

DIP-3 PLUS (Dihydroartémisinine & Pipéraquline Phosphate Gélules).

1.3.1 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT:

DIP-3 PLUS

1.2 Dosage :

1.3 Forme pharmaceutique :

Gélule en gélatine molle.

2. COMPOSITIONS QUALITATIVES ET QUANTITATIVES :

2.1 Composition qualitative :

La substance active doit être déclarée par sa DCI recommandée, accompagnée, le cas échéant, de son sel ou de sa forme hydratée.

Chaque gélule molle contient :

Principe actif	Dosage.
Dihydroartémisinine	40 mg.
Pipéraquline Phosphate	320 mg.
Excipients q.s.	

2.2 Composition quantitative.

La quantité de principe active doit être exprimée en unité posologique nominale (pour le produit d'inhalation à dose mesurée, par bouffée), par volume unitaire ou par unité de poids.

Chaque gélule molle contient :

Principe actif :	Concentration
Dihydroartémisinine	40 mg.
Pipéraquline Phosphate	320 mg.
Excipients q.s	

3. FORME PHARMACEUTIQUE :

Description visuelle de l'aspect du produit (couleur, marques, etc.), p.ex. comprimés plats circulaires blancs; comprimés biseautés marquées '100' sur un côté.

Gélule en gélatine molle de forme oblongue, vert opaque, contenant un liquide huileux naturel.

4. RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

4.1 Indications thérapeutiques :

DIP-3 PLUS est indiqué dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué chez les adultes, les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois et plus et pesant 7 kg ou plus.

4.2 Posologie et administration :

Tel que prescrit par le médecin OU comme indiqué ci-dessous :

Posologie.

DIP-3 PLUS doit être administré sur trois jours consécutifs pour un total de trois doses prises à la même heure chaque jour.

Dosage.

Le dosage doit être basé sur le poids corporel comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg)		Dosage de la gélule et nombre de gélules par prise
	PQD	DHA	
7 à < 13	160	20	1x 1 gélule à 160mg/20 mg
13 à < 24	320	40	1x1 gélule à 320 mg/40 mg
24 à < 36	640	80	1x2 gélules à 320 mg/40 mg
6 à < 75	960	120	1x3 gélules à 320 mg/40 mg
75 à 100	1 280	160	1x4 gélules à 320 mg/40 mg
> 100	Il n'existe pas de données permettant d'établir la posologie adaptée chez les patients pesant plus de 100 kg		

En cas de vomissement d'un patient dans les 30 minutes suivant la prise de DIP-3 PLUS, la dose entière doit être administrée à nouveau. Il ne faut pas renouveler la dose de DIP-3 PLUS plus d'une fois. Si la deuxième dose est vomie, un traitement antipaludique alternatif doit être institué.

Si une dose est omise, elle doit être prise dès que possible après le constat et le schéma posologique recommandé doit être poursuivi jusqu'à la fin du traitement complet.

Il n'existe pas de données sur un deuxième traitement.

Deux cures de traitement au maximum avec DIP-3 PLUS peuvent être données dans un délai de 12 mois.

Une deuxième cure de DIP-3 PLUS ne doit pas être donnée dans les 2 mois après la première cure en raison de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraquline.

Insuffisance hépatique et rénale.

DIP-3 PLUS n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou grave. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque DIP-3 PLUS est administré à ces patients.

Personnes âgées.

Les études cliniques sur DIP-3 PLUS n'ont pas inclus les patients âgés de 65 ans et plus; par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite. Compte tenu de la possibilité d'une diminution de la fonction hépatique et rénale liée à l'âge, ainsi que d'un risque de troubles cardiaques, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre ce produit aux personnes âgées.

Population pédiatrique.

Voir le tableau posologique ci-dessus.

L'innocuité et l'efficacité de DIP-3 PLUS chez les enfants âgés de moins de 6 mois et chez les enfants de moins de 7 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible pour ces sous-ensembles pédiatriques.

Méthode d'administration.

DIP-3 PLUS doit être pris par voie orale avec de l'eau et sans repas.

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

Aucun aliment ne doit être pris dans les 3 heures suivant chaque dose.

4.3 Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients.
- Paludisme sévère selon la définition de l'OMS.
- Antécédents familiaux de mort subite ou de prolongation congénitale de l'intervalle Qtc.
- Prolongation congénitale connue de l'intervalle Qtc ou de toute affection clinique connue pouvant prolonger l'intervalle Qtc.
- Antécédents d'arythmie cardiaque symptomatique ou de bradycardie cliniquement pertinente.
- Tout trouble cardiaque prédisposant à l'arythmie, comme l'hypertension grave, l'hypertrophie ventriculaire gauche (y compris la cardiomyopathie hypertrophique) ou l'insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une fraction d'éjection réduite du ventricule gauche.
- Perturbations électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypo-magnésémie.

La prise de médicaments dont on sait qu'ils prolongent l'intervalle Qtc. Ceux-ci comprennent (sans toutefois être exhaustif) :

- Antiarythmiques (p. ex., amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
- Neuroleptiques (p. ex., phénothiazines, sértindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), agents antidépresseurs.
- Certains agents antimicrobiens, y compris les agents des catégories suivantes :
 - macrolides (p.ex. érythromycine, clarithromycine),
 - fluoroquinolones (p. ex. moxifloxacine, sparfloxacine),
 - les antifongiques à l'imidazole et au triazole,
 - et aussi pentamidine et saquinavir.
- Certains antihistaminiques non sédatifs (p. ex., terféndine, astemizole, mizolastine).
- Cisapride, droperidol, dompéridone, bépéridil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsénique.
- Traitement récent par des médicaments connus comme pouvant induire un allongement de l'intervalle Qtc susceptible d'être encore en circulation au moment où DIP-3 PLUS est amorcée (e. g. . méfloquine, halofantrine, luméfántrine, chloroquine, quinine et autres agents antipaludiques) en tenant compte de leur demi-vie d'élimination.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

DIP-3 PLUS ne doit pas être utilisé pour traiter le paludisme à *falciparum* grave et, compte tenu des données insuffisantes, ne doit pas être utilisé pour traiter le paludisme causé par le *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*.

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 initié en raison de l'échec du traitement ou une nouvelle infection par le paludisme.

La pipéraquline est un inhibiteur du CYP3A4. La prudence est donc recommandée en cas d'association de DIP-3 PLUS avec des médicaments pouvant exercer un effet inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 en raison du risque de modification des effets thérapeutiques et/ou toxiques de certaines substances des médicaments administrés simultanément.

DIP-3 PLUS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse dans des cas où d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles.

En l'absence de données d'une étude de cancérogenèse et d'expérience clinique de cures répétées chez l'homme, il convient de ne pas administrer plus de deux cures de DIP-3 PLUS dans une période de 12 mois.

Effets sur la repolarisation cardiaque.

Au cours d'essais cliniques, des ECG limités par DIP-3 PLUS ont été obtenus pendant le traitement. Ceux-ci ont montré que l'allongement de l'intervalle Qtc s'est produit plus fréquemment et dans une plus grande mesure en association avec le traitement de DIP-3 PLUS qu'avec les comparateurs. L'analyse des effets indésirables cardiaques dans les essais cliniques a montré que ceux-ci étaient plus fréquents chez les patients traités par DIP-3 PLUS que chez ceux traités par un antipaludique de comparaison. Avant la troisième dose de DIP-3 PLUS, dans l'une des deux études de phase III, il a été signalé que 3/767 patients (0,4 %) présentaient une valeur de QtcF supérieure à 500 ms par rapport à aucune dans le groupe de comparaison.

La possibilité que DIP-3 PLUS prolonge l'intervalle Qtc a été étudiée dans des groupes parallèles de volontaires sains qui ont pris chaque dose avec des repas riches (~1000 Kcal) ou faibles (~400 Kcal) en matières grasses/calories ou dans des conditions de jeûne.

Comparativement au placebo, les augmentations moyennes maximales de QtcF au 3^e jour de l'administration de DIP-3 PLUS étaient de 45,2, 35,5 et 21,0 msec dans les conditions posologiques respectives. L'allongement de l'intervalle QtcF observé dans des conditions de jeûne a duré de 4 à 11 heures après l'administration de la dernière dose le 3^e jour. L'allongement moyen de l'intervalle QtcF par rapport au placebo a diminué à 11,8 ms à 24 heures et à 7,5 ms à 48 heures. Aucun sujet sain ayant reçu une dose à jeun n'a présenté un QtcF supérieur à 480 msec ou une augmentation par rapport à la valeur de référence supérieure à 60 msec. Le nombre de sujets ayant un QtcF supérieur à 480 msec après avoir pris des repas faibles en graisses était de 3/64, alors que 10/64 avaient des valeurs QtcF supérieures à ce seuil après avoir pris des repas riches en matières grasses. Aucun sujet n'avait une valeur QtcF supérieure à 500 msec quelles que soient les conditions d'administration.

Un ECG doit être obtenu le plus tôt possible pendant le traitement avec DIP-3 PLUS et le monitoring ECG doit être appliqué chez les patients qui peuvent avoir un risque plus élevé de développer une arythmie associée à un allongement de l'intervalle Qtc.

Lorsqu'il est cliniquement approprié, il faut envisager d'obtenir un ECG chez tous les patients avant la dernière des trois doses quotidiennes et environ 4 à 6 heures après la dernière dose, puisque le risque de prolongation de l'intervalle Qtc peut être le plus élevé pendant cette période. Des intervalles Qtc de plus de 500 ms sont associés à un risque prononcé de tachyarthmies ventriculaires potentiellement mortelles. Par conséquent, le monitoring ECG au cours des 24 à 48 heures suivantes doit être appliqué pour les patients présentant une prolongation de cette durée. Ces patients ne doivent pas recevoir une autre dose de DIP-3 PLUS et un traitement antipaludique alternatif doit être institué.

Comparativement aux hommes adultes, les femmes et les patients âgés ont des intervalles Qtc plus longs.

Par conséquent, ils peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments prolongeant l'intervalle Qtc comme DIP-3 PLUS, ainsi une attention particulière est requise.

Une précaution particulière est conseillée chez les jeunes enfants qui vomissent, car ils sont susceptibles de développer des perturbations électrolytiques. Ceux-ci peuvent augmenter l'effet de prolongation de l'intervalle Qtc de DIP-3 PLUS.

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 et est un inhibiteur de cette enzyme. Il existe un potentiel pour une augmentation de plusieurs - multipliée par une augmentation des concentrations plasmatiques de pipéraquline lorsqu'elle est administrée en même temps avec d'autres substrats CYP3A4 (en raison de la concurrence) et, en particulier, avec des inhibiteurs CYP3A4, entraînant une exacerbation de l'effet sur l'allongement de l'intervalle Qtc (voir les sections 4.3 et 4.5).

Par conséquent, une prudence particulière est requise si DIP-3 PLUS est administré aux patients qui prennent de tels médicaments, et le monitoring ECG est conseillé en raison du risque de concentrations plasmatiques plus élevées de pipéraquline.

DIP-3 PLUS n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique modérée ou grave. En raison de la possibilité de concentrations plasmatiques plus élevées de pipéraquline, il est conseillé de faire preuve de prudence si DIP-3 PLUS est administré à des patients atteints de jaunisse et/ou d'insuffisance rénale ou hépatique modérée ou grave, et l'ECG et la surveillance du potassium dans le sang sont conseillés.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction :

DIP-3 PLUS est contre-indiquée chez les patients qui prennent déjà d'autres médicaments connus comme pouvant prolonger l'intervalle Qtc en raison du risque d'une interaction pharmacodynamique entraînant un effet additif sur l'intervalle Qtc (voir les sections 4.3 et 4.4).

Aucune étude pharmacocinétique d'interaction médicamenteuse avec DIP-3 PLUS n'a été réalisée. L'évaluation du potentiel d'interactions médicamenteuses est fondée sur des études *in vitro*.

Effet de DIP-3 PLUS sur les médicaments co-administrés.

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 et est un inhibiteur de cette enzyme. Par conséquent, il peut augmenter les concentrations plasmatiques d'autres substrats pour cette enzyme (p. ex., inhibiteurs de la HMG CoA-réductase) avec le risque d'une toxicité accrue. Une attention particulière doit être accordée aux médicaments qui ont un indice thérapeutique étroit (p.ex. médicaments antirétroviraux et cyclosporine) lorsqu'ils sont co-administrés avec DIP-3 PLUS.

La pipéraquline subit un faible taux de métabolisme par CYP2C19, et est également un inhibiteur de cette enzyme. Il est possible de réduire le taux de métabolisme d'autres substrats de cette enzyme, comme l'oméprazole, ce qui entraîne une augmentation de leur concentration plasmatique et, par conséquent, de leur toxicité.

La pipérazine peut augmenter le taux de métabolisme des substrats CYP2E1, ce qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques des substrats comme le paracétamol ou la théophylline, et les gaz anesthésiques enflurant, halothane et isoflurane. La conséquence principale de cette interaction pourrait être une réduction de l'efficacité des médicaments co-administrés.

L'administration de la DHA peut entraîner une légère diminution de l'activité de la CYP1A2. Il est par conséquent recommandé d'être prudent lorsque DIP-3 PLUS est administré en même temps que les médicaments métabolisés par cette enzyme qui ont un indice thérapeutique étroit, comme la théophylline. Il est peu probable que les effets persistent au-delà de 24 heures après la dernière dose de la DHA.

Effet des médicaments co-administrés sur DIP-3 PLUS.

La pipéraquine est métabolisée par la CYP3A4 *in vitro*. La contribution de la CYP3A4 à l'élimination de la pipérazine *in vivo* reste inconnue. Un traitement concomitant avec des médicaments qui inhibent la CYP3A4 peut entraîner une augmentation marquée de la concentration plasmatique de la pipéraquine, ce qui exacerbe l'effet sur la Qtc (voir la section 4.4). Par conséquent, une prudence particulière est requise si DIP-3 PLUS est administré à des patients qui prennent de tels médicaments (p. ex., certains inhibiteurs de la protéase [amprénavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], nefazodone ou vérapamil), et la surveillance des MC E doit être envisagée en raison du risque de concentrations plasmatiques plus élevées de la pipéraquine.

Toutes ces interactions potentielles doivent être prises en compte pour les patients qui ont besoin d'un traitement de DIP-3 PLUS et, en raison de la longue demi-vie de la pipéraquine, jusqu'à 3 mois après le traitement.

Les produits médicinaux inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques de la pipéraquine. La concentration de DHA peut également être réduite.

Un traitement concomitant avec de tels médicaments n'est pas recommandé.

Interaction avec les aliments.

L'absorption de la pipéraquine est accrue en présence des aliments gras (voir les sections 4.4 et 5.2), ce qui peut accroître son effet sur l'intervalle Qtc. Par conséquent, DIP-3 PLUS doit se prendre avec de l'eau uniquement comme décrit à la section 4.2. DIP-3 PLUS ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse, car celui-ci est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la pipéraquine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse.

Les données sur l'utilisation de la DHA et de la pipéraquine chez les femmes enceintes sont insuffisantes. D'après les données sur les animaux, on soupçonne que DIP-3 PLUS provoque de graves anomalies congénitales lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de la grossesse (voir les sections 4.4 et 5.3). Des études sur la reproduction avec des dérivés de l'artémisinine ont démontré un potentiel tératogène avec un risque accru pendant la gestation précoce (voir la section 5.3). La pipéraquine n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin. Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, la pipéraquine était associée à des complications de l'accouchement.

Toutefois, il n'y a pas eu de retard dans le développement néonatal à la suite d'une exposition in utero ou au lait.

DIP-3 PLUS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse si d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (voir la section 4.4).

Allaitement.

Les données sur les animaux suggèrent l'excrétion de la pipéraquine dans le lait maternel, mais aucune donnée n'est disponible chez les humains. Les femmes qui prennent DIP-3 PLUS ne doivent pas allaiter pendant leur traitement.

Fertilité.

Il n'y a pas de données précises sur les effets de la pipéraquine sur la fertilité, mais aucun effet indésirable n'a été signalé pendant l'utilisation clinique. En outre, les données obtenues dans des

études animales montrent que la fertilité n'est pas affectée par la DHA à la fois chez les femmes et les hommes.

4.7 Effets sur la capacité à conduire et d'utiliser des machines :

Les données sur les effets indésirables recueillies dans les essais cliniques indiquent que DIP-3 PLUS n'a aucune influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines une fois que le patient s'est remis de l'infection aiguë.

4.8 Effets indésirables :

Résumé du profil de sécurité.

L'innocuité de DIP-3 PLUS a été évaluée dans le cadre de deux études ouvertes de phase III portant sur 1 239 patients pédiatriques âgés jusqu'à 18 ans et 566 patients adultes de plus de 18 ans traités par DIP-3 PLUS.

Dans le cadre d'un essai randomisé au cours duquel 767 adultes et enfants atteints de paludisme à *P. falciparum* non compliqué ont été exposés à DIP-3 PLUS, 25 % des sujets ont été jugés avoir subi un effet indésirable médicamenteux (EIM). Aucun type d'EIM ne s'est produit à un taux de 5%. Les EIM les plus fréquents observés à une incidence de 1,0% étaient les suivants : céphalées (3,9%), électrocardiogramme Qtc prolongé (3,4%), infection à *P. falciparum* (3,0%), anémie (2,8%), éosinophilie (1,7%), baisse d'hémoglobine (1,7%), tachycardie sinusale (1,7%), Asthénie (1,6%), Hématocrite [baisse] (1,6%), Pyrexie (1,5%), Globules rouges (diminution) (1,4%). Au total, 6 sujets (0,8%) ont présenté des EIM graves dans le cadre de l'étude.

Dans un deuxième essai randomisé, 1038 enfants âgés de 6 mois à 5 ans ont été exposés au DIP-3 PLUS et 71 % ont été jugés avoir subi une RIM. Les RIM suivantes ont été observées à une incidence de 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 EIM graves dans le cadre de l'étude.

Tableau des effets indésirables.

Dans les tableaux ci-dessous, les EIM sont répertoriés par classe de système d'organe (CSO), et classés par rubriques de fréquence, la plus fréquente en premier, 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 ($\geq 1/10,000$ à $<1/1,000$), très rare ($<1/10,000$), inconnu (ne peut être estimée 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 qui participent à des études cliniques avec DIP-3 PLUS :

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Infection à <i>P. falciparum</i>	Infection respiratoire Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie
Affections du système		Céphalées	Convulsions

nerveux			Sensations vertigineuses
Affections cardiaques	Troubles de la	Allongement de l'intervalle QTc Tachycardie	Conduction cardiaque Arythmies sinusales Bradycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Toux
Affections gastro-intestinales			Vomissements Diarrhée Nausées Douleur abdominale
Affections hépatobiliaires			Hépatite Hépatomégalie Anomalies du bilan hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgies Myalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie Pyrexie		

Description de certains effets indésirables.

Les EIM notés pour DIP-3 PLUS étaient généralement de gravité légère, et la majorité étaient non graves. Les réactions comme la toux, la pyrexie, les maux de tête, l'infection à *P. falciparum*, l'anémie, l'asthénie, l'anorexie et les changements observés dans les paramètres des cellules sanguines correspondent à ceux attendus chez les patients atteints de paludisme aigu. L'effet sur la prolongation de l'intervalle Qtc a été observé le 2^e jour, et s'est résorbé au jour 7 (le prochain moment où les ECG ont été effectués).

Population pédiatrique.

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

Fréquence des EIM chez les patients pédiatriques participant à des études cliniques avec DIP-3 PLUS:

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Grippe Infection à <i>P. falciparum</i>	Infection respiratoire Infection de l'oreille	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Thrombopénie Leucopénies/ neutropénie Leucocytoses, NCA	Hypochromasie Thrombocytémie Splénomégalie Adénopathie
Troubles du métabolisme et de la		Anorexie	

nutrition			
Affections du système nerveux			Convulsions Céphalées
Affections oculaires		Conjonctivite	
Affections cardiaques		Allongement de l'intervalle QT/QTc Fréquence cardiaque irrégulière	Troubles de la conduction cardiaque Souffle cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux		Rhinorrhée Épistaxis
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale Vomissements Diarrhée	Nausées Stomatite
Affections hépatobiliaires			Hépatite Hépatomégalie Anomalies du bilan hépatique Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite Rash	Acanthose Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Asthénie	

4.9 Surdosage :

Dans les études cliniques, 9 patients ont reçu le double de la dose cumulée indiquée de DIP-3 PLUS. Le profil de tolérance chez ces patients n'a pas été différent de celui qui est observé chez les patients recevant la dose recommandée et aucun EIG n'a été rapporté.

Dans les cas de surdosage soupçonné, un traitement symptomatique et de soutien doit être administré au besoin, y compris la surveillance de l'ECG en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle Qtc.

5. Propriétés pharmacologiques :

5.1 Propriétés pharmacodynamiques.

Groupe pharmacothérapeutique : Antiprotozoaires, antipaludiques, artémisinine et dérivés, combinaisons, code ATC : Code ATC : P01BF05

Effets pharmacodynamiques.

La DHA peut atteindre des concentrations élevées dans les érythrocytes parasités. Sa liaison endopéroxyde est considérée comme essentiel pour son activité antipaludique, provoquant des dommages de radicaux libres aux systèmes de membranes parasitaires, notamment :

- Inhibition de calcium ATPase du réticulum sarcoplasmique-endoplasmique de *falciparum*,
- Interférence avec le transport d'électrons mitochondriaux.

- Interférence avec les protéines de transport des parasites.
- Perturbation de la fonction mitochondriale du parasite.

Le mécanisme d'action exact de la pipéraquine reste inconnu, mais il reflète probablement celui de la chloroquine, un analogue structurel proche. La chloroquine se lie à l'hématome toxique (dérivé de l'hémoglobine du patient) dans le parasite du paludisme, en empêchant sa détoxification par une étape de polymérisation.

La pipéraquine est une bisquinoléine, et cette classe a montré une bonne activité 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 assurent l'exocytose de la chloroquine à partir des vacuoles digestives du parasite.
- Inhibition de la dégradation de l'hème dans les vacuoles digestives du parasite.

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

L'efficacité et l'innocuité de DIP-3 PLUS ont été évaluées dans le cadre de deux grands essais cliniques randomisés et ouverts :

L'étude DM040010 a été menée chez des adultes asiatiques et des enfants atteints de paludisme à *P. falciparum* sans complication. Le traitement de DIP-3 PLUS a été comparé à l'artésunate + méfloquine (AS + MQ). Le critère d'évaluation principal de jugement était le taux de guérison corrigé par PCR au 63e jour.

L'étude DM040011 a été menée chez des patients pédiatriques africains atteints de paludisme à *P. falciparum* sans complication. Le traitement de DIP-3 PLUS a été comparé à Artemether + Luméfantrine (A + L). Le critère d'évaluation principal était le taux de guérison corrigé par PCR au 28e jour.

Les résultats pour le paramètre primaire dans les populations en intention modifiée de traiter (m-ITT) (définis comme tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude, à l'exclusion de ceux qui ont perdu le suivi pour des raisons inconnues) étaient les suivants:

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

Dans chaque cas, les résultats ont confirmé que DIP-3 PLUS n'était pas inférieur au médicament comparateur. Dans les deux études, le taux d'échec thérapeutique réel a été inférieur au seuil d'efficacité de 5 % défini par l'OMS.

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

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

⁽¹⁾ Ce CI est asymptotique car le CI exact n'a pas pu être calculé.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques :

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

Absorption

La DHA est absorbée très rapidement, le Tmax étant d'environ 1 à 2 heures après administration unique et répétée. Chez des patients, la Cmax moyenne (% CV) et l'ASCINF de DHA (observées après la première dose de DIP-3 PLUS) ont été de 752 ng/ml (47 %) et 2,002 ng/ml*h (45 %) respectivement.

La biodisponibilité de la DHA semble plus élevée chez les patients atteints de paludisme que chez les volontaires sains, peut-être parce que le paludisme a un effet sur la disposition de la DHA. Cela peut refléter une altération de la fonction hépatique associée au paludisme, causant une augmentation de la biodisponibilité de la DHA (réduction du premier effet hépatique) sans affecter sa demi-vie d'élimination apparente, qui est le taux d'absorption limité. Chez des hommes volontaires sains à jeun, la Cmax moyenne et l'ASCINF de la DHA ont été respectivement de 180-552 ng/ml et 516-684 ng/ml*h.

L'exposition systémique à la DHA était légèrement plus faible après la dernière dose de DIP-3 PLUS (inférieure de 15% à celle après la première dose). Les paramètres pharmacocinétiques de la DHA se sont révélés similaires chez les volontaires sains d'origine asiatique et caucasienne. L'exposition systémique à la DHA le dernier jour du traitement était plus élevée chez les femmes que chez les hommes, la différence se situant à moins de 30%.

Chez les volontaires sains, l'exposition à la DHA a augmenté de 43% lorsqu'elle était administrée avec un repas riche en matières grasses ou en calories.

La pipéraquline, un composé hautement lipophile, est absorbée lentement. Chez l'homme, la pipéraquline a un Tmax d'environ 5 heures après une dose unique et répétée. Chez les patients, la Cmax moyenne (% CV) et l'ASC0-24 (observées après la première dose de DIP-3 PLUS) ont été

respectivement de 179 ng/ml (62 %) et 1,679 ng/ml*h (47 %). Du fait de son élimination lente, la pipéraquine s'accumule dans le plasma après des administrations répétées, avec un facteur d'accumulation d'environ 3. Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéraquine ont été similaires chez les volontaires sains d'origines asiatique et caucasienne. En revanche, la concentration plasmatique maximale de la pipéraquine le dernier jour de traitement par DIP-3 PLUS a été plus élevée chez les femmes volontaires saines que chez les hommes volontaires sains, la différence étant de l'ordre de 30 à 50 %.

Chez les volontaires sains, l'exposition à la pipéraquine est multipliée par environ 3 lorsqu'elle est administrée avec un repas riche en graisse ou en calories. Cet effet pharmacocinétique s'accompagne d'un effet accru sur l'allongement de l'intervalle QT. Par conséquent, DIP-3 PLUS doit être administrée avec de l'eau au moins trois heures après la dernière prise alimentaire, et aucun aliment ne doit être pris dans les trois heures suivant chaque dose (voir la section 4.2).

Distribution.

La pipéraquine et la DHA sont tous deux fortement liés aux protéines plasmatiques humaines : la liaison protéique observée dans les études *in vitro* était de 44 à 93% pour la DHA et de >99% pour la pipéraquine. De plus, d'après les données *in vitro* et *in vivo* sur les animaux, la pipéraquine et la DHA ont tendance à s'accumuler dans les globules rouges.

On a observé que la DHA avait un faible volume de distribution chez les humains (0,8 l/kg; CV 35,5%).

Les paramètres pharmacocinétiques observés pour la pipéraquine chez l'homme indiquent que cette substance active a un grand volume de distribution (730 l/kg; CV % 37,5 %).

Biotransformation.

La DHA est principalement converti en α -DHA- β - glucuronide (α -DHA-G). Les études sur les microsomes hépatiques humains ont montré que la DHA était métabolisée par des UDP-glucuronosyl-transférases (UGT1A9 et UGT2B7) sans contribution du cytochrome P450 au métabolisme. Des études *in vitro* sur les interactions médicamenteuses ont révélé que la DHA est un inhibiteur du CYP1A2; par conséquent, il est possible que la DHA augmente les concentrations plasmatiques de substrats CYP1A2 (voir la section 4.5).

Le métabolisme de la pipéraquine chez les humains n'a pas été étudié *in vivo*. Des études de métabolisme *in vitro* ont démontré que la pipéraquine est métabolisée par les hépatocytes humains (environ 85% de la pipéraquine était encore présente après 2 heures d'incubation à 37°C). La pipéraquine a été principalement métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C9 et le CYP2C19. On a constaté que la pipéraquine était un inhibiteur du CYP3A4 (également dépendant du temps) et, dans une moindre mesure, du CYP2C19, alors qu'elle stimulait l'activité du CYP2E1. Par conséquent, il existe une possibilité d'augmentation des concentrations plasmatiques de substrats CYP3A4, ainsi que de l'augmentation des concentrations plasmatiques de pipéraquine lorsque DIP-3 PLUS est administré en même temps que les substrats CYP3A4 et les inhibiteurs CYP3A4, respectivement (voir section 4.5).

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

Élimination.

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

La demi-vie d'élimination de la pipéraquline est d'environ 22 jours pour les patients adultes et d'environ 20 jours pour les patients pédiatriques. La clairance orale moyenne pour les patients adultes atteints de paludisme était de 2,09 l/h/kg, tandis que chez les patients pédiatriques était de 2,43 l/h/kg. En raison de sa longue demi-vie d'élimination, la pipéraquline s'accumule après plusieurs doses.

Des études sur des animaux ont montré que la pipéraquline radiomarquée est excrétée par la voie biliaire, tandis que l'excrétion urinaire est négligeable.

Pharmacocinétique dans les populations particulières.

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, ou chez les patients âgés.

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 DHA entre les populations pédiatriques et adultes. La clairance moyenne (1,45 l/h/kg) était légèrement plus rapide chez les enfants que chez les adultes (1,34 l/h/kg), tandis que le volume moyen de distribution chez les enfants (0,705 l/kg) était plus faible que chez les adultes (0,801 l/kg).

La même comparaison a montré que la constante du taux d'absorption de la pipéraquline et la demi-vie terminale chez les enfants étaient principalement 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 préclinique.

Toxicité générale.

Les données de la littérature concernant la toxicité chronique de la pipéraquline chez les chiens et les singes indiquent une certaine hépatotoxicité et une légère dépression réversible du nombre total de globules blancs et de neutrophiles.

Les constatations les plus importantes en matière d'innocuité non clinique après administration répétée étaient l'infiltration de macrophages avec du matériel granulaire basophile intracytoplasmique compatible avec phospholipidose et lésions dégénératives dans de nombreux organes et tissus. Ces effets indésirables ont été observés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires à ceux de l'exposition clinique, et avec une pertinence possible pour l'utilisation clinique. On ne sait pas si ces effets toxiques sont réversibles.

La DHA et la pipéraquline n'étaient pas génotoxiques/clastogènes d'après des essais *in vitro* et *in vivo*.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

La DHA est embryolétale et tératogène chez les rats et les lapins.

La pipéraquline n'a pas provoqué de malformation chez les rats et les lapins. Dans une étude de développement périnatal et postnatal (segment III) chez des rats femelles traités avec 80 mg/kg,

certaines animaux ont eu un retard d'accouchement provoquant la mortalité des nouveau-nés. Chez les femelles qui accouchent normalement, le développement, le comportement et la croissance de la descendance survivante étaient normaux après une exposition in utero ou par le lait.

Aucune étude de toxicité pour la reproduction n'a été effectuée avec l'association DHA et Pipéraquline.

Toxicité du système nerveux central (SNC).

Il existe un risque de neurotoxicité des dérivés de l'artémisinine chez l'homme et les animaux, qui est fortement lié à la dose, à la voie d'administration et aux différents précurseurs de la DHA. Chez les humains, la neurotoxicité potentielle de la DHA administré par voie orale peut être considérée comme hautement improbable, compte tenu de l'élimination rapide du DHA et de sa courte exposition (3 jours de traitement pour les patients atteints du paludisme). Il n'y avait aucune preuve de lésions induites par la DHA dans les noyaux spécifiques chez les rats ou les chiens, même à une dose létale.

Toxicité Cardiovasculaire.

On a observé des effets sur la pression artérielle et sur la durée des PR et des QRS à des doses élevées de pipéraquline. L'effet cardiaque potentiel le plus important était lié à la conduction cardiaque.

Dans l'essai hERG, la CI50 était de 0,15 µmol pour la pipéraquline et de 7,7 µmol pour la DHA. L'association de DHA et de la pipéraquline ne produit pas d'inhibition de l'hERG supérieure à celle des composés uniques.

Phototoxicité.

Il n'y a pas de risque de phototoxicité avec la DHA car elle n'absorbe pas dans l'intervalle de 290 à 700 nm. La pipéraquline a un maximum d'absorption à 352 nm. Comme la pipéraquline est 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 les souris exposées aux rayons UV.

6. Données pharmaceutiques.

6.1 Liste des excipients.

Huile de soja raffinée USP.

Oxyde de magnésium léger.

Huile végétale hydrogénée NF.

Cire d'abeille.

Lécithine de soja NF.

Hydroxy-anisole Butylaté BP.

Hydroxy toluène Butylaté BP.

Cellulose microcristalline BP.

Dioxyde de silice colloïdal BP.

Excipients de la coque : (pour l'encapsulation).

Gélatine

Glycérine

Sorbitol à 70% non Cristallisé

Méthyle Parabène Sodique

Propyle Parabène Sodique

Eau purifiée

Jaune FD & C No.6

Dioxyde de titane

6.2 Incompatibilités.

Néant.

6.3 Durée de conservation.

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation.

Conserver en dessous de 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité. Tenir hors de portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur.

Les gélules DIP-3 PLUS sont emballées dans les blisters en PVC/PVDC/aluminium contenant 3 gélules en gélatine molle.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations.

Pas d'exigences particulières.

7. LABORATOIRE FABRICANT

Olive Healthcare.

197/2, Athiyawad, Dabhel Village,

DAMAN - 396 210 (U.T.).

Inde

8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ :

RENA EXPORTS Pvt. Ltd.

411, 4th Floor, Hubtown Viva, Akruti Trade Point,

Near Western Express Highway, Shankarwadi, Jogeshwari (E)

Mumbai – 400 060

Phone No. 02266713139

9. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ :

.....

**10. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION :**

.....

11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE :

Néant