

# Duotab

## DIHYDROARTEMISININ & PIPERAQUINE PHOSPHATE

### Composition:

**Each film coated Tablet contains:** Dihydroartemisinin 40mg & Piperazine Phosphate 320mg as active ingredients.

### Tablet description:

Blue circular, Biconvex, sharp edged, film coated tablets scored on one side and plain on reverse side.

### Pharmacological properties

#### Pharmacodynamics:

**Pharmacotherapeutic group:** Antiprotozoals, antimalarials, artemisinin and derivatives, combinations, ATC code: P01BF05

#### Pharmacodynamic effects

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 mitochondrial electron transport
- Interference with parasite transport proteins
- Disruption of parasite mitochondrial function

The exact mechanism of action of piperazine 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. Piperazine is a bisquinoline, and this class has shown good antimalarial activity against chloroquine-resistant Plasmodium strains in vitro. The bulky bisquinolone 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
- Inhibition of haem-digestion pathway in the parasite food vacuole.

#### Pharmacokinetics:

**Absorption:** Dihydroartemisinin is very rapidly absorbed. Tmax being approximately 1-2 hrs after single and multiple dosing. In healthy volunteers, exposure was increased by 43% when administered with a high fat/high calorie meal.

Piperazine, a highly lipophilic compound, is slowly absorbed. In humans, piperazine has a Tmax of approximately 5 hours following a single and repeated dose. Due to its slow elimination, piperazine accumulates in plasma after multiple doses with an accumulation factor of approximately 3. In healthy volunteers, piperazine exposure is increased approximately 3-fold when administered with a high fat/high calorie meal.

**Distribution:** Both piperazine 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 piperazine.

**Biotransformation:** Dihydroartemisinin is principally converted to  $\alpha$ -dihydroartemisinin- $\beta$ -glucuronide. No effect on the metabolite profile of piperazine in human hepatocytes was observed when piperazine was co-incubated with Dihydroartemisinin. The piperazine major metabolites were a carboxyl acid cleavage product, and a mono-N-oxidated product.

**Elimination:** The elimination half-life with dihydroartemisinin is approximately 1 hour. The mean oral clearance was slightly higher for paediatric patients, however the differences were minor in magnitude (<20%). The elimination half-life of piperazine is around 22 days for adult patients and around 20 days for paediatric patients.

#### Indications:

Dihydroartemisinin & Piperazine indicated for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in adults, adolescents, children and infants 6 months and over and weighing 5 kg or more.

#### Posology and method of administration

##### Posology

Dihydroartemisinin & Piperazine should be administered over

three consecutive days for a total of three doses taken at the same time each day.

Dosing should be based on body weight as shown in the table below -

Body weight (kg)	Daily dose (mg)		Tablets strength and number of tablets per dose
	Piperazine	Dihydroartemisinin	
5 to <7	80	10	1/2 x 160 mg / 20 mg tablet
7 to <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tablet
13 to <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tablet
24 to <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg tablets
36 to <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg tablets
75 to 100	1,280	160	4 x 320 mg / 40 mg tablets
>100	There are no data on which to base a dose recommendation in patients weighing > 100 kg.		

If a patient vomits within 30 minutes of taking Dihydroartemisinin & Piperazine, the whole dose should be re-administered; if a patient vomits within 30-60 minutes, half the dose should be re-administered. Re-dosing with Dihydroartemisinin & Piperazine should not be attempted more than once. If the second dose is vomited, alternative antimalarial therapy should be instituted.

If a dose is missed, it should be taken as soon as realised and then the recommended regimen continued until the full course of treatment has been completed.

#### Method of administration

Dihydroartemisinin & Piperazine should be taken orally with water and without food.

Each dose should be taken no less than 3 hours after the last food intake.

No food should be taken within 3 hours after each dose.

#### Contra-indications:

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.
- Severe malaria according to WHO definition.
- Family history of sudden death or of congenital prolongation of the QTc interval.
- Known congenital prolongation of the QTc-interval or any clinical condition known to prolong the QTc interval.
- History of symptomatic cardiac arrhythmias or with clinically relevant bradycardia.

#### Special warnings and precautions for use:

Dihydroartemisinin & Piperazine 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.

Dihydroartemisinin & Piperazine should not be used during pregnancy in situations where other suitable and effective antimalarials are available.

The long half-life of piperazine (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.

Exposure to piperazine may also be increased when co-administered with oral contraceptives.

Hepatic and renal impairment: Dihydroartemisinin & Piperazine has not been evaluated in patients with moderate or severe renal or hepatic insufficiency

#### Pregnancy and lactation

Pregnancy: Dihydroartemisinin & Piperazine should not be used during pregnancy in situations where other suitable and effective anti-malarials are available

Breast-feeding: Women taking Dihydroartemisinin & Piperazine should not breast-feed during their treatment.

**Adverse effects:** The most frequent ADRs observed at an incidence  $\geq 1.0\%$  were Headache, QTc prolongation, P. falciparum infection, anaemia, eosinophilia, decreased hemoglobin, sinus tachycardia, asthenia, decreased haematocrit, pruritus, decreased red blood cells.

#### Overdose:

In cases of suspected overdose, symptomatic and supportive therapy should be given as appropriate, including ECG monitoring because of the possibility of QTc interval prolongation.

#### Package:

Blister pack of 3 x 3 tablets per unit box.

#### Storage:

Do not store above 30°C. Store in a dry place. Protect from direct sunlight. Preserve in tight and light proof containers. Keep all medicines out of reach of children.

Last revised: 10/11/2020

Marketed by:



**Strides Pharma Science Limited**  
Bangalore, India.

Manufactured by:



Club Road, Plot No. 13777  
P.O. Box 1748-00902, Kikuyu, KENYA.  
www.ucl.co.ke

# Duotab

## DIHYDROARTÉMINISINE ET PHOSPHATE DE PIPÉRAQUINE

### Composition :

Chaque comprimé pelliculé contient : Dihydroartémisine 40 mg et Phosphate de pipéraqune 320 mg en tant qu'ingrédients actifs.

### Description des comprimés :

Comprimés pelliculés de couleur bleu, circulaires, biconvexes, à bords tranchants, avec une ligne de rupture d'un côté et simple de l'autre.

### Propriétés pharmacologiques

#### Pharmacodynamique :

Groupe pharmacothérapeutique : Combinaisons d'antiprotozoaires, d'antipaludiques, d'artémisine et de dérivés, Code ATC : P01BF05

#### Effets pharmacodynamiques

La dihydroartémisine peut atteindre des concentrations élevées dans les érythrocytes parasités. Il est pensé que son pont endopéroxyde est essentiel pour son activité antipaludique, provoquant des dommages de radicaux libres dans les systèmes membranaires du parasite, y compris :

- Inhibition de l'ATPase calcique du réticulum endoplasmique/sarcoplasmique falciparum
- Interférence avec le transport d'électrons mitochondriaux
- Interférence avec les protéines transporteuses de parasites
- Perturbation de la fonction mitochondriale du parasite

Le mécanisme d'action exact de la pipéraqune 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) au sein du parasite du paludisme, empêchant sa détoxification via une phase de polymérisation. La pipéraqune est une bisquinoline, et cette classe a montré une bonne activité antipaludique contre les souches de Plasmodium résistantes à la chloroquine *in vitro*. La structure volumineuse de la bisquinoline peut être importante en ce qui concerne l'activité contre les souches résistantes à la chloroquine et peut agir à travers les mécanismes suivants :

- Inhibition des transporteurs qui écoulent la chloroquine à partir de la vacuole digestive du parasite
- Inhibition de la voie hème-digestion dans la vacuole digestive du parasite.

#### Pharmacocinétique :

Absorption : La dihydroartémisine est très rapidement absorbée, la Tmax étant d'environ 1 à 2 heures après des administrations uniques et multiples. Chez les volontaires en bonne santé, l'exposition a été augmentée de 43% lorsqu'elle a été administrée avec un repas riche en matières grasses/calories.

La pipéraqune, un composé hautement lipophile, est lentement absorbée. Chez les humains, la pipéraqune a une Tmax d'environ 5 heures suivant l'administration d'une dose unique et répétée. En raison de son élimination lente, la pipéraqune s'accumule dans le plasma après plusieurs doses et présente un facteur d'accumulation d'environ 3. Chez les volontaires en bonne santé, l'exposition à la pipéraqune a été augmentée d'environ 3 fois lorsqu'elle a été administrée avec un repas riche en matières grasses/calories.

Distribution : La pipéraqune et la dihydroartémisine sont toutes les deux fortement liées aux protéines plasmatiques humaines : la liaison protéique observée dans les études *in vitro* était de 44 à 93% pour la dihydroartémisine et > 99% pour la pipéraqune.

Biotransformation : La dihydroartémisine est principalement convertie en  $\alpha$ -dihydroartémisine- $\beta$ -glucuronide. Aucun effet sur le profil des métabolites de la pipéraqune dans les hépatocytes humains n'a été observé lorsque la pipéraqune était co-incubée avec de l'dihydroartémisine. Les principaux métabolites de la pipéraqune étaient un produit de clivage des acides carboxyliques et un produit mono-N-oxylé.

Élimination : La demi-vie d'élimination de l'dihydroartémisine est d'environ 1 heure. La clairance orale moyenne était légèrement plus élevée chez les patients pédiatriques, mais les différences étaient mineures en amplitude (<20%). La demi-vie d'élimination de la pipéraqune est d'environ 22 jours pour les patients adultes et d'environ 20 jours pour les patients pédiatriques.

#### Indications :

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

#### Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Dihydroartémisine & Pipéraqune doit être administrée pendant trois jours consécutifs pour un total de trois doses prises à la même

heure chaque jour.

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

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg)		Concentration du comprimé et nombre de comprimés par dose
	Pipéraqune	Dihydroartémisine	
5 à <7	80	10	1/2 x 160 mg / 20 mg Comprimé
7 à <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg Comprimé
13 à <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg Comprimé
24 à <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg Comprimé
36 à <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg Comprimé
75 à 100	1,280	160	4 x 320 mg / 40 mg Comprimé
>100	Il n'existe pas de données sur lesquelles baser une recommandation posologique pour les patients pesant >100 kg		

Si un patient vomit dans les 30 minutes suivant la prise de Dihydroartémisine & Pipéraqune, la dose entière doit être administrée de nouveau ; si un patient vomit dans les 30 à 60 minutes, la moitié de la dose doit être administrée de nouveau. La nouvelle administration de Dihydroartémisine & Pipéraqune ne doit pas être administrée plus d'une fois. Si la deuxième dose est rejetée, un traitement antipaludique alternatif doit être instauré.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que vous vous en rappelez, puis le schéma recommandé doit être poursuivi jusqu'à ce que le cours complet du traitement soit achevé.

#### Mode d'administration

Dihydroartémisine & Pipéraqune doit être pris par voie orale avec de l'eau et sans nourriture.

Chaque dose doit être prise au moins 3 heures après la dernière consommation de nourriture.

Aucune nourriture ne doit être consommée dans les 3 heures suivant chaque dose.

#### Contre-indications :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Paludisme grave selon la définition de l'OMS.
- Antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de l'intervalle QTc.
- Allongement congénital connu de l'intervalle QTc ou toute condition clinique connue pour allonger l'intervalle QTc.
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou bradycardie cliniquement pertinente.

#### Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Dihydroartémisine & Pipéraqune ne doit pas être utilisé pour traiter un paludisme grave à falciparum en raison de données insuffisantes, ne doit pas être utilisé pour traiter le paludisme dû à Plasmodium vivax, Plasmodium malariae ou Plasmodium ovale.

Dihydroartémisine & Pipéraqune ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse dans des situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles.

La longue demi-vie de la pipéraqune (environ 22 jours) doit être gardée à l'esprit dans le cas où un autre agent antipaludique est initié en raison d'un échec thérapeutique ou d'une nouvelle infection paludique.

L'exposition à la pipéraqune peut également être augmentée lorsqu'elle est co-administrée avec des contraceptifs oraux.

Insuffisance rénale et hépatique : Dihydroartémisine & Pipéraqune n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou grave

#### Grossesse et allaitement

**Grossesse :** Dihydroartémisine & Pipéraqune ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse dans des situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles

**Allaitement :** Les femmes Dihydroartémisine & Pipéraqune ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

Effets indésirables : Les EI les plus fréquents observés à une incidence de  $\geq 1,0\%$  étaient les suivants : maux de tête, allongement de l'intervalle QTc, infection à P. falciparum, anémie, éosinophilie, diminution de l'hémoglobine, tachycardie sinusale, asthénie, diminution de l'hématocrite, pyrexie, diminution des globules rouges.

#### Surdosage :

En cas de surdosage soupçonné, un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré selon le cas, y compris une surveillance de l'ECG en raison de la possibilité d'un allongement de l'intervalle QTc.

#### Emballage :

Blisters de 3 x 3 comprimés par carton unitaire.

#### Conservation :

Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C. Conserver dans un endroit sec. Protéger de la lumière directe du soleil.

Conserver dans des récipients étanches à la lumière et hermétiques. Garder tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Dernière révision: 10/11/2020

Commercialisé par :



Strides Pharma Science Limited  
Bangalore, India.

Fabriqué par :



Club Road, Plot No. 13777  
P.O. Box 1748-00902, Kikuyu, KENYA.  
www.ucl.co.ke