée similaire à celle des sujets jeunes sains de sexe masculin. L'exposition systémique à l'artérolane chez les femmes âgées était plus élevée que chez les hommes âgés, mais ces différences apparentes n'étaient pas statistiquement significatives.

Interaction CYP

Le potentiel d'inhibition *in vitro* (IC_{50}) du maléate d'artérolane pour les CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2D6 est supérieur à 40-50 μM . Par conséquent, le composé est peu susceptible d'inhiber ces isoenzymes à des concentrations thérapeutiques.

Des études *in vitro* sur le métabolisme menées sur les microsomes de foie humain ont révélé que le maléate d'artérolane et le phosphate de pipéraquline sont des substrats du cytochrome P450 3A4. Cependant, l'étude d'interaction *in vivo* avec le kétoconazole chez les rats a montré que le CYP3A est peu susceptible de jouer un rôle majeur dans la clairance systémique de l'artérolane. Le phosphate de pipéraquline est un inhibiteur du cytochrome P450 3A4.

- **Durée de conservation**

24 mois

- **Précaution particulière de conservation**

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

TENIR HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS

- **Nature et contenance du récipient**

Plaquette thermoformée de 3 comprimés.

6. PRESENTATION ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- **Condition de prescription et de délivrance**

LISTE I

- **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED
SUN HOUSE, 201 B/1, WESTERN EXPRESS HIGHWAY, GOREGAON (EAST), MUMBAI – 400
063, INDIA

- **Date d'approbation/révision**

Informations compilées en mai 2013