

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

VIDEX* EC

(didanosine, ddi)

Capsules à granules entérosolubles à 125, 200, 250 et 400 mg

Agent antirétroviral

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date de préparation :
le 21 septembre 2001

* Marque de commerce de Bristol-Myers Squibb Company
utilisée sous licence par la Société Bristol-Myers Squibb Canada

Date de révision :
le 12 mai 2010

N° de contrôle : 136676

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

VIDEX* EC

(didanosine, dDI)

Capsules à granules entérosolubles à 125, 200, 250 et 400 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antirétroviral

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les capsules de VIDEX EC (didanosine) renferment des granules entérosolubles de didanosine. La didanosine est un analogue synthétique de nucléosides puriques (désoxyadénosine), actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La didanosine est un inhibiteur de la réplication *in vitro* du VIH dans les cultures de cellules et de lignées cellulaires humaines. Le métabolite antiviral actif, la didésoxyadénosine triphosphate (ddATP), se forme en plusieurs étapes par phosphorylation sous l'action des enzymes cellulaires. La ddATP inhibe la transcriptase inverse du VIH par compétition avec le triphosphate du nucléoside endogène, la dATP, en se liant au site actif de l'enzyme. De plus, la ddATP est un substrat pour la transcriptase inverse et s'incorpore dans la chaîne d'ADN en formation. Le nucléoside ainsi formé, la didésoxyadénosine (ddA), ne possède pas le groupement 3'-hydroxyle nécessaire à l'allongement de la chaîne d'ADN par son rôle d'accepteur dans la liaison covalente des nucléosides 5'-monophosphates. L'intégration de la ddA dans l'ADN prévient l'allongement de la chaîne et inhibe la synthèse virale de l'ADN (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Pharmacocinétique

La didanosine, ingrédient actif de VIDEX EC, est protégée contre la décomposition par les acides gastriques grâce au revêtement entérique des granules contenus dans chaque capsule. L'enrobage entérosoluble se dissout lorsque les granules arrivent dans l'intestin grêle où le médicament est absorbé.

Effet des aliments sur l'absorption de la didanosine

VIDEX EC devrait être pris à jeun, au moins 1,5 heure avant un repas ou 2 heures après. La prise des capsules VIDEX EC en même temps qu'un repas riche en matières grasses plutôt qu'à jeun a diminué significativement la C_{max} (46 %) et l'ASC (19 %) de la didanosine. La prise des capsules VIDEX EC avec un repas léger, 1,5 heure avant ce repas ou 2 heures après a entraîné une diminution significative de la C_{max} (22 %, 15 % et 15 %, respectivement) et de l'ASC (27 %, 24 % et 10 %, respectivement) de la didanosine. L'administration des capsules VIDEX EC 1,5, 2 ou 3 heures avant un repas léger a été associée à des valeurs de C_{max} et d'ASC de la didanosine équivalant à celles obtenues chez les patients à jeun. Comparativement à l'administration d'une capsule intacte chez les patients à jeun, la prise de

granules de VIDEX EC en même temps que du yogourt ou de la compote de pommes a entraîné une diminution significative de la C_{max} (30 % et 24 %, respectivement) et de l'ASC (20 % et 18 %, respectivement) de la didanosine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VIDEX EC (didanosine), en association avec d'autres agents antirétroviraux, est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Usage clinique).

La durée des bienfaits cliniques du traitement antirétroviral peut être limitée. Par conséquent, on devrait envisager la modification du traitement antirétroviral si la maladie évolue pendant le traitement par VIDEX EC.

CONTRE-INDICATIONS

VIDEX EC (didanosine) est contre-indiqué chez les patients ayant déjà manifesté une hypersensibilité à l'un des ingrédients de la préparation.

MISES EN GARDE

LA PRINCIPALE TOXICITÉ CLINIQUE DE LA DIDANOSINE EST LA PANCRÉATITE (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

1. Pancréatite

UNE PANCRÉATITE, D'ISSUES FATALE ET NON FATALE, S'EST MANIFESTÉE LORSQUE LA DIDANOSINE A ÉTÉ ADMINISTRÉE, EN MONOTHÉRAPIE OU EN TRAITEMENT D'ASSOCIATION, À DES PATIENTS QUI N'AVAIENT JAMAIS REÇU LE MÉDICAMENT OU À CEUX QUI L'AVAIENT DÉJÀ PRIS, SANS ÉGARD À LA GRAVITÉ DE L'IMMUNOSUPPRESSION QU'ILS PRÉSENTAIENT. ON DEVRAIT ARRÊTER L'ADMINISTRATION DE VIDEX EC EN PRÉSENCE DE SIGNES OU DE SYMPTÔMES DE PANCRÉATITE ET ABANDONNER LE TRAITEMENT PAR CE MÉDICAMENT CHEZ LES PATIENTS QUI REÇOIVENT UN DIAGNOSTIC DE PANCRÉATITE. ON DEVRAIT ÉGALEMENT CONSIDÉRER L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT LORSQUE LES TAUX DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DE LA PANCRÉATITE ONT ATTEINT UN NIVEAU SIGNIFICATIF SUR LE PLAN CLINIQUE, MÊME EN L'ABSENCE DE SYMPTÔMES. LES PATIENTS TRAITÉS PAR VIDEX EC EN ASSOCIATION AVEC LA STAVUDINE, AVEC OU SANS HYDROXYURÉE, PEUVENT ÊTRE EXPOSÉS À UN RISQUE ACCRU DE PANCRÉATITE.

On a établi un lien certain entre le risque de pancréatite et la dose quotidienne. La pancréatite constitue également une complication de l'infection par le VIH.

Les signes ou les symptômes de pancréatite incluent les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements ou des taux élevés des marqueurs biochimiques de cette affection.

Lorsqu'il faut administrer un traitement avec d'autres médicaments qui peuvent causer une toxicité pancréatique (par exemple la pentamidine IV) ou intensifier l'exposition à la didanosine ou son

activité (par exemple l'hydroxyurée ou l'allopurinol), il est recommandé d'interrompre le traitement par la didanosine. On a observé que l'allopurinol intensifiait l'exposition à la didanosine chez les patients atteints d'insuffisance rénale et les volontaires en bonne santé et qu'il pouvait accroître le risque de toxicités liées à la dose, telle la pancréatite. On recommande que ces deux médicaments ne soient pas administrés en même temps (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

VIDEX EC devrait être administré avec prudence aux patients présentant des facteurs de risque de pancréatite. Par exemple, les patients suivants pourraient être exposés à un risque accru de pancréatite et devraient être suivis de près afin qu'on puisse déceler tout signe ou symptôme de pancréatite : patients atteints d'une infection avancée au VIH, patients ayant des antécédents de pancréatite, ceux qui présentent des taux élevés de triglycérides ou qui consomment de l'alcool, patients âgés, ceux souffrant d'insuffisance rénale s'ils sont traités par des doses n'ayant pas été adaptées à leur cas et ceux traités par la didanosine en association avec la stavudine, avec ou sans hydroxyurée.

2. Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose

On a signalé des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, incluant des cas d'issue fatale, lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, en monothérapie ou en traitement d'association, incluant la didanosine et d'autres agents antirétroviraux. La majorité de ces cas ont été observés chez les femmes. L'obésité et une exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. On a signalé des cas d'acidose lactique d'issue fatale chez des femmes enceintes qui ont reçu un traitement d'association par la didanosine et la stavudine et d'autres agents antirétroviraux. On devrait administrer avec prudence l'association didanosine et stavudine au cours de la grossesse et n'y avoir recours que si les bienfaits possibles l'emportent clairement sur les risques (voir PRÉCAUTIONS, Grossesse). On devrait aussi faire preuve de prudence lors de l'administration de VIDEX EC aux patients présentant des facteurs de risque connus de maladie hépatique; toutefois, on a signalé des cas chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque connus. On devrait interrompre le traitement par VIDEX EC chez les patients dont les signes cliniques ou les résultats des épreuves de laboratoire évoquent la présence d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité marquée (qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'élévations marquées des concentrations de transaminases).

3. Hépatopathie

Les données recueillies après la commercialisation ont révélé des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique d'issue fatale chez des patients infectés par le VIH ayant reçu des agents antirétroviraux en association avec de l'hydroxyurée. Les complications hépatiques d'issue fatale ont été signalées le plus souvent chez les patients traités par l'association hydroxyurée, didanosine et stavudine. On devrait éviter l'administration de ces médicaments en association.

L'innocuité et l'efficacité de VIDEX EC n'ont pas été établies chez les patients atteints de maladies hépatiques sous-jacentes importantes. Pendant un traitement d'association antirétroviral, les patients souffrant de dysfonctionnement hépatique préexistant, notamment une hépatite chronique en poussées évolutives, présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique, dont des complications hépatiques graves pouvant être d'issue fatale. Il faut donc suivre de près ces patients, selon la pratique courante. S'il y a des signes d'aggravation de l'hépatopathie chez ces patients, on doit envisager l'arrêt du traitement. En cas de traitement antiviral concomitant de l'hépatite B ou C, prière de consulter également les monographies appropriées de ces médicaments (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

4. Insuffisance hépatique

Des cas d'insuffisance hépatique d'étiologie inconnue, pouvant être d'issue fatale, ont été signalés chez des patients recevant la didanosine. On devrait suivre de près les élévations des taux d'enzymes hépatiques et interrompre le traitement par la didanosine si ces taux atteignent un niveau cliniquement notable. On devrait alors envisager une reprise du traitement seulement si les bienfaits possibles l'emportent clairement sur les risques.

5. Hypertension portale non cirrhotique

Des cas d'hypertension portale non cirrhotique ont été signalés après la commercialisation, notamment des cas s'étant soldés par une greffe hépatique ou la mort. Des cas d'hypertension portale non cirrhotique associée à la didanosine ont été confirmés par une biopsie du foie des patients ne présentant aucun signe d'hépatite virale. Les signes et les symptômes peuvent apparaître des mois voire des années après le début du traitement par la didanosine. Les caractéristiques initiales courantes comprennent élévation des taux d'enzymes hépatiques, varices œsophagiennes, hématomé, ascite et splénomégalie.

Il faut surveiller les signes précoces d'hypertension portale chez les patients recevant VIDEX EC (p. ex. thrombocytopénie et splénomégalie) lors des visites médicales régulières. Des analyses de laboratoire appropriées doivent être envisagées, notamment la mesure des taux d'enzymes hépatiques, de bilirubine sérique et d'albumine, un hémogramme, la mesure du rapport normalisé international (RNI) et une échographie. On devrait arrêter l'administration de VIDEX EC chez les patients qui présentent des signes d'hypertension portale non cirrhotique.

6. Neuropathie périphérique

LES PATIENTS TRAITÉS PAR LA DIDANOSINE PEUVENT SOUFFRIR DE NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE, DONT LA FRÉQUENCE SEMBLE LIÉE À LA DOSE, AU STADE DE LA MALADIE, OU AUX DEUX. On a noté des taux plus faibles chez les patients dont le stade de la maladie était moins avancé. Il faut suivre de près les patients pour déceler l'apparition de la neuropathie qui se caractérise habituellement par un engourdissement, des fourmillements et des douleurs se manifestant de façon symétrique et bilatérale, au niveau de la partie distale des pieds et, moins souvent, des mains. Lors d'études cliniques contrôlées, la neuropathie s'est manifestée plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents de neuropathie ou de traitement avec des médicaments neurotoxiques, incluant la stavudine. Ces patients peuvent être exposés à un risque accru de neuropathie au cours du traitement par la didanosine.

On a signalé une neuropathie périphérique grave dans certains cas, chez des patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement par l'hydroxyurée en association avec d'autres agents antirétroviraux, incluant la didanosine, avec ou sans stavudine.

On a rarement signalé l'apparition d'une neuropathie chez les enfants traités par la didanosine. Toutefois, étant donné que les signes et les symptômes de neuropathie sont difficiles à évaluer chez les enfants, les médecins devraient être sensibilisés au fait que cette réaction pourrait se manifester.

7. Dépigmentation de la rétine et vision

On a rarement signalé des cas de dépigmentation de la rétine et de névrite optique (< 1 %) chez les patients adultes (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). On devrait effectuer des examens de la rétine

à intervalles réguliers chez les patients recevant la didanosine. Selon l'évaluation du médecin des bienfaits possibles par rapport aux risques, on devrait envisager la modification du traitement.

8. Infections opportunistes et autres complications d'une infection au VIH

Les patients recevant VIDEX EC ou un autre traitement antirétroviral peuvent continuer à présenter des infections opportunistes et d'autres complications d'une infection au VIH. Ils devraient donc faire l'objet d'une surveillance clinique étroite, exercée par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies associées au VIH.

PRÉCAUTIONS

Fréquence des doses

VIDEX EC ne devrait être administré qu'une fois par jour. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de VIDEX EC à une fréquence plus élevée qu'une fois par jour.

Répartition des graisses corporelles

Chez les patients recevant un traitement antirétroviral, on a observé une répartition anormale ou une accumulation des graisses corporelles, incluant l'obésité tronculaire, l'accumulation de graisses au niveau dorso-cervical (bosse de bison), une atrophie périphérique, l'amincissement du visage, l'augmentation du volume des seins et une silhouette caractéristique du syndrome de Cushing. Le mécanisme et les répercussions à long terme de ces épisodes sont encore inconnus. On n'a pas pu établir de lien de cause à effet.

Reconstitution immunitaire

Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral, les patients qui y répondent peuvent manifester une réaction inflammatoire à des infections opportunistes indolores ou résiduelles (par ex., MAC, CMV, PCP et tuberculose) qui devrait être évaluée et traitée.

Interaction avec les aliments

La prise de VIDEX EC avec des aliments réduit de façon marquée la quantité de didanosine absorbée (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Par conséquent, VIDEX EC devrait être administré au moins 1,5 heure avant ou 2 heures après les repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Usage pédiatrique

L'administration des capsules VIDEX EC à des enfants n'a pas fait l'objet d'études.

Grossesse

Aucune étude appropriée et bien contrôlée portant sur la didanosine n'a été menée chez les femmes enceintes. On ne devrait administrer VIDEX EC, au cours de la grossesse, que si les bienfaits possibles l'emportent clairement sur les risques.

On a signalé des cas d'acidose lactique d'issue fatale chez des femmes enceintes qui ont reçu l'association didanosine et stavudine avec d'autres agents antirétroviraux. On ne sait si le risque d'acidose lactique ou de syndrome hépatique avec stéatose est plus élevé chez les femmes enceintes que celui noté chez des

femmes qui ne l'étaient pas et qui recevaient des analogues nucléosidiques. (Voir MISES EN GARDE, Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose.) On devrait administrer avec prudence l'association didanosine et stavudine au cours de la grossesse et n'y avoir recours que si les bienfaits possibles l'emportent clairement sur les risques. Les professionnels de la santé qui traitent les femmes enceintes infectées par le VIH recevant la didanosine devraient être informés de l'importance d'un diagnostic précoce d'acidose lactique et de syndrome hépatique avec stéatose.

Les études de reproduction menées chez des rates et des lapines, à des doses allant jusqu'à 12 et 14,2 fois, respectivement, la dose d'exposition évaluée chez l'humain (d'après les concentrations plasmatiques) n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ni d'effets nocifs chez le fœtus attribuables à la didanosine. À une dose équivalente à environ 12 fois la dose d'exposition évaluée chez l'humain, la didanosine a été légèrement toxique chez les rates et leurs ratons, vers le milieu et la fin de la lactation. On a observé chez ces rates une consommation réduite de nourriture et une diminution du gain pondéral, mais le développement physique et fonctionnel des ratons n'a pas été altéré; par ailleurs, on n'a noté aucune modification importante chez la génération F₂. Une étude menée chez les rates a montré que la didanosine, ses métabolites, ou les deux, traversent le placenta.

Étant donné que les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réaction chez l'être humain, il ne faut utiliser ce médicament au cours de la grossesse que si le besoin en est impératif.

Allaitement

Les mères atteintes d'une infection par le VIH ne devraient pas allaiter au sein afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson. On ignore si la didanosine est excrétée dans le lait maternel. Une étude menée chez le rat a montré que la didanosine, administrée par voie orale, ses métabolites, ou les deux, étaient excrétés dans le lait des rates.

Usage gériatrique

Dans le cadre d'un programme d'accès élargi portant sur une présentation tamponnée de didanosine dans le traitement d'une infection au VIH à un stade avancé, on a noté une fréquence plus élevée de pancréatite (10 %) chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes (5 %) (voir MISES EN GARDE). Les études cliniques portant sur la didanosine, incluant celles sur VIDEX EC, n'incluaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer si leur réponse était différente de celle des patients plus jeunes. On sait que la didanosine est excrétée de façon substantielle par les reins et que le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Étant donné que chez les patients âgés, la fonction rénale est plus probablement réduite, il faudrait choisir judicieusement la dose à administrer. De plus, on devrait suivre l'état de la fonction rénale et adapter la dose en conséquence (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Adaptation posologique).

Patients présentant des maladies et troubles particuliers

1. Patients qui suivent un régime hyposodé

Capsules VIDEX EC : le contenu en sodium est minime, soit de 0,53 mg pour les capsules de 125 mg, de 0,85 mg pour les capsules de 200 mg, de 1,06 mg, pour les capsules de 250 mg et de 1,70 mg pour les capsules de 400 mg.

2. Insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale (taux de créatinine sérique > 1,5 mg/dL ou clairance de la créatinine < 60 mL/min) peuvent être exposés à des risques accrus de toxicité par VIDEX EC, attribuables à une diminution de la clairance du médicament. Le risque de pancréatite (voir MISES EN GARDE) peut être accru si l'allopurinol et la didanosine sont administrés en même temps à cette population de patients. Il est recommandé que ces deux médicaments ne soient pas administrés en concomitance (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La demi-vie d'élimination de la didanosine est accrue chez les patients souffrant d'anurie qui doivent subir une hémodialyse (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Puisque le médicament risque d'être éliminé de l'organisme, il faudrait administrer VIDEX EC après la dialyse. Chez les insuffisants rénaux, on doit envisager une réduction de la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

3. Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent être exposés à un risque accru de toxicité attribuable au traitement par VIDEX EC à cause d'une altération du métabolisme (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

4. Hyperuricémie

On a associé la didanosine à une hyperuricémie asymptomatique. La suspension du traitement peut s'avérer nécessaire si les mesures cliniques visant à réduire les taux d'acide urique échouent.

5. Diabète sucré

Les capsules VIDEX EC ne contiennent pas de sucrose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration concomitante de VIDEX EC et de médicaments qui entraînent la neuropathie périphérique ou la pancréatite peut accroître le risque de ces toxicités (voir MISES EN GARDE : Pancréatite, Neuropathie périphérique) et devrait être effectuée avec une extrême prudence.

Méthadone : Lorsque des comprimés de VIDEX¹ ont été administrés à des patients présentant une dépendance aux opiacés (n = 16) et recevant un traitement de longue durée par la méthadone, l'exposition à la didanosine, telle que mesurée par l'ASC, a diminué de 57 % comparativement à des sujets témoins n'ayant pas reçu de traitement (n = 10). Sur le plan clinique, on n'a observé aucun effet significatif sur l'exposition à la méthadone. Aucune étude n'a été menée sur VIDEX EC.

Fumarate de ténofovir disoproxil : L'exposition à VIDEX EC est accrue lorsqu'il est administré en même temps que le ténofovir. Lorsqu'on a administré VIDEX EC (chez des patients à jeun), deux heures avant le fumarate de ténofovir disoproxil accompagné d'un repas léger, l'ASC de la didanosine a augmenté de 48 % par rapport à celle notée avec VIDEX EC administré seul, à jeun. Lorsqu'on a administré VIDEX EC en concomitance avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un repas léger, l'ASC de la didanosine a augmenté de 60 % par rapport à celle notée avec VIDEX EC seul, à jeun. L'administration

¹ VIDEX, sous forme de comprimés et de poudre pour solution orale, n'est plus commercialisé au Canada

de doses réduites de VIDEX EC en même temps que le ténofovir et un repas léger a entraîné une exposition à la didanosine (ASC) similaire à celle observée avec des doses de VIDEX EC administré seul, à des sujets à jeun. On recommande donc de réduire la dose de VIDEX EC lorsqu'on doit l'administrer en concomitance avec le ténofovir (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant). On devrait faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'une dose réduite de didanosine avec le ténofovir et un INNTI, à des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral qui présentent une charge virale initiale élevée, car on a signalé un risque élevé d'échec virologique et d'émergence d'une résistance aux premiers stades de ce traitement. Une exposition accrue peut entraîner ou aggraver les toxicités cliniques liées à la didanosine, incluant la pancréatite, l'hyperlactatémie ou l'acidose lactique symptomatique et la neuropathie périphérique. Tous les patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil et la didanosine en concomitance doivent être suivis de près pour pouvoir déceler les réactions indésirables reliées à la didanosine et évaluer la réponse clinique (voir MISES EN GARDE).

Allopurinol : L'ASC de la didanosine a été environ quatre fois plus large lorsque l'allopurinol a été administré à raison de 300 mg par jour en même temps qu'une seule dose de 200 mg de didanosine à deux patients atteints d'insuffisance rénale ($CL_{cr} = 15$ et 18 ml/min). Chez 14 volontaires en bonne santé, l'ASC moyenne de la didanosine a été environ deux fois plus large lorsqu'on a administré 300 mg d'allopurinol (une fois par jour, pendant 7 jours) en même temps qu'une seule dose de 400 mg de VIDEX¹. Par conséquent, le risque de toxicités liées à la dose, telles que la pancréatite (voir MISES EN GARDE), peut être accru si l'allopurinol et la didanosine sont administrés simultanément. Il est donc recommandé que ces deux agents ne soient pas administrés en même temps.

Antibiotiques de type quinolone : Les capsules VIDEX EC ne contiennent pas d'antiacide et peuvent donc être administrées en même temps qu'une tétracycline ou une quinolone.

Ganciclovir : L'administration de VIDEX (comprimés¹ ou poudre¹) deux heures avant la prise de ganciclovir ou simultanément, a été associée à une augmentation moyenne de 111 % de l'ASC de la didanosine à l'état d'équilibre. Une diminution minimale (21 %) de l'ASC du ganciclovir à l'état d'équilibre a été observée lorsque VIDEX (comprimés ou poudre) a été administré deux heures avant la prise de ganciclovir, mais non pas lorsque les deux médicaments ont été administrés simultanément. On ne sait pas si ces changements sont significatifs sur le plan clinique. On n'a observé aucune modification de la clairance rénale de l'un ou l'autre médicament. Il n'existe pas de données indiquant que VIDEX EC potentialise les effets myélogépresseurs du ganciclovir.

Ribavirine : Selon des données *in vitro*, la ribavirine augmente les taux intracellulaires de didanosine triphosphate. Des cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale, ainsi que de neuropathie périphérique, de pancréatite et d'hyperlactatémie/acidose lactique, ont été signalés chez les patients recevant de la didanosine en association avec de la ribavirine, avec ou sans stavudine. On devrait éviter d'administrer ces deux médicaments simultanément, à moins que les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur le risque. On devrait surveiller ces patients afin de déceler tout signe de toxicité liée à la didanosine.

Autres antirétroviraux : Il n'existe aucune interaction médicamenteuse entre les capsules VIDEX EC et l'indinavir; par conséquent, ces deux médicaments peuvent être administrés en même temps.

Médicaments dont l'absorption peut être altérée par le taux d'acidité gastrique (par exemple le kétoconazole, la dapsonne, l'itraconazole) : les capsules VIDEX EC peuvent être administrées en concomitance avec ces médicaments, car elles ne renferment aucune composante antiacide.

¹ VIDEX, sous forme de comprimés et de poudre pour solution orale, n'est plus commercialisé au Canada

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VIDEX EC ne guérit pas l'infection au VIH ni ne prévient les autres maladies associées au VIH, y compris les infections opportunistes. C'est pourquoi il faut indiquer aux patients qu'ils doivent être suivis par un médecin pendant toute la durée de leur traitement par VIDEX EC.

La principale toxicité de VIDEX EC est la pancréatite, qui a été mortelle chez certains patients. Les symptômes de pancréatite comprennent les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements. La neuropathie périphérique peut se manifester chez les patients traités avec VIDEX EC. Les symptômes de neuropathie périphérique comprennent des fourmillements, des brûlures, des douleurs ou l'engourdissement au niveau des mains ou des pieds. Il faudrait prévenir les patients qu'ils doivent signaler ces symptômes à leur médecin. Les toxicités ci-dessus surviennent le plus fréquemment chez les patients ayant de tels antécédents. En cas de toxicité, il peut s'avérer nécessaire de modifier la dose ou d'arrêter le traitement avec VIDEX EC. D'autres médicaments ou l'alcool pourraient exacerber la toxicité par VIDEX EC. Les patients devraient se renseigner auprès de leur médecin au sujet de ces médicaments.

Il faudrait informer les patients du risque de répartition anormale ou d'accumulation des graisses corporelles chez les personnes qui reçoivent un traitement antirétroviral. Les causes et les effets à long terme de ces changements sur la santé sont encore inconnus.

Les patients doivent être informés que des cas d'hypertension portale non cirrhotique ont été signalés chez des patients prenant VIDEX EC, notamment des cas s'étant soldés par une greffe de foie ou la mort.

Les patients devraient aussi savoir que les effets de l'utilisation prolongée de VIDEX EC demeurent pour le moment inconnus. De plus, il n'existe pas de données indiquant que le traitement avec VIDEX EC peut réduire le risque de transmission du VIH par les rapports sexuels ou par le sang.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

LA PRINCIPALE TOXICITÉ DE LA DIDANOSINE EST LA PANCRÉATITE, QUI PEUT ÊTRE D'ISSUE FATALE (voir MISES EN GARDE). LES AUTRES TOXICITÉS IMPORTANTES INCLUENT L'ACIDOSE LACTIQUE, L'HÉPATOMÉGALIE GRAVE ACCOMPAGNÉE DE STÉATOSE, L'ALTÉRATION DE LA RÉTINE, LA NÉVRITE OPTIQUE ET LA NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE (voir MISE EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Lorsque la didanosine est utilisée en association avec d'autres agents présentant des effets toxiques similaires, l'incidence de ces toxicités peut être plus élevée que lorsqu'elle est administrée seule. Par conséquent, les patients qui reçoivent un traitement par VIDEX EC en association avec la stavudine, avec ou sans hydroxyurée, peuvent être exposés à un risque accru de pancréatite, qui peut être d'issue fatale, et d'hépatotoxicité (voir MISES EN GARDE). Les patients traités par VIDEX EC en association avec la stavudine peuvent également être exposés à un risque accru de neuropathie périphérique (voir PRÉCAUTIONS).

Des effets cliniques indésirables choisis qui sont survenus lors d'une étude portant sur VIDEX EC en association avec d'autres agents antirétroviraux sont indiqués au tableau 1.

Tableau 1
Effets cliniques indésirables choisis, étude AI454-152^a

Effets indésirables	Pourcentage de patients ^b	
	VIDEX EC + stavudine + nelfinavir n = 258	Zidovudine/lamivudine ^c + nelfinavir n = 253
Diarrhée	57	58
Symptômes neurologiques ou neuropathie périphérique	25	11
Nausées	24	36
Céphalées	22	17
Rash	14	12
Vomissements	14	19
Pancréatite (voir ci-après)	< 1	*

^a La durée médiane du traitement a été de 62 semaines pour le groupe recevant VIDEX EC + stavudine + nelfinavir et de 61 semaines pour le groupe recevant zidovudine/lamivudine + nelfinavir.

^b Les pourcentages sont fondés sur le nombre de patients traités.

^c Comprimé d'association de zidovudine et de lamivudine.

* Cet effet n'a pas été observé dans ce volet de l'étude.

Lors des études cliniques portant sur une préparation tamponnée de didanosine, on a observé une pancréatite d'issue fatale chez un patient qui avait reçu simultanément la didanosine, la stavudine et le nelfinavir, chez un patient ayant reçu en concomitance la didanosine, la stavudine et l'indinavir et chez 2 des 68 patients ayant reçu en association la didanosine, la stavudine, l'indinavir et l'hydroxyurée. Dans le cadre d'un programme d'accès rapide, une pancréatite d'issue fatale a été observée chez un patient ayant reçu simultanément VIDEX EC, la stavudine, l'hydroxyurée, le ritonavir, l'indinavir et l'éfavirenz (voir MISES EN GARDE).

La fréquence de la pancréatite est reliée à la dose. Lors d'études de phase III portant sur les préparations tamponnées de didanosine, l'incidence se situe entre 1 et 10 % avec des doses supérieures à celles actuellement recommandées et entre 1 et 7 % de la dose recommandée.

Les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire qui sont survenues lors d'une étude portant sur VIDEX EC en association avec d'autres agents antirétroviraux sont indiquées au tableau 2.

Tableau 2
Anomalies des constantes biologiques choisies, étude AI454-152^a

Paramètres	Pourcentage de patients ^b			
	VIDEX EC + stavudine + nelfinavir n = 258		Zidovudine/lamivudine ^c + nelfinavir n = 253	
	Grades 3 - 4 ^d	Tous les grades	Grades 3 - 4 ^d	Tous les grades
AST	5	46	5	19
ALT	6	44	5	22
Lipase	5	23	2	13
Bilirubine	< 1	9	< 1	3

^a La durée médiane du traitement a été de 62 semaines pour le groupe recevant VIDEX EC + stavudine + nelfinavir et de 61 semaines pour le groupe recevant zidovudine/lamivudine + nelfinavir.

^b Les pourcentages sont fondés sur le nombre de patients traités.

^c Comprimé d'association de zidovudine et de lamivudine.

^d > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) pour l'AST et l'ALT, ≥ 2,1 x LSN pour la lipase et ≥ 2,6 x LSN pour la bilirubine.

Réactions indésirables observées au cours de la pratique clinique

Les réactions énumérées ci-dessous ont été observées après l'approbation de l'utilisation des préparations tamponnées de didanosine. Étant donné qu'elles sont signalées de façon spontanée à partir d'une population de taille inconnue, il est impossible de faire une estimation de la fréquence. On a choisi d'inclure ces épisodes en raison de leur gravité, de la fréquence à laquelle ils ont été signalés, du lien causal ou d'une association de ces facteurs.

Organisme entier : douleurs abdominales, alopecie, réaction anaphylactoïde, asthénie, frissons/fièvre et douleurs, répartition anormale ou accumulation des graisses corporelles (voir PRÉCAUTIONS, Répartition des graisses corporelles).

Appareil digestif : anorexie, dyspepsie et flatulence.

Glandes exocrines : pancréatite (incluant les cas d'issue fatale) (voir MISES EN GARDE), sialadénite, hypertrophie de la glande parotidienne, xérostomie et alacrymie.

Système hématopoïétique : anémie, leucopénie, granulocytopénie et thrombocytopénie.

Foie : acidose lactique et stéatose hépatique (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS); hypertension portale non cirrhotique (voir MISES EN GARDE, Hypertension portale non cirrhotique); hépatite et insuffisance hépatique.

Métabolisme : diabète sucré, taux sériques élevés de phosphatase alcaline, d'amylase, de gamma-glutamyltransférase et d'acide urique, hypoglycémie et hyperglycémie.

Appareil locomoteur : myalgie (avec ou sans élévations de créatine kinase), rhabdomyolyse incluant l'insuffisance rénale aiguë et l'hémodialyse, arthralgie et myopathie.

Yeux : dépigmentation de la rétine et névrite optique (voir MISES EN GARDE).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Même si on ne possède aucune donnée relative à la didanosine, on devrait administrer du charbon activé pour aider à éliminer le médicament non absorbé, comme le recommande, dans ses lignes directrices, l'American College of Emergency Physicians. Des mesures générales de soutien sont également préconisées.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage avec VIDEX EC (didanosine). Les résultats des études de phase I, au cours desquelles on a administré, au départ, des doses de didanosine dix fois supérieures à la dose recommandée présentement, indiquent que les complications du surdosage prolongé pourraient inclure la pancréatite, la neuropathie périphérique, la diarrhée, l'hyperuricémie et l'altération de la fonction hépatique. La didanosine ne peut être éliminée par dialyse péritonéale, bien qu'il y ait une certaine clairance par hémodialyse (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). La fraction de didanosine extraite au cours d'une séance d'hémodialyse d'une durée moyenne de 3 à 4 heures est d'environ 20 à 35 % de la quantité présente dans l'organisme au début de la dialyse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

Les préparations VIDEX EC (didanosine) devraient être administrées à jeun, au moins 1,5 heure avant les repas ou 2 heures après (voir PRÉCAUTIONS, PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Les capsules VIDEX EC devraient être avalées telles quelles. La dose quotidienne recommandée dépend du poids corporel et elle est habituellement administrée en une capsule, une fois par jour, tel qu'il est indiqué au tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3
Posologie chez l'adulte**

Poids du patient	Capsules VIDEX EC
≥ 60 kg	400 mg, 1 fois/jour
< 60 kg	250 mg, 1 fois/jour

Usage pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de VIDEX EC chez les enfants n'ont pas été établies.

ADAPTATION POSOLOGIQUE

En cas de signes cliniques ou de résultats d'épreuves de laboratoire évoquant une pancréatite, on devrait immédiatement interrompre le traitement et évaluer soigneusement la présence de pancréatite. L'administration de VIDEX EC devrait être interrompue chez les patients ayant reçu un diagnostic confirmé de pancréatite (voir MISES EN GARDE).

Les patients ayant présenté des symptômes de neuropathie pourraient tolérer une dose réduite de VIDEX EC si, après l'arrêt du traitement, ces symptômes ont disparu.

Chez les adultes souffrant de dysfonctionnement rénal, on devrait adapter la dose de VIDEX EC pour compenser la plus faible vitesse d'élimination (tableau 4) (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Tableau 4

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Capsules à enrobage entérique
Poids du patient ≥ 60 kg	
≥ 60 (dose normale)	400 mg, 1 f.p.j.
30 - 59	200 mg, 1 f.p.j.
10 - 29	125 mg, 1 f.p.j.
< 10	125 mg, 1 f.p.j.
Poids du patient < 60 kg	
≥ 60 (dose normale)	250 mg, 1 f.p.j.
30 - 59	125 mg, 1 f.p.j.
10 - 29	125 mg, 1 f.p.j.
< 10	*

* L'administration des capsules à enrobage entérique ne convient pas aux patients pesant moins de 60 kg présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min.

Chez les patients qui doivent se soumettre à une dialyse, la dose quotidienne de VIDEX EC devrait être administrée après la dialyse. Il n'est pas nécessaire d'administrer une dose additionnelle de VIDEX EC après l'hémodialyse.

Personnes âgées

Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une insuffisance rénale, il faudrait déterminer avec précaution la dose à administrer. De plus, on devrait évaluer la fonction rénale de ces patients et adapter la dose en conséquence.

Insuffisants hépatiques

Aucune modification importante de la pharmacocinétique de la didanosine n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) par rapport aux sujets sains (voir PHARMACOLOGIE, pharmacocinétique, Insuffisance hépatique). Aucune adaptation posologique de VIDEX EC n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). Les données sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique spécifique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Chez les patients recevant VIDEX EC, on devrait suivre de près les élévations des taux d'enzymes hépatiques et interrompre le traitement si les taux enzymatiques atteignent un niveau cliniquement notable (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Traitement concomitant

Fumarate de ténofovir disoproxil : On recommande de réduire la dose de VIDEX EC lorsqu'on doit l'administrer en concomitance avec le ténofovir (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

VIDEX EC : 250 mg (adultes pesant 60 kg ou plus et dont la clairance de la créatinine est ≥ 60 mL/min), ou 200 mg (adultes pesant moins de 60 kg et dont la clairance de la créatinine est ≥ 60 mL/min), 1 fois par jour, en concomitance avec le ténofovir et un repas léger (≤ 400 kcalories, ≤ 20 % de matières grasses).

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 60 mL/min, la dose appropriée de VIDEX EC à administrer en concomitance avec le ténofovir n'a pas été établie.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. Principe actif

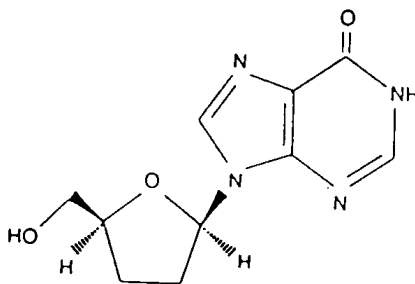
Nom commercial : VIDEX EC

Dénomination commune : didanosine, ddI

Dénomination chimique : didésoxyinosine-2',3'

Formule empirique : $C_{10}H_{12}N_4O_3$

Formule développée :



Poids moléculaire : 236,2

Description : La didanosine est une poudre blanche, cristalline, ayant un poids moléculaire de 236,2 daltons et la formule empirique suivante : $C_{10}H_{12}N_4O_3$. La solubilité de la didanosine dans l'eau, à 25 °C et à un pH d'environ 6, est de 27,3 mg/mL. La didanosine est instable en milieu acide. Par exemple, à un pH < 3 et à 37 °C, 10 % de la didanosine se décompose en hypoxanthine en moins de 2 minutes.

II. Composition

Les capsules VIDEX EC (didanosine) destinées à l'administration par voie orale, renferment 400, 250, 200 ou 125 mg de didanosine. Les granules de VIDEX EC contiennent les ingrédients inactifs suivants : glycolate d'amidon sodique, carboxyméthylcellulose sodique, copolymère d'acide méthacrylique, phthalate de diéthyle, talc et hydroxyde de sodium. La coquille de la capsule renferme les ingrédients inactifs suivants : gélatine, dioxyde de titane et laurylsulfate de sodium. Les capsules sont marquées d'une encre comestible.

III. Entreposage

Les capsules VIDEX EC doivent être conservées dans des flacons fermés hermétiquement, à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

POSOLOGIE ET PRÉSENTATION

Les capsules **VIDEX EC** (didanosine) à 400 mg sont blanches et opaques et portent des inscriptions en rouge. Flacons de 30 capsules.

Les capsules **VIDEX EC** (didanosine) à 250 mg sont blanches et opaques et portent des inscriptions en bleu. Flacons de 30 capsules.

Les capsules **VIDEX EC** (didanosine) à 200 mg sont blanches et opaques et portent des inscriptions en vert. Flacons de 30 capsules.

Les capsules **VIDEX EC** (didanosine) à 125 mg sont blanches et opaques et portent des inscriptions couleur havane. Flacons de 30 capsules.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Qu'est-ce que je devrais savoir en tout premier lieu au sujet de VIDEX EC?

VIDEX EC est indiqué dans le traitement des adultes infectés par le VIH (virus d'immunodéficience humaine, qui provoque le sida).

- Prenez VIDEX EC à jeun, au moins 1,5 heure avant un repas ou 2 heures après, ou exactement comme votre médecin ou un autre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Des effets secondaires graves ont été observés chez certains patients prenant VIDEX EC. **Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez les symptômes suivants:**
 - la **pancréatite**, une inflammation grave du pancréas, dont des cas s'étant soldés par la mort. Avertissez immédiatement votre médecin si vous manifestez des douleurs gastriques, des nausées ou des vomissements.
 - la **neuropathie périphérique** (trouble nerveux). Les symptômes incluent des picotements, une sensation de brûlure et une douleur ou un engourdissement au niveau des mains ou des pieds. Vous devez signaler ces symptômes à votre médecin.
 - l'**acidose lactique** (taux très élevés d'acide lactique dans le sang), l'**hépatite** (inflammation du foie), des lésions hépatiques et (ou) une **insuffisance hépatique**, particulièrement si vous êtes exposé à un risque élevé de troubles hépatiques. Votre médecin vous demandera probablement de vous soumettre, à intervalles réguliers, à des tests d'exploration fonctionnelle hépatique durant votre traitement par VIDEX EC.
 - Une tension artérielle élevée dans la veine porte hépatique (**hypertension portale**). De graves problèmes de foie peuvent se solder par une greffe hépatique ou la mort chez certaines personnes prenant VIDEX EC. Selon le cas, votre médecin pourra effectuer certains tests dont des analyses sanguines ou autres.
 - une **altération de la vue**. Soumettez-vous, à des intervalles réguliers, à un examen de la vue et signalez immédiatement tout changement à votre médecin.
- Vous devez informer votre médecin si vous croyez que vous pouvez être allergique à un quelconque médicament.
- D'autres médicaments, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance, peuvent entraver l'effet de VIDEX EC. Ne prenez pas de médicaments, de vitamines ou de produits achetés dans un magasin d'aliments naturels sans en avoir parlé à votre médecin.

Qu'est-ce que VIDEX EC?

VIDEX EC est un médicament d'ordonnance destiné aux adultes qui sont infectés par le VIH (virus d'immunodéficience humaine, qui provoque le sida). VIDEX EC appartient à une classe de médicaments, appelée analogues nucléosidiques. Il empêche le VIH de se répliquer une fois qu'il a pénétré dans les cellules de votre système immunitaire (appelées lymphocytes CD4). Ainsi, VIDEX EC aide votre organisme à maintenir son stock de lymphocytes CD4, qui jouent un rôle important dans la lutte contre le VIH et d'autres infections.

Les préparations de VIDEX EC sont recouvertes d'un enrobage entérosoluble qui protège le médicament contre les effets des sucs gastriques qui peuvent le décomposer. L'enrobage entérosoluble se dissout lorsque le médicament pénètre dans l'intestin grêle.

Est-ce que VIDEX EC guérira mon infection?

Non. Dans l'état actuel des choses, l'infection au VIH est incurable. Même si vous prenez VIDEX EC, vous pouvez continuer de souffrir de maladies liées au VIH, telles que des infections par des agents pathologiques. Continuez de consulter votre médecin régulièrement et de lui signaler tout problème médical qui pourrait se présenter.

Est-ce que VIDEX EC empêchera la transmission du VIH à d'autres personnes?

Non. Même en prenant VIDEX EC, le patient infecté par le VIH peut transmettre ce virus à d'autres personnes. Pour protéger autrui, il doit continuer d'avoir des rapports sexuels sans risque et de prendre les précautions nécessaires pour éviter à autrui tout contact avec son sang ou d'autres liquides organiques.

Comment dois-je prendre VIDEX EC? Comment dois-je le conserver?

Vous devriez prendre VIDEX EC une fois par jour seulement.

Votre médecin décidera quelle dose vous prendrez selon votre poids corporel, vos fonctions rénale et hépatique et tout effet secondaire que vous avez manifesté en prenant d'autres médicaments. Prenez VIDEX EC exactement comme il vous l'a indiqué. **VIDEX EC doit être pris à jeun au moins 1,5 heure avant un repas ou 2 heures après; il NE doit PAS être pris avec des aliments.** Essayez de ne pas sauter de dose, mais si cela arrive, prenez votre médicament aussitôt que possible. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose manquée, puis continuez de prendre les autres doses comme d'habitude.

Les capsules de VIDEX EC devraient être avalées telles quelles et ne pas être mâchées. Elles doivent être conservées dans des flacons fermés hermétiquement, à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Qui ne devrait pas prendre VIDEX EC?

Ne prenez pas VIDEX EC si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients. À part l'ingrédient actif, la didanosine, les granules de VIDEX EC contiennent les ingrédients inactifs suivants : glycolate d'amidon sodique, carboxyméthylcellulose sodique, copolymère d'acide méthacrylique, phthalate de diéthyle, talc et hydroxyde de sodium. La coquille de la capsule renferme les ingrédients inactifs suivants : gélatine, dioxyde de titane et laurylsulfate de sodium. Les capsules sont marquées avec une encre comestible.

Si vous croyez avoir été allergique à l'un de ces ingrédients, informez-en votre médecin.

Il n'est pas recommandé d'administrer VIDEX EC à des enfants.

Quels sont les effets secondaires possibles de VIDEX EC?

Comme tout médicament, VIDEX EC peut entraîner des effets secondaires, bien qu'il ne soit pas toujours possible de savoir si ces effets sont causés par cet agent, par un autre médicament que vous prenez ou par l'infection au VIH. La plupart des effets secondaires entraînés par VIDEX EC ne se traduisent que par de légers malaises et ne sont pas considérés comme graves.

L'effet secondaire le plus grave entraîné par VIDEX EC est la **pancréatite**. La pancréatite est une inflammation grave du pancréas qui peut être d'issue fatale. **Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez de douleurs gastriques, de nausées ou de vomissements.** Avant de prendre VIDEX EC, prévenez votre médecin si vous avez déjà souffert de pancréatite, parce que cette maladie se manifeste plus souvent chez les patients qui en ont été affectés auparavant. Elle peut aussi atteindre plus souvent les patients dont l'infection par le VIH est à un stade avancé, bien qu'elle puisse se manifester à tous les stades de la maladie. Si vous souffrez de pancréatite, votre médecin vous recommandera d'abandonner votre traitement par VIDEX EC.

Les autres effets secondaires graves signalés par certains patients prenant VIDEX EC sont :

- la **neuropathie périphérique** (affection du système nerveux); les symptômes incluent des picotements, une sensation de brûlure et une douleur ou des engourdissements au niveau des mains ou des pieds. Vous devez signaler ces symptômes à votre médecin. Cette toxicité se présente plus souvent chez les patients qui en ont souffert auparavant. D'autres médicaments et l'alcool peuvent l'aggraver.
- l'**acidose lactique** (taux très élevés d'acide lactique dans le sang), l'**hépatite** (inflammation du foie), des **lésions hépatiques** ou l'**insuffisance hépatique**. Ces effets secondaires se manifestent rarement et sont observés chez les adultes dont l'infection par le VIH est à un stade avancé ou qui prennent plusieurs médicaments pour traiter cette infection. Votre médecin devrait évaluer, à intervalles réguliers, votre fonction hépatique durant le traitement par VIDEX EC, particulièrement si vous avez des antécédents de consommation excessive d'alcool ou de maladies du foie.
- L'**hypertension portale** (tension artérielle élevée dans la veine porte hépatique). Selon le cas, votre médecin pourra effectuer certains tests dont des analyses sanguines ou autres.
- l'**altération de la vue**. En raison des effets possibles de VIDEX EC sur les nerfs optiques, vous devez vous faire examiner la vue régulièrement et signaler **immédiatement** tout changement à votre médecin.
- une **répartition anormale des graisses corporelles**, qui a été observée chez certains patients recevant un traitement antirétroviral. Il peut prendre la forme d'une accumulation de tissus adipeux au niveau dorso-cervical (bosse de bison), des seins et du tronc. Par ailleurs, on peut parfois noter un amaigrissement au niveau des jambes, des bras et du visage. Les causes et les effets à long terme de ces changements sur la santé sont encore inconnus.

Les effets secondaires le plus couramment signalés lors des études menées chez les adultes auxquels on a administré la dose recommandée de VIDEX EC ont été la diarrhée, la neuropathie périphérique, des nausées, des maux de tête, des éruptions cutanées et des vomissements. Il n'est pas toujours possible de savoir si les effets secondaires ont été entraînés par VIDEX EC, par l'infection par le VIH ou par une autre maladie.

Que dois-je éviter durant mon traitement par VIDEX EC?

Vous devez éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant votre traitement par VIDEX EC puisque l'alcool peut augmenter le risque de pancréatite ou de lésions hépatiques. D'autres médicaments, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance, peuvent entraver les effets de VIDEX EC. Ne prenez aucun médicament, vitamine ou préparation médicamenteuse sans en avoir **d'abord** parlé à votre médecin.

Certains médicaments ne doivent pas être pris au moment de la journée où vous prenez VIDEX EC, car ils peuvent interagir avec l'effet de VIDEX EC ou augmenter le risque d'effets indésirables. Informez-vous auprès de votre médecin. Parmi ces médicaments, on retrouve la méthadone, le ténofovir et le ganciclovir.

D'autres médicaments, tels que l'allopurinol et la ribavirine, ne doivent pas être pris avec VIDEX EC.

Toutefois, étant donné que les capsules VIDEX EC ne contiennent aucun ingrédient antiacide, elles peuvent être prises en même temps que des anti-infectieux de type tétracycline ou quinolone. De plus, il n'y a aucune interaction médicamenteuse entre les capsules VIDEX EC et l'indinavir. Par conséquent, ces deux agents peuvent être pris simultanément.

Est-ce que je peux prendre VIDEX EC si je suis enceinte ou si j'allaite mon enfant?

Les experts ne recommandent pas l'allaitement au sein si vous êtes séropositive. Parce que les études ont montré que VIDEX EC est présent dans le lait d'animaux recevant ce médicament, il est probablement présent dans le lait maternel également. Par conséquent, vous **ne** devriez **pas** allaiter votre enfant au sein si vous êtes infectée par le VIH, car vous pourriez lui transmettre le virus.

On ignore si VIDEX EC peut être nuisible au fœtus. Ne prenez donc VIDEX EC qu'après en avoir parlé à votre médecin. *Informez votre médecin si vous devenez enceinte ou si vous prévoyez le devenir pendant que vous prenez VIDEX EC.*

Parce que les études ont montré la présence de VIDEX EC dans le lait d'animaux recevant ce médicament, il est probablement présent dans le lait maternel également. Par conséquent, il N'est PAS recommandé d'allaiter au sein lors d'un traitement par VIDEX EC.

Quels autres renseignements devrais-je connaître au sujet de VIDEX EC?

Si vous devez limiter votre consommation de sel (sodium) : le contenu en sodium de VIDEX EC est minime, à savoir 0,53 mg pour les capsules de 125 mg, 0,85 mg pour les capsules de 200 mg, 1,06 mg, pour les capsules de 250 mg et 1,70 mg pour les capsules de 400 mg.

Si vous souffrez d'une maladie rénale : si vos reins ne fonctionnent pas normalement, votre médecin peut vous demander de vous soumettre à des tests d'exploration fonctionnelle rénale pendant votre traitement par VIDEX EC. De plus, il pourrait diminuer votre dose de VIDEX EC.

Que dois-je faire en cas d'un surdosage?

Si vous soupçonnez un surdosage, consultez un professionnel de la santé (p.ex. médecin), le centre des urgences ou un centre anti-poisons, même en l'absence de symptômes.
--

Ce médicament vous a été prescrit pour traiter une maladie en particulier. Ne prenez pas VIDEX EC pour traiter une autre maladie et n'en donnez à personne d'autre. Conservez VIDEX EC et tous les médicaments hors de la portée des enfants. Lorsque le médicament est périmé ou que vous n'en avez plus besoin, retournez la portion inutilisée à votre pharmacien qui la mettra au rebut de façon appropriée.

Ce résumé ne renferme pas tous les renseignements que vous devriez connaître au sujet de VIDEX EC. Si vous avez des questions ou si vous désirez de plus amples renseignements au sujet de VIDEX EC, votre médecin et votre pharmacien possèdent les renseignements thérapeutiques complets sur lesquels nous nous sommes basés pour rédiger ce guide. Il serait bon que vous les lisiez et que vous en discutiez avec votre médecin. Rappelez-vous qu'aucun document écrit ne peut remplacer une discussion approfondie avec un médecin.

POUR SIGNALER DES EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Usage clinique

On a évalué l'effet de la didanosine, administrée seule ou en association avec l'ZDV (zidovudine), lors de plusieurs études cliniques importantes, contrôlées et à répartition aléatoire (ACTG 116A, ACTG 116B/117, ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Ces études ont confirmé la réduction du risque d'évolution de l'infection au VIH ou de décès lors du traitement par la didanosine, administrée seule ou en association avec l'ZDV, par rapport à l'ZDV, en monothérapie, chez les patients infectés par le VIH, incluant des adultes symptomatiques et asymptomatiques, dont le nombre de lymphocytes CD4 était < 500 cellules/mm³, et des enfants présentant des signes d'immunosuppression. Les bienfaits cliniques du traitement initial par la didanosine ont été démontrés chez des adultes dont le nombre de lymphocytes CD4 se situait entre 200 et 500 cellules/mm³, ainsi que chez des enfants. L'étude ACTG 175 a montré qu'après 8 semaines de traitement par l'ZDV, la didanosine ou la didanosine et l'ZDV, les concentrations plasmatiques d'ARN du VIH ont diminué en moyenne de 0,26, de 0,65 et de 0,93 log₁₀ copies/mL, respectivement.

Posologie unique quotidienne

L'étude ouverte BMS AI454-152, à répartition aléatoire, d'une durée de 48 semaines, a comparé VIDEX EC administré une fois par jour en association avec la stavudine (d4T) et le nelfinavir (NLF) à une association fixe de zidovudine (ZDV)/lamivudine (3TC) et de nelfinavir (NLF). Cette étude portait sur 511 patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement. Après 48 semaines, les résultats des analyses finales dictées par le protocole n'ont révélé aucune différence globale en termes de réponse virologique entre les patients recevant l'association VIDEX EC une fois par jour/d4T/NLF et ceux recevant l'association ZDV/3TC/NLF; la proportion de patients ayant un ARN du VIH < 400 c/mL étant de 56 % et 53 %, respectivement. Dans le cadre d'analyses exigées par le protocole portant sur les patients dont l'ARN du VIH était < 50 c/mL après 48 semaines de traitement, on a noté chez 37 % des patients ayant reçu l'association VIDEX EC une fois par jour/d4T/NLF un taux inférieur au seuil de détection comparativement à 35 % des patients traités par l'association ZDV/3TC/NLF. On a obtenu des résultats similaires en termes de comparaison des traitements lors d'une analyse modifiée portant sur l'efficacité, qui incluaient des critères additionnels sur l'échec thérapeutique. On a noté une augmentation du nombre de cellules CD4 au-dessus des valeurs initiales après 48 semaines de 120,5 et de 162 cellules/mm³ chez les patients ayant reçu l'association VIDEX EC une fois par jour/d4T/NLF et chez ceux traités par l'association ZDV/3TC/NLF, respectivement.

L'étude ouverte BMS AI454-148, à répartition aléatoire, d'une durée de 48 semaines, a comparé VIDEX¹ administré une fois par jour en association avec la stavudine (d4T) et le nelfinavir (NLF) à une association de zidovudine (ZDV)/lamivudine (3TC)/nelfinavir (NLF) chez 756 patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement. Les résultats de l'analyse finale, effectuée après 48 semaines, de tous les patients randomisés recevant leur traitement initial n'a révélé aucune différence importante en termes de réponse virologique entre les deux groupes de traitement sur le plan de la proportion de patients ayant un ARN du VIH < 400 c/mL, qui était de 52 % et de 57 %, respectivement. Dans le cadre d'une analyse similaire menée chez des patients dont l'ARN du VIH était < 50 c/mL après 48 semaines de traitement, on a observé un taux inférieur au seuil de détection de 40 % chez des patients

¹ VIDEX, sous forme de comprimés et de poudre pour solution orale, n'est plus commercialisé au Canada

ayant reçu l'association VIDEX une fois par jour/d4T/NLF comparativement à 47 % chez les patients traités par l'association ZDV/3TC/NLF. Les résultats d'une analyse additionnelle portant sur la réponse au traitement, combinant les mesures de l'échec thérapeutique ainsi que la proportion de patients dont le taux était inférieur au seuil de détection, ont montré des taux de réponse qui favorisaient l'association ZDV/3TC/NLF. En effet, chez les patients dont l'ARN du VIH était < 400 c/mL, les taux de réponse ont été de 50 % et de 59 %, respectivement, et chez ceux dont l'ARN du VIH était < 50 c/mL, les taux de réponse ont été de 34 % et de 47 %, respectivement, pour le groupe ayant reçu l'association VIDEX une fois par jour/d4T/NLF et pour celui traité par l'association ZDV/3TC/NLF. La réponse immunologique, mesurée par le nombre de cellules CD4, a été comparable dans les deux groupes de traitement.

Pharmacocinétique

La didanosine, ingrédient actif de VIDEX EC, est protégée contre la décomposition par les sucs gastriques grâce au revêtement entérique des granules contenus dans chaque capsule. L'enrobage entérosoluble se dissout lorsque les granules arrivent dans l'intestin grêle, site d'absorption du médicament, où le pH est plus élevé. Le délai pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) est de 2 heures pour les capsules à enrobage entérique.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de la didanosine a été étudiée chez des 12 patients non infectés par le VIH qui présentaient une insuffisance hépatique modérée (n = 8) ou grave (n = 4) (classe B ou C de Child-Pugh, respectivement). Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC observées chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique de classe B de Child-Pugh après l'administration d'une dose unique de didanosine de 400 mg, étaient d'environ 11 % plus basses et 7 % plus élevées, respectivement, que celles observées chez les sujets témoins sains correspondants. Les données sur les patients souffrant d'insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh sont insuffisantes. Dans l'ensemble, les valeurs de la C_{max} et de l'ASC observées chez ces patients atteints d'insuffisance hépatique étaient comparables à celles observées chez les sujets sains participant à d'autres études et s'inscrivent dans la variabilité pharmacocinétique de la didanosine.

Effet des aliments sur l'absorption de la didanosine administrée par voie orale : VIDEX EC devrait être administré à des patients à jeun.

Lors de l'étude AI454-153, la C_{max} et l'ASC de la didanosine, par suite de l'administration des capsules VIDEX EC, ont diminué, en présence d'aliments, d'environ 46 % et de 19 %, respectivement, comparativement aux valeurs chez les patients à jeun.

In vitro, la demi-vie intracellulaire de la ddATP, métabolite supposé responsable de l'activité antirétrovirale de la didanosine, a été de 8 à 24 heures. On n'a pas mesuré *in vivo* la demi-vie intracellulaire de la ddATP.

Actuellement, les données portant sur les répercussions d'un dysfonctionnement hépatique sur la pharmacocinétique de la didanosine sont insuffisantes (voir la section PRÉCAUTIONS).

Puisque, *in vitro*, le taux de liaison de la didanosine aux protéines plasmatiques humaines est inférieur à 5 %, on ne prévoit pas d'interactions médicamenteuses entraînant un déplacement des sites de liaison.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Lors des études pharmacocinétiques menées chez des sujets en santé, on a observé que l'exposition (ASC) à une dose de 250 mg de VIDEX EC (capsules), administrée en concomitance avec le ténofovir et un repas léger, était équivalente à celle notée avec une dose de 400 mg de VIDEX EC, administrée seule à des sujets à jeun (diminution de 5 % de l'ASC de la didanosine). L'ASC de la didanosine a augmenté de 14 % lorsque cette même dose de 250 mg a été administrée en concomitance avec le ténofovir, chez des sujets à jeun. Lorsqu'on a administré 325 mg de VIDEX EC (capsules) en association avec le ténofovir et un repas léger, l'ASC de la didanosine a augmenté de 13 % par rapport à celle notée avec une dose de 400 mg de VIDEX EC administrée seule, à des sujets à jeun. Lorsqu'on a administré une dose de 200 mg de VIDEX EC (capsules) en concomitance avec le ténofovir et un repas léger, l'ASC de la didanosine a augmenté de 16 % comparativement à celle notée avec une dose de 250 mg, administrée seule à des sujets à jeun.

Résultats des études portant sur les interactions médicamenteuses avec VIDEX EC : les effets de la coadministration de ténofovir sur l'ASC plasmatique et les valeurs de la C_{MAX} de la didanosine^a				
Médicament	Posologie de didanosine	n	ASC de la didanosine (IC de 90 %)	C _{MAX} de la didanosine (IC de 90 %)
ténofovir^b , 300 mg, 1 f.p.j., avec un repas léger ^c	Dose unique de 400 mg, à jeun, 2 h avant le ténofovir	26	↑ 48 % (31, 67 %)	↑ 48 % (25, 76 %)
ténofovir^b , 300 mg, 1 f.p.j., avec un repas léger ^c	Dose unique de 400 mg, en même temps que le ténofovir et un repas léger	25	↑ 60 % (44, 79 %)	↑ 64 % (41, 89 %)
ténofovir^b , 300 mg, 1 f.p.j., avec un repas léger ^c	Dose unique de 200 mg, en même temps que le ténofovir et un repas léger	33	↑ 16 % (6, 27 %) ^d	↓ 12 % (-25, 3 %) ^d
	Dose unique de 250 mg, en même temps que le ténofovir et un repas léger	33	↔ (-13, 5 %) ^e	↓ 20 % (-32, -7 %) ^e
	Dose unique de 325 mg, en même temps que le ténofovir et un repas léger	33	↑ 13 % (3, 24 %) ^e	↓ 11 % (-24, 4 %) ^e
↑ augmentation. ↓ diminution. ↔ aucun changement, ou une augmentation ou une diminution moyenne < 10 %. ^a Toutes les études ont été menées chez des sujets en santé dont le poids était ≥ 60 kg. ^b fumarate de ténofovir disoproxil. ^c 373 kcalories, 8,2 g de matières grasses. ^d Comparé à VIDEX EC à 250 mg, administré en monothérapie chez des sujets à jeun. ^e Comparé à VIDEX EC à 400 mg, administré en monothérapie chez des sujets à jeun.				

VIROLOGIE

Sensibilité du VIH *in vitro*

On a évalué *in vitro* l'activité de la didanosine contre le VIH-1 en utilisant diverses lignées cellulaires de cellules lymphoblastiques et cultures cellulaires de monocytes et de macrophages infectés par le VIH-1. La didanosine a exercé une activité antivirale contre les isolats de VIH-1 biologiques et cliniques. La concentration de médicament nécessaire pour inhiber de moitié (IC_{50}) la réplication virale se situait entre 2,5 et 10 μM (1 $\mu M = 0,24 \mu g/mL$) pour les lignées cellulaires lymphoblastiques et entre 0,01 et 0,1 μM pour les cultures cellulaires de monocytes et de macrophages. Le lien entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la didanosine et l'inhibition de la réplication du VIH chez les humains n'a pas été établi.

Résistance à l'agent

On a choisi *in vitro* des isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite à la didanosine et on en a également prélevés chez des patients traités par la didanosine. L'analyse génétique de ces isolats a révélé une mutation prédominante au niveau du Leu 74 (Leu 74 Val) et une autre au niveau du Met 184 (Met 184 Val) du gène Pol, responsable de l'encodage de la transcriptase inverse.

Résistance croisée

Le risque de résistance croisée entre les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs des protéases est faible puisque leurs cibles enzymatiques diffèrent. Des mutations du gène de la transcriptase inverse au niveau des codons 74 et 184 sont associées à une résistance croisée à la zalcitabine. On a retrouvé des isolats résistants à la lamivudine présentant seulement la mutation du Met 184 Val et on a constaté que ces isolats étaient de 4 à 8 fois moins sensibles à la didanosine. Par suite d'un traitement d'association par la zidovudine et la didanosine d'une durée de 2 ans, on a signalé des isolats de VIH-1 présentant des mutations ayant engendré une polyrésistance à la zidovudine, à la didanosine, à la zalcitabine, à la stavudine et à la lamivudine (2 patients sur 39). La polyrésistance dépendait de cinq mutations (Ala 62 Val, Val 75 Ile, Phe 77 Leu, Phe 116 Tyr et Gln 151 Met) du gène de la transcriptase inverse. Parmi celles-ci, la mutation au niveau du codon 151 (Q151M) a joué un rôle notable dans l'évolution du virus viable et d'un phénotype de polyrésistance.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie	Dose létale minimale approximative (mg/kg)	Signes pharmacotoxiques
Souris	M - F	Orale (gavage avec tampon)	> 2 000	Aucun signe au cours de la période d'observation de 14 jours.
Rat	M - F	Orale (gavage avec tampon)	> 2 000	Aucun signe au cours de la période d'observation de 14 jours.
Chien	M - F	Orale (gavage avec tampon)	> 2 000	Vomissements chez les deux chiens traités à la didanosine, de 40 à 75 minutes après l'administration de la dose. Aucun autre signe au cours de la période d'observation de 14 jours.

La dose unique létale minimale par voie orale est supérieure à 2 000 mg/kg chez les souris, les rats et les chiens mâles et femelles.

Tous les animaux ont semblé normaux du point de vue clinique tout au long de la période d'observation de 14 jours, sauf pour ce qui est des vomissements observés chez les chiens traités, de 40 à 75 minutes après l'administration de la didanosine.

Toxicité subaiguë

Espèce/ souche	Nombre par dose / sexe	Voie	Schéma posologique (mg/kg/j)	Durée	DSEO*	Observations reliées au traitement
Souris/ CD-1	10 M	Orale [gavage avec carboxyméthyl-cellulose (CMC)]	0, 100, 250, 500 ou 1 000	1 mois	1 000	Gain pondéral moyen plus faible chez les souris recevant 1 000, 500 et 250 mg/kg. On a noté une légère anémie aux doses de 500 et de 1 000 mg/kg. On a observé une leucopénie accompagnée de lymphopénie et de thrombocytopénie à la dose de 1 000 mg/kg. On a signalé une néphrotoxicité se traduisant par une dégénérescence tubulaire focale, de minimale à légère, chez 2 des 10 souris recevant 1 000 g/kg. On a noté une perte de tissu lymphoïde, de minimale à légère, dans la rate et le thymus de quelques-unes des souris recevant des doses de 500 et de 1 000 mg/kg.
Souris/ CD-1	10 M	Orale (gavage avec CMC)	0, 100, 250, 500 ou 1 000	1 mois	----	Faible incidence de leucopénie et de lymphopénie absolue au jour 24. Faible incidence de déplétion thymique et splénique à la dose élevée.
Souris/ CD-1	10 M 10 F	Orale (avec nourriture)	0, 50, 100, 250, 500 ou 1 000	3 mois	500	On a noté un poids corporel terminal plus faible chez les mâles et une consommation de nourriture plus faible chez les mâles et les femelles recevant 1 000 mg/kg. Réduction légère, mais notable de l'amplitude du complexe sensitif distal, ce qui représente un indice précoce d'axonopathie distale. Taux élevés de phosphore sérique chez les souris mâles à la dose élevée. Légère dégénérescence tubulaire rénale, augmentation de la pigmentation dans les cellules hépatiques de Kupffer et déplétion lymphoïde dans la rate et le thymus.
Rat, Sprague-Dawley	10 ou 15 M 10 ou 15 F	Orale (gavage avec tampon)	0, 100, 300 ou 1 000	1 mois	1 000	Aucun signe clinique pharmacotoxique. On a observé une augmentation de la leucocytose chez les rats mâles recevant 1 000 mg/kg. On a noté de légères différences (de 12 à 17 % de gain) dans le poids moyen absolu du rein (mâles et femelles) et du foie (mâles) entre les rats témoins et ceux (mâles et femelles) recevant 1 000 mg/kg/jour.

Espèce/ souche	Nombre par dose / sexe	Voie	Schéma posologique (mg/kg/j)	Durée	DSEO*	Observations reliées au traitement
Rat, Sprague-Dawley	10 M 10 F	Orale (gavage avec tampon)	0, 100, 300 ou 1 000	3 mois	300	Gain pondéral et pourcentage du gain pondéral moins élevés sur le plan statistique chez les rates recevant la dose élevée. La leucocytose totale et les valeurs lymphocytaires absolues des rates recevant la dose élevée accusaient une légère diminution par rapport au groupe témoin. Les coupes du foie de 4 des 10 rates recevant la dose élevée présentaient les signes histologiques d'une légère congestion chronique passive, résultat qui indique un léger dysfonctionnement cardiovasculaire provoqué par l'administration de la dose élevée.
Rat, Sprague-Dawley	10 M 10 F	Oral (avec nourriture)	0, 50, 100, 250, 500 ou 1 000	3 mois	50	Diminution, associée à l'administration du médicament, du poids corporel, du gain pondéral et de la consommation de nourriture à la dose de 1 000 mg/kg. Diminution de la leucocytose à des doses de 100 mg/kg/j et plus. Diminution des taux de l'ALT et augmentation des taux de cholestérol sérique et des LDH à des doses de 500 ou de 1 000 mg/kg/jour. Modifications microscopiques du système vasculaire hépatique incluant des lésions artérielles (médianécrose et hémorragies, modifications réactionnelles de l'adventice, hypertrophie endothéliale) à des doses de 250 mg/kg et plus et modifications indiquant une diminution du débit sanguin (pigmentation des cellules de Kupffer accompagnée d'une dégénérescence des hépatocytes centrolobulaires) à des doses de 1 000 mg/kg/j.
Chien, Beagle	2 ou 3 M 2 ou 3 F	Orale (gavage avec tampon)	0, 80, 250 ou 500 (en doses fractionnées 2 fois/j)	1 mois	250	Aucun signe pharmacotoxique. Au 12 ^e jour, anémie minimale et diminution de la numération plaquettaire chez les chiens recevant la dose élevée. Augmentation des taux d'acide urique et légère augmentation de la glycémie à jeun au 29 ^e jour, chez les chiens recevant la dose élevée. On n'a noté aucune modification à l'examen macroscopique et histologique.

Espèce/ souche	Nombre par dose / sexe	Voie	Schéma posologique (mg/kg/j)	Durée	DSEO*	Observations reliées au traitement
Chien, Beagle	3 M 3 F	Orale (Capsule)	0, 80, 250 ou 500 (en doses fractionnées, 2 fois/j)	3 mois	80	Selles molles, liquides et mucoïdes, perte pondérale et réduction de la consommation de nourriture. Trois chiens (2 M et 1 F), ayant reçu la dose élevée, sont morts ou ont été sacrifiés. Ils présentaient des signes cliniques d'activité réduite, d'hypothermie, de déshydratation, d'émaciation, de perte pondérale, de diminution de la consommation de nourriture, de tremblements et de pâleur. L'ÉCG n'a révélé aucun effet du médicament sur le cœur. Les modifications cliniques pathologiques observées aux doses de 500 ou de 250 mg/kg, mais pas à la dose de 80 mg/kg, ont été une élévation des enzymes hépatiques, de la bilirubine, de l'acide urique, de l'azote uréique, de la créatinine, de la créatine-kinase, des protéines totales, du phosphore, de l'amylase et de la lipase sériques; la thrombocytopenie; l'anémie limite; l'hémoconcentration; la réticulocytose; la neutropénie; la lymphopénie; l'hyperfibrinogénémie; un temps de coagulation prolongé; la bilirubinurie. Plusieurs de ces modifications ont été observées chez les chiens moribonds seulement et certaines ont rétrocedé lors de l'administration d'une dose constante de 250 mg/kg. On a noté des modifications histopathologiques à des doses de 500 et de 250 mg/kg, mais pas à des doses de 80 mg/kg. Les modifications les plus importantes, spécifiques à l'organe, ont été notées dans le foie, le cœur, les reins, les tissus lymphatiques, la moelle osseuse et les testicules. De plus, on a noté des hémorragies, de la congestion et de l'œdème dans certains de ces organes de même que dans un certain nombre d'autres.
Chien, Beagle	1 M 1 F	Perfusion IV	93,9 mg/kg/h	48 h	----	On a observé des vomissements, de la diarrhée et une fréquence cardiaque accrue associés à l'administration du médicament. On n'a noté aucune modification pathologique ou anatomique.

Espèce/ souche	Nombre par dose / sexe	Voie	Schéma posologique (mg/kg/j)	Durée	DSEO*	Observations reliées au traitement
Chien, Beagle	1 M 1 F	Perfusion IV	9,39 mg/kg/h	120 h	----	Vomissements, diarrhée, augmentation de la fréquence cardiaque et pertes pondérales. Leucopénie et augmentation du taux d'azote uréique. Lésions macroscopiques du tractus gastro-intestinal. Les lésions microscopiques consistaient en la déplétion ou la nécrose lymphoïde du thymus, l'atrophie de la moelle osseuse et des hémorragies. La récupération a été presque complète au 34 ^e jour.
Chien, Beagle	2 M 1 ou 2 F	Perfusion IV	Témoin 93,9 mg/kg/h 31,3 mg/kg/h	200 h 240 h	----	Vomissements, diarrhée (sanglante), accélération de la fréquence cardiaque, perte pondérale et état moribond. Leucopénie, augmentation du glucose, diminution du potassium et modifications des paramètres rénaux, particulièrement de l'acide uréique. On a observé des lésions macroscopiques se manifestant comme suit : nécrose des muqueuses et congestion de l'intestin grêle et du gros intestin, déplétion ou nécrose lymphoïde du thymus, atrophie de la moelle osseuse et hémorragies, à la dose de 93,9 mg/kg/h. On a noté une déplétion lymphoïde modérée du thymus et une légère congestion des muqueuses chez les chiens recevant une dose de 31,3 mg/kg/h. Ces chiens ont complètement récupéré au 38 ^e jour.

Toxicité chronique

Espèce/ souche	Nombre par dose / sexe	Voie	Schéma posologique (mg/kg/j)	Durée	DSEO*	Observations reliées au traitement
Chien, Beagle	5 F 5 M	Orale (capsule)	0, 30, 80, 180 (doses fractionnées, 2 fois/j)	12 mois	30	<p>Signes cliniques associés à l'administration du médicament : vomissements, perte pondérale et réduction de la consommation de nourriture. Signes cliniques additionnels observés avant le sacrifice de 2 chiens moribonds : hypothermie, émaciation, activité réduite et déshydratation. On n'a observé aucune modification clinique pathologique ou histopathologique associée à l'administration du médicament chez les chiens recevant la faible dose, à tous les prélèvements d'échantillons. On a observé au cours du traitement des modifications des paramètres chimiques sanguins associés à l'administration du médicament chez les chiens qui recevaient la dose élevée (et chez les chiens qui recevaient la dose intermédiaire [1]), à savoir élévation des taux de l'ALT [1], de l'AST [1], de la bilirubine, de l'ammoniac, de la rétention de la bromsulfaléine, de la GGT, de l'acide urique, du sodium, de la lipase et de l'azote uréique et des diminutions de la créatinine et du glucose à jeun. Modifications des taux de potassium, de calcium, de phosphatase alcaline, de cholestérol, de protéines totales, d'albumine et d'amylase associées au médicament, observées immédiatement avant l'euthanasie uniquement chez deux chiens mâles moribonds qui recevaient la dose élevée. Les modifications des paramètres hématologiques et des analyses d'urine associées au médicament ont été l'anémie, la réticulocytopénie, la thrombocytopénie, la leucopénie, la lymphopénie [1], l'hémoconcentration, l'augmentation du volume urinaire [1], la diminution de la densité urinaire [1] et un nombre accru de cylindres dans le sédiment urinaire [1]. Seule l'augmentation du volume urinaire et la diminution de la densité urinaire [1] ont été observées après une période de récupération de 3 mois.</p> <p>On a observé après 12 mois de traitement ou chez les chiens moribonds, des modifications histopathologiques associées à l'administration du médicament chez les chiens qui recevaient la dose élevée (et chez ceux qui recevaient la dose intermédiaire [1]) dans : A) le foie (dégénérescence hépatocellulaire [1], corps d'inclusion cytoplasmique [1], déplétion en glycogène, cellules pigmentées de Kupffer, pigmentation intrahépatocellulaire, atrophie hépatocellulaire, stase biliaire, stéatose, fibrose centrolobulaire [1], hématopoïèse extramédullaire et nécrose hépatocellulaire),</p>

Toxicité chronique (suite)

Espèce/ souche	Nombre par dose / sexe	Voie	Schéma posologique (mg/kg/j)	Durée	DSEO*	Observations reliées au traitement
Chien, Beagle (suite)						<p>B) le rein (dégénérescence tubulaire [1], nécrose tubulaire, corps d'inclusion cytoplasmique, dilatation tubulaire, fibrose, hypertrophie tubulaire, inflammation subaiguë et pyélite), C) le tissu lymphoïde (déplétion lymphoïde [1], fibrose splénique sous-capsulaire, hémossidérose splénique et des ganglions lymphatiques et érythrophagocytose dans les ganglions lymphatiques), D) la moelle osseuse (hypocellularité), E) les testicules (atrophie et augmentation des cellules géantes), F) l'épididyme (atrophie et dégénérescence), G) la prostate (atrophie), H) l'estomac (œdème sous-muqueux), I) les glandes surrénales (dégénérescence [1]), J) le pancréas (atrophie et dégénérescence hydropique), K) les muscles squelettiques (atrophie secondaire). Certaines de ces modifications ont été observées seulement chez les deux mâles qui recevaient la dose élevée et qui ont été euthanasiés à l'état moribond, aux 149^e et 176^e jours : pigmentation hépatocellulaire, stéatose et atrophie; stase biliaire; corps d'inclusion cytoplasmique rénaux; déplétion lymphoïde thymique; hémossidérose splénique; hémossidérose des ganglions lymphatiques et érythrophagocytose; modifications au niveau des testicules, de l'épididyme, de la prostate, du pancréas et des muscles squelettiques. Après une période de récupération de 3 mois, les modifications histopathologiques suivantes reliées au médicament ont persisté : dégénérescence hépatocellulaire, dégénérescence tubulaire rénale [1], fibrose périglomérulaire [1], hypertrophie tubulaire rénale, déplétion lymphoïde [1], fibrose splénique sous-capsulaire et dégénérescence surrénalienne. De ces modifications, seule l'hypertrophie tubulaire rénale ne s'est pas avérée réversible jusqu'à un certain point.</p>

Toxicité chronique (suite)

Espèce/ souche	Nombre par dose / sexe	Voie	Schéma posologique (mg/kg/j)	Durée	DSEO*	Observations reliées au traitement
Rats, Sprague-Dawley	25 M 25 F	Oral (gavage avec tampon)	0, 100, 300 ou 1 000	de 363 à 367 jours	300	<p>Les signes de toxicité comprenaient une incidence élevée de salivation et une augmentation modérée de souillure organique chez les mâles et les femelles du groupe recevant la dose élevée. On a observé une diminution importante des gains pondéraux chez les femelles recevant la dose élevée, à partir du deuxième mois jusqu'à la fin du traitement avec une amélioration au cours de la période de récupération. Chez les rats mâles et femelles recevant la dose élevée, on a noté une diminution de la consommation moyenne d'aliments, au cours du traitement.</p> <p>Les modifications cliniques pathologiques comprenaient une élévation des taux de cholestérol chez les mâles recevant la dose élevée, une diminution de l'ALT et une élévation des taux de phosphore chez les femelles recevant la dose élevée. On a aussi noté des baisses de la numération globulaire chez les mâles et les femelles recevant les doses intermédiaire et élevée et une augmentation des réticulocytes chez les mâles recevant les doses intermédiaire et élevée.</p> <p>Lors de l'autopsie, on a noté une incidence plus élevée de la dilatation de l'œsophage chez le groupe recevant la dose élevée et une augmentation légère du poids des reins chez les mâles recevant les doses intermédiaire et élevée.</p> <p>L'histopathologie a révélé des altérations musculo-squelettiques associées à la dose à plusieurs endroits, des altérations reliées à la dose dans les veines collectrices et d'autres signes indiquant que le débit sanguin était réduit de façon prolongée dans le foie. On a observé également à la dose élevée des modifications secondaires des hépatocytes comprenant une incidence accrue des foyers éosinophiles et des altérations cytologiques dans les tubules rénaux. Les effets musculaires et hépatiques ont été rares et minimes à la dose la plus faible (100 mg/kg/j). Tous les effets sur les tissus ont été réversibles et se sont révélés moins évidents ou même absents après une période de récupération de 3 mois.</p> <p>Les effets myopathiques étaient surtout évidents dans la paroi de l'œsophage et se sont manifestés sur le plan clinique par une dilatation de l'œsophage et par quelques morts lors de l'administration de la dose maximale.</p>

Études de toxicité chronique (suite)

Après une administration prolongée (au-delà de 90 jours) de didanosine à des souris et des rats (mais non à des chiens) à des doses d'environ 1,2 à 12 fois la dose maximale d'exposition évaluée chez l'humain, on a noté des signes de toxicité limitant la dose au niveau des muscles squelettiques. Le lien entre cette observation et la possibilité que la didanosine entraîne une myopathie chez l'humain reste obscur. Toutefois, on a associé la myopathie chez l'humain à l'administration d'autres analogues des nucléosides.

Reproduction et tératologie

Espèce/ souche	Nombre par dose / sexe	Voie	Schéma posologique (mg/kg/j)	Durée	Observations reliées au traitement
SEGMENT I					
Rat, CD	28 28	Orale (gavage)	0, 100, 300 ou 1 000	<u>Mâles</u> : 64 jours avant l'accouplement et pendant l'accouplement <u>Femelles</u> : 14 jours avant l'accouplement jusqu'à l'hystérectomie ou au 2 ^e jour après la mise bas	Chez les femelles et les ratons du groupe recevant la dose la plus élevée, la didanosine s'est montrée légèrement toxique vers le milieu et la fin de la lactation. Les rats ont présenté une diminution de la consommation de nourriture et des gains pondéraux. À l'exception de cet effet médicamenteux transitoire, la didanosine n'a pas provoqué de toxicité et n'a pas altéré la capacité de reproduction des parents ou la croissance physique ou fonctionnelle des ratons. Il n'y a pas eu d'augmentation du nombre de malformations externes spontanées.
SEGMENT II					
Rat, CD	22	Orale (gavage)	0, 100, 300 ou 1 000	Du 7 ^e jour au 17 ^e jour de la gestation	Aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène n'a été noté.
Lapin New Zealand	24	Oral (gavage)	0, 75, 200 ou 600	Du 6 ^e jour au 18 ^e jour de la gestation	Aucune toxicité, chez la mère, ni d'embryotoxicité ou de tératogénicité.
SEGMENT III					
Rat, CD	22	Orale (gavage)	0, 100, 300 ou 1 000	Du 17 ^e jour de la gestation jusqu'au 21 ^e ou 22 ^e jour après la naissance	Aucun effet nocif sur la gestation, la parturition ou la lactation (génération F0) ni sur la croissance, le comportement ou la fécondité (génération F1).

Carcinogénicité et mutagénicité

On a mené des études de risque à vie de carcinogénicité chez les souris et les rats pendant 22 et 24 mois, respectivement. Dans aucun des groupes de souris traitées avec la didanosine, on n'a noté de néoplasme induit par le médicament pendant le traitement ou à sa fin. Chez les rats, on a observé une augmentation significative sur le plan statistique de tumeurs de la granulosa chez les femelles recevant la dose élevée, de fibrosarcomes sous-cutanés et de sarcomes histiocytaires chez les mâles recevant la dose élevée et d'hémangiomes chez les mâles recevant les doses élevée et intermédiaire. Ces augmentations ont été associées aux variations biologiques et à d'autres facteurs, comme l'augmentation de la longévité chez les animaux recevant la dose élevée, phénomène exerçant une influence sur la variabilité du taux de tumeurs spontanées et qui n'ont pas été considérées comme significatives sur le plan toxicologique.

On n'a observé aucun signe de mutagénicité (avec ou sans activation métabolique) lors des essais mutagènes d'Ames sur *Salmonella* ni lors d'un essai mené sur la souche d'*Escherichia coli* WP2 uvrA où l'on n'a noté qu'une légère augmentation des révertants avec la didanosine. Lors des essais de mutation génétique dans les cellules de mammifères, menés sur des cellules lymphomateuses de souris L5178Y/TK+/-, la didanosine s'est avérée faiblement mutagène en présence ou en l'absence d'activation métabolique à des concentrations supérieures ou égales à environ 2 000 µg/mL. Lors d'une étude cytogénétique *in vitro* sur des cultures de lymphocytes périphériques humains, de fortes concentrations de didanosine (≥ 500 µg/mL) ont augmenté la fréquence de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques. Une autre étude *in vitro* sur les aberrations chromosomiques dans les cellules de mammifères, portant sur des cellules pulmonaires de hamster chinois, a montré que la didanosine entraînait des aberrations chromosomiques à des concentrations ≥ 500 µg/mL, après 48 heures d'exposition. Toutefois, on n'a noté aucune augmentation significative de la fréquence de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques à des concentrations de didanosine allant jusqu'à 250 µg/mL. Lors d'une analyse de transformation de BALB/c 3T3 *in vitro*, la didanosine n'a donné des résultats positifs qu'à des concentrations de 3 000 µg/mL et plus.

On n'a pas observé de signes de génotoxicité lors de tests sur des micronoyaux de rats et de souris. Les résultats des études de génotoxicité laissent supposer que la didanosine n'a pas de propriétés mutagènes à des doses pertinentes du point de vue biologique et pharmacologique. À des doses fortement élevées, la didanosine entraîne *in vitro* des effets génotoxiques d'une ampleur similaire à ceux des nucléosides naturels de l'ADN.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. American College of Emergency Physicians: Clinical policy for the initial approach to patients presenting with acute toxic ingestion or dermal or inhalation exposure.
Ann Emerg Med, juin 1999;33:735-761. Accessible, en date du 7 mai 2010, au :
<http://host.acep.org.tmp3.secure-xp.net/aapacep/clin/ACEP/cpdie.pdf>
2. Bach MC.
Clinical Response to Dideoxyinosine in Patients with HIV Infection Resistant to Zidovudine.
New Engl J Med, 323:275, 1990.
3. Cooley TP, Kunches LM, Saunders CA, *et al.*
Once-Daily Administration of 2',3'-Dideoxyinosine (ddI) in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome or AIDS-Related Complex.
New Eng J Med, 322:1340-1345, 1990.
4. den Brinker M, Wit F, Wertheim-van Dillen P, *et al.*
Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection
AIDS, 2000; 14(18): 2895-2902
5. EMEA Public Statement. Efficacy and safety concerns regarding the co-administration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF, Viread1) and didanosine (ddI, Videx2), 2005. Accessible, en date du 7 mai 2010, au : <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pus/6233105en.pdf>
6. Hartman NR, Yarchoan R, Pluda JM, *et al.*
Pharmacokinetics of 2',3' - Dideoxyadenosine and 2',3' - Dideoxyinosine in Patients With Severe Human Immunodeficiency Virus Infection.
Clin Pharm Ther, 47:647-654, 1990.
7. Johnson MA, Ahluwalia G, Connelly MC, *et al.*
Metabolic Pathways for the Activation of the Antiretroviral Agent 2',3' - Dideoxyadenosine in Human Lymphoid Cells.
J. Biol Chem, 263:15354-15357, 1988.
8. Klecker RW, Collins JM, Yarchoan R, *et al.*
Plasma and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics of 3'-Azido- 3'-Deoxythymidine: A Novel Pyrimidine Analog with Potential Application for the Treatment of Patients with AIDS and AIDS Related Diseases.
Clin Pharm Ther, 41:407-412, 1987.
9. Knupp CA, Stancato FA, Papp EA, *et al.*
Quantitation of Didanosine in Human Plasma and Urine by High-Performance Liquid Chromatography.
J Chrom, 533:282-90, 1990.
10. Kuttesch JF and Nelson JA.
Renal Handling of 2' - Deoxyadenosine and Adenosine in Humans and Mice.
Cancer Chemother Pharm, 8:221-229, 1982.

11. Núñez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V
Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy.
J. Acquir Immune Defic Syndr, 2001; 27(5): 426-431.
12. Podzamczar D, Ferrer E, et al.
Early virologic failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz.
Antiviral Therapy, 10: 171-177, 2005.
13. Ray GF, Mason WD and Badr MZ.
Pharmacokinetics of the Anti-AIDS Drug 2',3' - Dideoxyinosine in the Rat.
Drug Metab Disp, 18:654-658, 1990.
14. Savès M, Raffi F, Clevenbergh P, et al.
Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients.
Antimicrob Agents Chemother, 2000; 44(12): 3451-3455.
15. Savès M, Vandentorren S, Daucourt V, et al.
Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations, Aquitaine Cohort, France, 1996-1998.
AIDS, 1999; 13(17): 115-121.
16. Singlas E, et al.
Didanosine Pharmacokinetics in Patients with Normal and Impaired Renal Function.
Antimicrob Agents Chemother, 36:1519-1524, 1992.
17. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore R
Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection.
JAMA, 2000; 283(1): 74-80.
18. VIREAD^{DM} (fumarate de ténofovir disoproxil) comprimés –
Prospectus de conditionnement, É.-U.
19. Yarchoan R, Mitsuya H, Thomas RV, et al.
In Vitro Activity Against HIV and Favorable Toxicity Profile of 2',3' - Dideoxyinosine.
Science, 245:412-415, 1989.
20. Prospectus de conditionnement. É.-U.