

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **VIDEX\*** **(didanosine)**

**VIDEX\*, comprimés tamponnés, mâchables ou dispersables**

**VIDEX\*, poudre pour solution orale, destinée à l'usage pédiatrique**

### **Agent antirétroviral**

Bristol-Myers Squibb Canada  
Montréal, Canada

Date de préparation :  
Le 8 octobre 1991

Date de révision :  
Le 29 décembre 2006

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

N° de contrôle : 109219

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **VIDEX\***

**(didanosine)**

VIDEX\*, comprimés tamponnés, mâchables ou dispersables  
VIDEX\*, poudre pour solution orale, destinée à l'usage pédiatrique

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Agent antirétroviral

### **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

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 primaires et de lignées cellulaires humaines établies. 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 d'ADN et inhibe la synthèse virale de l'ADN (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

VIDEX (didanosine) est indiqué dans le traitement, en association avec des antirétroviraux appropriés, des patients infectés par le VIH.

Les bienfaits cliniques de VIDEX ont été démontrés dans plusieurs études cliniques importantes (voir la rubrique Usage clinique de la section PHARMACOLOGIE 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.

### **CONTRE-INDICATIONS**

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

## MISES EN GARDE

LA PRINCIPALE TOXICITÉ CLINIQUE DE VIDEX (didanosine) EST LA PANCRÉATITE (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### 1. Pancréatite

UNE PANCRÉATITE, D'ISSUES FATALE ET NON FATALE, S'EST MANIFESTÉE LORSQUE VIDEX A ÉTÉ ADMINISTRÉ, 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 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 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 à 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 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 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 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 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.

L'innocuité et l'efficacité de VIDEX 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 et 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. 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.

## 6. Dépigmentation de la rétine et vision

Chez les enfants, on a observé une dépigmentation de la rétine ou des changements du nerf optique en de rares occasions (< 1 %), particulièrement lorsqu'on a administré des doses supérieures à celles recommandées. On a rarement signalé des cas de dépigmentation de la rétine et de névrite optique (< 1 %) chez les patients adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On devrait soumettre les enfants qui reçoivent la didanosine à un examen de la rétine sous dilatation pupillaire tous les 6 mois ou si leur vue se détériore. 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.

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

Les patients recevant VIDEX 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**

### **Généralités**

Les patients recevant VIDEX (didanosine) 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.

La prise de VIDEX avec des aliments ou jusqu'à deux heures après un repas réduit l'absorption du médicament jusqu'à 55 %. Par conséquent, VIDEX devrait être administré au moins 30 minutes avant les repas.

### **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.

## **Usage pédiatrique**

Une étude clinique comparative, l'étude ACTG 152, menée chez plus de 800 enfants, qui a comparé la didanosine, la zidovudine et l'association de ces deux médicaments, a démontré l'efficacité et l'innocuité de VIDEX. De plus, lors d'études menées chez des enfants, on a évalué la pharmacocinétique de la didanosine (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'expérience clinique étant insuffisante, on ne peut recommander de posologie qui conviendrait aux nourrissons de moins de 2 semaines.

## **Grossesse**

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. On ne devrait administrer VIDEX, 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 VIDEX. À une dose équivalente à environ 12 fois la dose d'exposition évaluée chez l'humain, VIDEX 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 F<sub>2</sub>. 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 : Pancréatite).

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).

## Patients présentant des maladies et troubles particuliers

### 1. Patients atteints de phénylcétonurie

VIDEX, sous forme de comprimés tamponnés, mâchables ou dispersables, renferme les quantités suivantes de phénylalanine : par dose de 2 comprimés : 73 mg (teneurs à 100 et à 150 mg), 45 mg (teneur à 25 mg); par comprimé : 36,5 mg (teneurs à 100 et à 150 mg), 22,5 mg (teneur à 25 mg). On devrait administrer VIDEX aux patients souffrant de phénylcétonurie seulement si elle est clairement indiquée.

### 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, 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. 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 la rubrique Pharmacocinétique de la section PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Puisque le médicament risque d'être retiré de l'organisme, il faudrait administrer VIDEX après la dialyse. Chez ces patients, on doit envisager une réduction de la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le contenu en hydroxyde de magnésium des comprimés VIDEX est de 8,6 mEq. Ce contenu peut représenter une surcharge de magnésium chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale importante, particulièrement après une administration prolongée.

### 3. Insuffisance hépatique

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

### 4. Hyperuricémie

On a associé VIDEX 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. Diarrhée

L'administration de la poudre tamponnée pour solution orale VIDEX a été associée à la diarrhée chez 34 % des patients ayant participé aux études de phase I menées chez les adultes. Nous ne disposons d'aucune donnée nous permettant de savoir si les autres préparations sont associées à un taux plus faible de diarrhée. Toutefois, en cas de diarrhée survenant chez un patient qui reçoit la poudre tamponnée pour solution orale VIDEX, on devrait envisager l'administration des comprimés tamponnés, mâchables ou dispersables.

## 6. Diabète de type 2

Les comprimés mâchables ou dispersables VIDEX contiennent entre 300 et 342 milligrammes de sorbitol par comprimé. Les effets des alcools de sucre (maltitol, mannitol, sorbitol, isomalt, xylitol) varient selon la quantité absorbée. La consommation d'une quantité supérieure à 10 g/jour peut entraîner des effets indésirables gastro-intestinaux chez certaines personnes. Bien qu'aucune étude à long terme n'ait été menée sur la consommation d'alcools de sucre par des personnes atteintes de diabète, la consommation de plus de 10 g/jour ne semble pas entraîner des effets indésirables chez elles.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**L'administration concomitante de VIDEX 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.**

### **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 VIDEX. 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.

### **Méthadone**

Lorsque des comprimés de VIDEX 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. Si VIDEX, sous forme de comprimés ou de poudre, est administré en même temps que la méthadone, il faudrait envisager la majoration de la dose de VIDEX.

### **Fumarate de ténofovir disoproxil**

L'exposition à VIDEX est accrue lorsqu'il est administré en même temps que le ténofovir. Lorsqu'on a administré VIDEX en comprimés, une heure avant le fumarate de ténofovir disoproxil (les deux chez des



patients à jeun), l'ASC de la didanosine a augmenté de 44 % par rapport à celle notée avec VIDEX administré seul, à jeun. Une exposition accrue peut entraîner ou aggraver les toxicités cliniques liées à la didanosine, incluant la pancréatite, l'hyperlactémie ou l'acidose lactique symptomatique et la neuropathie périphérique. L'administration de doses réduites de didanosine à enrobage entérosoluble (VIDEX EC) en même temps que le ténofovir et un repas léger a entraîné une exposition à la didanosine (ASC) similaire à celle notée avec des doses de VIDEX EC, administré seul à des sujets à jeun. Comme les posologies de VIDEX EC et de VIDEX sont différentes (uniquotidienne vs biquotidienne), on ne peut transposer les résultats des études pharmacocinétiques, qui utilisent la formule EC seulement, aux comprimés tamponnés ou à la solution orale (voir PHARMACOLOGIE, Pharmacologie clinique). On recommande de consulter la monographie de VIDEX EC, si on envisage la coadministration avec le ténofovir.

### **Autres agents antirétroviraux**

On a signalé des diminutions importantes de l'ASC (aire sous la courbe) de la delavirdine (20 %) et de l'indinavir (84 %) après l'administration simultanée de chacun de ces agents et de VIDEX. Pour éviter ces interactions, on devrait administrer ces agents au moins une heure avant VIDEX. Lors d'une petite étude pilote (n = 10), la pharmacocinétique d'une seule dose de nelfinavir n'a pas été altérée à un degré significatif sur le plan clinique lorsqu'on l'a administré avec un repas léger une heure après VIDEX. Des études portant sur les interactions médicamenteuses ont montré qu'il n'y a aucune interaction significative sur le plan clinique lors de l'administration concomitante de VIDEX et des agents suivants : stavudine, zidovudine, névirapine et ritonavir. On recommande que la didanosine soit administrée à jeun; par conséquent, la didanosine devrait être prise une heure avant ou deux heures après le ritonavir (administré avec des aliments).

### **Autres interactions**

Des études portant sur les interactions médicamenteuses avec le foscarnet, le triméthoprime, le sulfaméthoxazole, la dapsonne, la ranitidine, le lopéramide, le métoclopramide et la rifabutine n'ont révélé aucune interaction avec VIDEX, significative sur le plan clinique.

### **Ganciclovir**

L'administration de VIDEX deux heures avant la prise de ganciclovir ou en même temps, a été associée à une élévation moyenne de 111 % de l'ASC de la didanosine, à l'état d'équilibre.

Une exposition accrue peut entraîner ou aggraver une toxicité clinique associée à la didanosine. Il peut être nécessaire d'adapter la dose. Il n'existe pas de données indiquant que VIDEX potentialise les effets myélogépresseurs du ganciclovir.

### **Antibiotiques de type quinolone**

Comme dans le cas d'autres produits qui renferment des composantes antiacides contenant de l'aluminium, du magnésium ou les deux, les comprimés ou la poudre destinée à l'usage pédiatrique VIDEX, ne devraient pas être pris en même temps qu'un antibiotique vendu sur ordonnance renfermant de la tétracycline sous quelque forme que ce soit. De même, les concentrations plasmatiques de certains agents anti-infectieux à base de quinolone, comme la ciprofloxacine, sont diminuées lors d'une administration concomitante d'antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou les deux. Donc, les agents anti-infectieux à base de quinolone devraient être administrés au moins deux heures avant la prise de VIDEX. L'administration simultanée d'antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium et

de comprimés tamponnés VIDEX, mâchables ou dispersables, ou de la poudre pour solution orale VIDEX, destinée à l'usage pédiatrique, peut potentialiser les effets indésirables associés aux ingrédients antiacides.

### **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.

Les médicaments dont l'absorption peut être modifiée par le taux d'acidité gastrique (par exemple le kétoconazole, la dapsone, l'itraconazole) devraient être pris au moins deux heures avant l'administration de VIDEX.

### **INTERACTIONS AVEC LES ALIMENTS**

L'ingestion d'aliments en même temps que la prise de didanosine réduit significativement la quantité de didanosine absorbée, sans égard au type de préparation VIDEX administrée (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Par conséquent, les préparations tamponnées VIDEX devrait être administrées à jeun, au moins 30 minutes avant ou deux heures après l'ingestion d'aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT**

VIDEX ne guérit pas l'infection au VIH ni ne prévient les autres maladies associées au VIH, y compris les infections opportunistes. C'est pourquoi les patients devraient être suivis par un médecin pendant toute la durée de leur traitement avec VIDEX.

La principale toxicité de VIDEX 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. Les symptômes de neuropathie périphérique comprennent des fourmillements, des brûlures, des douleurs ou l'engourdissement au niveau des mains ou des pieds. Vous devez signaler ces symptômes à votre 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. D'autres médicaments ou l'alcool pourraient exacerber la toxicité par VIDEX. Vous devez demander à votre médecin des renseignements à ce sujet.

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

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

**LA PRINCIPALE TOXICITÉ DE VIDEX (didanosine) EST LA PANCRÉATITE (voir MISES EN GARDE).** Lors d'études cliniques contrôlées et dans des rapports spontanés (voir MISES EN GARDE), on a observé des cas de pancréatite d'issue fatale chez des patients qui avaient reçu VIDEX en monothérapie ou en traitement d'association (dont des associations incluant la stavudine, avec ou sans hydroxyurée). Les patients traités par VIDEX en association avec la stavudine peuvent être exposés à un risque accru de pancréatite.

Parmi les autres toxicités importantes, on note l'acidose lactique et l'hépatomégalie grave accompagnée de stéatose, l'altération de la rétine, la névrite optique (voir MISES EN GARDE) et la neuropathie périphérique (voir PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ci-dessous).

Lorsque VIDEX est utilisé en association avec d'autres agents présentant des toxicités similaires, l'incidence de ces toxicités peut être plus élevée que lorsqu'il est administré seul. Par conséquent, les patients qui reçoivent un traitement d'association incluant la stavudine peuvent être exposés à un risque accru de dysfonctionnement hépatique et de neuropathie périphérique (voir MISES EN GARDE).

### **ADULTES - MONOTHÉRAPIE**

Tous les effets indésirables qui se sont manifestés chez au moins 5 % des patients adultes qui ont participé à des études cliniques portant sur VIDEX, sont indiqués au tableau 1.

**TABLEAU 1**  
**Effets cliniques indésirables, incidence cumulative  $\geq 5\%$ , observés aux doses recommandées de VIDEX (données tirées d'études contrôlées)**

Effets indésirables	VIDEX		ZIDOVUDINE	
	Dose recommandée <sup>1</sup>		116B/117	116A
	116B/117 n = 298	116A n = 197	n = 304	n = 212
Diarrhée	28	19	21	15
Neuropathie (tous les stades)	20	17	12	14
Frissons et fièvre	12	9	11	12
Rash, prurit	9	7	5	8
Douleurs abdominales	7	13	8	8
Asthénie	7	4	9	8
Céphalées	7	6	7	12
Douleur	7	6	3	6
Nausées et vomissements	7	7	6	14
Infection	6	7	5	7
Pancréatite	6	7	2	3
Pneumonie	5	8	5	8
Sarcome	3	5	4	2

<sup>1</sup> Poudre tamponnée à 250 mg, deux fois par jour, si le poids est  $\geq 60$  mg ou à 167 mg, deux fois par jour, si le poids est  $< 60$  mg.

Les effets cliniques indésirables, qui se sont manifestés chez 1 à 5 % des patients participant aux études cliniques portant sur VIDEX en monothérapie sont énumérés au tableau 2, selon le système ou l'appareil.

**TABLEAU 2**  
**Effets cliniques indésirables, incidence cumulative  $\geq 1$  % et  $< 5$  %, observés aux doses recommandées de VIDEX (données tirées d'études contrôlées)**

Effets indésirables	VIDEX		ZIDOVUDINE	
	Dose recommandée <sup>1</sup>		116B/117	116A
	116B/117 n = 298	116A n = 197	n = 304	n = 212
<u>Organisme entier</u>				
Réaction allergique	1	2	1	0
Douleurs thoraciques	1	1	1	1
Malaises	1	0	3	2
<u>Appareil cardiovasculaire</u>				
Hémorragie	1	1	0	0
Hypotension	1	4	0	1
<u>Appareil digestif</u>				
Anorexie	2	1	2	2
Constipation	1	0	0	0
Xérostomie	2	1	0	1
Dysphagie	0	1	2	0
Flatulence	0	2	1	1
Hémorragie gastro-intestinale	0	2	0	1
Candidose buccale	1	2	0	0
Méléna	0	1	0	0
<u>Système hématologique et lymphatique</u>				
Réaction s'apparentant au lymphome	0	2	1	0
<u>Métabolisme et nutrition</u>				
Déshydratation	1	1	1	1
Œdème	0	2	0	0
<u>Appareil locomoteur</u>				
Arthralgie	0	2	1	0
Myopathie	3	2	6	3

Effets indésirables	VIDEX		ZIDOVUDINE	
	Dose recommandée <sup>1</sup>		116B/117 n = 304	116A n = 212
	116B/117 n = 298	116A n = 197		
<u>Système nerveux</u>				
Agitation	0	1	0	0
Amnésie	1	1	0	0
Anxiété, nervosité, secousses musculaires	1	0	2	0
Aphasie	1	0	0	0
Confusion	1	2	0	0
Convulsions	2	4	2	1
Dépression	1	5	3	2
Étourdissements	1	2	1	2
Labilité émotionnelle	0	1	0	0
Hypertension	1	2	0	0
Anomalie des opérations de la pensée	2	2	1	1
<u>Appareil respiratoire</u>				
Asthme	0	2	0	1
Dyspnée	2	3	3	4
Bronchite	1	1	1	1
Toux accrue	1	1	1	2
Troubles respiratoires	0	2	0	0
<u>Peau et téguments</u>				
Herpès	0	1	0	0
Zona	1	1	0	1
Prurit	1	2	1	0
Transpiration	1	2	1	0
<u>Cinq sens classiques</u>				
Vue brouillée	1	1	1	1
Otite moyenne	1	1	0	0
Rétinite	1	0	1	1

<sup>1</sup> Poudre tamponnée à 250 mg, deux fois par jour, si le poids est  $\geq$  60 kg, ou à 167 mg, deux fois par jour, si le poids est < 60 kg

Les autres effets cliniques indésirables, manifestés à une incidence cumulative < 1 % chez les patients traités par VIDEX, lors des deux études cliniques contrôlées sont énumérés ci-dessous, selon le système ou l'appareil :

#### Organisme entier

Abcès, cellulite, kyste, syndrome grippal, hernie, raideur de la nuque, engourdissement (mains et pieds) et tentative de suicide, répartition anormale ou accumulation des graisses corporelles (voir PRÉCAUTIONS, Répartition des graisses corporelles).

**Appareil cardiovasculaire**

Angine de poitrine, migraine, palpitations, maladie vasculaire périphérique, choc et syncope.

**Appareil digestif**

Stomatite aphtheuse, colite, dyspepsie, éructations, flatulence, gastrite, gastro-entérite, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, hémorragie rectale, sialadénite et ulcère gastroduodéal hémorragique.

**Systèmes hématopoïétique et lymphatique**

Réaction s'apparentant au lymphome.

**Métabolisme/Nutrition**

Œdème périphérique.

**Appareil locomoteur**

Arthralgie, arthrite, hémiparésie, troubles articulaires, crampes aux jambes et ténosynovite.

**Système nerveux**

Syndrome cérébral aigu, ataxie, démence, pharmacodépendance, encéphalite, encéphalopathie, épilepsie de type grand mal, hyperesthésie, hypertonie, iléus, manque de coordination, insomnie, hémorragie intracrânienne, baisse de la libido, paralysie, réaction paranoïde, psychose, troubles du sommeil, troubles de l'élocution, tremblements et syndrome de sevrage.

**Appareil respiratoire**

Apnée, asthme, bronchiectasie, épistaxis, hémoptysie, hypoxie, laryngite, insuffisance pulmonaire, pharyngite, pneumonie interstitielle, pneumothorax et trouble respiratoire.

**Peau et téguments**

Acné, dermatite exfoliatrice, herpès, affection cutanée et ulcère cutané.

**Cinq sens classiques**

Conjonctivite, surdité, diplopie, alacrymie, troubles de l'oreille, glaucome, otite externe et acouphènes.

**Appareil génito-urinaire**

Cancer de la vessie, abcès mammaire, impuissance, calcul rénal, insuffisance rénale, anomalie de la fonction rénale, nycturie, miction fréquente et hémorragie vaginale.

On a signalé de rares cas (< 1 %) de dépigmentation de la rétine ou de névrite optique chez les adultes et les enfants. On devrait soumettre les enfants qui reçoivent VIDEX à un examen de la rétine sous dilatation pupillaire tous les 6 mois ou si leur vue se détériore. On devrait effectuer des examens de la rétine à intervalles réguliers chez les adultes recevant VIDEX (voir MISES EN GARDE).

Les données recueillies après commercialisation signalent des manifestations de rhabdomyolyse, d'hépatite, d'intolérance au glucose, de diabète sucré, d'hypoglycémie, d'hyperglycémie et d'alopécie. Quelques cas de rhabdomyolyse, compliquée par une insuffisance rénale aiguë, ont nécessité l'hémodialyse.

Lors de l'administration d'analogues nucléosidiques, on a observé des cas d'acidose lactique (en l'absence

d'hypoxémie), s'accompagnant habituellement d'hépatomégalie et de stéatose hépatique graves.

Des études cliniques contrôlées et des rapports spontanés ont signalé des cas de décès, attribuables à la pancréatite, chez les patients traités par la didanosine et la stavudine, avec ou sans hydroxyurée (voir MISES EN GARDE).

### ADULTES - TRAITEMENT D'ASSOCIATION

Tous les effets indésirables qui se sont manifestés chez au moins 5 % des patients adultes qui ont participé à des études cliniques portant sur VIDEX administré en traitement d'association, sont indiqués au tableau 3.

**TABLEAU 3**  
**Certains effets cliniques indésirables, observés aux doses recommandées de VIDEX (données tirées d'études contrôlées)**

Effets indésirables	% de patients			
	AI454-148 <sup>a</sup>		START 2 <sup>a</sup>	
	VIDEX + stavudine + nelfinavir n = 482	Zidovudine + lamivudine + nelfinavir n = 248	VIDEX + stavudine + indinavir n = 102	Zidovudine + lamivudine + indinavir n = 103
Diarrhée	70	60	45	39
Nausées	28	40	53	67
Céphalées	21	30	46	37
Symptômes neurologiques périphériques/neuropathie	26	6	21	10
Rash	13	16	30	18
Vomissements	12	14	30	35
Pancréatite (voir ci-dessous)	1	*	< 1	*

<sup>a</sup> Durée médiane du traitement = 48 semaines.

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

Lors d'études cliniques contrôlées portant sur la préparation tamponnée de didanosine, on a signalé le décès d'un patient qui avait reçu le traitement d'association didanosine, stavudine et nelfinavir, d'un autre qui avait reçu le traitement d'association didanosine, stavudine et indinavir et de 2 des 68 patients qui avaient reçu en association la didanosine, la stavudine, l'indinavir et l'hydroxyurée (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Pancréatite).

### ENFANTS

Les effets indésirables signalés chez plus de 4 % des 98 patients ayant participé aux études pédiatriques de phase I (qui incluent tous les signes et symptômes manifestés pendant l'étude) sont énumérés au tableau 4, selon le système ou l'appareil. Lors de ces études, la pancréatite s'est manifestée chez 2 des



60 patients (3 %) traités au départ avec des doses inférieures à 300 mg/m<sup>2</sup> par jour et chez 5 des 38 patients (13 %) traités à des doses plus élevées. Les effets indésirables graves, signalés au cours de ces études de phase I, ont été les suivants : troubles neurologiques (2 %), convulsions (1 %), pneumonie (1 %), diabète sucré (1 %) et diabète insipide (1 %).

**TABLEAU 4**  
**EFFETS CLINIQUES INDÉSIRABLES CHEZ LES ENFANTS**  
**(Incidences cumulatives)**

EFFETS INDÉSIRABLES	% DE PATIENTS (n = 98)
<b>Organisme entier</b>	
Frissons ou fièvre	82
Anorexie	51
Asthénie	41
Douleurs	31
Malaises	29
Arrêt de la croissance	9
Perte pondérale	8
Syndrome grippal	7
Modification de l'appétit	6
Alopécie	5
Déshydratation	5
<b>Appareil digestif</b>	
Diarrhée	81
Nausées, vomissements	58
Anomalies hépatiques	38
Douleurs abdominales	35
Stomatite, aphtes	16
Constipation	12
Muguet	9
Pancréatite	7
Méléna	7
Xérostomie	4
<b>Systèmes hématologique et lymphatique</b>	
Ecchymoses	
Hémorragie	15
Pétéchies	10
	7
<b>Appareil locomoteur</b>	
Arthrite	11
Myalgie	9
Atrophie musculaire	8
Perte de la force musculaire	6

<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>% DE PATIENTS (n = 98)</b>
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	
Vasodilatation	22
Arythmies	6
<b>Système nerveux</b>	
Céphalées	55
Nervosité	27
Insomnie	8
Étourdissements	7
Manque de coordination	6
Léthargie	4
<b>Appareil respiratoire</b>	
Toux	85
Rhinite	48
Dyspnée	23
Asthme	21
Rhinorrhée	21
Épistaxis	14
Pharyngite	14
Hypoventilation	8
Sinusite	7
Rhonchus/râles	6
<b>Peau et téguments</b>	
Rash/prurit	70
Affections cutanées	13
Eczéma	12
Transpiration	7
Impétigo	6
Excoriations	4
Érythème	4
<b>Cinq sens classiques</b>	
Otalgie / otite moyenne	11
Photophobie	5
Strabisme	5
Altérations de la vue	5
<b>Appareil génito-urinaire</b>	
Mictions fréquentes	4

## **ANOMALIES DES RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE**

### **ADULTES - MONOTHÉRAPIE**

Les incidences cumulatives des anomalies importantes des résultats des épreuves de laboratoire notées lors des deux études contrôlées comparant deux doses de VIDEX à la zidovudine sont indiquées au tableau 5.

**TABLEAU 5**  
**Incidences cumulatives des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire**  
**chez les patients adultes**  
**Études cliniques contrôlées**

Épreuves de laboratoire (anomalies importantes)	% de patients			
	116B/117		116A	
	Dose recommandée			
	VIDEX n = 298	ZIDOVUDINE n = 304	VIDEX n = 197	ZIDOVUDINE n = 212
Leucopénie ( $< 2\ 000/\mu\text{l}$ )	16	22	13	26
Amylase ( $\geq 1,4$ x la limite supérieure de la normale)	15	5	7	2
Granulocytopénie ( $< 750/\mu\text{l}$ )	8	15	6	19
Thrombocytopénie ( $< 50\ 000/\mu\text{l}$ )	2	3	2	4
ALT (SGPT) ( $> 5$ x la limite supérieure de la normale)	6	6	9	6
AST (SGOT) ( $> 5$ x la limite supérieure de la normale)	7	6	9	4
Phosphatase alcaline ( $> 5$ x la limite supérieure de la normale)	1	1	4	1
Hémoglobine ( $< 8,0$ g/dl)	3	5	6	8
Bilirubine ( $> 5$ x la limite supérieure de la normale)	1	1	1	1
Acide urique ( $> 12$ mg/dl)	2	1	3	1

#### ADULTES - TRAITEMENT D'ASSOCIATION

Les incidences cumulatives des anomalies importantes des résultats des épreuves de laboratoire, notées lors des deux études cliniques contrôlées menées chez des patients recevant la didanosine en traitement d'association, sont indiquées aux tableaux 6 et 7.

**TABLEAU 6**  
**Certaines anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire - Traitement d'association**  
**(grades 3 - 4)**

Épreuves de laboratoire (anomalies importantes)	% de patients <sup>a</sup>			
	AI454-148 <sup>b</sup>		START 2 <sup>b</sup>	
	VIDEX + stavudine + nelfinavir n = 482	Zidovudine + lamivudine + nelfinavir n = 248	VIDEX + stavudine + indinavir n = 102	Zidovudine + lamivudine + indinavir n = 103
AST (SGOT) (> 5 x la limite supérieure de la normale)	3	2	7	7
ALT (SGPT) (> 5 x la limite supérieure de la normale)	3	3	8	5
Lipase	7	2	5	5
Bilirubine (> 5 X la limite supérieure de la normale)	< 1	< 1	16	8

**TABLEAU 7**  
**Certaines anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire - Traitement d'association**  
**(tous grades confondus)**

Épreuves de laboratoire (anomalies importantes) <sup>c</sup>	% de patients <sup>a</sup>			
	AI454-148 <sup>b</sup>		START 2 <sup>b</sup>	
	VIDEX + stavudine + nelfinavir n = 482	Zidovudine + lamivudine + nelfinavir n = 248	VIDEX + stavudine + indinavir n = 102	Zidovudine + lamivudine + indinavir n = 103
Bilirubine	7	3	68	55
SGOT (AST)	42	23	53	20
SGPT (ALT)	37	24	50	18
Lipase	17	11	26	19

<sup>a</sup> Pourcentages basés sur le nombre de patients traités

<sup>b</sup> Durée moyenne du traitement : 48 semaines

<sup>c</sup> > 5 x la limite supérieure de la normale pour l'AST et l'ALT

≥ 2,1 X la limite supérieure de la normale pour la lipase et ≥ 2,6 x la limite supérieure de la normale pour la bilirubine

## ENFANTS

Les anomalies importantes des résultats des épreuves de laboratoire, signalées chez 60 patients participant aux études pédiatriques de phase I ayant reçu VIDEX à des doses égales ou inférieures à 300 mg/m<sup>2</sup>/jour, sont présentées ci-dessous (voir le tableau 8). Ces anomalies ont été signalées plus fréquemment chez les patients qui présentaient, au début du traitement avec VIDEX, des valeurs anormales.

**TABLEAU 8**  
**ANOMALIES IMPORTANTES DES RÉSULTATS**  
**DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE CHEZ LES ENFANTS**  
**(Incidences cumulatives)**

ÉPREUVES DE LABORATOIRE (anomalies importantes)	VALEUR INITIALE NORMALE %	VALEUR INITIALE ANORMALE %
Thrombocytopénie (< 50 000/ $\mu$ l)	2	67
Granulocytopénie (< 1 000/ $\mu$ l)	24	62
Leucopénie (< 2 000/ $\mu$ l)	3	36
AST (SGOT) (> 5 x la limite supérieure de la normale)	0	36
Anémie (Hb < 8 g/dl)	4	27
ALT (SGPT) (> 5 x la limite supérieure de la normale)	3	25
Bilirubine (> 5 x la limite supérieure de la normale)	2	0

Lors d'une étude clinique comparant VIDEX en monothérapie (n = 281), la zidovudine en monothérapie (n= 276) et l'association des deux médicaments (n = 274) administrés à des enfants, les types d'anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ont été similaires à ceux observés chez les adultes.

Lors d'études de phase I menées chez des enfants, la pancréatite s'est manifestée chez 2 des 60 (3 %) patients traités à la dose de départ de 300 mg/m<sup>2</sup>/jour et chez 5 des 38 patients traités par des doses élevées. Lors de l'étude ACTG 152, la pancréatite ne s'est manifestée chez aucun des 281 enfants qui ont reçu 120 mg/m<sup>2</sup> de didanosine, toutes les 12 heures, et chez moins de 1 % des 271 enfants qui ont reçu 90 mg/m<sup>2</sup> de didanosine, toutes les 12 heures, en association avec la zidovudine.

On a signalé chez certains jeunes patients des changements au niveau de la rétine et des cas de névrite optique.

### **Expérience après commercialisation**

Les épisodes suivants ont été signalés après la commercialisation de VIDEX. Étant donné que ces épisodes, signalés de façon volontaire, sont survenus chez un échantillon de patients dont la taille est inconnue, on ne peut estimer la fréquence. Les effets ont été inclus en raison de leur gravité, de la fréquence à laquelle ils ont été signalés, du lien causal avec la didanosine, ou d'une combinaison de ces facteurs.

Organisme entier : alopecie, réaction anaphylactoïde, asthénie, frissons, fièvre et douleurs.

Appareil digestif : anorexie, dyspepsie et flatulence.

Glandes exocrines : pancréatite (incluant les cas d'issue fatale) (voir MISES EN GARDE), sialoadénite, hypertrophie de la parotide, xérostomie et xérophtalmie.

Système hématopoïétique : anémie, granulocytopénie, leucopénie et thrombocytopénie.

Foie : acidose lactique et stéatose hépatique (voir MISES EN GARDE); hépatite et insuffisance

hépatique.

Métabolisme : diabète de type 2, hypoglycémie et hyperglycémie.

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

Yeux : dépigmentation rétinienne et névrite optique (voir MISES EN GARDE).

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

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 (didanosine). Les résultats des études de phase I, au cours desquelles on a administré, au départ, des doses de VIDEX 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 la rubrique Pharmacocinétique de la section PHARMACOLOGIE CLINIQUE). 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**

**L'intervalle entre les doses devrait être de 12 heures. Les comprimés tamponnés VIDEX devraient être pris à jeun, au moins 30 minutes avant les repas ou 2 heures après (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les adultes devraient prendre deux comprimés par dose afin d'assurer un tamponnage suffisant et prévenir la dégradation de VIDEX par les acides gastriques.**

#### Comprimés

La dose recommandée chez les adultes dépend du poids, tel qu'il est indiqué ci-dessous (tableau 9).

**TABLEAU 9**

<b>POSOLOGIE CHEZ L'ADULTE</b>	
<b>Poids du patient</b>	<b>Comprimés VIDEX</b>
≥ 60 kg	200 mg, 2 fois/jour
< 60 kg	125 mg, 2 fois/jour

Lorsqu'on veut administrer les comprimés VIDEX, on doit utiliser la méthode de préparation appropriée (voir *Méthode de préparation*).

#### **Usage pédiatrique**

Comprimés et poudre VIDEX destinée à l'usage pédiatrique

**L'intervalle entre les doses devrait être de 12 heures. Les comprimés tamponnés ou la poudre VIDEX devraient être administrés à jeun, au moins 30 minutes avant les repas ou 2 heures après.**

La dose recommandée de VIDEX est de 100 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, deux fois par jour, chez les enfants âgés de 2 semaines à moins de 8 mois et de 120 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, deux fois par jour chez ceux âgés de plus de 8 mois (tableau 10). On ne devrait pas administrer une dose supérieure à celle recommandée chez les adultes.

**TABLEAU 10**

<b>POSOLOGIE CHEZ LES ENFANTS (DOSE DE RÉFÉRENCE : 240 mg/m<sup>2</sup>/jour) *</b>		
<b>Surface corporelle (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Poudre VIDEX destinée à l'usage pédiatrique</b>	
	<b>Dose</b>	<b>Vol. d'admixture 10 mg/ml</b>
≥ 0,9	120 mg, 2 fois/jour	12 ml, 2 fois/jour
0,6 - 0,8	70 - 100 mg, 2 fois/jour	7 - 10 ml, 2 fois/jour
≤ 0,5	40 - 60 mg, 2 fois/jour	4 - 6 ml, 2 fois/jour

\* Poudre VIDEX destinée à l'usage pédiatrique

Les recommandations posologiques ci-dessus s'appliquent également si on administre les comprimés mâchables ou dispersables à des enfants.

Lorsqu'on veut administrer la poudre ou les comprimés VIDEX, on doit utiliser la méthode de préparation appropriée (voir *Méthode de préparation*).

## 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 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 si, après l'arrêt du traitement, ces symptômes ont disparu.

### Insuffisants rénaux

#### Adultes

Chez les adultes souffrant de dysfonctionnement rénal, on devrait adapter la dose de VIDEX pour compenser le ralentissement de la vitesse d'élimination (tableau 11) (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

**TABLEAU 11**

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Poids du patient		Intervalle
	> 60 kg	< 60 kg	
	Comprimés <sup>a</sup>	Comprimés <sup>a</sup>	
> 60 (dose normale)	200	125	toutes les 12 heures
30 - 59	100	75	toutes les 12 heures
10 - 29	150	100	toutes les 24 heures
< 10	100	75	toutes les 24 heures

<sup>a</sup> Chaque dose doit comprendre au moins deux comprimés (mais pas plus de quatre); on peut utiliser différents teneurs de comprimés pour obtenir la dose recommandée.

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

#### Enfants

Puisque, chez les enfants, la didanosine est aussi excrétée de façon importante par les voies urinaires, sa clairance (de la didanosine) peut être modifiée chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale. Même si l'on dispose de données insuffisantes pour recommander une adaptation posologique spécifique de VIDEX chez cette population de patients, on devrait envisager de réduire la dose, ou d'augmenter l'intervalle posologique, ou les deux.



## **Insuffisants hépatiques**

Les données sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique spécifique de VIDEX chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Chez les patients recevant VIDEX, 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 : En cas de coadministration, on recommande la didanosine à enrobage entérosoluble (voir la monographie de VIDEX EC).

## **MÉTHODE DE PRÉPARATION**

### **VIDEX (didanosine), comprimés tamponnés, mâchables ou dispersables**

Posologie chez les adultes : Au moins deux comprimés, mais pas plus de quatre, qu'il faut bien mâcher ou disperser dans au moins 30 ml (1 once) d'eau potable, avant de les avaler. Mélanger jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène et boire immédiatement toute la solution. Pour agréments le goût, on peut diluer une fois de plus la solution aqueuse dans 30 ml (1 once) de jus de pomme clair. Mélanger et boire immédiatement toute la solution. Cette solution est stable à la température ambiante (entre 17 et 23 °C) pendant une heure.

Enfants : Les comprimés doivent être mâchés ou bien dispersés dans de l'eau, avant de les avaler. Lorsque la dose est de un comprimé, le volume d'eau nécessaire à la dispersion est de 15 ml. Pour agréments le goût, on peut diluer une fois de plus la solution dans 15 ml de jus de pomme clair comme on l'a indiqué ci-dessus.

### **VIDEX (didanosine), poudre pour solution orale, destinée à l'usage pédiatrique**

Avant de délivrer la solution, reconstituer la poudre avec de l'eau purifiée USP pour obtenir une concentration initiale de 20 mg/ml et mélanger immédiatement cette solution avec un antiacide pour obtenir une concentration finale de 10 mg/ml, comme suit :

### Solution initiale à 20 mg/ml

Afin d'obtenir une concentration de 20 mg/ml, reconstituer la préparation en ajoutant 200 ml d'eau purifiée USP au flacon de 4 g.

### Admixtion finale à 10 mg/ml

1. Mélanger immédiatement une partie de la solution initiale à 20 mg/ml à une partie de Mylanta<sup>MD</sup> liquide double concentration<sup>1</sup>, de suspension Maalox<sup>MD</sup> TC ou de Maalox<sup>MD</sup> Plus extra-forte<sup>2</sup> pour obtenir une concentration finale de 10 mg de VIDEX par ml. Il est essentiel de mélanger la solution à l'antiacide pour assurer la biodisponibilité du médicament. Pour usage à domicile, l'admixture doit être délivrée dans des flacons en verre de silex ou en plastique (PEHD, PET ou PETG), munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants.
2. Recommander au patient de bien agiter l'admixture avant l'usage et d'entreposer le contenant hermétiquement fermé au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (entre 36 et 46 °F). L'admixture conservée au réfrigérateur est stable pendant 30 jours; lorsque ce laps de temps est écoulé, il faut jeter toute portion inutilisée.

---

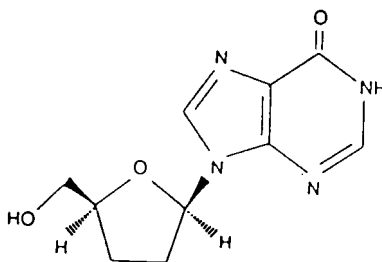
<sup>1</sup> Mylanta est une marque déposée de Pfizer Santé grand public

<sup>2</sup> Maalox est une marque déposée de Novartis Santé Familiale

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### I. Principe actif

Nom commercial :	VIDEX
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. VIDEX est instable en milieu acide. Par exemple, à un pH < 3 et à 37 °C, 10 % de l'agent se décompose en hypoxanthine en moins de 2 minutes.

### II. Composition

**Les comprimés VIDEX (didanosine) tamponnés, mâchables ou dispersables**, destinés à l'administration par voie orale, renferment 25, 100 ou 150 mg de didanosine.

**Comprimés à 25, à 100 et à 150 mg** : Chaque comprimé est tamponné avec du carbonate de calcium et de l'hydroxyde de magnésium. Les comprimés VIDEX contiennent également de l'aspartame, de l'arôme de mandarine-orange, du polyplasdone, de la cellulose microcristalline, du sorbitol et du stéarate de magnésium.

**La poudre pour solution orale VIDEX (didanosine), destinée à l'usage pédiatrique**, est présentée en flacons de verre de 240 ml (8 onces) renfermant 4 g de didanosine.

### III. Entreposage

**Les comprimés VIDEX (didanosine) tamponnés, mâchables ou dispersables, et la poudre pour solution orale VIDEX, destinée à l'usage pédiatrique**, devraient être conservés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

### IV. Reconstitution

Se référer à la rubrique **MÉTHODE DE PRÉPARATION** de la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

#### V. **Entreposage et stabilité des solutions reconstituées**

Les comprimés **VIDEX tamponnés, mâchables ou dispersables**, dispersés dans de l'eau, peuvent être conservés jusqu'à une heure à la température ambiante. La solution aqueuse diluée dans du jus de pomme est aussi stable pendant une heure à la température ambiante.

Le mélange de poudre **VIDEX, destinée à l'usage pédiatrique, et d'antiacide** reconstitué peut être conservé jusqu'à 30 jours au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Jeter toute portion inutilisée après 30 jours.

### **POSOLOGIE ET PRÉSENTATION**

#### **Comprimés tamponnés, mâchables ou dispersables, VIDEX (didanosine)**

Les comprimés **VIDEX**, ronds, de blanc cassé à jaune orange pâle, marbrés et aromatisés à l'orange, portent la mention « **VIDEX** » sur un côté et la teneur du produit sur l'autre. Les comprimés **VIDEX** sont commercialisés dans les concentrations suivantes : 25, 100 et 150 mg, en flacons de 60 comprimés.

La poudre pour solution orale **VIDEX (didanosine), destinée à l'usage pédiatrique**, est présentée en flacons de verre de 240 ml (8 onces) renfermant 4 g de didanosine.

### **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS**

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

**VIDEX** est indiqué pour le traitement des enfants et des adultes infectés par le VIH (virus d'immunodéficience humaine, qui provoque le sida).

- Prenez **VIDEX** à jeun, au moins 30 minutes avant ou 2 heures après les repas, 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**, dont:
  - la **pancréatite**, une inflammation grave du pancréas. Avertissez immédiatement votre médecin si vous ou l'enfant recevant **VIDEX** manifestez des douleurs gastriques, des nausées ou des vomissements.
  - la **neuropathie périphérique** (trouble nerveux). Les symptômes incluent des picotements, une sensation de brûlure, 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 ou l'enfant recevant **VIDEX** êtes exposé à un risque élevé de troubles hépatiques. Votre médecin vous demandera probablement de vous soumettre, à des intervalles réguliers, à des tests d'exploration fonctionnelle hépatique durant votre traitement par **VIDEX**.
  - **modification de la vision**. Soumettez-vous, à des intervalles réguliers, à un examen de la vue (tous les six mois pour les enfants) et signalez immédiatement tout changement à votre médecin.
- Vous devez informer votre médecin si vous croyez que vous ou l'enfant recevant **VIDEX** pouvez être allergique au médicament.
- D'autres médicaments, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance, peuvent entraver l'effet de **VIDEX**. 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?**

VIDEX est un médicament d'ordonnance destiné aux enfants et aux adultes qui sont infectés par le VIH (virus d'immunodéficience humaine, qui provoque le sida). VIDEX appartient à une classe de médicaments, appelée analogues nucléosidiques. Il empêche le VIH de se répliquer une fois qu'il a pénétré les cellules de votre système immunitaire (appelées lymphocytes CD4). Ainsi, VIDEX 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.

## **Est-ce que VIDEX guérira mon infection?**

Non. Dans l'état actuel des choses, l'infection au VIH est incurable. Même si vous prenez VIDEX, 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 empêchera la transmission du VIH à d'autres personnes?**

Non. Même en prenant VIDEX, le patient infecté par le VIH peut transmettre ce virus à d'autres personnes. Pour protéger autrui, il doit continuer de pratiquer 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? Comment dois-je le conserver?**

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 exactement comme il vous l'a indiqué. **VIDEX doit être pris à jeun, au moins 30 minutes avant ou 2 heures après les repas, et 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.

Comprimés mâchables ou dispersables : N'avez **PAS** les comprimés VIDEX. Ils doivent être bien mâchés. De nombreux patients préfèrent disperser les comprimés dans au moins 30 ml (1 oz) d'eau et bien mélanger la solution avant de la boire. Si vous choisissez de mélanger les comprimés à de l'eau, vous pouvez ajouter au mélange 30 ml (1 oz) de jus de pomme clair pour en améliorer le goût (n'utilisez aucun autre type de jus). Cette solution, dans de l'eau ou dans du jus de pomme, peut être conservée jusqu'à une heure à la température ambiante (de 17 à 23 °C).

Gardez les comprimés dans un contenant hermétiquement fermé, à la température ambiante (de 15 à 30 °C), loin de toute source de chaleur et hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie. NE conservez PAS les comprimés dans un endroit humide, tel que l'armoire à pharmacie de la salle de bain ou près de l'évier de la cuisine.

Solution orale destinée à l'usage pédiatrique : Votre pharmacien préparera la solution orale. Agitez la solution vigoureusement avant chaque prise. Conservez au réfrigérateur. Toute portion inutilisée doit être jetée après 30 jours.

## Qui ne devrait pas prendre VIDEX?

Ne prenez pas VIDEX si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients. À part l'ingrédient actif, la didanosine, les préparations de VIDEX contiennent les ingrédients inactifs suivants:

Comprimés mâchables ou dispersables : carbonate de calcium, hydroxyde de magnésium, aspartame, sorbitol, arôme de mandarine-orange, polyplasdone, cellulose microcristalline et stéarate de magnésium.

Solution orale pour usage pédiatrique : Mylanta<sup>®</sup> liquide à double concentration<sup>1</sup>, suspension Maalox<sup>®</sup> Plus extra forte ou Maalox<sup>®</sup> TC<sup>2</sup>.

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

## Quels sont les effets secondaires possibles de VIDEX?

Comme tout médicament, VIDEX peut entraîner des effets secondaires bien qu'il ne soit pas toujours possible de savoir si ces effets sont causés par VIDEX, par un autre médicament que vous prenez ou par l'infection au VIH. La plupart des effets secondaires entraînés par VIDEX ne causent que de légers malaises et ne sont pas considérés comme graves. Les effets secondaires manifestés par les enfants sont similaires à ceux observés chez les adultes.

L'effet secondaire le plus grave entraîné par VIDEX est la **pancréatite**. La pancréatite est une inflammation grave du pancréas qui peut être d'issue fatale. **Informez immédiatement votre médecin si vous ou l'enfant recevant VIDEX souffrez de douleurs gastriques, de nausées ou de vomissements.** Avant de prendre VIDEX, 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.

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

- la **neuropathie périphérique** (trouble nerveux); les symptômes incluent des picotements, une sensation de brûlure, 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, particulièrement si vous avez des antécédents de consommation excessive d'alcool ou de troubles hépatiques.
- la **modification de la vue**. En raison des effets possibles de VIDEX sur les nerfs optiques, vous devez vous faire examiner la vue régulièrement (les enfants, tous les six mois) et signaler immédiatement tout changement à votre médecin.

---

<sup>1</sup> Mylanta est une marque déposée de Pfizer Santé grand public.

<sup>2</sup> Maalox est une marque déposée Novartis Santé Familiale.

- **une répartition anormale des graisses corporelles** 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 révélés par les études menées chez les adultes auxquels on a administré la dose recommandée de VIDEX ont été la diarrhée, les frissons et la fièvre, le rash, des douleurs, une faiblesse, des maux de tête, des nausées et des vomissements. Il n'est pas toujours possible de savoir si les effets secondaires ont été entraînés par VIDEX, par l'infection par le VIH ou par une autre maladie. Puisque VIDEX renferme certains ingrédients que l'on trouve dans les antiacides, tout effet secondaire lié à ces ingrédients peut s'aggraver si vous prenez un antiacide.

### **Que dois-je éviter durant mon traitement par VIDEX?**

Vous devez éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant votre traitement par VIDEX puisque l'alcool peut augmenter votre 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. 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. Informez-vous auprès de votre médecin.

- **Les antiacides.** VIDEX contient certains ingrédients que l'on trouve aussi dans les antiacides. Tout effet indésirable associé aux ingrédients de VIDEX peut s'aggraver si vous prenez également un antiacide.
- **Les médicaments pris en même temps que VIDEX.** Certains médicaments ne doivent pas être pris au moment de la journée où vous prenez VIDEX, car ils peuvent interagir avec l'action de VIDEX ou augmenter le risque d'effets indésirables. Informez-vous auprès de votre médecin. Parmi ces médicaments, on retrouve la méthadone, le ténofovir, la dapsone, l'itraconazole, le ganciclovir, les antibiotiques de type quinolone et le kétoconazole.

D'autres médicaments, tels que l'allopurinol et la tétracycline, ou leurs dérivés, ne doivent pas être pris avec VIDEX.

### **Est-ce que je peux prendre VIDEX 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 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 peut être nuisible au fœtus. Toutefois, des femmes enceintes ont manifesté des effets indésirables graves alors qu'elles recevaient VIDEX en association avec ZERIT (stavudine), aussi connu sous le nom de d4T, et d'autres médicaments anti-VIH. Si vous êtes enceinte, ne prenez VIDEX 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.**

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

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

**Si vous devez limiter votre consommation de sel (sodium) :** un sachet unidose de poudre tamponnée pour solution orale renferme 1 380 mg de sodium. Un comprimé mâchable ou dispersable renferme 264,5 mg de sodium.

**Si vous présentez une phénylcétonurie :** un comprimé mâchable ou dispersable renferme 36,5 mg de phénylalanine.

**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. De plus, il pourrait diminuer votre dose de VIDEX pour éviter l'accumulation de magnésium et d'aluminium dans votre organisme.

**Si vous souffrez d'un trouble hépatique :** Si votre foie ne fonctionne pas normalement, votre médecin peut vous demander de vous soumettre à des tests d'exploration fonctionnelle hépatique pendant votre traitement par VIDEX.

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

Si vous soupçonnez un surdosage par VIDEX, consultez un médecin immédiatement. Contactez votre médecin ou un centre anti-poisons ou encore, rendez-vous aux urgences.

Ce médicament a été prescrit pour traiter une maladie particulière. Ne prenez pas VIDEX pour traiter une autre maladie et n'en donnez à personne d'autre. Conservez VIDEX 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 chez 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. Si vous avez des questions ou si vous désirez de plus amples informations au sujet de VIDEX, votre médecin et votre pharmacien possèdent les renseignements thérapeutiques complets sur lesquels nous nous sommes basés pour préparer 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.

## **PHARMACOLOGIE**

### **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Usage clinique**

#### **Études portant sur la monothérapie**

On a évalué l'effet de la didanosine, administrée seule ou en association avec la ZDV (zidovudine), lors de plusieurs études cliniques importantes, contrôlées et randomisées (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 la ZDV, par rapport à la ZDV, en monothérapie, chez les patients infectés par le VIH, incluant des adultes symptomatiques et asymptomatiques, dont le nombre de lymphocytes CD4 < 500 cellules/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup>, ainsi que chez des enfants. L'étude ACTG 175 a montré qu'après 8 semaines de traitement par la ZDV, la didanosine ou la didanosine et la ZDV, les concentrations plasmatiques d'ARN du VIH ont diminué en moyenne de 0,26, de 0,65 et de 0,93 log<sub>10</sub> copies/ml, respectivement.

### Traitements d'association

L'étude ouverte AI454-148 à répartition aléatoire et d'une durée de 48 semaines, visait à comparer les deux traitements d'association suivants : comprimés tamponnés VIDEX (ddI) mâchables ou dispersables à 400 mg, une fois par jour, plus la stavudine (d4T) à 40 mg, deux fois par jour, et le nelfinavir (NFV) à 750 mg, trois fois par jour, contre la zidovudine (ZDV) à 300 mg, deux fois par jour, plus la lamivudine (3TC) à 150 mg, deux fois par jour, et le nelfinavir (NFV) à 750 mg, trois fois par jour. Au total, 756 patients adultes infectés par le VIH présentant au départ un nombre de cellules CD4 se situant entre 80 et 1 568 cellules/mm<sup>3</sup> (nombre médian : 340), un taux d'ARN du VIH ≥ 2 000 copies/ml (valeur médiane : 4,69 log<sub>10</sub>), ayant suivi un bref traitement anti-VIH sinon aucun, ont été randomisés dans ces deux groupes dans un rapport de 2:1 (ddI/d4T/NFV ou ZDV/3TC/NFV). Sept cent trente patients ont commencé un traitement et ont été inclus dans les analyses sur l'innocuité. Voici les données démographiques de la population qui a participé à cette étude : sexe masculin (71 %), race blanche (56 %), âge moyen de 35 ans. L'analyse définie par le protocole de tous les patients randomisés recevant un traitement initial a révélé des pourcentages de patients dont les taux d'ARN du VIH se situaient au-dessous de 400 copies/ml, similaires à 52 % et à 57 % pour le groupe recevant l'association ddI/d4T/NFV et celui recevant l'association ZDV/3TC/NFV, respectivement. Les diminutions médianes des taux d'ARN du VIH après 48 semaines ont été de 2,68 et de 2,82 log<sub>10</sub> copies/ml pour le groupe recevant l'association ddI/d4T/NFV et celui recevant l'association ZDV/3TC/NFV, respectivement, avec un nombre médian de cellules CD4 de 189 cellules/mm<sup>3</sup> et de 186 cellules/mm<sup>3</sup>.

### **Pharmacocinétique**

La didanosine se dégrade rapidement dans un pH acide (par exemple acide gastrique). C'est pourquoi, pour augmenter le pH du milieu gastrique, les comprimés tamponnés, mâchables ou dispersables, contiennent des tampons, et la poudre pour solution orale VIDEX destinée à l'usage pédiatrique doit être administrée avec des antiacides (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Lors de l'administration des comprimés tamponnés VIDEX, mâchables ou dispersables, chaque dose destinée aux adultes ou aux enfants doit comporter deux comprimés afin d'assurer une neutralisation suffisante des acides pour favoriser l'absorption maximale de la didanosine. Les enfants de moins de un an représentent la seule exception à ces recommandations; chez ces patients, un comprimé suffit pour neutraliser adéquatement le milieu acide.

**Bioéquivalence des formes posologiques** : Les résultats d'une étude menée chez 18 patients asymptomatiques, séropositifs au VIH, comparant une dose de 375 mg de poudre VIDEX pour solution orale à des comprimés tamponnés VIDEX mâchables ou dispersables, indiquent que la didanosine est de 20 à 25 % plus biodisponible sous forme de comprimés que sous forme de solution. Une étude séparée, menée chez 24 patients asymptomatiques, séropositifs au VIH, a montré qu'une dose de 375 mg de poudre tamponnée VIDEX pour solution orale produit des concentrations plasmatiques similaires à celles obtenues par suite de l'administration d'une dose de 300 mg (2 comprimés à 150 mg) de comprimés tamponnés VIDEX mâchables ou dispersables. La moyenne (± écart type) des concentrations plasmatiques de pointe (C<sub>max</sub>) a été de 1,6 µg/ml (± 0,6), intervalle : de 0,4 à 2,9, pour la solution

tamponnée et de 1,6 µg/ml ( $\pm$  0,5), intervalle : de 0,5 à 2,6 µg/ml, pour les comprimés mâchables. La moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps a été de 3,0 µg.h/ml ( $\pm$  0,8), intervalle : de 1,6 à 5,1 µg.h/ml pour la solution tamponnée et de 2,6 µg.h/ml ( $\pm$  0,8), intervalle : de 1,1 à 3,9 µg.h/ml, pour les comprimés mâchables.

**Effet des aliments sur l'absorption orale :** Les préparations tamponnées VIDEX devraient être prises à jeun, au moins 30 minutes avant les repas ou 2 heures après. Une étude effectuée chez 10 patients asymptomatiques, séropositifs au VIH, a montré que l'administration des comprimés tamponnés VIDEX mâchables ou dispersables, de 30 à 60 minutes avant le repas, ne modifiait pas de façon marquée la biodisponibilité de la didanosine comparativement à l'administration à jeun. L'administration des comprimés de une à deux heures après un repas a été associée à une diminution de 55 % des valeurs de la  $C_{max}$  et de l'aire sous la courbe, ce qui était comparable aux diminutions observées lors d'une autre étude où la préparation était administrée immédiatement après le repas.

**Organisation de l'étude chez les adultes :** La pharmacocinétique de la didanosine a été étudiée chez 69 adultes souffrant du SIDA ou de para-SIDA grave après l'administration d'une seule dose ou de plusieurs doses intraveineuses (i.v.) et orales. Chez ces patients, les valeurs de la clairance de la créatinine étaient  $>$  60 ml/min, sans aucun signe d'insuffisance hépatique. On a administré les doses orales sous forme lyophilisée d'une composition similaire à celle de la poudre VIDEX pour solution orale, destinée à l'usage pédiatrique. Les patients ont reçu une perfusion intraveineuse de didanosine de 60 minutes, une ou deux fois par jour, pendant deux semaines, à une dose quotidienne totale se situant entre 0,8 mg/kg et 33 mg/kg. Des doses orales équivalentes au double de la dose intraveineuse ont été administrées pendant 4 semaines de plus. Les concentrations plasmatiques de la didanosine ont été calculées le premier jour de traitement et, à l'état d'équilibre, après l'administration des doses orales et intraveineuses.

**Absorption et linéarité de la dose chez les adultes :** Malgré des différences significatives entre les patients, les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC ont augmenté proportionnellement à la dose dans la plage posologique administrée en pratique clinique. À des doses de 7 mg/kg ou moins, la biodisponibilité absolue moyenne ( $\pm$  écart type) était de 33 % ( $\pm$  14 %) après une seule dose et de 37 % ( $\pm$  14 %) après un traitement de 4 semaines par la didanosine. Il n'y avait pas de différence significative entre les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre et les valeurs obtenues après l'administration de la première dose orale ou intraveineuse.

**Distribution chez les adultes :** Le volume de distribution à l'état d'équilibre ( $\pm$  écart type), après l'administration par voie i.v., a été de 54 L ( $\pm$  15) en moyenne (intervalle : de 22 à 103 L). Lors d'une étude menée chez 5 adultes, la concentration de la didanosine dans le liquide céphalorachidien, une heure après l'administration par perfusion, atteignait en moyenne 21 % de la concentration plasmatique déterminée simultanément.

**Élimination chez les adultes :** Après l'administration de la didanosine par voie orale, la demi-vie moyenne d'élimination ( $\pm$  écart type) a été d'environ 1,5 heure ( $\pm$  0,6) (intervalle : de 0,52 à 4,64 heures). La clairance corporelle totale ( $\pm$  écart type) était d'environ 800 ml/min en moyenne ( $\pm$  200) (intervalle : de 412 à 1 505 ml/min.). En moyenne, la clairance rénale atteignait environ 400 ml/min ( $\pm$  160) (intervalle : de 95 à 860 ml/min) après l'administration de la didanosine par voie intraveineuse ou orale. Ces données indiquent que l'élimination rénale de la didanosine se fait par sécrétion tubulaire active en plus de la filtration glomérulaire. On ne trouve en moyenne ( $\pm$  écart type) dans l'urine qu'environ 55 % ( $\pm$  17) (intervalle : de 27 à 98 %) et que 20 % ( $\pm$  8) (intervalle : de 3 à 31 %) de la dose après l'administration i.v. et orale, respectivement. Aucune accumulation de didanosine n'a été notée après l'administration des doses par voie i.v. ou orale.

**Patients atteints d'insuffisance rénale :** On a évalué la pharmacocinétique de la didanosine, par suite de l'administration par voie orale, chez des patients séropositifs au VIH souffrant d'insuffisance rénale grave

(patients nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale ambulatoire) par rapport à des patients séropositifs au VIH présentant une fonction rénale normale et chez des sujets n'étant pas infectés par le VIH souffrant d'insuffisance rénale à divers degrés par rapport à des sujets normaux dont la fonction rénale est normale. La biodisponibilité absolue du médicament n'a pas été altérée, mais la clairance apparente a diminué à mesure que la clairance de la créatinine diminuait. La demi-vie d'élimination moyenne variait de 1,4 heure, chez les patients ayant une fonction rénale normale, à 4,1 heures, chez ceux souffrant d'insuffisance rénale grave. On a également observé, par suite de l'administration par voie orale, une diminution de la clairance corporelle totale quatre fois plus élevée chez les patients anuriques par rapport aux témoins. On n'a pas décelé de didanosine dans le bain de dialyse péritonéal, tandis qu'on a retrouvé entre 0,6 et 7,4 % de la dose après une dialyse d'une durée de 3 à 4 heures. On recommande d'adapter la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ( $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Patients souffrant d'insuffisance hépatique:** On a comparé la pharmacocinétique de la didanosine chez les groupes suivants de patients séropositifs au VIH : hémophiles présentant des élévations chroniques et persistantes d'enzymes hépatiques; hémophiles présentant des hausses moins importantes des enzymes hépatiques ou des concentrations normales et patients non hémophiles séropositifs au VIH présentant des concentrations normales d'enzymes. On n'a noté aucune différence significative sur le plan de la pharmacocinétique de la didanosine. Cependant, le métabolisme de la didanosine peut être altéré chez les patients présentant une insuffisance hépatique plus grave ou d'autres types de dysfonctionnement hépatique.

**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. Comme les posologies de VIDEX EC et de VIDEX sont différentes (uniquotidienne vs biquotidienne), on ne peut transposer les résultats des études pharmacocinétiques, qui utilisent la préparation EC seulement, aux comprimés tamponnés ou à la solution orale.

**Organisation des études menées chez les enfants:** La pharmacocinétique de la didanosine a été évaluée au cours de deux études menées chez des enfants. La première étude (ACTG/St. Jude) a été effectuée chez 16 enfants et 4 adolescents ayant reçu une seule dose intraveineuse se situant entre 40 et 90  $\text{mg/m}^2$  et plusieurs doses orales de didanosine se situant entre 80 et 180  $\text{mg/m}^2$ , deux fois par jour. Lors de la deuxième étude (NCI), 48 enfants ont reçu une seule dose intraveineuse et, ensuite, plusieurs doses orales se situant entre 20 et 180  $\text{mg/m}^2$ , trois fois par jour. Au cours de ces deux études, on a administré par voie orale une formule lyophilisée de composition similaire à celle de la poudre pour solution orale VIDEX, destinée à l'usage pédiatrique.

**Absorption et linéarité des doses chez les enfants:** Malgré les différences significatives entre les patients, les valeurs de la  $C_{\text{max}}$  et de l'ASC ont augmenté proportionnellement à la dose lors des deux études. Ces résultats étaient similaires à ceux obtenus chez les patients adultes. On a noté une variabilité de la biodisponibilité absolue chez les patients participant à l'étude ACTG/St. Jude, la valeur moyenne étant de 32 % ( $\pm 12$ ), intervalle : de 13 à 53 %, et de 42 % ( $\pm 18$ ), intervalle : de 21 à 78 %, après

l'administration de la première dose orale et à l'état d'équilibre, respectivement. On a également observé une variabilité significative de l'absorption de VIDEX administré par voie orale lors de l'étude NCI, la biodisponibilité absolue moyenne étant de 19 % ( $\pm 17$ ), intervalle: de 2 à 89 %. Lors de l'étude ACTG/St. Jude, la moyenne de l'ASC à l'état stationnaire était de 1,4  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ( $\pm 0,4$ ), 1,6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ( $\pm 0,9$ ) et de 2,3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ( $\pm 0,9$ ) après l'administration de doses orales de 80, de 120 et de 180  $\text{mg}/\text{m}^2$ , respectivement. Les valeurs moyennes correspondantes de la  $C_{\text{max}}$  à l'état d'équilibre étaient de 0,8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\pm 0,4$ ), 1,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\pm 0,7$ ) et 1,7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\pm 0,9$ ), respectivement.

**Distribution chez les enfants:** Lors de l'étude ACTG/St. Jude, le volume de distribution après l'administration par voie intraveineuse a été en moyenne de 36,1  $\text{L}/\text{m}^2$  ( $\pm 12,8$ ) (intervalle : de 18,4 à 60,7  $\text{L}/\text{m}^2$ ). Lors de cette étude, la concentration de la didanosine s'est située entre 0,04 et 0,12  $\mu\text{g}/\text{ml}$  dans les échantillons de liquide céphalorachidien (LCR) prélevés chez 7 patients, entre 1,5 et 3,5 heures après l'administration d'une seule dose intraveineuse ou orale. Ces concentrations dans le LCR représentaient 12 à 85 % (moyenne 46 %) de la concentration dans un échantillon plasmatique prélevé simultanément.

**Élimination chez les enfants :** Lors de l'étude ACTG/St. Jude, la demi-vie d'élimination moyenne ( $\pm$  écart type) après l'administration par voie orale a été en moyenne de 0,8 heure (intervalle : 0,51 à 1,2 heures). La clairance corporelle totale moyenne ( $\pm$  écart type), après l'administration par voie i.v., a été de 535  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  ( $\pm 205$ ) (intervalle : de 294 à 920  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ ). La clairance rénale moyenne ( $\pm$  écart type) a été d'environ 240  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  ( $\pm 90$ ) après une seule dose ou à l'état d'équilibre. En moyenne ( $\pm$  écart type), on a retrouvé dans l'urine 21 % ( $\pm 11$ ) (intervalle : de 4,0 à 40,7 %) de la dose à l'état d'équilibre. Aucune accumulation de didanosine n'a été notée après l'administration de doses orales pendant une moyenne de 26 jours.

**Métabolisme :** On n'a pas évalué le métabolisme de la didanosine chez l'homme. Chez les chiens ayant reçu une seule dose de didanosine marquée au  $^{14}\text{C}$ , par voie orale ou i.v., le métabolisme a été important. Le principal métabolite isolé dans l'urine, l'allantoïne, représentait environ 61 % du produit marqué, administré par voie orale. On a décelé dans l'urine trois métabolites possibles, soit l'hypoxanthine, la xanthine et l'acide urique. On a obtenu un schéma métabolique similaire en utilisant une préparation à base d'isolats de foie de rats, préalablement perfusée. On n'a pas établi le sort métabolique de la fraction de didésoxyribose, libérée à la suite de l'hydrolyse chimique ou enzymatique de la liaison glucosidique. Selon les données provenant d'études animales, on présume que le métabolisme de la didanosine chez l'homme empruntera les voies d'élimination des purines endogènes.

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

Actuellement, les données concernant l'effet d'une fonction hépatique altérée sur la pharmacocinétique de la didanosine sont insuffisantes. (Voir la section PRÉCAUTIONS.)

Puisque, *in vitro*, le taux de fixation 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.

### **Personnes âgées**

La pharmacocinétique de la didanosine chez les patients âgés de plus de 65 ans n'a pas fait l'objet d'études (voir PRÉCAUTIONS).

## Sexe

L'influence du sexe des patients sur la pharmacocinétique de la didanosine n'a pas fait l'objet d'études.

## VIROLOGIE

### Sensibilité *in vitro* du VIH

On a évalué *in vitro* l'activité de la didanosine contre le VIH-1 en utilisant diverses lignées cellulaires de cellules lymphoblastiques infectées par le VIH-1 et des cultures cellulaires de monocytes et de macrophages infectés au VIH-1. La didanosine a exercé une activité antivirale contre les isolats de VIH-1 en laboratoire et en clinique. La concentration de médicament nécessaire pour inhiber de moitié (IC<sub>50</sub>) la réplication virale se situait entre 2,5 et 10 µM (1 µM = 0,24 µg/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 prélevé 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 liées 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 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> 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 liées 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 mucosides, 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'ECG 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 thrombocytopénie; l'anémie limite; l'hémococoncentration; 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 rétrogradé 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 liées 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 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> 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 bromsulfaïne, 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 réticulocytopenie, la thrombocytopenie, la leucopénie, la lymphopénie [1], l'hémococoncentration, 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. On a observé après 12 mois de traitement 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], hématoïose extramédullaire et nécrose hépatocellulaire),</p>

### Toxicité chronique (suite)

Espèce/ souche	Nombre par dose / sexe	Voie	Schéma posologique (mg/kg/j)	Durée	DSEO*	Observations liées 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, hémosidérose 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<sup>e</sup> et 176<sup>e</sup> jours : pigmentation hépatocellulaire, stéatose et atrophie; stase biliaire; corps d'inclusion cytoplasmique rénaux; déplétion lymphoïde thymique; hémosidérose splénique; hémosidérose 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
<b>SEGMENT I</b>					
Rat, CD	28	Orale (gavage)	0, 100, 300 ou 1 000	Mâles : 64 jours avant l'accouplement et pendant l'accouplement Femelles : 14 jours avant l'accouplement jusqu'à l'hystérectomie ou au 2 <sup>e</sup> jour après la mise bas	Chez les femelles et les rats 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 rats. Il n'y a pas eu d'augmentation du nombre de malformations externes spontanées.
<b>SEGMENT II</b>					
Rat, CD	22	Orale (gavage)	0, 100, 300 ou 1 000	Du 7 <sup>e</sup> jour au 17 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> jour au 18 <sup>e</sup> jour de la gestation	Aucune toxicité, chez la mère, ni d'embryotoxicité ou de tératogénicité.
<b>SEGMENT III</b>					
Rat, CD	22	Orale (gavage)	0, 100, 300 ou 1 000	Du 17 <sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21 <sup>e</sup> ou 22 <sup>e</sup> 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 ( $\geq 500$  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  $\geq 500$  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. Ahluwalia G, Cooney DA, Mitsuya H, *et al.*  
Initial Studies on the Cellular Pharmacology of 2',3'- Dideoxyinosine, an Inhibitor of HIV Infectivity.  
*Biochem Pharmacol*, 36:3797-3800, 1987.
2. Ahluwalia G, Johnson MA, Fridland A, *et al.*  
Cellular Pharmacology of the Anti-HIV Agent 2',3'- Dideoxyinosine.  
*Proc Am Acad Cancer, Res* 29:349, 1988.
3. 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 au  
<http://www.acep.org/NR/rdonlyres/D7B42915-CC5D-4470-8434-95DF40017E8A/0/cp402040.pdf>
4. Anderson BD, Wygant MB, Xiang TX, *et al.*  
Preformulation Solubility and Kinetic Studies of 2',3'- Dideoxypurine Nucleosides: Potential Anti-AIDS Agents.  
*Int J Pharmac*, 45:27-37, 1988.
5. Baba M, Pauwels R, Herdewijn P, *et al.*  
Both 2',3'-Dideoxythymidine and its 2',3'-Unsaturated Derivative (2',3'-Dideoxythymidine) are Potent and Selective Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Replication *In Vitro*.  
*Biochem Biophys Res Comm*, 142:128-134, 1987.
6. Bach MC.  
Clinical Response to Dideoxyinosine in Patients with HIV Infection Resistant to Zidovudine.  
*New Engl J Med*, 323:275, 1990.
7. Beskid GB, Eskin R, Cleeland J, *et al.*  
Antibacterial Activity of 2',3'- Dideoxyadenosine *in Vivo* and *in Vitro*.  
*Antimicrob Agents Chemother*, 19:424-428, 1981.
8. Blakely RL, Harwood FC et Huff KD.  
Cytostatic Effects of 2',3'- Dideoxynucleosides on Transformed Human Hemopoietic Cell Lines.  
*Mol Pharmacol*, 37:328-332, 1990.
9. Butler KM, *et al.*  
Dideoxyinosine in Children With Symptomatic Human Immunodeficiency Virus Infection.  
*New Engl J Med*, 324:137-144, 1991.
10. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Nutrition Therapy.  
*Can J Diabetes*, 2003; 27 (suppl 2):S27 - S31.  
Accessible au : <http://www.diabetes.ca/cpg2003/downloads/cpgcomplete.pdf>
11. Chen MS et Oshana SC.  
Inhibition of HIV Reverse Transcriptase by 2',3'-Dideoxynucleoside Triphosphates.  
*Biochem Pharmacol*, 36:4361-4362, 1987.

12. 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.
13. Cooney DA, Ahluwalia G, Mitsuya H, *et al.*  
Initial Studies on the Cellular Pharmacology of 2',3'-Dideoxyadenosine, an Inhibitor of HTLV-III Activity.  
*Biochem Pharmacol*, 36:1765-1768, 1987.
14. Dahlberg JE, Mitsuya H, Blam SB, *et al.*  
Broad Spectrum Antiretroviral Activity of 2',3'-Dideoxynucleosides.  
*Proc Natl Acad Sci USA*, 84:2469-2473, 1987.
15. 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*, 14(18): 2895-2902, 2000.
16. El Dareer SM, Tillery KF, Kalin JR, *et al.*  
Disposition of 2',3'-Dideoxyadenosine and 2',3'-Dideoxyinosine in Mice.  
*Investig New Drugs*, 7:139-146, 1989.
17. Elwell LP, Ferone R, Freeman GA, *et al.*  
Antibacterial Activity and Mechanism of Action of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine (BW A509U).  
*Antimicrob Agents Chemother*, 31:274-280, 1987.
18. Ganser A, Greher B, Volkens S, *et al.*  
Inhibitory Effect of Azidothymidine, 2',3'-Dideoxyadenosine, and 2',3'- Dideoxycytidine on *In Vitro* Growth of Hematopoietic Progenitor Cells From Normal Persons and From Patients with AIDS.  
*Exp Hematol*, 17:321-325, 1989.
19. 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.
20. Herdewijn P, Pauwels R, Baba M, *et al.*  
Synthesis and Anti-HIV Activity of Various 2', - and 3'- Substituted 2',3',-Dideoxyadenosines: A Structure-Activity Analysis,  
*J Med Chem*, 30:2131-2137, 1987.
21. 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.
22. Khan JK, *et al.*

- A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection  
*New Eng J Med*, 327:581-587, 1992.
23. 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.
  24. 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.
  25. Knupp CA, Shyu WC, Morgenthien EA, *et al.*  
Pharmacokinetics of VIDEX (2',3' - Dideoxyinosine, ddI) After Twice Daily IV or PO Administration to Patients with AIDS or ARC.  
*Sixth Int Conf on AIDS*, 3:204, 1990.
  26. Kuttesch JF et Nelson JA.  
Renal Handling of 2' - Deoxyadenosine and Adenosine in Humans and Mice.  
*Cancer Chemother Pharm*, 8:221-229, 1982.
  27. Lambert JS, Seidlin M, Riechman RC, *et al.*  
2',3' - Dideoxyinosine (ddI) in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome or AIDS-Related Complex.  
*New Eng J Med*, 322:1333-1340, 1990.
  28. Mitsuya H et Broder S.  
Inhibition of Infectivity and Replication of HIV-2 and SIV in Helper T-Cells By 2',3' - Dideoxynucleosides *In Vitro*.  
*AIDS Res Hum Retroviruses*, 4:107-113, 1988.
  29. Mitsuya H et Broder S.  
Inhibition of the *In Vitro* Infectivity and Cytopathic Effect of Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus (HTLV-III/LAV) by 2',3' - Dideoxynucleosides.  
*Proc Natl Acad Sci, USA*, 83:1911-1915, 1986.
  30. 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*, 27(5): 426-431, 2001.
  31. Ray GF, Mason WD et Badr MZ.  
Pharmacokinetics of the Anti-AIDS Drug 2',3' - Dideoxyinosine in the Rat.  
*Drug Metab Disp*, 18:654-658, 1990.
  32. Rozencweig M, McLaren C, Beltangady M, *et al.*  
Overview of Phase I Trials of 2',3' - Dideoxyinosine (ddI) Conducted on Adult Patients.  
*Rev Infect Diseases*, 12:S570-S575, 1990.

33. Russell JW et Klunk LJ.  
Comparative Pharmacokinetics of New Anti-HIV Agents: 2',3' - Dideoxyadenosine and 2',3' - Dideoxyinosine.  
*Biochem Pharmacol*, 38:1385-1388, 1989.
34. 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*, 44(12): 3451-3455, 2000.
35. 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*, 13(17): 115-121, 1999.
36. Singlas E, *et al.*  
Didanosine Pharmacokinetics in Patients with Normal and Impaired Renal Function  
*Antimicrob Agents Chemother*, 36:1519-1524, 1992.
37. 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*, 283(1): 74-80, 2000.
38. 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.
39. VIDEX (didanosine), Dépliant de conditionnement, É.-U.
40. VIREAD<sup>DM</sup> (fumarate disoproxil de ténofovir), comprimés - Dépliant de conditionnement, É.-U.