

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrVIDEX^{MD} EC
(didanosine [ddI])

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

Agent antirétroviral

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date d'approbation :
21 septembre 2001

Marque déposée de Bristol-Myers Squibb Company
utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

Date de révision :
16 juin 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 203691

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	27
SURDOSAGE.....	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
ESSAIS CLINIQUES	35
TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	39
RÉFÉRENCES	42
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT ..	43

PrVIDEX^{MD} EC
(didanosine [ddI])

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants^a
Orale	Capsules à 125, 200, 250 et 400 mg	Aucun

^a Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VIDEX^{MD} EC (didanosine) est indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1.

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

Enfants (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à un composant du contenant (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).
- L'administration concomitante de didanosine et de ribavirine est contre-indiquée en raison d'une augmentation de l'exposition au métabolite actif de la didanosine (didésoxyadénosine 5'-triphosphate). Des cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale, de neuropathie périphérique, de pancréatite, d'hyperlactatémie et d'acidose lactique symptomatiques ont été signalés chez les patients recevant la didanosine en association avec la ribavirine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

- L'administration concomitante de didanosine et d'allopurinol est contre-indiquée en raison d'une augmentation de l'exposition systémique à la didanosine, laquelle pourrait accroître la toxicité associée à la didanosine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- L'administration concomitante de stavudine est contre-indiquée en raison de la possibilité d'événements graves et (ou) potentiellement mortels, notamment une acidose lactique, des anomalies de la fonction hépatique, une pancréatite et une neuropathie périphérique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Pancréatite : Des cas de pancréatites d'issue fatale ou non fatale se sont manifestés lorsque la didanosine a été administrée, en monothérapie ou en traitement d'association, à des patients qui n'avaient jamais reçu le médicament ou qui l'avaient déjà pris, sans égard à la gravité de l'immunosuppression qu'ils présentaient. On doit arrêter l'administration de VIDEX EC en présence de signes ou de symptômes de pancréatite et abandonner le traitement par ce médicament chez les patients qui reçoivent un diagnostic de pancréatite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique – Pancréatite**).

Acidose lactique : On a signalé des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas d'issue fatale, lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, incluant la didanosine et d'autres agents antirétroviraux, employés en monothérapie ou en traitement d'association. On a signalé des cas d'acidose lactique d'issue fatale chez des femmes enceintes qui ont reçu l'association didanosine et stavudine avec d'autres agents antirétroviraux. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose**.

Généralités

La toxicité clinique majeure de la didanosine est la pancréatite. D'autres toxicités importantes comprennent l'acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose, les changements rétinien, la névrite optique et la neuropathie périphérique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les analogues nucléosidiques peuvent perturber la fonction mitochondriale à divers degrés. C'est avec la stavudine, VIDEX EC et la zidovudine que cet effet est le plus prononcé. Le traitement par VIDEX EC est associé à plusieurs effets indésirables, tels que l'acidose lactique, la lipoatrophie et la polyneuropathie, dont le mécanisme d'action sous-jacent pourrait être une toxicité mitochondriale. (Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose.**)

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé sur les espèces animales et aucun signe de mutagénicité n'a été observé *in vitro* ou *in vivo* (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Système endocrinien/métabolisme

Lipoatrophie

Sur la base de la toxicité mitochondriale, on a observé que la didanosine causait une perte de graisse sous-cutanée, laquelle est plus évidente dans le visage, les membres et les fesses. L'incidence et le niveau de gravité de la lipoatrophie sont liés à une exposition cumulative, et sont souvent non réversibles lorsque le traitement à la didanosine est arrêté. Les patients traités par VIDEX EC doivent être fréquemment examinés et évalués afin de déceler tout signe de lipoatrophie. Lorsque l'apparition d'une lipoatrophie est constatée, le traitement par VIDEX EC doit être cessé.

Poids et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids et une élévation du glucose et des lipides sanguins peuvent se produire pendant le traitement antirétroviral. De tels changements peuvent être en partie liés à la prise en charge de la maladie et aux habitudes de vie du patient. Concernant l'augmentation des lipides, dans certains cas, il existe des données probantes indiquant un effet du traitement; concernant le gain pondéral, rien n'indique qu'il soit lié à un traitement particulier. Concernant la surveillance des lipides sanguins et du glucose, nous faisons référence aux directives établies pour le traitement du VIH. Les troubles associés aux lipides doivent être pris en charge en clinique de manière appropriée.

Appareil génito-urinaire

Hyperuricémie

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Pancréatite

Des cas de pancréatite, d'issue fatale ou non fatale, se sont manifestés lorsque la didanosine a été administrée, en monothérapie ou en traitement d'association, à des patients qui n'avaient jamais reçu le médicament ou à ceux qui l'avaient déjà pris, sans égard à la gravité de l'immunosuppression qu'ils présentaient. On doit arrêter l'administration de VIDEX EC en présence de signes ou de symptômes de pancréatite et abandonner le traitement chez les patients qui reçoivent un diagnostic de pancréatite. On doit également envisager l'interruption du traitement lorsque les taux des marqueurs biochimiques de la pancréatite ont atteint un niveau significatif sur le plan clinique, même en l'absence de symptômes.

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

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

Lorsqu'il faut administrer un traitement avec d'autres médicaments qui peuvent causer une toxicité pancréatique (par exemple la pentamidine IV) ou intensifier l'exposition à la didanosine ou son activité (par exemple l'hydroxyurée), il est recommandé d'interrompre le traitement par la didanosine. On a observé que l'allopurinol intensifiait l'exposition à la didanosine chez les patients atteints d'insuffisance rénale et les volontaires en bonne santé et qu'il pouvait accroître le risque de toxicités liées à la dose, telle la pancréatite. L'administration concomitante de didanosine et d'allopurinol est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose

On a signalé des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas d'issue fatale, lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques – tels que la didanosine et d'autres agents antirétroviraux – employés en monothérapie ou en traitement d'association. La majorité de ces cas ont été observés chez des femmes. L'obésité et une exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. On doit faire preuve de prudence lors de l'administration de VIDEX EC aux patients présentant des facteurs de risque connus de maladie hépatique; toutefois, on a signalé des cas chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque connus. On doit interrompre le traitement par VIDEX EC chez les patients dont les signes cliniques ou les résultats des épreuves de laboratoire évoquent la présence d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité marquée (qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'élévations marquées des concentrations de transaminases).

Maladie du foie

L'innocuité et l'efficacité de VIDEX EC n'ont pas été établies chez les patients atteints de maladies hépatiques sous-jacentes importantes. Pendant un traitement d'association antirétroviral, les patients souffrant de dysfonctionnement hépatique préexistant, notamment une hépatite chronique évolutive, présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique, dont des complications hépatiques graves pouvant être d'issue fatale. Il faut donc suivre de près ces patients, selon la pratique courante. Si ces patients présentent des signes d'aggravation de la maladie du foie, on doit envisager l'arrêt du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

En cas de traitement antiviral concomitant contre l'hépatite B ou C, il est indiqué de consulter également les monographies appropriées des médicaments.

Des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique ayant entraîné le décès ont été signalés pendant la période de surveillance de post-commercialisation chez des patients infectés par le VIH traités par des antirétroviraux en association avec de l'hydroxyurée. Des événements hépatiques mortels ont été signalés le plus souvent chez des patients ayant reçu l'association hydroxyurée, didanosine et stavudine. Cette association médicamenteuse est à éviter (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance hépatique

Des cas d'insuffisance hépatique d'étiologie inconnue, pouvant être d'issue fatale, ont été signalés chez des patients recevant de la didanosine. On doit suivre de près les élévations des taux d'enzymes hépatiques et interrompre le traitement par la didanosine si ces taux atteignent un niveau cliniquement notable. On doit envisager une reprise du traitement seulement si les bienfaits possibles l'emportent clairement sur les risques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques, Résultats de laboratoire anormaux**).

Hypertension portale non cirrhotique

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

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire a été signalé chez des patients recevant un traitement antirétroviral d'association, y compris VIDEX EC. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral, les patients répondant au traitement peuvent manifester une réaction inflammatoire à des infections opportunistes indolores ou résiduelles (p ex., infection par le complexe *Mycobacterium avium*, infection au cytomégalovirus, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* [PCP] et tuberculose) pouvant dicter une évaluation plus approfondie et un traitement.

Des troubles auto-immuns (tels que la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été signalés dans le cadre de la restauration immunitaire. Cependant, le délai d'apparition est variable et ces maladies peuvent se manifester des mois après le début du traitement.

Système nerveux

Neuropathie périphérique

Les patients traités par la didanosine peuvent souffrir de neuropathie périphérique, dont la fréquence semble liée à la dose, au stade de la maladie, ou aux deux. On a noté des taux plus faibles chez les patients dont le stade de la maladie était moins avancé. Il faut suivre de près les patients pour déceler l'apparition de la neuropathie, laquelle se caractérise habituellement par un engourdissement, des fourmillements et des douleurs symétriques et bilatérales dans la partie distale des pieds et, moins souvent, des mains. Au cours d'études cliniques comparatives, la neuropathie s'est manifestée plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents de neuropathie ou de traitement par des médicaments neurotoxiques, y compris la stavudine. Ces patients peuvent être exposés à un risque accru de neuropathie au cours du traitement par la didanosine (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

On a signalé une neuropathie périphérique grave dans certains cas, chez des patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement par l'hydroxyurée en association avec d'autres agents antirétroviraux, y compris la didanosine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

Yeux

Dépigmentation de la rétine et vision

On a rarement signalé des cas de dépigmentation de la rétine et de névrite optique (< 1 %) chez les patients adultes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). On doit effectuer des examens de la rétine à intervalles réguliers chez les patients recevant la didanosine. Selon l'évaluation du médecin des bienfaits possibles par rapport aux risques, on doit envisager la modification du traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Infections opportunistes et autres complications d'une infection au VIH

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

Populations particulières

Patients présentant des maladies et troubles particuliers

Patients qui suivent un régime hyposodé

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

Diabète sucré

Les capsules VIDEX EC ne contiennent pas de sucrose.

Femmes enceintes

Le registre des expositions aux antirétroviraux pendant la grossesse (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) a signalé une augmentation des taux de malformation congénitale chez les nourrissons de mères ayant été exposées au VIDEX EC durant la grossesse. Selon l'expérience acquise chez l'humain, VIDEX EC peut provoquer des malformations congénitales lorsqu'il est administré durant la grossesse. En outre, la fréquence des malformations congénitales est plus grande chez les nourrissons qui y ont été exposés au cours du premier trimestre de la grossesse que chez ceux qui n'y ont jamais été exposés.

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

On a signalé des cas d'acidose lactique d'issue fatale chez des femmes enceintes qui ont reçu l'association didanosine et stavudine avec d'autres agents antirétroviraux. On ne sait si le risque d'acidose lactique ou de syndrome hépatique avec stéatose est plus élevé chez les femmes enceintes que celui noté chez des femmes qui ne l'étaient pas et qui recevaient des analogues nucléosidiques. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction hépatique/biliaire/pancréatique – Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose.**) Les professionnels de la santé qui traitent les femmes enceintes infectées par le VIH recevant la didanosine doivent être informés de l'importance d'un diagnostic précoce d'acidose lactique et de syndrome hépatique avec stéatose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

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

Allaitement

Les mères atteintes d'une infection par le VIH ne doivent pas allaiter afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson. On ignore si la didanosine est excrétée dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence. Une étude menée sur des rates a montré que la didanosine administrée par voie orale et (ou) ses métabolites étaient excrétés dans le lait des rates.

Enfants

Les capsules VIDEX EC n'ont pas fait l'objet d'études chez des enfants.

Personnes âgées

Dans le cadre d'un programme d'accès élargi portant sur une présentation tamponnée de didanosine dans le traitement d'une infection au VIH à un stade avancé, on a noté une fréquence plus élevée de pancréatite (10 %) chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes (5 %). Les études cliniques portant sur la didanosine, y compris celles sur VIDEX EC, n'incluaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible de déterminer si leur réponse était différente de celle des patients plus jeunes. On sait que la didanosine est excrétée de façon substantielle par les reins et que le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une insuffisance rénale, il faut déterminer avec précaution la dose à administrer. De plus, on doit suivre l'état de la fonction rénale et adapter la dose en conséquence (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières**).

Insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale (taux de créatinine sérique > 1,5 mg/dL ou clairance de la créatinine < 60 mL/min) peuvent être exposés à des risques accrus de toxicité par VIDEX EC attribuables à une diminution de la clairance du médicament. Le risque de pancréatite peut être accru si l'allopurinol et la didanosine sont administrés en même temps à cette population de patients. L'administration concomitante de didanosine et d'allopurinol est contre-indiquée en raison d'une toxicité accrue associée à la didanosine (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La demi-vie d'élimination de la didanosine est accrue chez les patients souffrant d'anurie qui doivent subir une hémodialyse. Puisque le médicament risque d'être éliminé de l'organisme, il faut administrer VIDEX EC après la dialyse. Chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, on doit envisager une réduction de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La principale toxicité de la didanosine est la pancréatite, qui peut être d'issue fatale. Les autres toxicités importantes comprennent l'acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose, l'hépatotoxicité et l'insuffisance hépatique; la dépigmentation de la rétine et la névrite optique; la neuropathie périphérique (voir MISE EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Lorsque la didanosine est utilisée en association avec d'autres agents présentant des effets toxiques similaires, l'incidence de ces toxicités peut être plus élevée que lorsqu'elle est administrée seule (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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

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

Système de l'organisme/ terme préféré	Pourcentage de patients^b	
	VIDEX EC + stavudine + nelfinavir N = 258	Zidovudine/lamivudine^c + nelfinavir N = 253
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	57	58
Nausées	24	36
Vomissements	14	19
Pancréatite	< 1	*
Trouble du système nerveux central		
Symptômes neurologiques ou neuropathie périphérique	25	11
Céphalées	22	17
Trouble de la peau		
Rash	14	12

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

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

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

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

Pancréatite

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

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

Résultats de laboratoire anormaux

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

Tableau 2 : Anomalies de laboratoire choisies, étude AI454-152^a

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

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

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

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

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

Effets indésirables identifiés après la mise en marché

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

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

Troubles digestifs : anorexie, dyspepsie et flatulence.

Troubles endocriniens : lipotrophie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Lipotrophie**).

Troubles des glandes exocrines : pancréatite (y compris les cas mortels) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), sialoadénite, augmentation du volume de la glande parotide, bouche sèche et sécheresse des yeux.

Troubles hématologiques : anémie, leucopénie, granulocytopénie et thrombocytopénie.

Foie : acidose lactique et stéatose hépatique (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**); hypertension portale non cirrhotique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**), hépatite et insuffisance hépatique.

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

Troubles musculosquelettiques : myalgie (avec ou sans élévations de créatine kinase), rhabdomyolyse y compris l'insuffisance rénale aiguë et l'hémodialyse, arthralgie et myopathie.

Troubles ophtalmologiques : dépigmentation de la rétine et névrite optique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

L'administration concomitante de VIDEX EC et de médicaments reconnus pour provoquer une neuropathie périphérique ou une pancréatite peut accroître le risque de ces toxicités et ne doit être effectuée qu'avec une extrême prudence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

Aperçu

Consultez les monographies de produits d'autres médicaments dont le schéma de traitement est correspondant afin d'y trouver des renseignements sur l'interaction médicamenteuse. Parmi toutes les composantes du schéma de traitement, la recommandation la plus conservatrice doit être suivie.

L'utilisation concomitante de VIDEX EC et d'autres médicaments peut causer des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement importantes, dont certaines peuvent nécessiter des modifications de la dose de médicaments concomitants; ces interactions peuvent entraîner la perte de l'effet thérapeutique de VIDEX EC et le développement éventuel d'une résistance, ainsi que des réactions indésirables importantes sur le plan clinique en raison d'une exposition accrue aux médicaments administrés en concomitance.

Les médicaments contre-indiqués avec VIDEX EC en raison d'une perte d'efficacité et d'un éventuel développement de résistance sont résumés dans le tableau 3. Des conseils cliniques pour la prévention ou la prise en charge d'autres interactions médicamenteuses importantes possibles et connues sont présentés au tableau 4 et au tableau 5. Examinez le potentiel d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par VIDEX EC, révisez les médicaments concomitants pendant le traitement par VIDEX EC et surveillez les effets indésirables associés aux médicaments administrés en concomitance.

Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante de VIDEX EC et de certains médicaments est contre-indiquée (voir le tableau 3).

Tableau 3 : Médicaments qui sont contre-indiqués avec VIDEX EC

Classe de médicament/ nom du médicament	Effets sur l'exposition	Commentaire clinique
Antiviraux		
Ribavirine	↑ didanosine	L'administration concomitante de la didanosine et de la ribavirine est contre-indiquée en raison de l'augmentation de la toxicité associée à la didanosine ^c .
Antirétroviraux		
Stavudine	↔ didanosine	L'administration concomitante de la stavudine et de la ribavirine est contre-indiquée en raison de l'augmentation de la toxicité associée à la didanosine ^b .
Agents antigoutteux		
Allopurinol	↑ didanosine	L'administration concomitante de la didanosine et de l'allopurinol est contre-

		indiquée en raison de l'augmentation de la toxicité associée à la didanosine ^a .
--	--	---

↑; Augmentation.

↔; Aucun changement, ou une augmentation ou une diminution moyenne inférieure à 10 %.

a; Il a été démontré que l'allopurinol augmente l'exposition plasmatique de la didanosine et, par conséquent, augmente le risque de pancréatite. Lorsque l'allopurinol a été administré en même temps que VIDEX, l'exposition plasmatique (ASC) de la didanosine a été multipliée par 4 chez les patients atteints d'insuffisance rénale (CLcr = 15 et 18 mL/min) et par 2 chez les sujets en bonne santé. L'administration concomitante de la didanosine et de l'allopurinol est contre-indiquée en raison d'une augmentation de la toxicité associée à la didanosine (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

b; L'administration concomitante de la didanosine et de la stavudine est associée à des événements mortels d'acidose lactique, d'anomalies hépatiques, de pancréatite et de neuropathie périphérique, et une telle administration concomitante est contre-indiquée. La didanosine et la stavudine ont été associées à un risque élevé de toxicité mitochondriale. Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

c; Il a été démontré que la ribavirine augmente l'exposition plasmatique de la didanosine et, par conséquent, augmente le risque de pancréatite. Sur la base des données *in vitro*, la ribavirine augmente les taux intracellulaires de triphosphate de la didanosine. Des cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale, de neuropathie périphérique, de pancréatite, d'hyperlactémie et d'acidose lactique ont été signalés chez des patients recevant de la didanosine et de la ribavirine avec ou sans stavudine. L'administration concomitante de la didanosine et de la ribavirine est contre-indiquée en raison d'une augmentation de la toxicité associée à la didanosine (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Interactions médicamenteuses connues et potentiellement importantes

Tableau 4 : Interactions médicamenteuses connues potentiellement importantes

Classe de médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effets sur l'exposition	Commentaire clinique
Réducteurs d'acide		
Ranitidine	↑ didanosine ↓ ranitidine	Administrer la ranitidine 2 heures avant la didanosine. Aucune modification posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre des produits médicaux. ^f
Agents antidiarrhéiques		
Lopéramide	↔ didanosine	Aucune modification posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre des produits médicaux.
Antifongiques		
Antifongiques azolés	↓ kétoconazole ou itraconazole	Administrer des médicaments comme le kétoconazole ou l'itraconazole au moins 2 heures avant la didanosine ^d .
Antimicrobiens		
Ciprofloxacine	↓ ciprofloxacine	Administrer la didanosine au

Classe de médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effets sur l'exposition	Commentaire clinique
		moins 2 heures après ou 6 heures avant la ciprofloxacine. Aucune modification posologique n'est nécessaire avec l'un ou l'autre des médicaments.
Dapsone	↔ dapsone	Aucune modification posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre des produits médicaux.
Ganciclovir	↑ didanosine ↓ ganciclovir	S'il n'existe pas de solution de rechange appropriée au ganciclovir, utilisez l'association avec la didanosine ^d avec prudence. Surveillez la toxicité associée à la didanosine. ^c
Antibiotiques quinolones	↓ quinolones	La didanosine ^d peut être administrée en même temps que des quinolones anti-infectieuses. Consultez la monographie de produit des quinolones.
Rifabutine	↑ didanosine	Aucune modification posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre des produits médicaux.
Sulfaméthoxazole	↔ didanosine ↓ sulfaméthoxazole	Aucune modification posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre des produits médicaux.
Antibiotiques tétracyclines	↓ antibiotiques	La didanosine ^d peut être administrée en même temps que la tétracycline. Consultez la monographie de produit de la tétracycline.
Triméthoprime	↔ didanosine ↑ triméthoprime	Aucune modification posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre des produits médicaux.
Antirétroviraux		

Classe de médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effets sur l'exposition	Commentaire clinique
Delavirdine	<p>↓ la delavirdine lorsqu'elle est administrée en même temps que la didanosine</p> <p>↑ la delavirdine lorsqu'elle est administrée 1 heure avant la didanosine</p>	Administer la delavirdine 1 heure avant la didanosine. Aucune modification posologique n'est nécessaire pour la delavirdine. ^e
Indinavir	↔ didanosine	Administer la didanosine 1 heure après l'indinavir. Aucune modification posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre des produits médicaux. ^a
Nelfinavir	↑ nelfinavir	Aucune modification posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre des produits médicaux. ^g
Ritonavir	<p>↓ didanosine</p> <p>↔ ritonavir</p>	Aucune modification posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre des produits médicaux.
Fumarate de ténofovir disoproxil	↑ didanosine	<p>La modification posologique suivante est recommandée en cas d'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil^g :</p> <ul style="list-style-type: none"> • didanosine^d : 250 mg (adultes pesant 60 kg ou plus présentant une clairance de la créatinine \geq 60 ml/min), ou 200 mg (adultes pesant moins de 60 kg présentant une clairance de la créatinine \geq 60 ml/min) une fois par jour en même temps que le ténofovir et un repas

Classe de médicament administré en concomitance : Nom du médicament	Effets sur l'exposition	Commentaire clinique
		léger (≤ 400 kcalories, ≤ 20 % de gras). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la toxicité associée à la didanosine et de la réponse clinique. ^b
Zidovudine	\leftrightarrow didanosine \downarrow zidovudine	Aucune modification posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre des produits médicaux.
Opiïdes		
Méthadone	\downarrow didanosine	Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de l'obtention d'une réponse clinique adéquate lorsque la didanosine ^d est administrée en concomitance avec de la méthadone, y compris d'une surveillance des modifications dans la charge virale de l'ARN du VIH.
Agents procinétiques		
Métoclopramide	\leftrightarrow didanosine	Aucune modification posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre des produits médicaux.

\uparrow ; Augmentation.

\downarrow ; Diminution.

\leftrightarrow ; Aucun changement, ou une augmentation ou une diminution moyenne inférieure à 10 %.

a; Une étude a été réalisée avec les capsules de 200 mg de VIDEX EC; et une dose unique d'indinavir a été administrée 1 heure avant la didanosine. On n'a observé aucune modification pharmacocinétique, sinon des modifications minimales; par conséquent, la didanosine et l'indinavir peuvent être administrés en concomitance.

b; On recommande donc de réduire la dose de didanosine lorsqu'on doit l'administrer en concomitance avec le ténofovir (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique**).

On doit faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'une dose réduite de didanosine avec le ténofovir et un INNTI à des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral qui présentent une charge virale initiale élevée, car on a signalé un risque élevé d'échec virologique et d'émergence d'une résistance aux premiers stades de ce traitement. La suppression de la numération de cellules CD4 a été observée chez des patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec de la didanosine à une dose de 400 mg par jour. On doit suivre de près tous les patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil et la didanosine en concomitance afin de pouvoir déceler les effets indésirables liés à la didanosine et évaluer la réponse clinique.

c; Il n'existe pas de données probantes indiquant que VIDEX EC potentialise les effets myélodépressifs du ganciclovir.

d; Il n'a pas été déterminé si l'étude a été réalisée avec des comprimés VIDEX EC ou VIDEX. e; que la delaviridine ait été administrée en même temps que la didanosine ou 1 heure avant la didanosine, les variations de la pharmacocinétique de la delaviridine ont été minimales dans les deux cas. Par conséquent, aucune modification de la posologie n'est justifiée pour la delaviridine. Afin de réduire au minimum les modifications induites par l'exposition à la delaviridine, celle-ci doit être administrée 1 heure avant la didanosine.

f; Une étude a été menée sur une dose unique de 150 mg de ranitidine administrée 2 heures avant l'administration d'une dose unique de 375 mg de didanosine. Les variations de la pharmacocinétique de la ranitidine et de la didanosine ont été minimales, de sorte qu'aucune modification de la posologie n'est justifiée. Pour ces raisons, la ranitidine et la didanosine peuvent être administrées en concomitance et, afin de réduire au minimum les modifications induites par l'exposition, la ranitidine doit être administrée 2 heures avant la didanosine.

g; Administrer 1 heure après la didanosine.

Interactions médicamenteuses anticipées

Les interactions médicamenteuses anticipées avec la didanosine sont énumérées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes avec VIDEX EC

Médicament ou classe de médicament	Effet	Commentaire clinique
Médicaments pouvant causer une toxicité pancréatique	↑ risque de pancréatite	À utiliser avec une extrême prudence ^a
Médicaments neurotoxiques	↑ risque de neuropathie	À utiliser avec prudence ^b
Hydroxyurée	↑ risque d'hépatotoxicité, de pancréatite et de neuropathie	À utiliser avec prudence ^b

↑; augmentation.

a; seulement si d'autres médicaments ne sont pas disponibles et si c'est nettement indiqué. Si un traitement par des médicaments essentiels au maintien de la vie entraînant une toxicité pancréatique est requis, l'interruption de VIDEX EC est recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

b; Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Évaluation des interactions médicamenteuses

Les effets des médicaments administrés en concomitance sur les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la didanosine

Les effets du médicament administré en concomitance sur la C_{max} et l'ASC de la didanosine sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats des études portant sur les interactions médicamenteuses de la didanosine : Effets des médicaments administrés en concomitance sur les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la didanosine^k

Médicament administré en concomitance	Dose de médicament administrée en concomitance	Dose de didanosine	N	Pourcentage (%) de variation (IC à 95 %) des paramètres pharmacocinétiques de la didanosine lors de l'administration concomitante d'un autre médicament	
				C _{max}	ASC
Réducteurs d'acide					
Ranitidine	Dose unique de 150 mg, 2 heures avant la didanosine	375 mg ^m	12 ^h	↑ 13	↑ 14
Agents antidiarrhéiques					
Lopéramide	4 mg toutes les 6 heures pendant 1 jour	300 mg ⁿ	12 ^h	↓ 23	↔
Antimicrobiens					
Ciprofloxacine	750 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours, 2 heures avant la didanosine	200 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours	8 ^h	↓ 28	↓ 16
Ganciclovir	1000 mg toutes les 8 heures, 2 heures après la didanosine	200 mg ⁿ toutes les 12 heures	12	S.O.	↑ 111
Rifabutine	300 mg ou 600 mg, 1 f.p.j., pendant 12 jours	167 mg ⁿ ou 250 mg ⁿ toutes les 12 heures pendant 12 jours	101	↑ 17 (-4, 38)	↑ 13 (-1, 27)
Sulfaméthoxazole	1000 mg	200 mg ^m	8 ^h	↔	↔
Triméthoprime	200 mg	200 mg ^m	8 ^h	↑ 17 (-23, 77)	↔
Antirétroviraux					
Indinavir	Dose unique de 800 mg, administrée simultanément	200 mg	16	↔	↔
	Dose unique de 800 mg, 1 heure avant la didanosine	200 mg	16	↓ 13 (-28, 5) ^c	↓ 17 (-27, -7) ^c

Médicament administré en concomitance	Dose de médicament administrée en concomitance	Dose de didanosine	N	Pourcentage (%) de variation (IC à 95 %) des paramètres pharmacocinétiques de la didanosine lors de l'administration concomitante d'un autre médicament	
				C _{max}	ASC
Ritonavir ^l	600 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours	200 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours	12	↓ 16 (5, 26)	↓ 13 (0, 23)
Stavudine ^l	40 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours	100 mg ⁿ toutes les 12 heures pendant 4 jours	10	↔	↔
Ténofovir	300 mg, 1 f.p.j. 1 heure après la didanosine	250 ^s ou 400 mg, 1 f.p.j.	14	↑ 28 (11, 48) ^c	↑ 44 (31, 59) ^c
Ténofovir ^a	300 mg, 1 f.p.j., avec un repas léger	Dose unique de 400 mg, à jeun, 2 h avant le ténofovir	26	↑ 48 (25, 76) ^c	↑ 48 (31, 67) ^c
Ténofovir ^b	300 mg, 1 f.p.j., tous les jours avec un repas léger ^d	Dose unique de 400 mg en même temps que le ténofovir et un repas léger	25	↑ 64 (41, 89)	↑ 60 (44, 79)
Ténofovir ^d	300 mg, une fois par jour avec un repas léger ^d	200 mg	33	↓ 12 (-25, 3) ^e	↑ 16 (6, 27) ^e
		250 mg	33	↓ 20 (-32, -7) ^f	↔ (-13, 5) ^f
		325 mg	33	↓ 11 (-24, 4) ^f	↑ 13 (3, 24) ^f
Zidovudine	200 mg toutes les 8 heures pendant 3 jours	200 mg ⁿ toutes les 12 heures pendant 3 jours	6 ^h	↔	↔
Antifongiques					
Kétoconazole	200 mg, 1 f.p.j pendant 4 jours, 2 heures avant la didanosine	375 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours	12 ^h	↓ 12	↔
Antigoutteux					
Allopurinol ^l (sujets atteints)	300 mg, 1 f.p.j.	200 mg	2	↑ 232	↑ 312

Médicament administré en concomitance	Dose de médicament administrée en concomitance	Dose de didanosine	N	Pourcentage (%) de variation (IC à 95 %) des paramètres pharmacocinétiques de la didanosine lors de l'administration concomitante d'un autre médicament	
				C _{max}	ASC
d'insuffisance rénale) Allopurinol ^l (sujets en bonne santé)	300 mg, 1 f.p.j., pendant 7 jours	400 mg	14	↑ 69	↑ 113
Opiïdes					
Méthadone	Dose d'entretien chronique	200 mg ⁿ	16 ⁱ	↓ 66	↓ 57
		400 mg ⁿ	15, 16 ^j	↓ 41 (-54, -26) ^c	↓ 29 (-40, -16) ^c
Agents procinétiques					
Métoclopramide	Dose unique de 10 mg	300 mg ⁿ	12 ^h	↓ 13	↔

↑; Augmentation.

↓; Diminution.

↔; Aucun changement, ou une augmentation ou une diminution moyenne inférieure à 10 %.

IC, intervalles de confiance.

1 f.p.j.; tous les jours.

S.O.; non disponible.

a; le terme VIDEX fait référence à la formulation en comprimés ou en poudre.

b; fumarate de ténofovir disoproxil.

c; IC à 90 %.

d; 373 kcalories, 8,2 grammes de gras.

e; comparé à VIDEX EC à 250 mg, administré en monothérapie chez des sujets à jeun.

f; comparé à VIDEX EC à 400 mg, administré en monothérapie chez des sujets à jeun.

g; patients pesant moins de 60 kg présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min.

h; patients infectés par le VIH.

i; les comparaisons sont faites avec un groupe témoin parallèle ne recevant pas de méthadone (n = 10).

j; les comparaisons sont faites avec des groupes témoins historiques (n = 68, regroupés à partir de 3 études) réalisés chez des sujets en bonne santé. Le nombre de sujets évalués pour l'ASC et la C_{max} est de 15 et 16, respectivement.

k; des études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées sur les comprimés VIDEX EC ou VIDEX (une formulation tamponnée). Les comprimés VIDEX ne sont pas commercialisés au Canada.

l; l'administration concomitante de ce médicament avec VIDEX EC est contre-indiquée

m; cette étude a été réalisée avec des comprimés VIDEX (une formulation tamponnée)

n; Il n'a pas été déterminé si l'étude a été réalisée avec des comprimés VIDEX EC ou VIDEX.

Effets de la didanosine sur d'autres médicaments

Des études ont été menées sur les interactions médicamenteuses de la didanosine avec d'autres médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance. Les effets de la didanosine sur la C_{max} , l'ASC et la C_{min} du médicament administré en concomitance sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats des études portant sur les interactions médicamenteuses de la didanosine : Effets de la didanosine sur les valeurs des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose de médicament administrée en concomitance	Dose de didanosine	N	Pourcentage (%) de variation (IC à 95 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec la didanosine	
				C_{max}	ASC
Réducteurs d'acide					
Ranitidine	Dose unique de 150 mg, 2 heures avant la didanosine	Dose unique de 375 mg ^e	12 ^a	↔	↓ 16
Antifongiques					
Kétoconazole	200 mg, 1 f.p.j pendant 4 jours, 2 heures avant la didanosine	375 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours	12 ^a	↓ 20	↓ 14
Antimicrobiens					
Ciprofloxacine	750 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours, 2 heures avant la didanosine	200 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours	8 ^a	↓ 16	↓ 26
	Dose unique de 750 mg	comprimé placebo tamponné	12	↓ 93	↓ 98
Dapsone	Dose unique de 100 mg	200 mg ^e toutes les 12 heures pendant 14 jours	6 ^a	↔	↔
Ganciclovir	1000 mg toutes les 8 heures, 2 heures après la didanosine	200 mg ^e toutes les 12 heures	12 ^a	S.O.	↓ 21
Sulfaméthoxazole	Dose unique	Dose unique de	8 ^a	↓ 12	↓ 11

Médicament administré en concomitance	Dose de médicament administrée en concomitance	Dose de didanosine	N	Pourcentage (%) de variation (IC à 95 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec la didanosine	
				C _{max}	ASC
	de 1000 mg	200 mg ^e		(-28, 8)	(-17, -4)
Triméthoprim	Dose unique de 200 mg	Dose unique de 200 mg ^e	8 ^a	↓ 22 (-59, 49)	↑ 10 (-9, 34)
Antirétroviraux					
Delavirdine	Dose de 400 mg, administrée simultanément	125 mg ^e ou 200 mg ^e toutes les 12 heures	12	↓ 53	↓ 32
	400 mg, 1 heure avant la didanosine	125 mg ^e ou 200 mg ^e toutes les 12 heures	12	↑ 18	↑ 20
Indinavir	Dose de 800 mg, administrée simultanément	200 mg	16	↓ 82	↓ 84
	800 mg, 1 heure avant la didanosine	200 mg	16	↓ 4	↓ 11
Nelfinavir	Dose unique de 750 mg, 1 heure après la didanosine	200 mg ^t	10 ^a	↔	↑ 12
Ritonavir	600 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours	200 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours	12	↔	↔
Stavudine	40 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours	100 mg ^t toutes les 12 heures pendant 4 jours	10 ^a	↑ 17 %	↔
Ténofovir ^b	300 mg, 1 f.p.j., 1 h après la didanosine	250 ^c mg ou 400 mg, 1 f.p.j., pendant 7 jours	14	↔	↔
Zidovudine	200 mg toutes les 8 heures pendant 3 jours	200 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours	6 ^a	↓ 16.5 (-53, 47)	↓ 10 (-27, 11)

↑; Augmentation.

↓; Diminution.

↔; Aucun changement, ou une augmentation ou une diminution moyenne inférieure à 10 %.

IC, intervalles de confiance.

1 f.p.j.; tous les jours.

S.O.; non disponible.

a; patients infectés par le VIH

b; fumarate de ténofovir disoproxil.

c; patients pesant moins de 60 kg présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min.

d; des études portant sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées sur le produit VIDEX sous forme de poudre ou de comprimés. VIDEX n'est plus commercialisé sous forme de comprimés et de poudre au Canada.

e; cette étude a été réalisée avec des comprimés VIDEX (une formulation tamponnée)

f; il n'a pas été déterminé si l'étude a été réalisée avec des comprimés VIDEX EC ou VIDEX.

Les médicaments sont énumérés sur la base de rapports ou d'études de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur la base d'interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues des interactions.

Fumarate de ténofovir disoproxil : L'exposition à VIDEX EC est accrue lorsque le médicament est administré en même temps que le ténofovir. Lorsqu'on a administré VIDEX EC (chez des patients à jeun) deux heures avant le fumarate de ténofovir disoproxil accompagné d'un repas léger, l'ASC de la didanosine a augmenté de 48 % par rapport à celle notée avec VIDEX EC administré seul, à jeun. Lorsqu'on a administré VIDEX EC en concomitance avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un repas léger, l'ASC de la didanosine a augmenté de 60 % par rapport à celle notée avec VIDEX EC seul, à jeun. L'administration de doses réduites de VIDEX EC en même temps que le ténofovir et un repas léger a entraîné une exposition à la didanosine (ASC) similaire à celle observée avec des doses de VIDEX EC administrées seules, à des sujets à jeun. On recommande donc de réduire la dose de VIDEX EC lorsqu'on doit l'administrer en concomitance avec le ténofovir (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant**). On doit faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'une dose réduite de didanosine avec le ténofovir et un INNTI à des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral qui présentent une charge virale initiale élevée, car on a signalé un risque élevé d'échec virologique et d'émergence d'une résistance aux premiers stades de ce traitement. Une exposition accrue peut entraîner ou aggraver des toxicités cliniques liées à la didanosine, y compris la pancréatite, l'hyperlactatémie ou l'acidose lactique symptomatique et la neuropathie périphérique. On doit suivre de près tous les patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil et la didanosine en concomitance afin de pouvoir déceler les effets indésirables liés à la didanosine et évaluer la réponse clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

Interactions médicament-aliments

L'ingestion de VIDEX EC en même temps que des aliments réduit considérablement la quantité de didanosine absorbée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

VIDEX EC doit être administré à jeun au moins 1,5 heure avant de manger ou 2 heures après avoir mangé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-analyses de laboratoire

Les effets du médicament sur les analyses de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Étant donné que l'absorption de la didanosine est réduite en présence de nourriture, VIDEX EC doit être administré une fois par jour à jeun au moins 1,5 heure avant les repas ou 2 heures après les repas (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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

Les capsules de VIDEX EC doivent être avalées entières.

Posologie recommandée et modification posologique

Patients adultes

La dose quotidienne recommandée dépend du poids corporel; le produit est habituellement administré sous la forme d'une capsule, une fois par jour, comme indiqué dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Posologie recommandée chez les patients adultes selon le poids corporel

Poids corporel	Dose
≥ 60 kg	400 mg une fois par jour
< 60 kg	250 mg une fois par jour

En cas de signes cliniques ou de résultats de laboratoire évoquant une pancréatite, on doit immédiatement interrompre le traitement et évaluer soigneusement la présence de pancréatite. L'administration de VIDEX EC doit être interrompue chez les patients qui reçoivent un diagnostic confirmé de pancréatite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

Fumarate de ténofovir disoproxil comme traitement concomitant

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

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

Populations particulières

Personnes âgées

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

Enfants

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

Insuffisance hépatique

Aucune modification importante de la pharmacocinétique de la didanosine n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C du score Child-Pugh) par rapport aux sujets en bonne santé (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique**). Aucune adaptation posologique de VIDEX EC n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B du score Child-Pugh). Les données sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique particulière chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C du score Child-Pugh).

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

Insuffisance rénale

Chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale, la dose de VIDEX EC doit être modifiée de manière à compenser le taux d'élimination plus lent (tableau 9).

Tableau 9 : Posologie recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale selon le poids corporel

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

*; Aucune forme posologique de VIDEX EC n'est offerte au Canada pour les patients pesant moins de 60 kg et présentant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min/1,73 m²

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

Dose oubliée

Il faut dire aux patients qu'en cas d'oubli d'une dose de VIDEX EC, ils doivent prendre la dose oubliée aussitôt qu'ils s'en rendent compte. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ils doivent prendre la prochaine dose de médicament à l'heure habituelle.

Ils ne doivent pas prendre deux doses en même temps.

Pour les doses manquées d'autres agents du schéma de traitement, consultez la monographie de produit correspondante.

SURDOSAGE

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

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

Même si on ne possède aucune donnée relative à la didanosine, on doit administrer du charbon activé pour aider à éliminer le médicament non absorbé, comme le recommande l'American College of Emergency Physicians dans ses lignes directrices. Il est également recommandé de mettre en place des mesures générales de soutien.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de la didanosine sont résumés dans le tableau 10. La didanosine est rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales généralement observées 0,25 heure à 1,50 heure après l'administration orale. L'augmentation des concentrations plasmatiques de didanosine était proportionnelle à la dose dans la gamme de 50 mg à 400 mg. Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ne différaient pas de manière significative des valeurs obtenues après une dose unique. La liaison de la didanosine aux protéines plasmatiques *in vitro* était faible (moins de 5 %). Sur la base de données provenant d'études menées *in vitro* et sur des animaux, l'on présume que le métabolisme de la didanosine chez l'homme se fait par les voies qui sont responsables de l'élimination des purines endogènes.

Tableau 10 : Valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la didanosine chez des patients infectés par le VIH.

Paramètres ^a	Adultes	
	< 60 kg N = 7	≥ 60 kg N = 44
Clairance apparente (L/h)	174,5 ± 69,7	196,0 ± 55,8
Volume apparent de distribution (L)	308,3 ± 164,3	363 ± 137,7
Demi-vie d'élimination (h)	1,19 ± 0,21	1,26 ± 0,19
ASC à l'état d'équilibre (mg•h/L)	2,65 ± 1,07	2,25 ± 0,89

a; les paramètres pharmacocinétiques (écart-type ± moyen) de la didanosine ont été déterminés par un modèle pharmacocinétique de population basé sur des études cliniques combinées.

Absorption

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

Effet des aliments sur l'absorption de la didanosine

VIDEX EC doit être ingéré dans un estomac vide (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

VIDEX EC doit être pris à jeun au moins 1,5 heure avant un repas ou 2 heures après un repas. La prise des capsules VIDEX EC en même temps qu'un repas riche en matières grasses plutôt qu'à jeun a diminué considérablement la C_{max} (46 %) et l'ASC (19 %) de la didanosine. La prise des capsules VIDEX EC avec un repas léger 1,5 heure avant le repas ou 2 heures après a entraîné une diminution considérable de la C_{max} (22 %, 15 % et 15 %, respectivement) et de l'ASC (27 %, 24 % et 10 %, respectivement) de la didanosine comparativement à une prise à jeun. La prise des capsules VIDEX EC 1,5, 2 ou 3 heures avant un repas léger a été associée à des valeurs de C_{max} et d'ASC de la didanosine équivalant à celles obtenues chez des patients à jeun. Comparativement à l'administration d'une capsule intacte chez des patients à jeun, la prise de granules de VIDEX EC en même temps que du yogourt ou de la compote de pommes a entraîné une diminution considérable de la C_{max} (30 % et 24 %, respectivement) et de l'ASC (20 % et 18 %, respectivement) de la didanosine.

Distribution

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

Élimination

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

Populations particulières et états pathologiques

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

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la didanosine après une administration orale a été évaluée chez des patients séropositifs atteints d'insuffisance rénale grave (patients nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale ambulatoire) par rapport à des patients séropositifs ayant une fonction rénale normale, et chez des sujets non infectés par le VIH présentant divers degrés d'insuffisance rénale par rapport à des sujets non infectés par le VIH ayant une fonction rénale normale. La biodisponibilité absolue n'a pas été touchée, mais la clairance apparente du médicament diminuait lorsque la clairance de la créatinine diminuait. La demi-vie d'élimination moyenne variait de 1,4 heure chez les patients ayant une fonction rénale normale à 4,1 heures chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. La didanosine n'était pas détectable dans le dialysat péritonéal, tandis que la récupération dans l'hémodialysat variait de 0,6 % à 7,4 % de la dose sur une période de dialyse de 3 à 4 heures. Une modification posologique est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale (< 60 mL/min/1,73 m²). (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique**.)

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les capsules à granules entérosolubles VIDEX EC (didanosine) pour administration par voie orale renferment 400 mg, 250 mg, 200 mg ou 125 mg de didanosine.

Les granules contiennent les ingrédients inactifs suivants : carboxyméthylcellulose sodique, copolymère d'acide méthacrylique, glycolate d'amidon sodique, hydroxyde de sodium, phtalate de diéthyle et talc.

La coquille de la capsule renferme les ingrédients inactifs suivants : dioxyde de titane, gélatine et laurylsulfate de sodium. Les capsules sont marquées avec une encre comestible.

Les capsules VIDEX EC (didanosine) de 125 mg sont blanches et opaques et portent des inscriptions couleur havane. Flacons de 30 et de 60 capsules.

Les capsules VIDEX EC (didanosine) de 200 mg sont blanches et opaques et portent des inscriptions en vert. Flacons de 30 et de 60 capsules.

Les capsules VIDEX EC (didanosine) de 250 mg sont blanches et opaques et portent des inscriptions en bleu. Flacons de 30 et de 60 capsules.

Les capsules VIDEX EC (didanosine) de 400 mg sont blanches et opaques et portent des inscriptions en rouge. Flacons de 30 et de 60 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

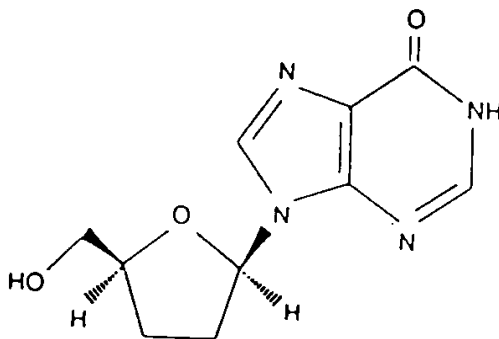
Substance pharmaceutique

Nom propre : didanosine (ddI)

Nom chimique : didésoxyinosine-2',3'

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_{12}N_4O_3$ et 236,2

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques

Apparence : La didanosine est une poudre cristalline blanche.

Solubilité : La solubilité de la didanosine dans l'eau, à 25 °C et à un pH d'environ 6, est de 27,3 mg/mL. La didanosine est instable en milieu acide. Par exemple, à un pH < 3 et à 37 °C, 10 % de la didanosine se décompose en hypoxanthine en moins de 2 minutes.

ESSAIS CLINIQUES

On a évalué l'effet de la didanosine, administrée seule ou en association avec la ZDV (zidovudine), au cours de plusieurs importantes études cliniques comparatives et à répartition aléatoire. Ces études ont confirmé la réduction du risque de progression de la maladie au VIH ou de décès avec le traitement par la didanosine, administrée seule ou en association avec la ZDV, par rapport à la ZDV en monothérapie, chez les patients infectés par le VIH, y compris des adultes symptomatiques et asymptomatiques, dont le nombre de lymphocytes CD4 était < 500 cellules/mm³. Les bienfaits cliniques du traitement initial par la didanosine ont été démontrés chez des adultes dont le nombre de lymphocytes CD4 se situait entre 200 et 500 cellules/mm³. Une étude a montré qu'après 8 semaines de traitement par la ZDV, par la didanosine ou par la didanosine en association avec la ZDV, les concentrations plasmatiques d'ARN du VIH ont diminué en moyenne de 0,26, de 0,65 et de 0,93 log₁₀ copies/mL, respectivement.

Posologie unique quotidienne

L'étude ouverte BMS AI454-152, à répartition aléatoire, d'une durée de 48 semaines, a comparé VIDEX EC administré une fois par jour en association avec la stavudine (d4T) et le nelfinavir (NLF) à une association fixe de zidovudine (AZT)/lamivudine (3TC) et de nelfinavir (NLF). Cette étude portait sur 511 patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement. Après 48 semaines, les résultats des analyses finales dictées par le protocole n'ont révélé aucune différence globale en ce qui concerne la réponse virologique entre les patients recevant l'association VIDEX EC une fois par jour/d4T/NLF et ceux recevant l'association AZT/3TC/NLF; la proportion de patients ayant un ARN du VIH < 400 c/mL étant de 56 % et 53 %, respectivement. La réponse au traitement et les résultats sur une période de 48 semaines sont présentés au tableau 11.

Tableau 11 : Résultats du traitement à répartition aléatoire par VIDEX EC jusqu'à la semaine 48, AI454-152

Résultat	Pourcentage de patients ayant un ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies/mL (pourcentage inférieur à 50 copies/mL)	
	VIDEX EC + stavudine + nelfinavir n = 258	Zidovudine/lamivudine ^a + nelfinavir n = 253
Sujet répondant ^b	55 (33)	56 (33)
Échec virologique ^c	22 (45)	21 (43)
Décès ou interruption en raison de la progression de la maladie	1 (1)	2 (2)
Abandon en raison d'effets indésirables	6 (6)	7 (7)
Abandon pour d'autres raisons ^d	16 (16)	15 (16)

a; Comprimé d'association de zidovudine et de lamivudine.

b; Les sujets ont atteint et maintenu un ARN du VIH-1 confirmé inférieur à 400 copies/mL (moins de 50 copies/mL) jusqu'à la semaine 48.

c; Inclut le rebond viral à la semaine 48 ou avant et l'échec de confirmation de l'ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies/mL (moins de 50 copies/mL) jusqu'à la semaine 48.

d; Inclut les cas de pertes en cours de suivi, de retrait du sujet, d'interruption du traitement en raison d'une décision du médecin, d'absence de traitement et d'autres raisons.

Dans le cadre d'une analyse exigée par le protocole menée chez des patients dont l'ARN du VIH était < 50 c/mL après 48 semaines de traitement, 37 % des patients ayant reçu l'association VIDEX EC une fois par jour/d4T/NLF ont présenté un taux inférieur au seuil de détection, par rapport à 35 % des patients traités par l'association AZT/3TC/NLF. On a obtenu des résultats de comparabilité des schémas de traitement similaires dans une analyse modifiée portant sur l'efficacité, laquelle comprenait des critères supplémentaires relatifs à l'échec thérapeutique. Après 48 semaines, on a noté une augmentation du nombre de cellules CD4 au-dessus des valeurs initiales de 120,5 et de 162 cellules/mm³ chez les patients ayant reçu l'association VIDEX EC une fois par jour/d4T/NLF et chez ceux ayant reçu l'association AZT/3TC/NLF, respectivement.

L'étude ouverte BMS AI454-148, à répartition aléatoire, d'une durée de 48 semaines, a comparé VIDEX¹ administré une fois par jour en association avec la stavudine (d4T) et le nelfinavir (NLF) à la zidovudine (AZT)/lamivudine (3TC)/nelfinavir (NLF) chez 756 patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement. Après 48 semaines, les résultats de l'analyse finale de tous les patients inscrits de manière aléatoire recevant leur traitement initial n'ont révélé aucune différence importante dans la réponse virologique entre les patients recevant l'association VIDEX EC une fois par jour/d4T/NLF et ceux recevant l'association AZT/3TC/NLF; la proportion de patients ayant un ARN du VIH < 400 c/mL étant de 52 % et de 57 %, respectivement.

Tableau 12 : Résultats du traitement à répartition aléatoire par VIDEX^d jusqu'à la semaine 48, AI454-148

État à la semaine 48	Pourcentage de patients ayant un ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies/mL (moins de 50 copies/mL)	
	VIDEX/stavudine/nelfinavir n = 503	lamivudine/zidovudine/nelfinavir n = 253
Sujet répondant ^a	50* (34*)	59 (47)
Échec virologique ^b	36 (57)	32 (48)
Mort ou progression de la maladie	Moins de 1 (moins de 1)	1 (moins de 1)
Abandon en raison d'effets indésirables	4 (2)	2 (moins de 1)
Abandon pour d'autres raisons ^c	6 (3)	4 (2)
Traitement jamais commencé	4 (4)	2 (2)

*; p inférieur à 0,05 pour les différences entre les groupes de traitement, selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel.

a; Les patients ont obtenu une réponse virologique [deux charges virales consécutives inférieures à 400 (moins de 50) copies/mL] et l'ont maintenu jusqu'à la semaine 48.

b; Inclut le rebond viral et l'échec de confirmation de moins de 400 copies/mL (moins de 50 copies/mL) à la semaine 48.

c; Inclut les cas de perte en cours de suivi, de non-conformité, de retrait et de grossesse.

d; Les comprimés VIDEX ne sont plus commercialisés au Canada.

¹ Les comprimés Videx ne sont plus commercialisés au Canada

Dans le cadre d'une analyse similaire menée chez des patients dont l'ARN du VIH était < 50 c/mL après 48 semaines de traitement, 40 % des patients ayant reçu l'association VIDEX une fois par jour/d4T/NLF ont présenté un taux inférieur au seuil de détection, par rapport à 47 % des patients traités par l'association AZT/3TC/NLF. Les résultats d'une analyse supplémentaire portant sur la réponse au traitement, combinant les mesures de l'échec thérapeutique ainsi que la proportion de patients présentant un taux inférieur au seuil de détection, ont montré des taux de réponse qui favorisaient l'association AZT/3TC/NLF : chez les patients dont l'ARN du VIH était < 400 c/mL, les taux de réponse ont été de 50 % et de 59 %, respectivement, et chez ceux dont l'ARN du VIH était < 50 c/mL, les taux de réponse ont été de 34 % et de 47 %, respectivement, pour le groupe ayant reçu l'association VIDEX une fois par jour/d4T/NLF et pour celui traité par l'association AZT/3TC/NLF. La réponse immunologique, mesurée par le nombre de cellules CD4, a été comparable dans les deux groupes de traitement. La réponse au traitement et les résultats sur une période de 48 semaines sont présentés au tableau 12.

MICROBIOLOGIE

Sensibilité du VIH *in vitro*

On a évalué *in vitro* l'activité de la didanosine contre le VIH-1 en utilisant diverses lignées cellulaires de cellules lymphoblastiques et de cultures cellulaires de monocytes et de macrophages infectées par le VIH-1. La didanosine a exercé une activité antivirale contre les isolats de VIH-1 biologiques et cliniques. La concentration de médicament nécessaire pour inhiber de moitié (IC₅₀) la réplication virale se situait entre 2,5 et 10 µM (1 µM = 0,24 µg/mL) pour les lignées cellulaires lymphoblastiques et entre 0,01 et 0,1 µM pour les cultures cellulaires de monocytes et de macrophages. Le lien entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la didanosine et l'inhibition de la réplication du VIH chez les humains n'a pas été établi.

Résistance aux médicaments

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

Résistance croisée

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

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

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

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

Toxicité chronique

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

Carcinogénicité et mutagénicité

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

On n'a observé aucun signe de mutagénicité (avec ou sans activation métabolique) au cours des essais mutagènes d'Ames sur *Salmonella* ni au cours d'un essai mené sur la souche d'*Escherichia coli* WP2 uvrA, où seule une légère augmentation des révertants a été observée avec la didanosine. Dans le cadre des essais de mutation génétique dans les cellules de mammifères menés sur des cellules lymphomateuses de souris L5178Y/TK+/-, la didanosine s'est avérée faiblement mutagène en présence ou en l'absence d'activation métabolique à des concentrations supérieures ou égales à environ 2000 µg/mL. Dans le cadre d'une étude cytogénétique *in vitro* sur des cultures de lymphocytes périphériques humains, de fortes concentrations de didanosine (≥ 500 µg/mL) ont augmenté la fréquence de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques. Une autre étude *in vitro* sur les aberrations chromosomiques dans les cellules de mammifères menée sur des cellules pulmonaires de hamster chinois a montré que la didanosine entraînait des aberrations chromosomiques à des concentrations ≥ 500 µg/mL après 48 heures d'exposition. Toutefois, on n'a noté aucune augmentation significative de la fréquence de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques à des concentrations de didanosine allant jusqu'à 250 µg/mL. Dans le cadre d'un essai de transformation de BALB/c 3T3 *in vitro*, la didanosine n'a donné des résultats positifs qu'à des concentrations égales ou supérieures à 3000 µg/mL.

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

Reproduction

Fertilité

Des études sur la fertilité (segment I) ont été réalisées sur le rat et le lapin. La didanosine était légèrement toxique pour les femelles et les petits dans le groupe recevant une forte dose vers le milieu et la fin de la lactation. Chez les rats, on a constaté une diminution de la prise d'aliments et une diminution du gain pondéral. À l'exception de cet effet médicamenteux transitoire, la didanosine n'a pas induit de toxicité et n'a pas altéré la capacité de la fonction reproductrice des parents ni le développement physique ou fonctionnel des petits. On n'a observé aucune augmentation des malformations externes spontanées.

Fonctions reproductrices

Aucun signe d'effets embryotoxiques, fœtotoxiques ou tératogènes n'a été observé dans le cadre des études sur la fonction reproductrice (segment II) réalisées sur le rat et le lapin.

Distribution de tissu maternel et fœtal

Dans le cadre d'études de segment III effectuées sur le rat, on n'a observé aucun effet indésirable sur la gestation, la mise bas ou l'allaitement (génération FO), ni sur le développement, le comportement ou la fonction reproductrice (génération F1).

Une étude menée sur des rates a montré que la didanosine administrée par voie orale et (ou) ses métabolites étaient excrétés dans le lait des rates.

RÉFÉRENCES

1. Bach MC. Clinical Response to Dideoxyinosine in Patients with HIV Infection Resistant to Zidovudine. *New Engl J Med* 323:275, 1990.
2. Cooley TP, Kunches LM, Saunders CA, *et al.* Once-Daily Administration of 2',3'-Dideoxyinosine (ddI) in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome or AIDS-Related Complex. *New Eng J Med* 322:1340-1345, 1990.
3. EMEA Public Statement. Efficacy and safety concerns regarding the co-administration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF, Viread1) and didanosine (ddI, Videx2), 2005. Consulté le 7 mai 2010 au <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pus/6233105en.pdf>
4. Hartman NR, Yarchoan R, Pluda JM, *et al.* Pharmacokinetics of 2',3' - Dideoxyadenosine and 2',3' - Dideoxyinosine in Patients With Severe Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Pharm Ther* 47:647-654, 1990.
5. Johnson MA, Ahluwalia G, Connelly MC, *et al.* Metabolic Pathways for the Activation of the Antiretroviral Agent 2',3' - Dideoxyadenosine in Human Lymphoid Cells. *J. Biol Chem* 263:15354-15357, 1988.
6. Klecker RW, Collins JM, Yarchoan R, *et al.* Plasma and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics of 3'-Azido- 3'-Deoxythymidine: A Novel Pyrimidine Analog with Potential Application for the Treatment of Patients with AIDS and AIDS Related Diseases. *Clin Pharm Ther* 41:407-412, 1987.
7. Núñez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27(5): 426-431
8. Podzamczer D, Ferrer E, *et al.* Early virologic failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy* 10: 171-177, 2005.
9. Singlas E, *et al.* Didanosine Pharmacokinetics in Patients with Normal and Impaired Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother* 36:1519-1524, 1992.
10. Yarchoan R, Mitsuya H, Thomas RV, *et al.* *In Vitro* Activity Against HIV and Favorable Toxicity Profile of 2',3' - Dideoxyinosine. *Science* 245:412-415, 1989.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrVIDEX EC^{MD}

(didanosine [ddI])

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre VIDEX EC, ainsi qu'à chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état médical et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de VIDEX EC.

Mises en garde et précautions importantes

Les effets suivants se sont produits avec l'utilisation de didanosine ou de didanosine administré en association avec d'autres médicaments :

- **pancréatite (inflammation du pancréas)**
- **acidose lactique (taux d'acide lactique trop élevés dans le sang)**
- **gonflement du foie (hépatomégalie)**
- **infiltration graisseuse du foie (stéatose)**

Ces affections ont parfois entraîné la mort. (Voir la section « Effets secondaires possibles »).

Pourquoi VIDEX EC est-il utilisé?

VIDEX EC est un médicament d'ordonnance destiné aux adultes qui sont infectés par le virus qui cause le sida.

Comment VIDEX EC agit-il?

VIDEX EC empêche le virus de se multiplier dans les cellules. VIDEX EC aide votre organisme à maintenir son approvisionnement en cellules CD4. Ces cellules sont importantes dans la lutte contre le VIH et d'autres infections.

VIDEX EC comporte un enrobage qui l'empêche de se dissoudre dans l'estomac. Il se dissout dans l'intestin, ou il est absorbé dans l'organisme.

Quels sont les ingrédients de VIDEX EC?

Ingrédient médicamenteux : didanosine

Ingrédients non médicinaux des granules : carboxyméthylcellulose sodique, copolymère d'acide méthacrylique, glycolate d'amidon sodique, hydroxyde de sodium, phtalate de diéthyle et talc.

Ingrédients non médicinaux de la coquille de la capsule : dioxyde de titane, gélatine et laurylsulfate de sodium. Les capsules sont marquées avec une encre comestible.

VIDEX EC est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Capsules à 125, à 200, à 250 et à 400 mg.

Ne prenez pas VIDEX EC si :

- vous prenez de l'allopurinol, de la stavudine ou de la ribavirine. Des cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale, de pancréatite, d'acidose lactique et d'autres réactions graves sont survenus chez des patients qui prenaient VIDEX EC en même temps que ces médicaments.
- vous êtes allergique à **l'un ou l'autre** des ingrédients de VIDEX EC. (Voir la section « Quels sont les ingrédients de VIDEX EC? ».) Si vous croyez avoir eu une réaction allergique à l'un des ingrédients de VIDEX EC, informez-en votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VIDEX EC afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour vous assurer de la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment les suivants :

- **Pancréatite (inflammation du pancréas)**, qui peut être fatale lorsqu'elle est accompagnée de symptômes tels que :
 - Douleurs gastriques, sensation de malaise à l'estomac ou vomissements.
- **Neuropathie périphérique (trouble nerveux)** accompagnée de symptômes tels que :
 - Sensation de picotements, sensation de brûlure, de douleur ou d'engourdissement au niveau des mains ou des pieds.
- **Acidose lactique (taux très élevés d'acide lactique dans le sang)** accompagnée de symptômes tels que :
 - Perte de poids, sensation de fatigue, manque de souffle, sensation de malaise, douleurs gastriques et pouls rapide.
- **Troubles hépatiques**, y compris un gonflement du foie (hépatomégalie) avec accumulation de graisses dans le foie (stéatose), accompagnés de symptômes tels que :
 - Douleurs gastriques, sensation de malaise à l'estomac, vomissements et jaunissement de la peau et des yeux.

- **Hypertension portale (hypertension dans la veine du foie)** accompagnée de symptômes tels que :
 - Douleur gastrique, sensibilité, abdomen gonflé de liquide et hémorroïdes.
- **Altération de la vision** incluant une perte de vision des couleurs et une névrite optique (inflammation du nerf optique) accompagnée de symptômes tels que :
 - Perte de vision, vision trouble et douleur lorsque vous bougez les yeux.
- **Problèmes rénaux**, y compris une mauvaise fonction rénale, accompagnés de symptômes tels que :
 - Sensation de faiblesse, manque de souffle, sensation de confusion, sensation de fatigue, gonflement des tissus et rythme cardiaque irrégulier.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de remède contre l'infection au VIH. Même pendant votre traitement par VIDEX EC, vous pouvez continuer à avoir des maladies liées au VIH, y compris d'autres infections. Continuez à consulter votre médecin régulièrement et signalez tout problème médical qui survient.

VIDEX EC n'empêche pas la transmission du virus d'un patient infecté par le VIH à d'autres personnes. Pour protéger autrui, le patient infecté par le VIH doit continuer à voir des rapports sexuels protégés et prendre des précautions pour empêcher autrui d'être en contact avec son sang et ses autres liquides corporels.

Informez votre médecin si :

- vous êtes allergique à un médicament
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. Videx EC peut nuire au développement du fœtus et augmenter la fréquence des anomalies congénitales. Discutez-en avec votre médecin. Informez votre médecin si vous tombez enceinte.
- si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter. On ignore si Videx EC se retrouve dans le lait maternel chez l'humain. Videx EC a été trouvé dans le lait maternel chez des animaux ayant reçu ce médicament. Les experts conseillent de ne pas allaiter si vous êtes séropositive. Discutez-en avec votre médecin.

Autres mises en garde importantes à connaître :

Vos taux de glycémie ou de graisse dans le sang peuvent augmenter avec un traitement du VIH. Votre médecin peut vous prescrire des analyses sanguines.

Si vous devez limiter votre consommation de sel, sachez que VIDEX EC a une très faible teneur en sodium (sel). Le contenu en sodium dans VIDEX EC est le suivant : 0,53 mg pour les capsules de 125 mg; 0,85 mg pour les capsules de 200 mg; 1,06 mg pour les capsules de 250 mg; et 1,70 mg pour les capsules de 400 mg.

Votre médecin vous a prescrit VIDEX EC pour votre état médical particulier. Ne prenez pas VIDEX EC pour traiter une autre maladie. N'en donnez à personne.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits médicinaux que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec VIDEX EC :

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

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

Ne prenez pas d'allopurinol, de stavudine ou de ribavirine avec VIDEX EC.

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

Comment prendre VIDEX EC :

VIDEX EC ne doit être pris qu'une seule fois par jour.

Votre médecin décidera de la dose que vous prendrez selon votre poids corporel, votre fonction rénale, votre fonction hépatique et tous les effets secondaires que vous avez éprouvés en prenant d'autres médicaments. Prenez VIDEX EC exactement comme on vous l'a indiqué. VIDEX EC doit être pris à jeun au moins 1,5 heure avant un repas ou 2 heures après un repas; il NE doit PAS être pris avec des aliments.

Les capsules de VIDEX EC doivent être avalées entières et ne doivent pas être mâchées.

Surdosage

Dans le cas d'un surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé (par exemple, médecin), le service d'urgence d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

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 selon votre horaire habituel.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VIDEX EC?

VIDEX EC peut causer des effets secondaires qui :

- sont sans gravité pour la plupart,
- peuvent causer certains maux,
- sont le plus souvent : diarrhée, nausée, maux de tête, éruption cutanée et vomissements.

Consultez à votre médecin immédiatement si :

- vous avez la fièvre, des éruptions cutanées, des rougeurs et de l'enflure,
- vous ressentez des douleurs articulaires ou musculaires ou de la fatigue.

L'amorce d'une médication contre le VIH peut avoir un effet sur votre système immunitaire comme suit :

- cela renforce votre système immunitaire,
- cela déclenche une lutte contre les infections cachées depuis longtemps dans votre organisme,
- cela peut entraîner l'apparition d'une maladie auto-immune telle que :
 - le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire,
 - la maladie de Graves (glande thyroïde),
 - le syndrome de Guillain-Barré (système nerveux),
 - la polymyosite (maladie musculaire).

Ces troubles médicaux peuvent survenir à tout moment et se manifester plusieurs mois après le début du traitement.

Une perte de graisse corporelle aux jambes, aux bras et au visage est survenue chez des personnes traitées par VIDEX EC et des médicaments similaires. Informez votre médecin si cela se produit. La graisse perdue :

- peut mettre des mois à être regagnée,
- peut ne jamais être regagnée.

Votre médecin :

- décidera si Videx EC doit être poursuivi ou arrêté,
- décidera si un autre traitement doit être utilisé,
- continuera à suivre votre état de santé.

Effets secondaires graves et ce qu'il faut faire à leur sujet			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et recherchez une aide médicale immédiate
	si l'effet est sévère uniquement	dans tous les cas	
<p>FRÉQUENT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles hépatiques (troubles du foie) accompagnés de symptômes tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et un jaunissement de la peau et des yeux. • Neuropathie périphérique (troubles nerveux) accompagnée de symptômes tels que des picotements, des brûlures, des douleurs ou des engourdissements dans les mains ou les pieds, lesquels peuvent être des signes de troubles nerveux. 		<p>✓</p> <p>✓</p>	
<p>EFFETS SECONDAIRES PEU FRÉQUENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pancréatite (inflammation du pancréas) accompagnée de symptômes tels que des douleurs gastriques, un gonflement de la région de l'estomac, des nausées, des vomissements et de la fièvre. • Acidose lactique (taux d'acide lactique trop élevés dans le sang) accompagnée de symptômes tels que de la fatigue, de l'essoufflement, une sensation de malaise, des douleurs abdominales et une perte de poids. • Troubles de la vision, tels que des changements de la couleur des yeux ou de la vision, accompagnés de symptômes comme une 		<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>	

Effets secondaires graves et ce qu'il faut faire à leur sujet			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et recherchez une aide médicale immédiate
	si l'effet est sévère uniquement	dans tous les cas	
vision trouble, une incapacité à voir lorsque la lumière est faible, un trouble de la vision, une incapacité à distinguer certaines couleurs, une perte de vision partielle ou totale, ou une vision en tunnel. <ul style="list-style-type: none"> • Réaction anaphylactoïde (réaction allergique soudaine mettant la vie en danger) • Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire accompagné de symptômes tels qu'une température élevée (fièvre), des douleurs articulaires ou musculaires, des rougeurs, des éruptions cutanées, de l'enflure ou de la fatigue 		✓ ✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire incommodant non mentionné dans le présent document ou s'aggravant suffisamment pour vous empêcher de vaquer à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement d'effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre signalement peut nous aider à déceler de nouveaux effets secondaires et à modifier en conséquence les informations sur l'innocuité du produit.

Trois façons de faire un signalement :

- En ligne sur [MedEffect](#);
- En téléphonant au 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un Formulaire de déclaration des effets secondaires par le consommateur et en l'envoyant :
 - par télécopieur au 1-866-678-6789 (sans frais), ou

– par la poste à l'adresse : Programme Canada Vigilance

Santé Canada, indice de l'adresse : 1908C
Ottawa, ON
K1A 0K9

Les étiquettes d'affranchissement et le Formulaire de déclaration des effets secondaires par le consommateur sont disponibles sur [MedEffect](#).

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de traiter vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage

VIDEX EC doit être conservé dans des flacons fermés hermétiquement à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Lorsque VIDEX EC est périmé ou que vous n'en avez plus besoin, retournez la portion inutilisée à votre pharmacien, qui la mettra au rebut de façon appropriée.

Pour en savoir davantage au sujet de VIDEX EC, vous pouvez :
Consulter votre professionnel de la santé

- Consulter la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez obtenir ce document en vous rendant sur le [site Web de Santé Canada](#) ou sur le site Web du fabricant <http://www.bmscanada.ca>, ou en téléphonant au 1-866-463-6267.

Le présent document a été préparé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision le 16 juin 2017.