



RIDMAL 40/320

Comprimés de dihydroartémisinine et de pipéraquline Phosphate

Composition

Chaque comprimé pelliculé contient :
dihydroartémisinine Ph.Int. 40 mg
Pipéraquline Phosphate 320 mg

Forme de dosage pharmaceutique: comprimés

Liste des excipients:

Cellulose microcristalline BP, Povidone USP, alcool isopropylque BP, Croscarmellose sodique USPNF, stéarate de magnésium BP, insitacoat SOL-S-168 IH, chlorure de méthylène BP.

Effets notables des excipients:

L'alcool isopropylque est environ deux fois plus toxique que l'éthanol et ne doit, donc, pas être administré par voie orale. L'alcool isopropylque a aussi un goût désagréable. Les symptômes de la toxicité de l'alcool isopropylque sont similaires à ceux de l'éthanol sauf que l'alcool isopropylque n'a aucune action euphorique initiale et que la gastrite et les vomissements sont plus importants. Une delta osmolalité peut être utile en tant que test de dépistage rapide pour identifier les patients à risque de complications de l'ingestion d'alcool isopropylque. La dose létale par voie orale est estimée à environ 120 à 250 ml, même si les symptômes toxiques peuvent être produits par 20 ml.

Dans l'industrie pharmaceutique, de l'alcool isopropylque peut être utilisé en petites quantités inoffensives, en fabrication de capsules ou de comprimés. Le chlorure de méthylène (dichlorométhane) doit être limité dans les produits pharmaceutiques en raison de leur toxicité inhérente. Le dichlorométhane a des preuves limitées d'un effet cancérigène.

Données cliniques

Indications thérapeutiques:

Ridmal est indiqué pour le traitement du paludisme aigu non compliqué, si les patients peuvent prendre les médicaments par voie orale. Il est surtout recommandé en cas de paludisme à Plasmodium falciparum multirésistant.

Posologie et Mode d'emploi:

Le patient doit suivre les instructions du médecin. Le tableau suivant indique la posologie recommandée.

Poids corporel	Jour 1			Jour 2			Jour 3			Total
	0 heures			24 heures			48 heures			
De 13 kg à 24 kg	1 Comprimé			1 Comprimé			1 Comprimé			3 Comprimés
De 24 kg à 36 kg	2 Comprimés			2 Comprimés			2 Comprimés			6 Comprimés
De 36 kg à 75 kg	3 Comprimés			3 Comprimés			3 Comprimés			9 Comprimés
De 75 kg ou plus	4 Comprimés			4 Comprimés			4 Comprimés			12 Comprimés

Par dose = par jour (puisque la posologie recommandée est une fois par jour)
Le nombre de comprimés indiqués par dose doivent être pris ensemble

Mode d'emploi: Par voie orale.

Contre-indications:

Hypersensibilité à l'un des composants de la formulation. Comme tous les nouveaux médicaments, Ridmal n'est pas recommandé durant le premier trimestre de la grossesse, sauf si votre médecin estime que le risque pour la maladie est plus important. Un nouveau traitement de Ridmal ne doit pas être commencé avant quatre semaines après le premier traitement.

Mise en garde spéciale et précautions d'emploi:

Ridmal ne doit pas être utilisé pour traiter le paludisme à falciparum grave et, en raison de données insuffisantes, ne doit pas être utilisé pour traiter le paludisme à 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 antipaludéen serait démarré en raison de l'échec du traitement ou d'une nouvelle infection de paludisme.

La pipéraquline est un inhibiteur du CYP3A4. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de Ridmal et d'autres médicaments présentant des formes variables d'inhibition, d'induction ou de compétition sur le CYP3A4 car les effets thérapeutiques et/ou toxiques de certains médicaments co-administrés pourraient être modifiés.

Ridmal ne doit pas être utilisé pendant la grossesse dans des situations où d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles. En l'absence de données d'étude de carcinogénèse, et en raison du manque d'expérience clinique sur des traitements répétés chez l'homme, il ne faut pas donner plus de deux traitements de Ridmal sur une période de 12 mois.

Usage pédiatrique: Ridmal est indiqué chez les enfants et les nourissons de 6 mois et plus et pesant 5 kg ou plus.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions:
Ridmal est contre-indiqué chez les patients prenant déjà d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, en raison d'un risque d'interaction pharmacodynamique pouvant provoquer un effet d'addition sur l'intervalle QTc.

Des études d'interaction de médicament-pharmacocinétique médicamenteuse avec Ridmal n'ont pas été réalisées. L'évaluation du potentiel d'interactions médicamenteuses-médicament de se produire est basée sur des études in vitro.

Effet de Ridmal sur les médicaments co-administrés

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 et en est un inhibiteur. Par conséquent, elle a le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques d'autres substrats pour cette enzyme (par exemple, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) avec un risque d'augmentation de la toxicité. Il faut accorder une attention particulière lors d'une administration concomitante de Ridmal et de médicaments qui ont un index thérapeutique étroit (médicaments antitétroviens et cyclosporine par exemple).

La pipéraquline est faiblement métabolisée par le CYP2C19 et est également un inhibiteur de cette enzyme. Il est possible de réduire le taux de métabolisme des autres substrats de cette enzyme, comme l'oméprazole, avec une importante augmentation de leur concentration plasmatique et, par conséquent, de leur toxicité.

La pipéraquline a le potentiel d'augmenter le taux de métabolisme pour les substrats de CYP2E1, ayant pour conséquence une diminution des concentrations plasmatiques des substrats comme le paracétamol ou la théophylline, et des gaz anesthésiques enflurane, halothane et isoflurane. La principale conséquence de cette interaction peut être une diminution de l'efficacité des médicaments co-administrés.

L'administration de dihydroartémisinine peut entraîner une légère diminution de l'activité du CYP1A2. Il est donc conseillé d'être prudent en cas d'administration de Ridmal en concomitance avec des médicaments métabolisés par cette enzyme qui ont un index thérapeutique étroit, comme la théophylline. Aucun effet ne devrait persister au-delà de 24 heures après la dernière prise de dihydroartémisinine.

Effet sur Ridmal en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments

La pipéraquline est métabolisée par le CYP3A4 in vitro. La contribution du CYP3A4 à l'élimination de la pipéraquline in vivo est inconnue. Un traitement concomitant avec des

médicaments qui inhibent le CYP3A4 peut conduire à une augmentation marquée de la concentration plasmatique de la pipéraquline, causant une exacerbation de l'effet sur l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4). Par conséquent, une attention particulière est requise, si Ridmal est administré à des patients prenant ces médicaments (par exemple, certains inhibiteurs de la protéase [amprénavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], la néfazodone ou le vérapamil), et une surveillance ECG doit être envisagée en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la pipéraquline.

Toutes ces interactions potentielles doivent être gardées à l'esprit pour les patients qui nécessitent un traitement de Ridmal et, en raison de la longue demi-vie de la pipéraquline, jusqu'à 3 mois après le traitement.

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

Interaction avec l'alimentation

L'absorption de la pipéraquline augmente en présence d'aliments gras qui peut augmenter son effet sur l'intervalle QTc. Par conséquent, Ridmal doit être pris avec de l'eau. Ridmal ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse comme il est susceptible de conduire à des concentrations plasmatiques augmentées de pipéraquline.

Grossesse et allaitement:

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation de dihydroartémisinine et de pipéraquline chez les femmes enceintes. En se basant sur des données animales, le produit est suspecté de causer des anomalies congénitales graves lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de la grossesse. Les études de reproduction avec des dérivés de l'artémisinine ont montré un potentiel tératogène à un risque accru pendant la gestation précoce. La pipéraquline n'est pas tératogène chez le rat ou le lapin. Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, la pipéraquline a été associée à des complications d'accouchement. Cependant, il n'y avait pas de retard dans le développement du nouveau-né après une exposition in utero ou via l'allaitement.

Ridmal ne doit pas être utilisé pendant la grossesse dans des situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles.

Mères allaitant

Les données animales suggèrent une excretion de la pipéraquline dans le lait maternel, mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Les femmes qui prennent Ridmal ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

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

La capacité à conduire et à utiliser des machines lourdes pourrait être entravée lors de l'infection aiguë par le paludisme. Par conséquent, les patients prenant Ridmal ne devraient pas tenter de conduire ou d'utiliser de la machinerie lourde lors de l'infection aiguë.

Effets indésirables:

Quelques cas d'effets indésirables ont été rapportés après administration de l'association de dihydroartémisinine et de pipéraquline. La plupart d'entre eux sont liés au Pipéraquline qui a un effet le tube digestif (nausées, diarrhées, perte d'appétit, etc.). De rares réactions allergiques ont également été signalées - rash, prurit, etc.

Surdosage:

Back

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

Propriétés pharmacologiques

Propriétés pharmacodynamiques:

Groupe Pharmacothérapeutique: Antiprotozoaires, Antipaludiques,
Code ATC: P01B F05

Mécanisme d'action: La dihydroartémisinine (dihydroartémisinine) est capable d'atteindre des concentrations élevées dans les hématies parasitées. Son pont endopéroxyde est considéré comme essentiel pour son activité antipaludique, causant des dommages des radicaux libres du système parasite membranaire, y compris - inhibition du calcium falciparum ATPase sarcoplasmique-réticulum endoplasmique, interférence avec le transport d'électrons mitochondriaux, interférence avec les protéines de transport du parasite, perturbation de la fonction mitochondriale parasite.

Le mécanisme d'action exact de la pipéraquline est inconnu, mais il reflète probablement celui de la chloroquine, un analogue structural proche. La chloroquine se lie à l'hème toxique (dérivé de l'hémoglobine du patient) à l'intérieur du parasite du paludisme, en empêchant sa détoxification par une étape de polymérisation. La pipéraquline est un bisquinoline, et cette classe a montré une bonne activité antipaludique contre les souches de Plasmodium résistantes à la chloroquine in vitro. La structure du bisquinoline volumineux peut être importante pour l'activité contre des souches résistantes à la chloroquine, et peut agir à travers les mécanismes suivants - inhibition des transporteurs d'efflux de la chloroquine du parasite alimentaire vacuole et inhibition de la voie d'hème-digestion chez la parasite alimentaire vacuole. Une résistance à la pipéraquline (en monothérapie) a été rapportée.

Propriétés pharmacocinétiques:

Absorption

La dihydroartémisinine est très rapidement absorbée, la Tmax étant d'environ 1 à 2 heures après administration unique et multiple. La biodisponibilité de la dihydroartémisinine semble être plus élevée chez les patients atteints du paludisme que chez des volontaires sains, peut-être parce que le paludisme en soi a un effet sur la disposition de la dihydroartémisinine. Chez les hommes volontaires sains à jeun, la Cmax moyenne et l'ASC de dihydroartémisinine étaient de 180-252 ng/ml et 516-684 ng/ml*h, respectivement.

La pipéraquline, un composé hautement lipophile, est absorbée lentement. Chez l'homme, la pipéraquline a une Tmax d'environ 5 heures après une dose unique et répétée. En raison de son élimination lente, la pipéraquline s'accumule dans le plasma après administration de doses multiples avec un facteur d'accumulation d'environ 3. Chez les volontaires sains, l'exposition à la pipéraquline est augmentée d'environ 3 fois lorsqu'elle est administrée avec un repas riche en graisses/avec une haute teneur calorique. Cet effet pharmacocinétique est accompagné d'un effet accru sur la prolongation de l'intervalle QT. En conséquence, Ridmal doit être administré avec de l'eau pas moins de 3 heures après la dernière prise de nourriture, et aucun aliment ne doit être pris dans les 3 heures après chaque dose.

Distribution

La pipéraquline et la dihydroartémisinine se lient toutes deux fortement aux protéines plasmatiques humaines: la liaison aux protéines plasmatiques observée dans les études in vitro était de 44 à 93 % pour la dihydroartémisinine et > 99 % pour la pipéraquline. En outre, à partir de données in vitro et in vivo chez les animaux, la pipéraquline et la dihydroartémisinine ont tendance à s'accumuler dans les RBC.

Il a été observé que la dihydroartémisinine a un faible volume de distribution chez l'homme (0,8 l/kg). Les paramètres

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

Biotransformation:

La dihydroartémisinine est principalement convertie en α -dihydroartémisinine- β -glucuronide (α -dihydroartémisinine-G). Les études in vitro sur les interactions médicament-médicament ont révélé que le dihydroartémisinine est un inhibiteur du CYP1A2; par conséquent, il ya le potentiel pour le dihydroartémisinine à augmenter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2. Le métabolisme de la pipéraquline chez l'homme n'a pas été étudié in vivo. Des études de métabolisme in vitro ont démontré que la pipéraquline est métabolisée par les hépatocytes humains (environ 85% de la pipéraquline est restée après 2 heures d'incubation à 37°C). Pipéraquline a été principalement métabolisée par le CYP3A4 et à un moindre degré par le CYP2C9 et CYP2C19. Pipéraquline s'est révélé être un inhibiteur de la CYP3A4 (également de façon temps-dépendante) et, dans une moindre mesure de CYP2C19, tandis qu'il stimule l'activité de CYP2E1. En conséquence, il est possible d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la pipéraquline lorsque Ridmal est administré en concomitance avec des substrats du CYP3A4, et les inhibiteurs du CYP3A4, respectivement.

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

Élimination

La demi-vie d'élimination de la dihydroartémisinine est d'environ 1 heure. La dihydroartémisinine est éliminée par métabolisme (principalement glucuro-conjugaison). Sa clairance s'est avérée être légèrement inférieure chez les femmes que chez les volontaires sains de sexe masculin. Les données concernant l'excrétion de dihydroartémisinine chez les humains sont rares. Cependant, il est rapporté dans la littérature que l'excrétion de substance active inchangée dans l'urine 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 environ 20 jours pour les patients pédiatriques. La clairance orale moyenne chez les patients adultes atteints de paludisme est de 2,09 l/h/kg, alors que chez les patients pédiatriques elle est de 2,43 l/h/kg. En raison de sa longue demi-vie d'élimination, la pipéraquline s'accumule après administration de doses multiples.

Les études animales ont montré que la pipéraquline radicalement est excrétée par voie biliaire, tandis que l'excrétion urinaire est négligeable.

Données de sécurité précliniques:

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 dépression légère réversible du nombre total de globules blancs et de neutrophiles. Les résultats non cliniques les plus importants d'innocuité après administration de doses répétées étaient l'infiltration des macrophages avec un matériau granulaire basophile intracytoplasmique compatible avec une phospholipidose et des lésions dégénératives dans de nombreux organes et tissus. Ces effets indésirables ont été observés chez l'animal à des niveaux d'exposition similaires à ceux d'exposition clinique, et pourraient avoir une signification clinique. On ne sait pas, si ces effets toxiques sont réversibles. La dihydroartémisinine et la pipéraquline n'ont pas été considérés génotoxiques/clastogènes sur la base de tests in vitro et in vivo.

La dihydroartémisinine provoque des effets létaux

embryonnaires et tératogènes chez le rat et le lapin.

La pipéraquline ne provoque pas de malformations chez le rat et le lapin. Dans une étude de développement périnatal et postnatal (segment II) chez les rats femelles-traitées avec 80 mg/kg, certains animaux ont un retard de mise à bas, ce qui induit la mortalité des nouveau-nés. Chez les femelles mettant bas normalement, le développement, le comportement et la croissance de la progéniture ayant survécu étaient normaux après une exposition in utero ou via l'allaitement.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée avec la combinaison de dihydroartémisinine et de pipéraquline.

Toxicité du Système Nerveux Central (SNC)

Il existe une possibilité de neurotoxicité des dérivés de l'artémisinine chez l'homme et les animaux, qui est fortement liée à la posologie, la voie et les formulations des différents pro-médicaments dihydroartémisinine. Chez l'homme, la neurotoxicité potentielle de dihydroartémisinine administrée par voie orale peut être considérée comme hautement improbable, compte tenu de l'élimination rapide de la dihydroartémisinine, et de son exposition de courte durée (3 jours de traitement pour les patients atteints de paludisme). Il n'y a eu aucune preuve de lésions induites par la dihydroartémisinine dans les noyaux spécifiques chez des rats ou des chiens, même à dose létale.

Toxicité cardiovasculaire

Les effets sur la pression artérielle et sur la PR et la durée du QRS ont été observés à des doses élevées de pipéraquline. L'effet cardiaque potentiel le plus important est lié à la conduction cardiaque.

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

Phototoxicité

Il n'existe pas de préoccupation concernant une éventuelle phototoxicité avec dihydroartémisinine, car elle n'absorbe pas dans la gamme de 290 à 700 nm. La pipéraquline présente 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 traitement par voie orale chez des souris exposées à un rayonnement UV.

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité:

Carcinogénèse, mutagenèse

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

Altération de la fertilité

Il n'existe pas de données spécifiques concernant les effets de la pipéraquline sur la fertilité. Cependant, à ce jour, aucun effet indésirable n'a été signalé lors de l'utilisation clinique. En outre, les données obtenues dans des études chez l'animal montrent que la fertilité n'est pas affectée par la dihydroartémisinine chez la femelle comme chez le mâle.

Indications pharmaceutiques

Incompatibilités: Non applicables.

Précautions particulières de conservation: Conserver en dessous de 30°C.

Présentation:

Disponible en paquettes blister de 3 / 6 / 9 / 12 comprimés.

ajanta pharma limited

Ajanta House, Charkop,
Kandivli (W), Mumbai 400 067.
Fabriqué en Inde.

Front

P34547



RIDMAL 40/320

Dihydroartemisinin & Piperaquine
Phosphate Tablets

Composition
Each film coated tablet contains:
Dihydroartemisinin Ph.Int. 40 mg
Piperaquine Phosphate 320 mg

Pharmaceutical Dosage Form: Tablets.

List of Excipients:
Microcrystalline Cellulose BP, Povidone USP, Isopropyl Alcohol BP, Croscarmellose Sodium USP, Magnesium Stearate BP, Insiacolat SOL-S-168 IH, Methylene Chloride BP.

Notorious Effects of Excipients:
Isopropyl alcohol is about twice as toxic as ethanol and should therefore not be administered orally; isopropyl alcohol also has an unpleasant taste. Symptoms of isopropyl alcohol toxicity are similar to those for ethanol except that isopropyl alcohol has no initial euphoric action and gastritis and vomiting are more prominent. Delta osmolality may be useful as rapid screen test to identify patients at risk of complications from ingestion of isopropyl alcohol. The lethal oral dose is estimated to be about 120-250 mL although toxic symptoms may be produced by 20 mL.

In the pharmaceutical industry, isopropyl alcohol may be used in small, safe quantities in capsule or tablet manufacturing. Methylene Chloride (Dichloromethane) should be limited in pharmaceutical products because of their inherent toxicity. Dichloromethane has limited evidence of a carcinogenic effect.

Clinical Particulars

Therapeutic Indications:
Ridmal is indicated for the treatment of acute uncomplicated malaria, as long as patients can take oral medications. It is particularly recommended in the case of multi-resistant Plasmodium falciparum malaria.

Posology and Method of administration:
Patient should follow doctor's instruction. The recommended dosage is in the following table.

Body weight (kg)	Day 1	Day 2	Day 3	Total
	0 Hours	24 hours	48 hours	
From 13 kg up to 24 kg	1 Tablet	1 Tablet	1 Tablet	3 Tablets
From 24 kg up to 36 kg	2 Tablets	2 Tablets	2 Tablets	6 Tablets
From 36 kg up to 75 kg	3 Tablets	3 Tablets	3 Tablets	9 Tablets
From 75 kg and above	4 Tablets	4 Tablets	4 Tablets	12 Tablets

Per dose = Per Day (As recommended dosage is once daily)
No. Of Tablets per dose mentioned are to be taken together

Route of Administration: Oral

Contraindications:
Hypersensitivity to any of the components of the formulation.
As all new drugs. Ridmal is not recommended during the first

trimester of pregnancy unless your doctor considers the risk of the disease to be greater.
A new course of Ridmal should not be taken within four weeks after the first treatment.

Special warning and precautions for use:
Ridmal should not be used to treat severe falciparum malaria and, due to insufficient data, should not be used to treat malaria due to Plasmodium vivax, Plasmodium malariae or Plasmodium ovale.

The long half-life of Piperaquine (about 22 days) should be kept in mind in the event that another anti-malarial agent is started due to treatment failure or a new malaria infection. Piperaquine is an inhibitor of CYP3A4. Caution is recommended when co-administering Ridmal with medicinal products exhibiting variable patterns of inhibition, induction or competition for CYP3A4 as the therapeutic and/or toxic effects of some co-administered medicinal products could be altered. Ridmal should not be used during pregnancy in situations where other suitable and effective anti-malarials are available. In the absence of carcinogenicity study data, and due to lack of clinical experience with repeated courses of treatment in humans, no more than two courses of Ridmal should be given in a 12-month period.

Pediatric Use:

Ridmal is indicated in children and infants 6 months and over and weighing 5 kg or more.

Interactions with other medicinal products and other forms of Interactions:

Ridmal is contraindicated in patients already taking other medicinal products that are known to prolong the QTc interval due to the risk of a pharmacodynamic interaction leading to an additive effect on the QTc interval. Drug-drug pharmacokinetic interaction studies with Ridmal have not been performed. The assessment of the potential for drug-drug interactions to occur is based on in vitro studies.

Effect of Ridmal on co-administered medicinal products
Piperaquine is metabolized by, and is an inhibitor of CYP3A4. Therefore, it has the potential to increase plasma concentrations of other substrates for this enzyme (e.g. HMG CoA reductase inhibitors) with the risk of increased toxicity. Particular attention should be paid when medicinal products that have a narrow therapeutic index (e.g. antiretroviral medicinal products and cyclosporine) are co-administered with Ridmal.

Piperaquine undergoes a low level of metabolism by CYP2C19, and is also an inhibitor of this enzyme. There is the potential for reducing the rate of metabolism of other substrates of this enzyme, such as omeprazole, with consequent increase of their plasma concentration, and therefore, of their toxicity.

Piperaquine has the potential to increase the rate of metabolism for CYP2E1 substrates resulting in a decrease in the plasma concentrations of substrates such as paracetamol or theophylline, and the anaesthetic gases enflurane, halothane and isoflurane. The main consequence of this interaction could be a reduction of efficacy of the co-administered medicinal products. Dihydroartemisinin administration may result in a slight decrease in CYP1A2 activity. Caution is therefore, advised when Ridmal is administered concomitantly with medicinal products metabolized by this enzyme that have a narrow therapeutic index, such as theophylline. Any effects are unlikely to persist beyond 24 hours after the last intake of Dihydroartemisinin.

Effect of co-administered medicinal products on Ridmal
Piperaquine is metabolized by CYP3A4 in vitro. The

contribution of CYP3A4 to elimination of Piperaquine in vivo is unknown. Concomitant treatment with medicinal products which inhibit CYP3A4 may lead to a marked increase of Piperaquine plasma concentration resulting in an exacerbation of the effect on QTc. Therefore, particular caution is required if Ridmal is administered to patients taking such medicinal products (e.g. some protease inhibitors [amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], nefazodone or verapamil), and ECG monitoring should be considered due to the risk of higher plasma concentrations of Piperaquine.

All these potential interactions should be kept in mind for patients who require Ridmal treatment and, due to the long half-life of Piperaquine, for up to 3 months after the treatment.

Enzyme inducing medicinal products such as rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort (*Hypericum perforatum*) are likely to lead to reduced Piperaquine plasma concentrations. The concentration of Dihydroartemisinin may also be reduced. Concomitant treatment with such medicinal products is not recommended.

Food Interaction

Absorption of Piperaquine is increased in the presence of fatty food which may increase its effect on QTc interval. Therefore, Ridmal should be taken with water. Ridmal should not be taken with grapefruit juice as it is likely to lead to increased Piperaquine plasma concentrations.

Pregnancy and Lactation:

Pregnancy
There are insufficient data on the use of Dihydroartemisinin and piperaquine in pregnant women. Based on animal data, the combination is suspected to cause serious birth defects when administered during the first trimester of pregnancy. Reproductive studies with artemisinin derivatives have demonstrated teratogenic potential with an increased risk during early gestation. Piperaquine was not teratogenic in the rat or rabbit. In perinatal and postnatal studies in rats, piperaquine was associated with delivery complications. However, there was no delay in neonatal development following exposure in utero or via milk.

Ridmal should not be used during pregnancy in situations where other suitable and effective anti-malarials are available.

Nursing Mothers

Animal data suggest excretion of piperaquine into breast milk but no data are available in humans. Women taking Ridmal should not breast-feed during their treatment.

Effects on ability to drive and use machine:

The ability to drive and operate heavy machinery may be impaired during acute infection with malaria. Hence, patients on Ridmal must not attempt to drive or operate heavy machinery during acute infection.

Undesirable Effects:

Few cases of adverse effects have been reported after administration of combination of Dihydroartemisinin and Piperaquine. Most of them are related to Piperaquine affecting the digestive tract (nausea, diarrhea, loss of appetite, etc.). Rare allergic reactions have also been reported - rash, pruritus, etc.)

Overdosage:

In clinical trials, nine patients received double the cumulative intended dose of Ridmal. The safety profile of these patients did not differ from that of patients receiving the recommended dose, with no patient reporting SAEs.

Pharmacological properties

Pharmacodynamic Properties:
Pharmacotherapeutic Group: Antiprotozoals, Antimalarials,
ATC Code: P01BF05

Mechanism of Action: Dihydroartemisinin is able to reach high concentrations within the parasitized erythrocytes. Its endoperoxide bridge is thought to be essential for its antimalarial activity, causing free-radical damage to parasite membrane systems including - inhibition of falciparum sarcoplasmic-endoplasmic reticulum calcium ATPase, interference with parasite mitochondrial electron transport, interference with parasite transport proteins and disruption of parasite mitochondrial function.

The exact mechanism of action of piperaquine is unknown, but it likely mirrors that of chloroquine, a close structural analogue. Chloroquine binds to toxic haeme (derived from the patient's haemoglobin) within the malaria parasite, preventing its detoxification via a polymerisation step. Piperaquine is a bisquinoline, and this class has shown good antimalarial activity against chloroquine-resistant Plasmodium strains in vitro. The bulky bisquinoline structure may be important for activity against chloroquine-resistant strains, and may act through the following mechanisms - Inhibition of the transporters that efflux chloroquine from the parasite food vacuole and inhibition of haem-digestion pathway in the parasite food vacuole. Resistance to piperaquine (when used as monotherapy) has been reported.

Pharmacokinetics Properties:

Absorption

Dihydroartemisinin is very rapidly absorbed, T_{max} being approximately 1-2 hrs after single and multiple dosing. Dihydroartemisinin bioavailability appears to be higher in malaria patients than in healthy volunteers, possibly because malaria has an effect on Dihydroartemisinin disposition. In healthy male volunteers under fasting conditions, mean C_{max} and AUC_{0-12h} of Dihydroartemisinin ranged between 180-252 ng/ml and 516-684 ng/ml^h, respectively.

Piperaquine, a highly lipophilic compound, is slowly absorbed. In humans, piperaquine has a T_{max} of approximately 5 hours following a single and repeated dose. Due to its slow elimination, piperaquine accumulates in plasma after multiple doses with an accumulation factor of approximately 3. In healthy volunteers, piperaquine exposure is increased approximately 3-fold when administered with a high fat/high calorie meal. This pharmacokinetic effect is accompanied by an increased effect on prolongation of the QT interval. Accordingly, Ridmal should be administered with water no less than 3 hours after the last food intake, and no food should be taken within 3 hours after each dose.

Distribution

Both piperaquine and Dihydroartemisinin are highly bound to human plasma proteins: the protein binding observed in in vitro studies was 44-93 % for Dihydroartemisinin and >99 % for piperaquine. Moreover, from in vitro and in vivo data in animals, piperaquine and Dihydroartemisinin tend to accumulate in RBC.

Dihydroartemisinin was observed to have a small volume of distribution in humans (0.8 l/kg; CV 35.5 %). Pharmacokinetic parameters observed for piperaquine in humans indicate that this active substance has a large volume of distribution (730 l/kg; CV % 37.5 %).

Biotransformation

Dihydroartemisinin is principally converted to a-Dihydroartemisinin-β-glucuronide (a-Dihydroartemisinin-G). In vitro drug-drug interaction studies revealed that

Dihydroartemisinin is an inhibitor of CYP1A2; therefore, there is the potential for Dihydroartemisinin to increase plasma concentrations of CYP1A2 substrates.

The metabolism of piperaquine in humans has not been studied in vivo. In vitro metabolism studies demonstrated that piperaquine is metabolized by human hepatocytes (approximately 85 % of piperaquine remained after 2 hours incubation at 37°C). Piperaquine was mainly metabolized by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP2C9 and CYP2C19. Piperaquine was found to be an inhibitor of CYP3A4 (also in a time-dependent way) and to a lesser extent of CYP2C19, while it stimulated the activity of CYP2E1. As a consequence, there is the potential for increasing plasma concentrations of CYP3A4 substrates, and also for the increase of piperaquine plasma concentrations when Ridmal is concomitantly administered with CYP3A4 substrates, and CYP3A4 inhibitors, respectively. No effect on the metabolite profile of piperaquine in human hepatocytes was observed when piperaquine was co-incubated with Dihydroartemisinin. The piperaquine major metabolites were a carboxyl acid cleavage product, and a mono-N-oxidated product.

Elimination

The elimination half-life of Dihydroartemisinin is approximately 1 hour. Dihydroartemisinin is eliminated by metabolism (mainly glucuronidation). Its clearance was found to be slightly lower in female than in male healthy volunteers. Data regarding Dihydroartemisinin excretion in humans are scarce. However, it is reported in the literature that the excretion of unchanged active substance in human urine and faeces is negligible for artemisinin derivatives.

The elimination half-life of piperaquine is around 22 days for adult patients and around 20 days for paediatric patients. The mean oral clearance for adult patients with malaria was 2.09 l/h/kg, while in paediatric patients was 2.43 l/h/kg. Due to its long elimination half-life, piperaquine accumulates after multiple dosing.

Animal studies showed that radiolabelled piperaquine is excreted by the biliary route, while urinary excretion is negligible.

Preclinical Safety data:

General toxicity
Literature data concerning chronic toxicity of piperaquine in dogs and monkeys indicate some hepatotoxicity and mild reversible depression of total white cell and neutrophil counts. The most important nonclinical safety findings after repeated dosing were the infiltration of macrophages with intracytoplasmic basophilic granular material consistent with phospholipidosis and degenerative lesions in numerous organs and tissues. These adverse reactions were seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels, and with possible relevance to clinical use. It is not known whether these toxic effects are reversible. Dihydroartemisinin and piperaquine were not genotoxic/carcinogenic based on in vitro and in vivo testing.

Dihydroartemisinin causes embryolethality and teratogenicity in rats and rabbits.

Piperaquine did not induce malformation in rats and rabbits. In a perinatal and postnatal development study (segment III) in female rats treated with 80 mg/kg, some animals had a delay of delivery inducing mortality of the neonates. In females delivering normally the development, behaviour and growth of the surviving progeny was normal following exposure in utero or via milk.

No reproduction toxicity studies have been performed with the combination of Dihydroartemisinin and piperaquine.

Central nervous system (CNS) toxicity

There is potential for neurotoxicity of artemisinin derivatives in man and animals, which is strongly related to the dose, route and formulations of the different Dihydroartemisinin pro-drugs. In humans, the potential neurotoxicity of orally administered Dihydroartemisinin can be considered highly unlikely, given the rapid clearance of Dihydroartemisinin, and its short exposure (3 days of treatment for malaria patients).

There was no evidence of Dihydroartemisinin-induced lesions in the specific nuclei in rats or dogs, even at lethal dose. Cardiovascular toxicity
Effects on blood pressure and on PR and QRS duration were observed at high piperaquine doses. The most important potential cardiac effect was related to cardiac conduction. In the hERG test, the IC₅₀ was 0.15 μmol for piperaquine and 7.7 μmol for Dihydroartemisinin. The association of Dihydroartemisinin and piperaquine does not produce hERG inhibition greater than that of the single compounds.

Phototoxicity

There are no phototoxicity concerns with Dihydroartemisinin, as it does not absorb in the range of 290-700 nm. Piperaquine has an absorption maximum at 352 nm. Since piperaquine is present in the skin (about 9% in the non-pigmented rat and only 3% in the pigmented rat), slight phototoxic reactions (swelling and erythema) were observed 24 hours after oral treatment in mice exposed to UV radiation.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:

Carcinogenesis, mutagenesis
No carcinogenicity studies have been performed.

Impairment of Fertility

There are no specific data relating to the effects of piperaquine on fertility, however, to date no adverse events have been reported during clinical use. Moreover, data obtained in animal studies show that fertility is unaffected by Dihydroartemisinin in both females and males.

Pharmaceutical particulars
Incompatibilities: Not applicable.

Special Precautions for storage: Store below 30°C.

Presentation:
Available in blister pack of 3/6/9/12 tablets.

ajanta pharma limited

Ajanta House, Charkop,
Kandivli (W), Mumbai 400 067.
Made in India.

440 x 200 mm

0064