

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrZERIT*

Capsules de stavudine USP à 5, 15, 20, 30 et 40 mg,

Stavudine pour solution orale USP à 1 mg/mL

Agent antirétroviral

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date de préparation :
Le 14 mars 1996

Date de révision :
Le 24 Septembre 2013

* MD de Bristol-Myers Squibb Company
utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

N° de contrôle :166202

Table des matières

| | |
|--|----|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES | 11 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 18 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 19 |
| TTRAITEMENT DU SURDOSAGE | 22 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 22 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ | 25 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 25 |
| | |
| PARTIE II : DONNÉES SCIENTIFIQUES | 27 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 27 |
| ÉTUDES CLINIQUES | 27 |
| PHARMACOLOGIE CLINIQUE DÉTAILLÉE | 28 |
| MICROBIOLOGIE | 33 |
| TOXICOLOGIE | 34 |
| BIBLIOGRAPHIE | 41 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS | 43 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation/ teneur | Ingrédients non médicinaux importants sur le plan clinique* |
|------------------------------|--|--|
| Orale | Capsules à 5, à 15, à 20, à 30 et à 40 mg | Lactose |
| Orale | Poudre pour solution par voie orale 1 mg/mL | Méthylparaben, propylparaben, et sucrose |

** Pour une liste complète des ingrédients non médicinaux, veuillez consulter la section intitulée PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZERIT (stavudine), en association avec d'autres agents antirétroviraux, est indiqué dans le traitement des infections au VIH-1 (voir ÉTUDES CLINIQUES).

CONTRE-INDICATIONS

ZERIT (stavudine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité marquée, sur le plan clinique, à la stavudine ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions d'importance

Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose/insuffisance hépatique

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 stavudine et d'autres agents antirétroviraux. Bien qu'on n'ait pas évalué les taux relatifs d'acidose lactique lors d'études prospectives dûment contrôlées, les résultats d'études de cohortes longitudinales et les études rétrospectives laissent supposer que cet incident peu fréquent pourrait le plus souvent être associé à une association antirétrovirale à base de stavudine. Le sexe féminin, 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 stavudine et la didanosine et d'autres agents antirétroviraux. On devrait administrer avec prudence l'association stavudine et didanosine au cours de la grossesse et n'y avoir recours que si les bienfaits possibles l'emportent clairement sur les risques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Grossesse).

On devrait administrer ZERIT avec prudence particulièrement aux patients présentant des facteurs de risque connus de maladie hépatique. Toutefois, on a aussi signalé des cas d'acidose lactique chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu. Une fatigue généralisée, des symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales et une perte soudaine et inexplicable de poids), des symptômes respiratoires (tachypnée et dyspnée) ou des symptômes neurologiques (comprenant la faiblesse motrice, voir **Symptômes neurologiques**) peuvent traduire l'installation d'un syndrome d'acidose lactique ou d'une hyperlactatémie symptomatique. Les symptômes associés à l'hyperlactatémie peuvent persister ou s'aggraver après arrêt du traitement antirétroviral.

On devrait interrompre le traitement par ZERIT 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 prononcée (qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des taux de transaminases).

Un risque accru d'hépatotoxicité, qui peut être d'issue fatale, peut être présent chez des patients traités par ZERIT en association avec la didanosine et l'hydroxyurée, comparativement à ceux recevant ZERIT seulement. On devrait suivre de près les patients traités par cette association pour déceler tout signe de toxicité hépatique.

Neurologique

On a signalé dans de rares cas une faiblesse motrice (d'issue fatale dans quelques cas), chez les patients recevant un traitement antirétroviral d'association incluant ZERIT. La plupart de ces cas ont été observés en présence d'une hyperlactatémie symptomatique ou du syndrome d'acidose lactique. L'évolution de la faiblesse motrice peut simuler le tableau clinique du syndrome de Guillain-Barré (incluant l'insuffisance respiratoire). Si une faiblesse motrice se développe chez un patient recevant ZERIT, il faut en arrêter l'administration. Les symptômes peuvent continuer de se manifester ou s'aggraver après l'arrêt du traitement.

On a signalé chez des patients recevant un traitement par ZERIT, une neuropathie périphérique qui se caractérise par des engourdissements, des fourmillements ou des douleurs au niveau des mains et des pieds. La neuropathie périphérique, reliée à la dose, est survenue plus fréquemment chez les patients atteints d'une infection avancée au VIH, chez ceux présentant des antécédents de neuropathie ou chez ceux recevant un traitement concomitant par un médicament neurotoxique, incluant la didanosine (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

On a signalé une neuropathie périphérique, qui a été grave dans certains cas, chez des patients infectés par le VIH recevant de l'hydroxyurée en association avec des agents antirétroviraux, incluant la didanosine avec ou sans la stavudine.

Pancréatique

On a signalé des cas de pancréatite d'issues fatale et non fatale au cours du traitement d'association incluant ZERIT et la didanosine ou la didanosine et l'hydroxyurée, chez des patients jamais traités ainsi que chez ceux ayant déjà reçu un traitement, sans égard au degré d'immunosuppression. Lorsqu'on soupçonne une pancréatite, on devrait interrompre l'administration de l'association ZERIT et didanosine et de tout autre agent qui exerce des effets toxiques sur le pancréas. La reprise du traitement par ZERIT après un diagnostic confirmé de pancréatite devrait être effectuée en prenant des précautions particulières et en exerçant une surveillance étroite. Le nouveau traitement d'association ne devrait comprendre ni la didanosine ni l'hydroxyurée.

Généralités

Les patients recevant ZERIT (stavudine) ou tout autre traitement antirétroviral peuvent continuer à contracter des infections opportunistes et d'autres complications d'une infection au VIH. Ils doivent donc être suivis de près par des médecins expérimentés dans le traitement des infections au VIH et de leurs complications.

Rénal

Chez les insuffisants rénaux infectés par le VIH, on a noté une diminution de la clearance rénale et de la clearance apparente par suite de l'administration de la stavudine par voie orale. On a observé une prolongation de la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) allant jusqu'à 8 heures. Le dysfonctionnement rénal n'a pas modifié de façon marquée le T_{max} et la C_{max} . Selon ces observations préliminaires, il est recommandé d'adapter la posologie de la stavudine lorsque la

clearance de la créatinine est réduite (≤ 50 mL/min) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Immunitaire

Syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire : Au cours de la phase initiale du traitement, les patients répondant au traitement antirétroviral peuvent manifester une réponse inflammatoire aux infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (telles que les infections dues au complexe *Mycobacterium avium* ou au cytomégalovirus, une pneumonie à *Pneumocystis carinii* et la tuberculose), ce qui peut nécessiter une évaluation plus poussée et des traitements additionnels.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été signalées en contexte de reconstitution immunitaire. Cependant, le délai d'apparition est plus variable et ces maladies peuvent se manifester des mois après le début du traitement.

Hépatique

Lors de l'administration de ZERIT, on a signalé des cas d'hépatite ou d'insuffisance hépatique qui, dans certains cas, ont été d'issue fatale. On a signalé des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique d'issue fatale après la commercialisation chez des patients infectés par le VIH recevant des agents antirétroviraux en association avec l'hydroxyurée. On a signalé des épisodes hépatiques d'issue fatale le plus souvent chez des patients ayant reçu la trithérapie hydroxyurée, didanosine et stavudine. On devrait éviter l'administration de ces médicaments en association.

L'innocuité et l'efficacité de ZERIT n'ont pas été établies chez les patients atteints de troubles hépatiques sous-jacents importants. Au cours du traitement antirétroviral d'association, on a observé chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique préexistant, incluant l'hépatite active chronique, une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique, y compris des épisodes indésirables hépatiques graves pouvant mener à une issue fatale. On devrait donc suivre ces patients selon la pratique standard. S'il y a des signes manifestes d'aggravation de la maladie hépatique chez de tels patients, on doit alors envisager l'interruption ou l'abandon du traitement.

Répartition des tissus adipeux

Chez des patients recevant un traitement antirétroviral, on a observé une répartition anormale ou une accumulation des tissus adipeux, incluant l'obésité tronculaire, l'accumulation de graisses au niveau dorso-cervical (« bosse de bison »), l'atrophie périphérique et l'émaciation du visage, l'augmentation du volume des seins et une silhouette caractéristique du syndrome de Cushing. Au cours d'études contrôlées à répartition aléatoire menées chez des patients n'ayant jamais été traités, une plus grande proportion de patients traités par la stavudine ont présenté une lipoatrophie ou une lipodystrophie clinique comparativement à ceux traités par d'autres nucléosides (ténofovir ou abacavir). Chez les patients traités par la stavudine, l'absorptiométrie à rayons X en double énergie (DXA) a montré une perte de la masse adipeuse globale tandis qu'elle

a montré un gain de masse adipeuse ou aucun changement chez les patients traités par d'autres nucléosides (abacavir, ténofovir ou zidovudine). Les schémas thérapeutiques à base de stavudine sont associés à une incidence et à une gravité cumulatives de la lipoatrophie ou de la lipodystrophie au fil du temps.

Au cours d'études cliniques, le passage de la stavudine à d'autres nucléosides (ténofovir ou abacavir) a été associé à une augmentation de la masse adipeuse, mais à une faible amélioration ou à une absence d'amélioration de la lipoatrophie clinique. Étant donné les risques potentiels associés au traitement par ZERIT, notamment la lipoatrophie ou la lipodystrophie, on doit faire une évaluation des bienfaits par rapport aux risques pour chaque patient et examiner soigneusement la possibilité d'administrer un traitement antirétroviral de rechange. On devrait suivre de près les patients qui reçoivent ZERIT pour déceler tout symptôme de lipoatrophie ou de lipodystrophie et procéder à un examen clinique pour évaluer les signes physiques de répartition du tissu adipeux. On doit interroger régulièrement les patients sur les changements corporels reliés à la lipoatrophie ou à la lipodystrophie.

Carcinogénèse, mutagénèse, stérilité

Lors d'études de deux ans portant sur la carcinogénicité chez des souris et des rats, la stavudine s'est avérée non carcinogène à des doses qui ont entraîné, respectivement, une exposition (ASC) de 39 à 168 fois celles chez l'humain, aux doses cliniques recommandées. Des tumeurs du foie bénignes et malignes chez les souris et les rats et des tumeurs malignes de la vessie chez des rats mâles se sont développées à des taux d'exposition de 250 (souris) et de 732 (rats) fois celles chez l'humain, aux doses cliniques recommandées.

On n'a pas observé de signes de mutagénicité avec la stavudine lors des essais d'Ames, des essais sur la mutation inverse d'*E. coli*, ni lors des épreuves de transfert des gènes dans des cellules CHO/HGPRT des mammifères avec ou sans activation métabolique. La stavudine a engendré des résultats positifs *in vitro* lors des tests sur le caractère clastogène de lymphocytes humains et sur les fibroblastes murins et, *in vivo*, lors des tests sur des micronoyaux murins. Lors des épreuves menées *in vitro*, la stavudine a entraîné une élévation de la fréquence des aberrations chromosomiques des lymphocytes humains (à des concentrations allant de 25 à 250 µg/mL, sans activation métabolique) et une augmentation des foyers transformés dans les fibroblastes des souris (à des concentrations allant de 25 à 2 500 µg/mL, avec ou sans activation métabolique). Lors de tests *in vivo* sur des micronoyaux, la stavudine s'est avérée clastogène pour les cellules de la moelle osseuse de la souris par suite de l'administration par voie orale de doses allant de 600 à 2 000 mg/kg par jour, pendant 3 jours.

On n'a observé aucun cas d'altération de la fertilité chez les rats qui ont été exposés (selon la C_{max}) à des doses pouvant aller jusqu'à 216 fois celles observées après l'administration clinique d'une dose de 1 mg/kg par jour.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée sur l'administration de la stavudine chez

les femmes enceintes. Il ne faut administrer la stavudine au cours de la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient le risque éventuel.

On a signalé des cas d'acidose lactique d'issue fatale chez des femmes enceintes qui ont reçu l'association stavudine et didanosine 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 ET PRÉCAUTIONS : Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose/insuffisance hépatique). **On devrait administrer avec prudence l'association stavudine et didanosine 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 stavudine devraient être informés de l'importance d'un diagnostic précoce d'acidose lactique et de syndrome hépatique avec stéatose.

Lors d'études de reproduction effectuées sur des rats et des lapins à des doses (selon la C_{max}) allant respectivement jusqu'à 399 et à 183 fois la dose de 1 mg/kg par jour administrée en clinique, aucun signe de tératogénicité ou d'altération de la fertilité n'a été observé. On a noté une légère perte post-implantation à une dose correspondant à 216 fois la dose à laquelle l'humain est exposé, mais aucun effet, à une dose équivalant à environ 135 fois la dose administrée chez l'humain. On a signalé chez les fœtus une hausse de l'incidence d'une modification squelettique courante, soit une ossification incomplète ou inexistante des sternèbres, chez les rats recevant une dose équivalant à 399 fois la dose à laquelle l'humain est exposé, mais on n'a noté aucun effet à une dose équivalant à 216 fois la dose administrée chez les humains. On a observé une hausse de la mortalité néonatale précoce chez les rats (de 0 à 4 jours) à une dose 399 fois supérieure à celle à laquelle est exposé l'humain, mais la survie des ratons n'était pas modifiée à une dose de 135 fois la dose administrée chez les humains. Une étude menée chez les rats a montré que la stavudine traverse le placenta. La concentration de stavudine dans le tissu fœtal était d'environ la moitié de la concentration plasmatique chez la mère. Un modèle *ex vivo* de la naissance à terme a montré que la stavudine traverse le placenta humain. Les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire les effets chez l'être humain.

Femmes qui allaitent

Lors d'études où l'on a administré une seule dose de stavudine (5 ou 100 mg/kg) à des rates qui allaitaient, on a noté que la stavudine pénètre rapidement dans le lait des rates.

Bien qu'on ignore si ZERIT est excrété dans le lait maternel chez les humains, il existe un risque d'effets indésirables attribuables à la stavudine chez les enfants nourris au sein. Étant donné le risque de transmission du VIH et de réactions indésirables graves chez les enfants nourris au sein, **on devrait déconseiller d'allaiter aux mères traitées par ZERIT.**

Pédiatrie

L'efficacité et l'innocuité de ZERIT dans le traitement des enfants infectés par le VIH ont été établies par des études valables et bien contrôlées portant sur la stavudine administrée à des adultes et sur des données additionnelles relatives à l'innocuité et à la pharmacocinétique du médicament chez les enfants.

On doit surveiller les élévations marquées, sur le plan clinique, des transaminases hépatiques. Si ces élévations se manifestent durant le traitement par ZERIT, on doit abandonner ce médicament. Si les valeurs des transaminases hépatiques retournent aux concentrations préthérapeutiques, la reprise du traitement peut être envisagée en utilisant un schéma posologique de 1 mg/kg par jour, sans toutefois dépasser la dose recommandée chez l'adulte, soit 20 mg, deux fois par jour.

Une étude ouverte de phase I a été menée chez 38 sujets âgés de cinq semaines à 15 ans; neuf d'entre eux n'avaient jamais reçu de traitement antirétroviral auparavant et 29 avaient été traités par la zidovudine pendant une durée médiane de 104 semaines. Les patients de cette étude ont reçu ZERIT à des doses initiales allant de 0,125 à 4,0 mg/kg par jour et la dose moyenne était de 1,7 mg/kg par jour, pendant une durée médiane de 84 semaines (plage de 8 à 140 semaines). Une deuxième étude ouverte, menée dans le but d'administrer la stavudine à des enfants qui n'avaient pas répondu au traitement antirétroviral de rechange ou qui ne l'ont pas toléré, portait sur 51 sujets âgés de 8 mois à 18 ans qui avaient reçu un traitement prolongé par la zidovudine et la didanosine. Ces patients ont reçu une dose de ZERIT de 2 mg/kg par jour, pendant une période médiane de 33 semaines (intervalle de 2 jours à 82 semaines).

Une étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire (étude ACTG 240) a comparé ZERIT [d4T] (2 mg/kg par jour) à la zidovudine [ZDV] (200 mg, quatre fois par jour) dans le traitement d'enfants infectés par le VIH qui avaient déjà reçu un traitement antirétroviral pendant six semaines ou moins. Deux cent seize sujets, ayant un nombre médian initial de CD4 de 1 000 cellules/mm³, ont participé à cette étude. Le nombre de CD4 a été davantage maintenu lors du traitement par ZERIT que lors de l'administration de la ZDV ($p < 0,05$). On a observé plus de cas de neutropénie chez les patients recevant la ZDV (19 %) par rapport aux patients sous ZERIT (7 %) ($p < 0,01$). Toutefois, on n'a observé aucune autre différence pour ce qui est des paramètres de laboratoire, des signes ou des symptômes.

Gériatrie

Les études cliniques portant sur ZERIT n'incluaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondent au traitement autrement que les patients plus jeunes. On ne peut cependant pas écarter une plus grande sensibilité aux effets de ZERIT chez certaines personnes âgées.

Dans le cadre d'un programme d'accès élargi à une monothérapie destinée aux patients atteints d'une infection avancée au VIH, on a observé des cas de neuropathie périphérique ou de ses symptômes chez 15 des 40 (38 %) patients âgés recevant 40 mg, deux fois par jour, et chez 8 des 51 (16 %) patients âgés recevant 20 mg, deux fois par jour. Des 12 000 patients environ qui ont participé à ce programme, une neuropathie périphérique ou ses symptômes se sont manifestés chez 30 % des sujets recevant 40 mg, deux fois par jour, et chez 25 % de ceux recevant 20 mg, deux fois par jour. On devrait suivre de près les patients âgés pour déceler tout signe et symptôme de neuropathie périphérique.

La stavudine est presque totalement excrétée par les reins et le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les personnes âgées sont plus vraisemblablement prédisposées à un déclin de la fonction rénale, il peut s'avérer prudent de surveiller l'état de leurs reins. On recommande d'adapter la

dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Adaptation posologique).

Patients atteints de diabète de type 2

La poudre pour solution orale renferme 50 mg de sucrose par mL de solution reconstituée.

Personnes présentant une intolérance au lactose

Les capsules ZERIT contiennent du lactose (120 et 240 mg selon la teneur de la capsule). Cette quantité est probablement insuffisante pour induire des symptômes particuliers d'intolérance.

Épreuves de laboratoire et contrôle

On doit effectuer une numération globulaire et des épreuves biochimiques cliniques avant d'amorcer le traitement par ZERIT et à des intervalles appropriés par la suite.

Chez les patients prenant ZERIT, on peut observer des élévations modérées du volume globulaire moyen; elles pourraient servir d'indice de fidélité au traitement.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Adultes

Survol des effets indésirables attribuables au médicament

Au total, 202 patients participant à deux études cliniques ont reçu des traitements d'association incluant la stavudine. Les effets indésirables graves les plus pertinents sur le plan clinique, sans égard au lien avec le traitement étudié dans le cadre de ces deux essais cliniques, ont inclus l'acidose lactique, la pancréatite, le dysfonctionnement hépatique et la neuropathie périphérique.

Les effets indésirables observés le plus souvent chez les patients recevant le traitement d'association incluant la stavudine, sans égard à la gravité de l'épisode ou à son lien avec le traitement à l'étude, ont inclus l'asthénie, la diarrhée, la peau sèche, les céphalées, la toux accrue, les nausées, la pharyngite, le rash et les vomissements. Au total, 31 des 202 patients recevant les traitements incluant la stavudine dans le cadre de ces deux études cliniques ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'effets indésirables.

Réactions indésirables observées lors d'études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qu'on y observe pourraient ne pas correspondre aux taux observés dans la pratique; ils ne devraient pas non plus être comparés aux taux notés lors d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les données sur les réactions indésirables, recueillies dans le cadre d'études cliniques, permettent d'établir les réactions indésirables qui sont attribuables au médicament et d'en déterminer les taux approximatifs.

Parmi les effets indésirables graves signalés chez les patients ayant reçu la stavudine lors des études cliniques, une grande proportion de ces effets était conforme à l'évolution de l'infection par le VIH. Le traitement concomitant avec d'autres médicaments a été autorisé lors de ces études. Par conséquent, il est difficile de distinguer les effets reliés à la stavudine de ceux attribuables à la maladie ou aux autres traitements.

Lorsque ZERIT est utilisé en association avec d'autres agents exerçant des toxicités similaires, l'incidence des effets indésirables peut être plus élevée que lorsque ZERIT est administré seul. La pancréatite, la neuropathie périphérique et le dysfonctionnement hépatique surviennent plus fréquemment chez les patients traités par l'association ZERIT et didanosine.

Une pancréatite et une hépatotoxicité d'issue fatale peuvent survenir plus souvent chez les patients traités par ZERIT en association avec la didanosine et l'hydroxyurée (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Acidose lactique

Une acidose lactique d'issue fatale a été signalée chez des patients traités par ZERIT, en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les patients chez lesquels on soupçonne la présence d'une acidose lactique devraient arrêter immédiatement le traitement par ZERIT. Il faudrait envisager l'abandon à jamais du traitement par ZERIT en cas d'acidose lactique confirmée.

Neuropathie périphérique

On a relié rarement le traitement par ZERIT à une faiblesse motrice survenant surtout en présence d'acidose lactique. Si une faiblesse motrice se manifeste, il faudrait arrêter le traitement par ZERIT.

On a aussi associé le traitement par ZERIT (stavudine) à une neuropathie périphérique sensorielle, qui peut être grave et reliée à la dose et qui peut survenir plus fréquemment chez les patients recevant un traitement par des agents neurotoxiques, incluant la didanosine, chez ceux atteints d'une infection avancée au VIH ou chez ceux présentant des antécédents de neuropathie périphérique.

On devrait suivre de près l'état des patients pour déceler tout signe de neuropathie, qui se manifeste habituellement par des engourdissements, des fourmillements ou des douleurs au niveau des pieds ou des mains. La neuropathie périphérique reliée à la stavudine peut disparaître si le traitement est interrompu rapidement. Dans certains cas, les symptômes peuvent s'aggraver temporairement après l'arrêt du traitement. Si les symptômes disparaissent entièrement, il est possible que les patients puissent tolérer la reprise du traitement à la moitié de la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si la neuropathie réapparaît après la reprise du traitement par ZERIT, on devrait considérer l'abandon permanent du traitement par ZERIT.

Pancréatite

On a observé des cas de pancréatite d'issue fatale chez les patients traités par l'association ZERIT et didanosine, avec ou sans hydroxyurée, lors d'études cliniques contrôlées ou dans des rapports d'effet indésirable après commercialisation.

La pancréatite a été en général attribuable à une maladie au stade avancé ou à un traitement préalable ou concomitant par des médicaments que l'on sait associés à la pancréatite. Les épisodes de pancréatite n'ont pas été reliés à la dose administrée; ils ont été dans certains cas d'issue fatale. Les patients ayant des antécédents de pancréatite semblent être exposés à un risque accru de récurrence de cette maladie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Effets indésirables cliniques^a observés dans le cadre de l'étude START 1^b
à une fréquence > 5 % chez au moins un groupe de traitement
(traitement d'association)**

| Effets indésirables | Pourcentage de patients | |
|------------------------------|---|--|
| | START 1 | |
| | ZERIT + lamivudine + indinavir n = 100 ^c | zidovudine + lamivudine + indinavir n = 102 |
| Appareil digestif | | |
| Nausées | 43 | 63 |
| Diarrhée | 34 | 16 |
| Vomissements | 18 | 33 |
| Abdomen douloureux | 21 | 14 |
| Dyspepsie | 5 | 8 |
| Anorexie | 12 | 9 |
| Troubles gastro-intestinaux | 3 | 9 |
| Organisme entier | | |
| Asthénie | 25 | 26 |
| Céphalées | 25 | 26 |
| Douleurs lombaires | 23 | 20 |
| Infection | 17 | 16 |
| Fièvre | 14 | 11 |
| Douleurs | 15 | 9 |
| Syndrome grippal | 8 | 6 |
| Lésions accidentelles | 6 | 6 |
| Infection fongique | 7 | 5 |
| Frissons | 7 | 1 |
| Appareil respiratoire | | |
| Pharyngite | 28 | 24 |
| Toux accrue | 21 | 16 |
| Rhinite | 18 | 6 |
| Sinusite | 13 | 7 |
| Bronchite | 6 | 7 |
| Peau et phanères | | |
| Rash | 18 | 13 |

| | | |
|---|----|----|
| Peau sèche | 11 | 12 |
| Acné | 5 | 6 |
| Système nerveux | | |
| Symptômes neurologiques périphériques/neuropathie | 8 | 7 |
| Dépression | 8 | 12 |
| Insomnie | 6 | 9 |
| Étourdissements | 5 | 7 |
| Système métabolique/nutritionnel | | |
| Bilirubinémie | 9 | 4 |
| Perte de poids | 4 | 8 |
| Appareil génito-urinaire | | |
| Dysurie | 9 | 6 |
| Hématurie | 10 | 4 |
| Calculs rénaux | 7 | 5 |
| Cinq sens | | |
| Altération du goût | 6 | 10 |
| Conjonctivite | 6 | 4 |
| Appareil musculosquelettique | | |
| Arthralgie | 7 | 5 |
| Myalgie | 7 | 2 |

^a Toutes gravités confondues, sans égard au lien avec le traitement à l'étude.

^b L'étude START 1 a comparé des trithérapies chez 202 patients n'ayant jamais été traités. Les patients ont reçu soit l'association ZERIT (40 mg, 2 fois par jour), lamivudine et indinavir, soit l'association zidovudine, lamivudine et indinavir.

^c Durée du traitement par la stavudine = 48 semaines.

**Effets indésirables cliniques^a observés dans le cadre de l'étude START 2^b
à une fréquence > 5 % chez au moins un groupe de traitement
(traitement d'association)**

| Effets indésirables | Pourcentage de patients | |
|------------------------------|---|--|
| | START 2 | |
| | ZERIT + didanosine + indinavir n = 102 ^c | zidovudine + lamivudine + indinavir n = 103 |
| Appareil digestif | | |
| Nausées | 53 | 67 |
| Diarrhée | 45 | 39 |
| Vomissements | 30 | 35 |
| Douleurs abdominales | 20 | 24 |
| Flatulence | 14 | 14 |
| Dyspepsie | 10 | 11 |
| Anorexie | 7 | 12 |
| Xérostomie | 8 | 6 |
| Éructation | 4 | 8 |
| Constipation | 4 | 7 |
| Aphtes buccaux | 6 | 4 |
| Organisme entier | | |
| Asthénie | 32 | 38 |
| Céphalées | 46 | 37 |
| Douleurs lombaires | 11 | 13 |
| Infection | 23 | 18 |
| Fièvre | 20 | 8 |
| Douleurs | 17 | 24 |
| Syndrome grippal | 10 | 8 |
| Lésions accidentelles | 6 | 8 |
| Infection fongique | 6 | 5 |
| Frissons | 7 | 5 |
| Lésion | 3 | 6 |
| Appareil respiratoire | | |
| Pharyngite | 37 | 28 |
| Toux accrue | 27 | 20 |

| | | |
|---|----|----|
| Rhinite | 22 | 16 |
| Sinusite | 17 | 7 |
| Bronchite | 3 | 6 |
| Affections pulmonaires | 6 | 0 |
| Peau et phanères | | |
| Rash | 30 | 18 |
| Peau sèche | 33 | 23 |
| Acné | 6 | 2 |
| Prurit | 13 | 11 |
| Transpiration | 9 | 6 |
| Système nerveux | | |
| Symptômes neurologiques périphériques / neuropathie | 21 | 10 |
| Dépression | 12 | 12 |
| Insomnie | 7 | 4 |
| Étourdissements | 11 | 9 |
| Système métabolique/nutritionnel | | |
| Bilirubinémie | 7 | 3 |
| Appareil génito-urinaire | | |
| Dysurie | 2 | 6 |
| Hématurie | 7 | 8 |
| Infection des voies urinaires | 4 | 7 |
| Cinq sens | | |
| Altération du goût | 12 | 21 |
| Appareil musculosquelettique | | |
| Arthralgie | 9 | 12 |
| Myalgie | 10 | 6 |

^a Toutes gravités confondues, sans égard au lien avec le traitement à l'étude.

^b L'étude START 2 a comparé deux trithérapies chez 205 patients n'ayant jamais été traités. Les patients ont reçu soit l'association ZERIT (40 mg, 2 fois par jour), didanosine et indinavir, soit l'association zidovudine, lamivudine et indinavir.

^c Durée du traitement par la stavudine = 48 semaines.

Anomalies enregistrées dans les résultats des épreuves de laboratoire

Les anomalies sélectionnées parmi les résultats des épreuves de laboratoire, signalées lors de deux études cliniques contrôlées (traitement d'association), sont indiquées dans les tableaux ci-dessous.

Anomalies sélectionnées parmi les résultats des épreuves de laboratoire, signalées lors des études START 1 et START 2 (grades 3 et 4)

| Paramètre | Pourcentage de patients | | | |
|--------------------------|---|--|---|--|
| | START 1 | | START 2 | |
| | ZERIT + lamivudine + indinavir n = 100 | zidovudine + lamivudine + indinavir n = 102 | ZERIT + didanosine + indinavir n = 102 | zidovudine + lamivudine + indinavir n = 103 |
| Bilirubine (> 2,6 x LSN) | 7 | 6 | 16 | 8 |
| AST (TGOS) (> 5 x LSN) | 5 | 2 | 7 | 7 |
| ALT (TGPS) (> 5 x LSN) | 6 | 2 | 8 | 5 |
| GGT (> 5 x LSN) | 2 | 2 | 5 | 2 |
| Lipase (> 2 x LSN) | 6 | 3 | 5 | 5 |
| Amylase (> 2 x LSN) | 4 | < 1 | 8 | 2 |

LSN = limite supérieure de la normale

Anomalies sélectionnées parmi les résultats des épreuves de laboratoire, signalées lors des études START 1 et START 2 (tous les grades)

| Paramètre | Pourcentage de patients | | | |
|-------------------|---|--|---|--|
| | START 1 | | START 2 | |
| | ZERIT + lamivudine + indinavir n = 100 | zidovudine + lamivudine + indinavir n = 102 | ZERIT + didanosine + indinavir n = 102 | zidovudine + lamivudine + indinavir n = 103 |
| Bilirubine totale | 65 | 60 | 68 | 55 |
| AST (TGOS) | 42 | 20 | 53 | 20 |
| ALT (TGPS) | 40 | 20 | 50 | 18 |
| GGT | 15 | 8 | 28 | 12 |
| Lipase | 27 | 12 | 26 | 19 |
| Amylase | 21 | 19 | 31 | 17 |

Réactions indésirables signalées après la commercialisation du médicament

Les épisodes suivants ont été relevés au cours de l'utilisation de ZERIT après l'autorisation de commercialisation. Étant donné que ces épisodes ont été signalés de plein gré par un nombre inconnu de patients, on ne peut en estimer la fréquence. Ces épisodes ont été choisis en raison de leur gravité, du nombre de fois qu'ils ont été signalés, de leur lien causal avec ZERIT ou d'une combinaison de ces facteurs.

| | |
|-------------------------------|---|
| Organisme entier : | douleurs abdominales, réactions allergiques, frissons/fièvre, répartition anormale/accumulation de tissus adipeux, lipoatrophie, lipodystrophie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Répartition des tissus adipeux). |
| Appareil digestif : | anorexie. |
| Glandes exocrines : | pancréatite [incluant les cas d'issue fatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)]. |
| Système hématologique : | anémie, neutropénie, leucopénie, macrocytose et thrombocytopénie. |
| Foie : | acidose lactique et stéatose hépatique (incluant les cas d'issue fatale [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]), hépatite et insuffisance hépatique (incluant les cas d'issue fatale [voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS]). |
| Troubles métaboliques | diabète de type 2, hyperglycémie. |
| Appareil musculosquelettique: | myalgie. |
| Système nerveux : | insomnie, faiblesse motrice grave (signalée le plus souvent en présence d'hyperlactatémie symptomatique ou d'acidose lactique, incluant les cas d'issue fatale [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]). |

Enfants

Chez les enfants, les réactions indésirables et les anomalies graves au niveau des résultats des épreuves de laboratoire ont été similaires (type et fréquence) à celles observées chez les adultes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

La zidovudine peut inhiber de façon compétitive la phosphorylation intracellulaire de la stavudine (voir ACTIONS et PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser la zidovudine en association avec ZERIT. Les données *in vitro* indiquent que la phosphorylation de la stavudine est également inhibée, à des concentrations suffisantes, par la doxorubicine et la ribavirine; par conséquent, on devrait considérer avec prudence

l'administration concomitante de stavudine et de doxorubicine ou de ribavirine.

Lors d'études cliniques, on n'a observé aucune interaction pharmacocinétique entre ZERIT et la didanosine, la lamivudine (3TC) ou le nelfinavir, administrés en concomitance.

La stavudine n'inhibe pas les principales isoformes du cytochrome P450 : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4; par conséquent, il est peu vraisemblable que des interactions médicamenteuses importantes sur le plan clinique surviennent avec des médicaments métabolisés par ces voies.

Interactions médicament-aliment

ZERIT (stavudine) peut être pris sans égard aux repas. On a évalué l'absorption de la stavudine au cours d'une étude menée chez 16 patients asymptomatiques infectés par le VIH. Tous les patients ont reçu à jeun une dose orale de 70 mg de ZERIT, une heure avant un repas standardisé et immédiatement après un repas standardisé. Les résultats révèlent que l'exposition systémique à la stavudine n'est pas réduite lorsque ZERIT est pris avec des aliments. Bien que la vitesse d'absorption soit ralentie, son importance n'a pas été modifiée de façon marquée ($p = 0,27$) par la présence d'aliments lorsque ZERIT a été pris immédiatement après un repas. La C_{MAX} moyenne (\pm écart type) de la stavudine est passée de 1,44 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 0,49$) chez les sujets à jeun à 0,75 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 0,16$) chez les sujets ayant pris un repas, et le temps moyen pour atteindre la C_{MAX} est passé de 0,6 à 1,5 heure. Toutefois, les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe_{0-∞} (\pm écart type) ont été de 2,50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ($\pm 0,71$) et de 2,31 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ($\pm 0,55$) à jeun et après un repas, respectivement, ce qui indique que l'exposition systémique a été similaire en présence ou en l'absence d'aliments.

Interactions médicament-produit à base de plantes médicinales

On n'a pas étudié les interactions du médicament avec les produits à base de plantes médicinales.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

L'intervalle entre les doses de stavudine administrées par voie orale devrait être de 12 heures. On peut prendre ZERIT (stavudine) sans égard aux repas. La dose recommandée dépend du poids, tel qu'il est indiqué dans le tableau ci-dessous.

Posologie chez l'adulte

| Poids du patient | Posologie de ZERIT |
|-------------------------|---------------------------|
| < 60 kg | 30 mg, 2 fois/jour |
| ≥ 60 kg | 40 mg, 2 fois/jour |

Enfants

L'intervalle entre les doses de solution orale de ZERIT (stavudine) doit être de 12 heures. ZERIT peut être pris sans égard aux repas. La dose recommandée chez les enfants est de 2 mg/kg par jour, et ne doit pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte, soit de 40 mg, deux fois par jour. L'exposition systémique à la stavudine est la même, que l'agent soit administré sous forme de capsules ou de solution.

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'administration de ZERIT chez les enfants âgés de moins de trois mois.

Adaptation posologique

Insuffisance rénale

Adultes

En présence d'une insuffisance rénale chez les adultes, on recommande les adaptations posologiques suivantes :

| Adaptations posologiques de ZERIT recommandées en présence d'une insuffisance rénale | | |
|---|---|------------------------------|
| Clearance de la créatinine (mL/min) | Dose de stavudine recommandée selon le poids | |
| | ≥ 60 kg | < 60 kg |
| > 50* | 40 mg, toutes les 12 heures* | 30 mg, toutes les 12 heures* |
| de 26 à 50 | 20 mg, toutes les 12 heures | 15 mg, toutes les 12 heures |
| < 25† | 20 mg, toutes les 24 heures | 15 mg, toutes les 24 heures |

* Dose normale; aucune adaptation posologique nécessaire.

† Chez les patients qui doivent se soumettre à une hémodialyse, la dose quotidienne de ZERIT devrait être administrée après la séance d'hémodialyse prévue. Les jours sans dialyse, ZERIT devrait leur être administré à la même heure que les jours de dialyse.

Enfants

Bien qu'on ne possède pas suffisamment de données pour recommander une adaptation posologique particulière chez les enfants atteints d'insuffisance rénale, on devrait considérer une réduction de la dose ou une prolongation de l'intervalle entre l'administration des doses chez cette population de patients.

Insuffisance hépatique

Adultes

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie lorsque l'insuffisance hépatique est stable. En cas d'élévation rapide des taux de transaminases, on doit arrêter le traitement par ZERIT.

Enfants

On doit surveiller les élévations marquées, sur le plan clinique, des transaminases hépatiques. Si ces élévations se manifestent durant le traitement par ZERIT, on doit abandonner ce médicament. Si les valeurs des transaminases hépatiques retournent aux concentrations préthérapeutiques, la reprise du traitement peut être envisagée en utilisant un schéma posologique de 1 mg/kg par jour, sans toutefois dépasser la dose recommandée chez l'adulte, soit 20 mg, deux fois par jour.

Neuropathie périphérique

Les symptômes cliniques de neuropathie périphérique, qui se caractérisent habituellement par des engourdissements, des fourmillements ou des douleurs au niveau des pieds ou des mains, dictent l'arrêt immédiat du traitement par ZERIT et une évaluation du patient. Ces symptômes peuvent être difficiles à déceler chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). En cas de symptômes, il faut arrêter le traitement par ZERIT. Les symptômes peuvent disparaître si le traitement est arrêté rapidement. Certains patients peuvent connaître une aggravation passagère des symptômes après l'arrêt du traitement. Si les symptômes disparaissent entièrement, on peut envisager la reprise du traitement par ZERIT. Si l'administration d'une dose réduite s'avère nécessaire, on devrait utiliser la moitié de la dose recommandée.

Administration

Préparation

ZERIT (stavudine) pour solution orale

1. Ajouter 202 mL d'eau purifiée au contenant.
2. Bien agiter le contenant jusqu'à ce que la poudre soit totalement dissoute. On obtient ainsi 200 mL (volume que l'on peut administrer) de 1 mg/mL de stavudine. La solution peut paraître légèrement brouillée.
3. Administrer la solution en utilisant le contenant d'origine et la tasse graduée fournie. Indiquer au patient de bien agiter le contenant avant de mesurer chaque dose et d'entreposer la solution au réfrigérateur dans le contenant fermé hermétiquement, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Jeter toute portion inutilisée après 30 jours. La solution peut également être entreposée à la température ambiante pendant trois jours.

TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

On ne connaît pas d'antidote en cas de surdosage avec ZERIT (stavudine). Chez des adultes traités à des doses de 12 à 24 fois supérieures à la dose quotidienne recommandée, aucune toxicité aiguë n'a été signalée. Les patients pourraient tirer profit de l'administration de charbon activé. La stavudine peut être éliminée par hémodialyse, la moyenne \pm écart type de la clearance de la stavudine par hémodialyse est de 120 ± 18 mL/min. On ne sait pas si la stavudine est éliminée par dialyse péritonéale.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

ZERIT (stavudine), aussi connu sous le nom de d4T, est un analogue nucléosidique synthétique de la thymidine, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Les études menées *in vitro* ont montré que la stavudine est transformée en triphosphate par les kinases cellulaires. Le triphosphate-5' est la forme active du médicament. Lors d'études de mise en culture où l'on a eu recours à deux lignées cellulaires différentes, le triphosphate de stavudine présentait une demi-vie intracellulaire de 3,5 heures. On a noté que le triphosphate de stavudine était un inhibiteur compétitif puissant de la transcriptase inverse du VIH ($k_i =$ de 0,0083 à 0,032 μM). De plus, le triphosphate de stavudine et son substrat naturel, le triphosphate de thymidine, sont utilisés *in vitro* par la transcriptase inverse du VIH pour incorporation à la chaîne d'ADN en formation. La stavudine ne possède pas le groupement 3'-hydroxylique nécessaire à l'allongement de la chaîne d'ADN et une fois qu'elle est incorporée dans l'ADN, *in vitro*, elle joue le rôle de terminateur de la chaîne d'ADN. L'inhibition de la liaison du triphosphate de thymidine à la transcriptase inverse et la terminaison de la chaîne d'ADN pourraient expliquer en partie l'inhibition de la réplication *in vitro* du VIH. En plus de son effet inhibiteur sur la transcriptase inverse du VIH, le triphosphate de stavudine exerce certains effets inhibiteurs sur la polymérase bêta et gamma de l'ADN et réduit de façon marquée la synthèse de l'ADN mitochondrial.

Des études cliniques ont été menées sur ZERIT administré en association avec d'autres classes d'agents antirétroviraux, y compris la didanosine, la lamivudine (3TC), le ritonavir, le nelfinavir, le saquinavir, l'indinavir et l'hydroxyurée (voir PHARMACOLOGIE, Études cliniques). Toutefois, on ne recommande pas d'administrer la zidovudine et ZERIT en concomitance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Interactions médicamenteuses). Les deux médicaments sont phosphorylés par la même enzyme cellulaire (thymidine kinase) laquelle pourrait favoriser la zidovudine, ce qui diminuerait la phosphorylation de la stavudine en sa forme active, soit en triphosphate.

Lors de tests *in vitro*, on a observé que d'autres agents inhibaient l'activation de la stavudine.

Parmi les divers médicaments testés, les seuls qui peuvent entraver la phosphorylation de la stavudine jusqu'à des concentrations pertinentes sont la doxorubicine et la ribavirine, car aucun autre agent utilisé dans le traitement de l'infection au VIH et phosphorylé de manière similaire n'interfère avec ce processus. La signification clinique de ce phénomène est inconnue.

Les études cliniques appuyant l'utilisation de ZERIT dans le cadre de traitements antirétroviraux appropriés, chez des patients infectés par le VIH, ont révélé, globalement, une inhibition plus élevée des taux d'ARN du VIH et une augmentation plus importante du nombre de cellules CD4 lors des trithérapies (voir PHARMACOLOGIE, Études cliniques).

Résistance au médicament

Les isolats du VIH ayant une sensibilité réduite à la stavudine ont été sélectionnés *in vitro* ou ont été prélevés chez des patients traités par la stavudine. L'analyse phénotypique d'isolats du VIH-1 provenant de 61 patients recevant une monothérapie prolongée (de 6 à 29 mois) à base de stavudine a permis d'observer qu'après le traitement, les valeurs de CE_{50} dans les isolats provenant de quatre patients étaient plus de 4 fois (éventail de 7 à 16 fois) supérieures à la sensibilité moyenne des isolats avant le traitement. Parmi ceux-ci, des isolats du VIH-1 provenant d'un patient contenaient des mutations T215Y et K219E associées à la résistance à la zidovudine tandis que des isolats provenant d'un autre patient contenaient la mutation Q151M associée à la résistance aux nucléosides. On n'a pas décelé de mutations du gène de la transcriptase inverse dans les isolats du VIH-1 provenant des deux autres patients. On n'a pas pu déterminer la base génétique des changements de sensibilité à la stavudine.

Résistance croisée

Des cas de résistance croisée ont été observés parmi les inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1. Dans le cas de 5 des 11 isolats prélevés après traitement par la stavudine, une résistance modérée à la zidovudine (de 9 à 176 fois) s'est développée; dans le cas de 3 de ces 11 isolats, une résistance modérée à la didanosine (de 7 à 29 fois) s'est également développée. Plusieurs études ont montré qu'un traitement prolongé par la stavudine permet de sélectionner et/ou de maintenir les mutations de résistance aux analogues de la thymidine associées à la résistance à la zidovudine. La diminution de la sensibilité des cultures cellulaires est subtile et nécessite au moins deux mutations de résistance aux analogues de la thymidine (habituellement M41L et T215Y) avant de diminuer la sensibilité à la stavudine (> 1,5 fois). Une fréquence similaire de ces mutations a été observée avec la stavudine et la zidovudine lors de traitement virologique. La pertinence clinique de ces résultats suggère que la stavudine doit être évitée en présence de mutations de résistance aux analogues de la thymidine, M41L et T215Y en particulier.

Pharmacocinétique chez les adultes

On a évalué la pharmacocinétique de la stavudine chez des adultes et des enfants atteints d'une infection au VIH (voir le tableau ci-dessous). Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et l'aire sous la courbe concentration plasmatique - temps (ASC) ont augmenté proportionnellement à la dose après l'administration de doses simples ou de plusieurs doses allant

de 0,03 à 4 mg/kg. On n'a noté aucune accumulation significative de stavudine lors d'une administration répétée toutes les 6, 8 ou 12 heures.

Paramètres pharmacocinétiques moyens \pm écart-type de la stavudine chez des adultes et des enfants infectés par le VIH

| Paramètres | Adultes | n | Enfants | n |
|---|-------------------------|-----|------------------------------------|----|
| Biodisponibilité orale (F) | 86,4 \pm 18,2% | 25 | 76,9 \pm 31,7 % | 20 |
| Volume de distribution ^a (VD) | 58 \pm 21 L | 44 | 18,5 \pm 9,2 L/m ² | 21 |
| Volume de distribution apparent, par voie orale ^b (VD/F) | 66 \pm 22 L | 71 | non déterminé | - |
| Rapport LCR (liquide céphalo-rachidien) : concentrations plasmatiques (en %) ^c | non déterminé | - | 59 \pm 35 % | 8 |
| Clearance corporelle totale ^a (CL) | 8,2 \pm 2,3 mL/min/kg | 44 | 247 \pm 94 mL/min/m ² | 21 |
| Clearance apparente ^b (CL/F) | 8,0 \pm 2,6 mL/min/kg | 113 | 333 \pm 87 mL/min/m ² | 20 |
| Demi-vie d'élimination (T _{1/2}) ^a , dose IV | 1,15 \pm 0,35 h | 44 | 1,11 \pm 0,28 h | 21 |
| Demi-vie d'élimination (T _{1/2}) ^b , dose orale | 1,44 \pm 0,30 h | 115 | 0,96 \pm 0,26 h | 20 |
| % de la dose de stavudine récupérée dans l'urine | 39 \pm 23 % | 88 | 34 \pm 16 % | 19 |

^a après une perfusion IV de une heure

^b après l'administration d'une seule dose orale

^c après l'administration de plusieurs doses orales

Absorption

Après l'administration par voie orale, la stavudine est rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes dans l'heure qui suit son administration. L'exposition systémique à la stavudine est la même après l'administration des capsules ou de la solution.

Distribution

La liaison de la stavudine aux protéines sériques a été négligeable dans l'intervalle posologique se situant entre 0,01 et 11,4 μ g/mL. La stavudine se répartit également entre les globules rouges et le plasma.

Métabolisme

Le sort métabolique de la stavudine n'a pas été élucidé chez les humains.

Excrétion

L'élimination rénale représente 40 % environ de la clearance globale sans égard à la voie d'administration utilisée. La clearance rénale moyenne a été environ le double de la clearance moyenne de la créatinine endogène, ce qui indique une sécrétion tubulaire active en plus d'une filtration glomérulaire.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les capsules ZERIT (stavudine) doivent être conservées à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), et protégées contre l'humidité excessive. Garder les flacons hermétiquement fermés.

ZERIT pour solution orale doit être protégé contre l'humidité excessive et entreposé dans des contenants hermétiquement fermés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Après la reconstitution, entreposer les contenants hermétiquement fermés de ZERIT pour solution orale au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Jeter toute portion inutilisée après 30 jours. La solution peut également être entreposée à la température ambiante pendant trois jours.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Capsules

ZERIT (stavudine) est présenté sous forme de capsules renfermant :

- 5 mg de stavudine - capsule orange portant les impressions «BMS 1962» et «5»;
- 15 mg de stavudine - capsule jaune pâle et rouge foncé portant les impressions «BMS 1964» et «15»;
- 20 mg de stavudine - capsule brun pâle portant les impressions «BMS 1965» et «20»;
- 30 mg de stavudine - capsule orange pâle et foncé portant les impressions «BMS 1966» et «30»;
- 40 mg de stavudine - capsule orange foncé portant les impressions «BMS 1967» et «40».

Les capsules ZERIT sont présentées en flacons de 60, en conditionnements de 100 capsules emballées individuellement dans du papier d'aluminium et en conditionnements de 4 bandes alvéolées thermoformées de 14 capsules.

ZERIT pour solution orale

ZERIT pour solution orale est présenté sous forme de poudre exempte de colorant, au goût de fruits. Une fois reconstitué avec de l'eau, le contenu de la fiole fournit 1 mg de stavudine par mL de solution. Le mode de préparation de la solution se trouve dans la section «POSOLOGIE ET ADMINISTRATION». ZERIT pour solution orale est présenté dans des flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants. Une fois reconstitué avec de l'eau, le contenu du flacon fournit 200 mL de solution.

Composition

Les capsules ZERIT (stavudine) destinées à l'administration par voie orale renferment 5, 15, 20, 30 et 40 mg de stavudine. Les ingrédients inactifs sont le lactose, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline et le glycolate d'amidon sodique. Enveloppe de la capsule : gélatine, oxyde magnétique de fer (capsules à 20 mg seulement), encre d'imprimerie, silice, sulfate sodique de lauryle, dioxyde de titane, oxyde rouge et jaune de fer.

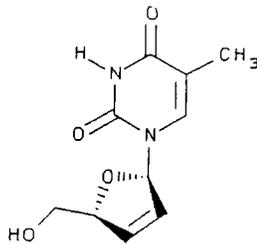
ZERIT (stavudine) pour solution orale est présenté sous forme de poudre exempte de colorant, au goût de fruits, dans des flacons munis de bouchons à l'épreuve des enfants. Une fois reconstitué avec de l'eau selon les directives paraissant sur l'étiquette, le contenu du flacon fournit 200 mL de solution de stavudine à 1 mg/mL. La poudre pour solution orale contient les ingrédients inactifs suivants : méthylparaben, propylparaben, carboxyméthylcellulose sodique, sucrose et agents anti-moussants (diméthicone, monostéarate de polyéthylèneglycol, monostéarate de glycéryle, acide sorbique, eau) et aromatisants.

PARTIE II : DONNÉES SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Principe actif

| | |
|-------------------------|------------------------------------|
| Dénomination commune : | stavudine, d4t |
| Dénomination chimique : | 2',3' didéhydro-3'-désoxythymidine |
| Formule empirique : | $C_{10}H_{12}N_2O_4$ |
| Masse moléculaire : | 224,2 daltons |
| Formule développée : | |



Propriétés physicochimiques : La stavudine est une substance cristalline de blanc à blanc cassé. La solubilité de la stavudine à 23 °C est d'environ 87 mg/mL dans l'eau, 29 mg/mL dans le méthanol, 30 mg/mL dans le propylène glycol et 19 mg/mL dans l'éthanol.

ÉTUDES CLINIQUES

Les études cliniques mentionnées ci-dessous confirment l'utilité de ZERIT dans les traitements d'association antirétroviraux appropriés chez les patients infectés par le VIH. Généralement, on a observé l'inhibition la plus marquée des taux d'ARN du VIH et la plus grande augmentation du nombre de cellules CD4 lors des trithérapies.

Traitement d'association

L'étude **START-1** a été une étude multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, comparant deux traitements d'association, l'association ZERIT [d4T] (40 mg, deux fois par jour), lamivudine [3TC] (150 mg, deux fois par jour) et indinavir [IDV] (800 mg, trois fois par jour) et l'association zidovudine [ZDV] (200 mg, trois fois par jour), 3TC (150 mg, deux fois par jour) et IDV (800 mg, trois fois par jour) chez des patients adultes atteints d'une infection au VIH. Ces

patients présentaient un nombre de CD4 ≥ 200 cellules/mm³ et un nombre initial d'ARN plasmatique du VIH $\geq 5\,000$ copies/mL et ils n'avaient reçu aucun traitement antirétroviral préalable. Au total 200 sujets ont participé à cette étude. Le nombre médian de CD4 était initialement de 400 cellules/mm³ et la charge virale médiane, de 4,6 log₁₀ copies/mL.

Résultats en termes d'efficacité : START 1

| | Temps d'analyse (n ^{bre} de semaines) | Changement moyen du nombre de CD4 par rapport au nombre initial (cellules/mm ³) (intervalle), valeur <i>p</i> * | Changement moyen de copies d'ARN du VIH par rapport au nombre initial (log ₁₀ copies/mL) (intervalle), valeur <i>p</i> * |
|--|--|---|---|
| START 1 ZERIT + lamivudine + indinavir | 24 | + 161 (-124, +530), <i>p</i> = 0,42 | -1,81 (-0,36, -3,06), <i>p</i> = 0,35) |
| | 48 | + 237 (-142, +722), <i>p</i> = 0,39 | -1,86 (-0,64, -3,06), <i>p</i> = 0,28) |
| | 24 | + 148 (-208, +650) | -1,63 (-0,09, -3,07) |
| | 48 | + 207 (-250, +566) | -1,63 (0,19, -3,07) |
| zidovudine + lamivudine + indinavir | 24 | + 148 (-208, +650) | -1,63 (-0,09, -3,07) |
| | 48 | + 207 (-250, +566) | -1,63 (0,19, -3,07) |

* Valeurs *p* pour la comparaison entre les traitements, tirés d'un test de Wilcoxon portant sur 2 échantillons, stratifiées selon le centre d'investigation.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez l'adulte

On a évalué la pharmacocinétique de la stavudine chez 119 patients infectés par le VIH qui ont reçu par voie orale des doses allant de 0,03 à 4 mg/kg, une fois par jour, ou toutes les 6, 8 ou 12 heures. On a aussi étudié, chez 44 patients infectés par le VIH, la pharmacocinétique de la stavudine après l'administration, par perfusion intraveineuse d'une durée de une heure, d'une seule dose allant de 0,0625 à 1 mg/kg.

Absorption et biodisponibilité chez les adultes

Par suite de son administration par voie orale à des patients infectés par le VIH, la stavudine a été rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales ayant été atteintes dans l'heure suivant son administration et la biodisponibilité moyenne absolue étant de 90,7 % (n = 25). Les concentrations plasmatiques maximales (C_{MAX}) ont augmenté proportionnellement à la dose, à des doses (n = 4 à 10, par dose) allant de 0,03 à 4 mg/kg. Les valeurs moyennes (\pm écart type) de la C_{MAX} se sont situées entre 0,03 (\pm 0,01) et 4,19 (\pm 1,73) μ g/mL, respectivement; elles ont été notées dans l'heure suivant l'administration. Les concentrations plasmatiques ont chuté à ≤ 10 % des valeurs moyennes de la C_{MAX} dans les 5 à 8 heures suivant l'administration de la dose. Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ont été proportionnelles à la dose autant après l'administration d'une seule dose qu'à l'état

d'équilibre. Les valeurs moyennes (\pm écart type) de l'aire sous la courbe se sont situées entre 0,05 (\pm 0,02) et 7,08 (\pm 1,12) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectivement. La stavudine ne s'est pas accumulée de façon marquée même lors d'une administration répétée toutes les 6, 8 ou 12 heures.

Effet des aliments sur l'absorption par suite de l'administration par voie orale chez les adultes

ZERIT (stavudine) peut être pris sans égard aux repas. On a évalué l'absorption de la stavudine au cours d'une étude menée chez 16 patients asymptomatiques infectés par le VIH. Tous les patients ont reçu à jeun une dose orale de 70 mg de ZERIT, une heure avant un repas standardisé et immédiatement après un repas standardisé. Les résultats révèlent que l'exposition systémique à la stavudine n'est pas réduite lorsque ZERIT est pris avec des aliments. Bien que la vitesse d'absorption soit ralentie, son importance n'a pas été modifiée de façon marquée ($p = 0,27$) par la présence d'aliments lorsque ZERIT a été pris immédiatement après un repas. La C_{MAX} moyenne (\pm écart type) de la stavudine est passée de 1,44 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (\pm 0,49) chez les sujets à jeun à 0,75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (\pm 0,16) chez les sujets ayant pris un repas, et le temps moyen pour atteindre la C_{MAX} est passé de 0,6 à 1,5 heure. Toutefois, les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe_{0-∞} (\pm écart type) ont été de 2,50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (\pm 0,71) et de 2,31 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (\pm 0,55) à jeun et après un repas, respectivement, ce qui indique que l'exposition systémique a été similaire en présence ou en l'absence d'aliments.

Distribution chez les adultes

Par suite de la perfusion intraveineuse ($n = 44$) de la stavudine à des doses allant de 0,0625 à 1 mg/kg, les valeurs moyennes (\pm écart type) du volume de distribution ont été indépendantes de la dose et se sont situées entre 28,4 L (\pm 5,9) et 81,2 L (\pm 41,7), ce qui laisse supposer que la stavudine se répartit dans les espaces extravasculaires. Par suite de l'administration par voie orale de doses ($n = 110$) allant de 0,03 à 4 mg/kg, les valeurs moyennes (\pm écart type) du volume de distribution apparent ont également été indépendantes de la dose et se sont situées entre 42,2 L (\pm 8,3) et 81,0 L (\pm 21,7). Le volume de distribution et le poids corporel n'étaient pas corrélés.

Aux concentrations allant de 0,01 à 11,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, la liaison de la stavudine aux protéines sériques a été négligeable. La stavudine se répartit également entre les érythrocytes et le plasma.

On a déterminé chez trois patients les concentrations dans le liquide céphalorachidien. Par suite de l'administration par voie orale d'une dose de 1,33, de 3,00 et de 4,00 mg/kg, les concentrations de stavudine dans le liquide céphalorachidien ont été de 0,08, de 0,20 et de 0,48 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0,5, 1,75 et 5,0 heures après la prise du médicament.

Élimination chez les adultes

On a trouvé que les valeurs de la clearance plasmatique et de la demi-vie d'élimination terminale étaient indépendantes de la dose administrée par voie intraveineuse, sur une plage allant de 0,0625 à 1 mg/kg, et par voie orale, sur une plage allant de 0,03 à 4 mg/kg. Par suite de perfusions d'une durée de une heure ($n = 44$), la concentration plasmatique de la stavudine a chuté de façon biphasique, les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination terminale allant de 0,86 heure (\pm 0,20) à 1,27 heure (\pm 0,59). Après l'administration par voie orale ($n = 110$), il a été estimé que

les valeurs de la demi-vie terminale (\pm écart type) allaient de 1,03 heure (\pm 0,16) à 1,59 heure (\pm 0,34). À l'intérieur de chaque étude, les variations intrapatients de la demi-vie terminale se situaient entre 12 et 17 % et les variations interpatients, entre 15 et 27 %. Les valeurs moyennes de la clearance corporelle totale (\pm écart type) après la perfusion intraveineuse se situaient entre 417 (\pm 78) et 764 mL/min (\pm 261), et étaient indépendantes de la dose administrée et du poids corporel. Après l'administration par voie orale, les valeurs (\pm écart type) de la clearance apparente de la dose orale, étaient indépendantes de la dose et allaient de 441 (\pm 47) à 771 mL/min (\pm 345), avec des variations intrapatients de 10 à 11 % et interpatients de 13 à 44 %, d'une étude à l'autre. Environ 40 % de la clearance totale s'est effectuée par voie rénale, sans égard à la voie d'administration. La clearance rénale moyenne de la stavudine est environ le double de la clearance moyenne de la créatinine endogène, ce qui indique une sécrétion tubulaire active en plus de la filtration glomérulaire. L'excrétion urinaire cumulative moyenne (\pm écart type) de médicament inchangé, de 12 à 24 heures après l'administration d'une dose orale, se situait entre 22,9 % (\pm 3,7 %) et 58,7 % (\pm 22,2 %) de la dose. On présume que la clearance non rénale est attribuable au métabolisme intracellulaire des mono, di et triphosphates ou à la fragmentation intracellulaire de la thymine et au recaptage par les voies de récupération de la pyrimidine. Dans des études portant sur la stavudine [5 - ^3H] et la stavudine [4 - ^{14}C] chez des singes, l'excrétion biliaire de la stavudine semblait négligeable, la radioactivité fécale représentant moins de 1 % de la dose administrée par voie orale ou intraveineuse.

In vitro, la liaison de la stavudine aux protéines est négligeable; on ne prévoit donc pas d'interactions médicamenteuses par suite du délogement d'un site de liaison.

Métabolisme chez les adultes

Le sort métabolique de la stavudine chez l'humain est encore inconnu. Lors de l'incubation de la stavudine pendant 6 heures avec des tranches de foie humain, une fraction de 87 % de la radioactivité était liée au composé mère, une fraction de 2 % était métabolisée et transformée en thymine et une fraction de 7 % était associée à des composés polaires non identifiés.

Les études pharmacocinétiques comparatives portant sur la stavudine chez les humains et chez des singes laissent supposer que ces derniers constituent un modèle animal approprié pour étudier le sort du médicament *in vivo* chez les humains. Lorsqu'on a administré une seule dose de stavudine radiomarquée au ^{14}C par voie orale ou intraveineuse à des singes, une fraction d'environ 48 % de la radioactivité s'est retrouvée dans l'urine. La principale composante retracée dans l'urine de singe a été la stavudine inchangée, représentant une fraction d'environ 44 % de la dose administrée. Deux métabolites présumés ont été trouvés dans l'urine, soit la thymine (représentant environ 1 % de la dose) et l'acide bêta-amino-isobutyrique (représentant environ 2 % de la dose). Le sort métabolique de la fraction désoxyribose n'a pas été étudié.

Populations et maladies particulières

Enfants

- Pharmacocinétique

On a évalué la pharmacocinétique de la stavudine chez un sous-ensemble de 25 enfants infectés par le VIH (dont l'âge allait de cinq semaines à 15 ans, et le poids, de 2 à 43 kg), par suite de l'administration par voies intraveineuse et orale, de doses de 0,125, de 0,5, de 1 et de 2 mg/kg, une ou deux fois par jour. La biodisponibilité absolue moyenne était de $76,9 \pm 31,7$ % (n = 20). La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps augmentaient proportionnellement à la dose après l'administration d'une et de plusieurs doses.

- Absorption et biodisponibilité

L'exposition totale à la stavudine, comme le montrent les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre, a été comparable chez les enfants recevant la dose habituelle recommandée de 2 mg/kg par jour ($1,439 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) et chez les adultes recevant une dose de 1 mg/kg par jour ($1,173 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$).

- Distribution

Par suite de la perfusion intraveineuse (n = 14) de stavudine à des doses allant de 0,125 à 1 mg/kg, le volume apparent de distribution se situait entre 5,62 et 18,0 L ($0,47$ et $0,72$ L/kg), laissant entendre que la stavudine se répartit dans les espaces extravasculaires. La distribution de stavudine dans le liquide céphalo-rachidien (CSF) a été évaluée chez huit enfants après l'administration de doses multiples pendant 12 semaines. Dans les 2 à 3 heures suivant l'administration de la dose (allant de 0,125 à 2 mg/kg), la concentration de stavudine se situait entre 0,008 et 0,105 $\mu\text{g/mL}$ dans les échantillons de liquide céphalo-rachidien. Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien représentaient de 16 à 125 % de la concentration (moyenne \pm écart type de 59 % \pm 35 %) dans des échantillons plasmatiques prélevés simultanément.

- Élimination

Chez 20 enfants, la demi-vie d'élimination terminale moyenne \pm écart type était de $0,96 \pm 0,26$ heure après l'administration d'une seule dose par voie orale (chez les adultes dont les échantillons sanguins étaient pris au même moment, la demi-vie était de $1,44 \pm 0,30$ heure).

Insuffisance rénale

Les données proviennent de deux études auxquelles ont participé des patients souffrant d'insuffisance rénale. Lors d'une étude, on a recruté 15 sujets qui n'étaient pas infectés par le VIH, mais qui présentaient un dysfonctionnement rénal et 5 sujets dont la fonction rénale était normale. À la deuxième étude ont participé 12 sujets souffrant d'une maladie rénale en phase terminale, qui recevaient une hémodialyse d'entretien; la pharmacocinétique de la stavudine a été déterminée entre les séances d'hémodialyse et au moment de l'hémodialyse. Les résultats des deux études ont révélé que la clearance apparente (Cl/F) de la dose orale de stavudine diminuait et la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) augmentait en même temps que la clearance de la créatinine (Cl_{cr}) diminuait (voir le tableau ci-dessous). Le dysfonctionnement rénal n'a pas altéré de façon marquée la C_{max} et le T_{max} . La clearance moyenne de l'hémodialyse \pm écart-type a été de 120 ± 18 mL/min; le pourcentage moyen \pm écart-type de la dose de stavudine récupérée dans le dialysat, qui devait survenir entre 2 et 6 heures après l'administration de la dose, a été de 31 ± 5 %. Selon ces observations, il est recommandé de modifier la dose de ZERIT (stavudine) lorsqu'on note une diminution de la clearance de la créatinine; chez les patients recevant une hémodialyse d'entretien, il est recommandé que la stavudine soit administré après la fin d'une hémodialyse prévue et à la même heure de la journée les jours sans hémodialyse (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Valeurs pharmacocinétiques moyennes \pm écart type Dose unique de 40 mg de ZERIT, administrée par voie orale

| | Clearance de la créatinine | | | |
|--------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | > 50 mL/min (n = 10) | de 26 à 50 mL/min (n = 5) | de 9 à 25 mL/min (n = 5) | dépendante de la dialyse† |
| Cl_{cr} (mL/min) | 104 \pm 28 | 41 \pm 5 | 17 \pm 3 | s.o. |
| Cl/F (mL/min) | 335 \pm 57 | 191 \pm 39 | 116 \pm 12 | 105 \pm 17 |
| Cl_R (mL/min) | 167 \pm 65 | 73 \pm 18 | 17 \pm 3 | s.o. |
| $t_{1/2}$ (h) | 1,7 \pm 0,4 | 3,5 \pm 2,5 | 4,6 \pm 0,9 | 5,4 \pm 1,4 |

Cl_R = clearance rénale; † = jour sans dialyse; s.o. = sans objet

Insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose unique de 40 mg à 5 patients qui n'étaient pas infectés par le VIH, mais qui présentaient une insuffisance hépatique secondaire à une cirrhose, la pharmacocinétique de la stavudine n'a pas été modifiée.

MICROBIOLOGIE

In vitro, la stavudine a exercé une activité antivirale sur les cultures des cellules T et des macrophages/monocytes, infectés par le VIH. La concentration de médicament nécessaire pour inhiber de 50 % (DE₅₀) les effets cytopathiques de l'infection au VIH-1 dans les cultures de cellules T se situait entre 0,01 et 4,1 µM (0,002 et 0,91 µg/mL); la DE₅₀ dans les cultures de macrophages/monocytes se situait entre 0,04 et 0,3 µM (0,009 à 0,07 µg/mL), mesurée par la production d'antigènes p24. *In vitro*, la stavudine inhibe aussi la réplication du VIH-2 dans les cellules T comme l'indique la réduction de la plaque avec une DE₅₀ de 0,09 µM (0,02 µg/L). *In vitro*, la sensibilité de la réplication du VIH à la stavudine variait dans des limites allant jusqu'à 500 fois la normale, selon les conditions dans lesquelles l'analyse a été menée.

Activités de la stavudine contre le VIH-1, le VIH-2 et les cellules

| Type de cellule | Stavudine | | |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| | DE ₅₀ (µM) | CC ₅₀ (µM) | IT |
| VIH - 1 | | | |
| MT-4 ¹ | 0,01 | 1,2 | 120 |
| MT-4 ² | 0,041 | 100 | 2 400 |
| MT-4 ⁹ | 0,05 | 19 | 380 |
| ATH8 ³ | 4,1 | 110 | 27 |
| CEM ⁴ | 0,15 | 90 | 600 |
| Tall 1 ⁵ | 0,4 | | |
| PBMC ⁶ | 0,009 - 0,04 | 70 | ≥ 1 750 |
| M/M ⁷ | 0,04 | | |
| M/M ⁸ | 0,3 | | |
| VIH - 2 | | | |
| MT-4 ⁹ | 0,09 | | |

DE₅₀ = Dose nécessaire pour produire un effet inhibiteur de 50 %.
 CC₅₀ = Concentration entraînant une cytotoxicité à 50 %.
 IT = Indice thérapeutique = inhibition cellulaire/DE₅₀ pour les virus
 µM x 0,224 = µg/mL

Tout comme pour les autres agents rétroviraux, on n'a pas établi de lien direct entre l'inhibition de la réplication du VIH *in vitro* et l'inhibition du VIH en cas d'infection chez les humains ou la réponse clinique au traitement.

Résistance au médicament

Lors des études précliniques, on a évalué, *in vitro*, le risque d'apparition d'une résistance à la stavudine. Les études de sélection effectuées sur des souches HXB2 et IIIb du VIH-1 ont produit des isolats de virus présentant une sensibilité à la stavudine réduite (de 7 à 30 fois).

Études cliniques : Des études limitées portant sur la résistance phénotypique et génotypique (20 isolats de VIH appariés) ont montré qu'une réduction de 4 à 12 fois de la sensibilité à la stavudine (3/20 isolats) était possible. Toutefois, on n'a pas établi les bases génétiques de ces modifications de sensibilité. La signification clinique de ces résultats n'a pas été déterminée.

Cinq des 11 isolats prélevés après le traitement par la stavudine (dont 9 provenaient de patients qui avaient reçu un traitement antérieur à la zidovudine) ont développé une résistance modérée à la zidovudine (de 9 à 176 fois) et 3 de ces 11 isolats ont développé une résistance modérée à la didanosine (de 7 à 29 fois). La signification clinique de ces données n'a pas été déterminée.

Lors de trois études menées sur des cellules souches humaines granulocytaires ou monocytaires, on a noté que l'effet inhibiteur de la stavudine était de 20 à 100 fois inférieur à celui de la zidovudine. Lors d'une étude portant sur des cellules souches murines, granulocytaires ou monocytaires, l'effet inhibiteur de la stavudine a été de 3 à 5 fois inférieur à celui de la zidovudine.

La stavudine n'exerce pas d'activité antibactérienne importante lorsqu'elle est mise à l'épreuve contre divers agents pathogènes courants.

TOXICOLOGIE

On a mené des études approfondies chez des animaux de laboratoire, incluant les évaluations de la toxicité au niveau de l'appareil reproducteur et des caractéristiques génétiques à plusieurs doses correspondant à environ 400 fois la dose administrée chez l'humain. On n'a observé aucune toxicité menaçante pour la vie lors d'études d'innocuité repères d'une durée de un an. Les principaux résultats notés chez les rats et les singes ont été une légère diminution des constantes globulaires et une altération de la fonction hépatique. La stavudine ne s'est pas révélée tératogène et n'a exercé aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité. Tout comme les autres analogues nucléosidiques et naturels, la stavudine a entraîné des réactions positives lors de un dosage de toxicité génétique *in vivo* et de deux, *in vitro*. Ces résultats positifs se sont produits à des concentrations relativement élevées et à des doses entraînant une exposition massive et traduisent probablement les perturbations métaboliques des nucléotides plutôt que des effets génotoxiques. Le tableau suivant fournit plus de détails à ce sujet.

Toxicité aiguë

| Espèce | Sexe | Âge (semaine) | Voie d'administration | Dose létale médiane probable mg/kg | Signes de pharmacotoxicité |
|--------|--------|---------------|-----------------------|------------------------------------|--|
| Souris | M F | 5,5 - 6,5 | orale - gavage | 1 000 - 2 000 | Aucun signe clinique |
| Rat | M F | 6 | orale - gavage | 882 - 2 000 > 4 000 | Hypoactivité et ptose |
| Rat | M F | 6 jours | orale - gavage | > 4 000 | Aucun signe clinique |
| Rat | M F | 35 | orale - gavage | > 4 000 | Aucun signe clinique |
| Rat | M F | 6,5 - 7 | orale - gavage | 2 000 - 4 000 | Hypoactivité |
| Singe | M F | --- | orale - nasogastrique | > 2 000 | Vomissements environ trois heures après l'administration |
| Souris | M F | 6 | I.V. | 1 000 - 2 000 | Hypoactivité à 2 000 mg/kg |
| Rat | M F | 6 | I.V. | > 1 200 | Hypoactivité |
| Singe | M F | --- | I.V. | > 1 680 | Vomissements et haut-le-cœur le jour de l'administration |

Toxicité subaiguë

| Espèce/ Souche | N ^{bre} / dose | Sexe | Voie d'adminis- tration | Schéma posologique (mg/kg/jour) | Durée | Dose sans effet observable | Observations reliées au traitement |
|-------------------|----------------------------|--------|-------------------------------|------------------------------------|------------|-------------------------------|---|
| Souris/CD-1 | 10 | M | orale - gavage | 0, 100, 250, 500, 1 000 | 4 semaines | 100 | <p><u>250 mg/kg</u> : Baisse du nombre de leucocytes et d'érythrocytes (lymphopénie).</p> <p><u>500 mg/kg</u> : Baisse du nombre de leucocytes (lymphopénie) et augmentation des concentrations d'alanine-aminotransférase.</p> <p>Foyers hépatiques macroscopiques de couleur jaune ocre. Inflammation hépatique aiguë à chronique et nécrose hépatique à foyers multiples.</p> <p><u>1 000 mg/kg</u> : Deux animaux morts. Hypoactivité et respiration laborieuse chez l'une de ces souris. Diminution du nombre d'érythrocytes et de leucocytes (neutropénie et lymphopénie); augmentation du volume globulaire moyen et des concentrations d'alanine-aminotransférase. Foyers hépatiques macroscopiques de couleur jaune ocre. Inflammation hépatique aiguë à chronique, nécrose hépatique à foyers multiples et augmentation du nombre de corps d'inclusion hépatocellulaires.</p> |
| Rat/CD | 5 | M | orale - gavage | 0, 100, 500, 1 000 | 1 semaine | 100 | <p><u>500 mg/kg</u> : Légère hypertrophie hépatocellulaire.</p> <p><u>1 000 mg/kg</u> : Déplétion lymphoïde du thymus ou hypertrophie splénique ou hépatocellulaire.</p> |
| Rat/CD | 10 10 | M F | orale - gavage | 0, 100, 300, 600 | 1 mois | 100 | <p><u>300 mg/kg</u> : Augmentation du poids du foie (M).</p> <p><u>600 mg/kg/jour</u> : Augmentation du poids du foie accompagnée d'hypertrophie centrolobulaire (M).</p> |
| Rat/CD | 15 15 | M F | orale - gavage | 0, 100, 300, 600 | 3 mois | 100 | <p><u>300 mg/kg</u> : Augmentation du poids du foie (M).</p> <p><u>600 mg/kg</u> : Augmentation du poids du foie (M et F) et hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques (M).</p> <p>Augmentation du poids des glandes surrénales et pituitaires sans corrélation histopathologique (M).</p> |

Toxicité subaiguë (suite)

| Espèce/ Souche | N ^{bre} / dose | Sexe | Voie d'adminis- tration | Schéma posologique (mg/kg/jour) | Durée | Dose sans effet observable | Observations reliées au traitement |
|----------------------|----------------------------|--------|-------------------------------|------------------------------------|------------|-------------------------------|--|
| Singe/ Cynomolgus | 1 1 | M F | orale - gavage | 300 (M) 500 (F) | 2 semaines | --- | <u>300 mg/kg</u> : Légère diminution des valeurs de l'hémogramme (hématocrite, hémoglobine et érythrocytes) et légère augmentation des concentrations d'ALT. <u>500 mg/kg</u> : Diminution de la consommation de nourriture. Légère diminution des valeurs de l'hémogramme (hématocrite, hémoglobine et érythrocytes). Augmentation transitoire des concentrations d'ALT et d'AST. |
| Singe/ Cynomolgus | 3 3 | M F | orale - gavage | 0, 60, 200, 600 | 1 mois | 200 | <u>600 mg/kg</u> : Diminution des valeurs de l'hémogramme (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite). |
| Singe/ Cynomolgus | 3 3 | M F | orale - nasogas- trique | 0, 60, 200, 600 | 3 mois | 200 | <u>600 mg/kg</u> : Diminution des valeurs de l'hémogramme (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite). Augmentation du poids de la thyroïde sans corrélation histopathologique (F). |
| Rat/CD | 10 10 | M F | I.V. | 0, 50, 300, 600 | 1 mois | 50 | <u>300 et 600 mg/kg</u> : Augmentation du poids du foie, hypertrophie hépatique, hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques. |
| Singe/ Cynomolgus | 1 1 | M F | I.V. | 0, 50, 200, 400 | 2 semaines | | <u>50 mg/kg</u> : Diminution de la consommation de nourriture. <u>400 mg/kg</u> : Diminution de la consommation de nourriture, des valeurs de l'hémogramme (érythrocytes, hématocrite, hémoglobine) et de la numération leucocytaire (neutropénie). Dépôts de pigments jaune brun en groupuscules de macrophages hépatiques, érythrophagocytose et hémosidérose dans les ganglions lymphatiques et déplétion lymphoïde thymique. |
| Singe/ Cynomolgus | 2 2 | M F | I.V. | 0, 25, 100, 400 | 1 mois | 100 | <u>400 mg/kg</u> : Augmentation des concentrations d'ALT chez un mâle au 28 ^e jour. |

Toxicité chronique

| Espèces/ Souches | N ^{bre} / Dose | Sexe | Voie d'admini- stration | Schéma posologique (mg/kg/jour) | Durée | Dose sans effet observable | Observations reliées au traitement |
|----------------------|----------------------------|--------|-------------------------------|------------------------------------|---|-------------------------------|--|
| Rat/CD | 35 35 | M F | orale - gavage | 0, 100, 300, 600 | Rétablis- sément après 3 mois et 1 an | 100 | <p><u>300 mg/kg</u> : Diminution réversible du nombre d'érythrocytes. Modifications hépatiques réversibles incluant une augmentation du poids (M, F) reliée à une hypertrophie centrolobulaire des cellules hépatiques (M), une légère perte de couleur (M, F) avec vacuolisation hépatocellulaire à foyers multiples (M) et une augmentation de l'incidence des foyers de modification cytologique (M).</p> <p><u>600 mg/kg</u> : Augmentation de l'incidence de souillure des poils. Diminution partiellement réversible de l'hématocrite et du nombre d'érythrocytes. Modifications réversibles du foie, y compris une augmentation du poids accompagnée d'une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et de la prolifération du réticulum lisse endoplasmique, une légère perte de la couleur reliée à une vacuolisation cytoplasmique hépatocellulaire (M) et une augmentation de l'incidence des foyers de modification cytologique.</p> |
| Singe/ Cynomolgus | 5 5 | M F | orale - gavage | 0, 60, 200, 600 | Rétablis- sément après 3 mois et 1 an | 60 | <p><u>200 mg/kg</u> : Augmentation réversible du poids du foie (M).</p> <p><u>600 mg/kg</u> : Augmentation réversible du poids moyen du foie accompagnée d'une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire avec prolifération minimale à légère du réticulum lisse endoplasmique.</p> |

Reproduction et tératologie

| Espèce/ Souche | N ^{bre} / Groupe | Sexe | Voie d'adminis- tration | Posologie mg/kg/jour | Durée | Observations |
|------------------------------|------------------------------|--------|-------------------------------|-------------------------|--|--|
| SEGMENT I | | | | | | |
| Rat/CD | 24 24 | M F | orale - gavage | 0, 100, 300, 600 | Mâles : 63 jours avant et pendant l'accouplement. Femelles : 12 par groupe, 14 jours avant, pendant l'accouplement et pendant toute la durée de la gestation et de la lactation; 12 par groupe, 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 20 ^e jour de la gestation. | <u>600 mg/kg</u> : Hypertrophie hépatique ou augmentation du poids du foie chez les rats de la génération F ₀ (M, F) (césarienne). Diminution du poids des ratons F ₀ (F) <i>in utero</i> (césarienne). On a noté une légère perte après l'implantation chez le groupe F ₀ (F). Légère diminution du poids moyen chez la génération F ₁ (M) pendant la période précédant l'accouplement. |
| SEGMENT II | | | | | | |
| Rat/CD | 25 | F | orale - gavage | 0, 50, 250, 1 000 | du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation. | <u>1 000 mg/kg</u> : Incidence accrue d'une ossification inexistante ou incomplète au niveau des sternèbres fœtales. |
| Lapin/Nouvelle-Zélande blanc | 3 | F | orale - gavage | 0, 60, 150, 300, 600 | du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation (une fois par jour). | Aucune. |
| Lapin/Nouvelle-Zélande blanc | 3 | F | orale - gavage | 0, 60, 150, 300, 600 | du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation (deux fois par jour). | <u>600 mg/kg</u> : Perte pondérale et diminution de la consommation de nourriture chez une lapine. |
| Lapin/Nouvelle-Zélande blanc | 18 | F | orale - gavage | 0, 60, 300, 600 | du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation. | Aucune. |
| SEGMENT III | | | | | | |
| Rat/SD | 22 | F | orale - gavage | 0, 50, 250, 1 000 | du 17 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour post-partum. | <u>1 000 mg/kg</u> : Augmentation du poids du foie chez les femelles F ₀ . Augmentation de la mortalité (de la naissance au 4 ^e jour) chez les ratons de la génération F ₁ . |

Carcinogénicité et mutagénicité

Lors d'études de deux ans portant sur la carcinogénicité chez des souris et des rats, la stavudine s'est révélée non carcinogène à des doses qui ont entraîné des expositions (ASC) de 39 et de 168 fois, respectivement, la dose clinique recommandée chez les humains. Des tumeurs bénignes et malignes du foie, chez les souris et les rats, et des tumeurs malignes de la vessie chez les rats mâles se sont développées seulement lorsque ces animaux ont été exposés à des doses plus élevées, soit 250 (chez les souris) et de 732 à 1 785 (chez les rats) fois la dose clinique recommandée chez les humains.

Chez les rats, les doses de 100, de 600 et de 4 000 mg/kg par jour ont été choisies pour l'étude de carcinogénicité d'après les modifications hépatiques observées à la dose de 4 000 mg/kg par jour lors de l'étude établissant la plage posologique. Après 16 semaines de traitement, on a réduit la dose de 4 000 mg/kg par jour à 2 000 mg/kg par jour en raison du taux élevé de mortalité et des lésions hépatocellulaires. Les données provisoires provenant des études en cours laissent supposer un lien entre une dose élevée de médicament, administré pendant une période allant jusqu'à 18 mois, et le cholangiome hépatique et le carcinome de type transitionnel de la vessie. Toutefois, on n'a pas observé ces néoplasmes aux doses plus faibles. Chez les rats, l'exposition à la dose élevée est de 718 à 1 750 fois supérieure à celle signalée chez les humains auxquels on administre la dose recommandée.

Les résultats des études de toxicité génétique laissent supposer que la stavudine n'est génotoxique qu'à des doses dépassant de beaucoup celles administrées lors des études cliniques. Ils sont comparables à ceux observés avec d'autres analogues nucléosidiques et avec la thymidine qui est un nucléoside naturel issu de l'ADN. On n'a pas observé de signes de mutagénicité lors des essais d'Ames, des essais sur la mutation réverse d'*E. coli*, ni lors des épreuves de transfert des gènes dans des cellules CHO/HGPRT des mammifères avec ou sans activation métabolique. La stavudine a engendré des résultats positifs *in vitro* lors des tests sur le caractère clastogène de lymphocytes humains et sur les fibroblastes murins et, *in vivo*, lors des tests sur des micronoyaux murins. Lors des épreuves menées *in vitro*, la stavudine a entraîné une élévation de la fréquence des aberrations chromosomiques des lymphocytes humains (à des concentrations allant de 25 à 250 µg/mL, sans activation métabolique) et une augmentation des foyers transformés dans les fibroblastes des souris (à des concentrations allant de 25 à 2 500 µg/mL, avec ou sans activation métabolique). Lors de tests *in vivo* sur des micronoyaux, la stavudine s'est avérée clastogène pour les cellules de la moelle osseuse de la souris par suite de l'administration par voie orale de doses allant de 600 à 2 000 mg/kg par jour, pendant 3 jours. *In vitro*, la plus faible concentration (25 µg/mL) produisant des réactions positives était d'environ 38 fois plus élevée que la C_{max} et de 250 fois plus élevée que la concentration plasmatique moyenne de la stavudine sur une période de 12 heures chez des humains recevant la moitié de la dose quotidienne clinique totale de 1 mg/kg. On a enregistré une réaction positive lors du dosage des micronoyaux de souris aux doses mortelles, ce qui a entraîné une exposition d'au moins 110 fois supérieure à celle observée en clinique à la dose de 1 mg/kg. Lors de cette épreuve, la zidovudine et la zalcitabine entraînent des réactions positives similaires.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 August , E.M., Marongiu, M.E., Lin, T.-S., Prusoff, W.H.
Initial studies on the cellular pharmacology of 3'-deoxythymidin-2'-ene (d4T): a potent and selective inhibitor of human immunodeficiency virus
Biochem Pharmacol, 37:4419-4422, 1988
- 2 Balzarini, J., Herdewijn, P., De Clercq, E.
Differential patterns of intracellular metabolism of 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine and 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine, two potent anti-human immunodeficiency virus compounds
J Biol Chem, 262:6127-6133, 1989
- 3 Browne, M.J., Mayer, K.H., Chafee, S.B.D. *et al.*
2',3'-Didehydro-3'-deoxythymidine (d4T) in patients with AIDS or AIDS-related complex: a phase I trial
The Journal of Infectious Diseases, 167:21-29, 1993
- 4 Cameron, D.W., Heath-Chiozzi, M., Danner, S. *et al.*
Randomized placebo-controlled trial of zidovudine in advanced HIV-1 disease.
Lancet, 1998;351:543-549.
- 5 Carpenter, C.C.J., Fischl, M.A., Hammet, S.M. *et al.*
Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society - USA Panel.
JAMA, 1997;277:1962-1969.
- 6 Cretton, E.M., Zhou, Z., Kidd, L.B. *et al.*
In vitro and *in vivo* Disposition and Metabolism of 3'-deoxy-2',3'-didehydrothymidine
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37(9):1816-1825, 1993
- 7 Dudley, M.N., Graham, K.K., Kaul, S. *et al.*
Pharmacokinetics of stavudine in patients with AIDS or AIDS-related complex
The Journal of Infectious Diseases, 166:480-485, 1992
- 8 Hitchcock, M.J.M.
2',3'-Didehydro-2',3'-dideoxythymidine (d4T), an anti-HIV agent
Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 2(3):125-132, 1991
- 9 Ho, H.-T., Hitchcock, M.J.M.
Cellular pharmacology of 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine, a nucleoside analog active against human immunodeficiency virus
Antimicrob Agents Chemother, 33:844-849, 1989

- 10 Huang, P., Farquhar, D., Plunkett, W.
Selective action of 2',3'-dideoxy-2',3'-dideoxythymidine triphosphate on human immunodeficiency virus reverse transcriptase and human DNA polymerases
J Biol Chem, 267:2817-2822, 1992
- 11 Kaul, S. et Dandekar, K.A.
Pharmacokinetics of the anti-human immunodeficiency virus nucleoside analog stavudine in cynomolgus monkeys
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37(9):1816-1825, 1993
- 12 Lin, T.-S., Schinazi, R.F., Prusoff, W.H.
Potent and selective *in vitro* activity of 3'-deoxythymidine-2'-ene (3'-deoxy-2',3'-dideoxythymidine) against human immunodeficiency virus
Biochem Pharmacol, 36:2713-2718, 1987
- 13 Russell, J.W., Whiterock, V.J., Marrero, D. et Klunk, L.
Disposition in animals of a new anti-HIV agent: 2',3'-dideoxy-3'-deoxythymidine
Drug Metab and Disp, 18:153-157, 1990
- 14 Schinazi, R.F., Boudinot, F.D., Doshi, K.J. et McClure, H.M.
Pharmacokinetics of 3'-fluoro-3'-deoxythymidine and 3'-deoxy-2',3'-dideoxythymidine in rhesus monkeys
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 34(6):1214-1219, 1990
- 15 Sidwell, R.W., Okleberry, K.J., Burger, R.A., Warren, R.P., Morrey, J.D.
Suppression of murine retroviral disease as a model for AIDS by 2',3'-dideoxy-2',3'-dideoxythymidine (d4T)
Antiviral Res, 17(S1):132, 1992

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr **ZERIT**
stavudine

Ce feuillet destiné aux consommateurs constitue la troisième et dernière section de la monographie du produit qui a été publiée lorsque la commercialisation de ZERIT a été approuvée au Canada. Il s'agit d'un résumé qui ne présente pas tous les renseignements sur ZERIT. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament, n'hésitez pas à contacter votre médecin ou votre pharmacien.

RENSEIGNEMENTS SUR CE MÉDICAMENT

Qu'est-ce que ZERIT?

ZERIT est un médicament vendu sur ordonnance, utilisé en association avec d'autres médicaments dans le traitement des adultes et des enfants atteints d'une infection au VIH (virus de l'immunodéficience humaine), le virus responsable du sida.

Comment agit-il?

ZERIT appartient à une classe de médicaments appelés analogues nucléosidiques. En freinant la croissance du VIH, ZERIT aide l'organisme à maintenir sa réserve de cellules CD4, qui jouent un rôle important dans la lutte contre les infections au VIH et contre d'autres infections.

ZERIT ne guérira pas votre infection au VIH. Présentement, l'infection au VIH est incurable. Même si vous prenez ZERIT, 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, comme une maladie hépatique, le diabète, ou tout autre médicament que vous prenez. Ne prenez pas de médicament, vitamine, supplément ou autre préparation médicamenteuse sans en parler d'abord à votre médecin.

Même en prenant ZERIT, le patient infecté par le VIH peut transmettre le 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 son partenaire tout contact avec son sang ou d'autres liquides organiques.

Les effets à long terme de ZERIT sont inconnus en ce moment.

Qui ne devrait pas prendre ZERIT?

Ne prenez pas ZERIT si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients, incluant son ingrédient actif, la stavudine, et ses ingrédients inactifs. (Voir la liste des ingrédients inactifs à la fin de cette section.) Informez votre médecin de tout signe de réaction allergique possible à l'un de ces ingrédients.

Ingrédient médicinal

Stavudine.

Ingrédients non médicinaux

Capsules ZERIT : lactose (sucre du lait), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique.

Enveloppe de la capsule : gélatine, oxyde magnétique de fer (20 mg seulement), encre d'imprimerie, silice, sulfate sodique de lauryle, dioxyde de titane et oxyde rouge et jaune de fer.

Poudre ZERIT pour solution par voie orale : méthylparaben, propylparaben, carboxyméthylcellulose sodique, saccharose et agents antimoussants (siméthicone, monostéarate de polyéthylèneglycol, monostéarate de glycéryle, acide sorbique, eau) et aromatisants.

Présentation

Capsules : à 5, à 15, à 20, à 30 et à 40 mg

Poudre pour solution par voie orale : Poudre au parfum de fruits, qui, une fois reconstituée avec de l'eau, fournit 1 mg de stavudine par mL de solution.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions d'importance

Acidose lactique et hépatomégalie grave - Chez des patients recevant ZERIT, on a signalé des cas d'acidose lactique (élévation marquée d'acide lactique dans le sang) et d'hépatomégalie grave, incluant des cas d'issue fatale. Les symptômes d'acidose lactique peuvent inclure les suivants :

- ° nausées, vomissements ou gêne abdominale inhabituelle ou imprévisible;
- ° sensation de grande faiblesse et fatigue;
- ° essoufflements;
- ° faiblesse au niveau des bras et des jambes.

Si vous notez l'un de ces symptômes ou si votre état s'est modifié soudainement, cessez de prendre ZERIT et contactez immédiatement votre médecin. L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

Voir la rubrique « EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES A SUIVRE ».

Avant de prendre ZERIT, consultez votre médecin dans les cas suivants :

- Si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance, car ils peuvent entraver les effets de ZERIT (voir la rubrique « Interactions médicamenteuses »).
- **Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.** On ignore si ZERIT peut être nuisible au fœtus. De plus, des femmes enceintes ont manifesté des effets indésirables graves alors qu'elles recevaient ZERIT en association avec la didanosine et d'autres médicaments anti-VIH. Si vous êtes enceinte, ne prenez ZERIT qu'après en avoir parlé à votre médecin.
- Si vous allaitez. Les études ont montré que ZERIT est présent dans le lait des animaux ayant reçu ce médicament. Par conséquent, il pourrait être présent dans le lait humain. Les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) des États-Unis recommandent aux mères infectées par le VIH de **ne pas** allaiter afin de réduire le risque de transmettre l'infection au VIH leur

bébé et de prévenir des réactions indésirables graves chez le nourrisson. Par conséquent, vous ne devriez pas allaiter lors d'un traitement par ZERIT.

- Si vous êtes atteint d'une maladie rénale ou hépatique, ou si vous avez des antécédents d'alcoolisme.
- Si vous souffrez de pancréatite ou si vous présentez des calculs biliaires.
- Si vous souffrez de neuropathie périphérique.

Si vous souffrez de diabète : la solution orale de Zerit renferme 50 mg de sucrose (sucre) par mL.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

D'autres médicaments, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance, peuvent entraver les effets de ZERIT. Vous ne devriez pas prendre ZERIT en association avec la zidovudine (AZT). Si vous prenez la doxorubicine ou la ribavirine, vous devriez en parler à votre médecin, car ces agents entravent les effets de ZERIT. Ne prenez aucun médicament, vitamine, supplément ou autre préparation médicamenteuse sans en avoir d'abord parlé à votre médecin. (Le fait de prendre ZERIT en même temps que d'autres médicaments qui peuvent entraîner une neuropathie périphérique peut augmenter votre risque de manifester cet effet secondaire grave.)

USAGE APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Votre médecin décidera quelle dose (nombre de capsules ou de cuillerées) 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 ZERIT exactement comme il vous l'a indiqué. **ZERIT peut être pris avec des aliments ou à jeun.**

Capsules : Habituellement, on doit prendre les capsules ZERIT deux fois par jour (toutes les 12 heures).

Solution orale (destinée à l'administration chez les enfants) : On doit prendre ZERIT en solution orale deux fois par jour (toutes les 12 heures). Si votre enfant doit prendre ZERIT, le médecin vous donnera des directives écrites sur la façon d'administrer ce médicament. Avant de mesurer chaque dose, agitez bien le flacon.

En cas de trouble rénal : Si vos reins ne fonctionnent pas de façon appropriée, votre médecin suivra de près votre fonction rénale pendant le traitement par ZERIT. Il pourra également adapter selon ce problème la dose de ZERIT que vous prendrez.

Surdosage

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

Dose manquée

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. Ne doublez jamais les doses.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires graves de ZERIT peuvent inclure :

- L'**acidose lactique**, une élévation marquée des taux d'acide lactique dans le sang; une **hypertrophie grave du foie**, incluant l'inflammation (douleurs et œdème) du foie et une **insuffisance hépatique**, qui peut causer la mort.
- La **neuropathie périphérique**, un trouble nerveux touchant les mains et les pieds.

Les patients prenant ZERIT en même temps que d'autres médicaments qui peuvent entraîner des effets secondaires similaires sont davantage exposés au risque de manifester ces effets que s'ils avaient pris ZERIT seul. Par exemple, si vous prenez ZERIT en association avec d'autres médicaments (incluant la didanosine) qui peuvent être associés à une hypertrophie du foie, la neuropathie périphérique ou la pancréatite, vous pouvez être exposé à un risque plus grand de manifester ces effets secondaires. Les effets secondaires manifestés par les enfants sont similaires à ceux observés chez les adultes.

L'acidose lactique et une hypertrophie grave du foie : On a signalé des cas d'acidose lactique et d'hypertrophie grave du foie, incluant des décès, chez des patients ayant pris ZERIT. Les symptômes qui indiquent l'acidose lactique peuvent être les suivants :

- nausées, vomissements ou gêne abdominale inhabituelle ou imprévisible
- sensation de grande faiblesse et fatigue
- essoufflement
- faiblesse au niveau des bras et des jambes

Si vous notez l'un de ces symptômes ou si votre état s'est modifié soudainement, cessez de prendre ZERIT et contactez immédiatement votre médecin. L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital. Les femmes, les patients obèses et ceux qui ont déjà reçu un traitement prolongé par des médicaments nucléosidiques sont plus prédisposés à l'acidose lactique. Votre médecin devrait vérifier, à intervalles réguliers, votre fonction hépatique tout au long du traitement par ZERIT, particulièrement si vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de maladie hépatique. L'association ZERIT et didanosine peut accroître le risque de lésions hépatiques, qui peuvent être d'issue fatale. Votre médecin devrait surveiller de près votre fonction hépatique si vous recevez ce traitement d'association.

Répartition des tissus adipeux - On a observé des changements au niveau de la répartition des tissus adipeux chez certains patients recevant un traitement antirétroviral.

Ces changements peuvent inclure une accumulation de graisses dans la nuque et le cou (« bosse de bison »), au niveau des seins et autour de l'abdomen. Des pertes de graisses peuvent aussi se produire au niveau des jambes, des bras et du visage. La cause de ces changements et leurs effets à long terme sur la santé sont encore inconnus.

La **neuropathie périphérique**. Ce trouble nerveux est rare, mais peut être grave. **Informez immédiatement votre médecin** si, pendant le traitement par ZERIT, votre enfant ou vous ressentez des engourdissements, des fourmillements, une sensation de brûlure ou une douleur au niveau des mains ou des pieds. Un enfant pourrait ne pas reconnaître ces symptômes ou ne pas savoir qu'il doit vous en informer. Demandez au médecin de votre enfant des conseils sur la façon de déceler la neuropathie périphérique chez l'enfant.

Si votre enfant ou vous prenez ZERIT et si vous avez déjà souffert de neuropathie périphérique, dites-le à votre médecin, car cette maladie survient plus souvent chez les patients qui l'ont déjà eu. La neuropathie périphérique se manifeste aussi, plus souvent, chez les patients prenant des médicaments qui affectent les nerfs et chez ceux qui sont atteints d'une infection avancée au VIH, mais elle peut apparaître à n'importe quel stade de la maladie. En cas de neuropathie périphérique, votre médecin pourrait vous demander de cesser de prendre ZERIT. Dans certains cas, les symptômes s'aggravent pendant une courte période avant de diminuer. Une fois que les symptômes de neuropathie périphérique ont entièrement disparu, votre médecin pourrait décider de reprendre le traitement par ZERIT à une dose plus faible.

La **pancréatite**. La pancréatite est une inflammation dangereuse du pancréas, qui peut être d'issue fatale. **Informez immédiatement votre médecin si vous avez des douleurs d'estomac, des nausées ou des vomissements, ces symptômes pourraient être des signes de pancréatite.** Si vous avez déjà souffert de pancréatite, si vous consommez régulièrement des boissons alcoolisées ou si vous avez des calculs biliaires, prévenez-en votre médecin, car la pancréatite se manifeste plus fréquemment dans ces cas. Elle se manifeste également plus souvent chez les personnes atteintes d'une infection avancée au VIH, mais elle peut survenir à n'importe quel stade de la maladie. L'association ZERIT et didanosine peut augmenter votre risque de pancréatite.

Syndrome de reconstitution immunitaire - Il se peut que votre système immunitaire se renforce lorsque vous commencerez à prendre des médicaments anti-VIH. Votre système immunitaire pourrait commencer à combattre des infections à l'état latent dans votre organisme depuis longtemps, ou à réagir contre votre propre organisme (maladie auto-immune, comme la maladie de Basedow, qui touche la glande thyroïde, le syndrome de Guillain-Barré, qui touche le système nerveux, ou la polymyosite, qui touche les muscles). Les maladies auto-immunes peuvent apparaître à tout moment, dans certains cas des mois après le début du traitement anti-VIH. Les symptômes peuvent être graves. Si vous présentez une température élevée (fièvre), des douleurs articulaires ou musculaires, une rougeur, des éruptions cutanées, une enflure, de la fatigue ou tout autre nouveau symptôme, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Autres effets indésirables. En plus de la neuropathie périphérique, les effets secondaires les plus fréquents observés lors d'études menées chez des adultes prenant la dose recommandée de ZERIT ont été les suivants : maux de tête, diarrhée, rash, nausées et vomissements. Parmi les autres effets secondaires, rappelons les douleurs abdominales, les douleurs musculaires, l'insomnie, la

perte d'appétit, les frissons ou la fièvre, des réactions allergiques et les maladies du sang.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURE A PRENDRE | | | |
|--|--------------------------------------|-------------------|---|
| Effets/ Symptômes | Contactez votre médecin sue-le-champ | | Arrêtez de prendre le médicament et contactez votre médecin |
| | Seulement si c'est grave | Dans tous les cas | |
| Nausées, vomissements, douleurs d'estomac inhabituelles ou imprévisibles, sensation de grande faiblesse et de fatigue, essoufflements, faiblesse au niveau des bras et des jambes, perte de poids soudaine et inexplicable (signes possibles d'acidose lactique ou d'une hypertrophie grave du foie) | | | ✓ |
| Douleurs d'estomac, nausées, vomissements (signes possibles de pancréatite) | | ✓ | |
| Engourdissements, fourmillements, sensation de brûlure ou douleur au niveau des pieds et/ou des mains (signes possibles de neuropathie périphérique) | | ✓ | |

Il ne s'agit pas ici d'une liste exhaustive des effets secondaires possibles. Si vous manifestez toute réaction imprévue pendant le traitement par ce médicament, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

Les capsules de ZERIT (stavudine) doivent être conservées à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), et protégées contre l'humidité excessive. NE conservez PAS ce médicament dans un endroit humide, tel que l'armoire à pharmacie de la salle de bain ou près de l'évier de la cuisine. Garder les flacons hermétiquement fermés et hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

ZERIT pour solution orale doit être protégé contre l'humidité excessive et entreposé dans des contenants hermétiquement fermés à la température ambiante (entre 15 et

30 °C). Après la reconstitution, entreposer les contenants hermétiquement fermés de ZERIT pour solution orale au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et jeter toute portion inutilisée après 30 jours. La solution peut également être entreposée à la température ambiante pendant trois jours.

Ce médicament a été prescrit pour traiter une maladie en particulier. Ne prenez pas ZERIT pour traiter une autre maladie et n'en donnez à personne d'autre. Conservez ZERIT et tous les médicaments hors de la portée des enfants. Lorsque le médicament est périmé ou que vous n'en avez plus besoin, veuillez s'il-vous-plaît le retourner à votre pharmacien afin qu'il en dispose selon les normes recommandées.

Ce résumé ne renferme pas tous les renseignements que vous devriez connaître au sujet de ZERIT. On peut parfois prescrire des médicaments pour des traitements autres que ceux indiqués dans le livret contenant des renseignements destinés aux patients. Si vous avez des questions ou si vous désirez mieux connaître les données concernant ZERIT, contactez votre médecin ou votre pharmacien. Ces professionnels de la santé possèdent les renseignements thérapeutiques complets sur lesquels nous nous sommes basés pour préparer ce livret. Il serait bon que vous les lisiez et que vous en discutiez avec votre médecin ou avec un autre professionnel de la santé. Rappelez-vous qu'aucun document écrit ne peut remplacer une bonne conversation avec le médecin.

POUR DE PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez de plus amples renseignements ou souhaitez obtenir la monographie intégrale de ZERIT, veuillez contacter le promoteur, Bristol-Myers Squibb, au 1 866 463-6267.

Ce feuillet a été préparé par Bristol-Myers Squibb.

Dernière révision : le 24 septembre 2013

POUR SIGNALER DES EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

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

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

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

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.