

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrZERIT^{MD}

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

Agent antirétroviral

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date de préparation :
14 mars 1996

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

Date de révision :
février 2018

N^o de contrôle : 212105

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ÉTUDES CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE CLINIQUE DÉTAILLÉE	24
MICROBIOLOGIE	28
TOXICOLOGIE	29
BIBLIOGRAPHIE.....	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	33
<i>RENSEIGNEMENTS SUR CE MÉDICAMENT.....</i>	<i>33</i>
<i>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>	<i>33</i>
<i>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</i>	<i>34</i>
<i>UTILISATION CORRECTE DE CE MÉDICAMENT.....</i>	<i>34</i>
<i>EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE</i>	<i>35</i>
<i>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</i>	<i>36</i>
<i>CONSERVATION.....</i>	<i>37</i>
<i>POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS</i>	<i>37</i>

ZERIT

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/ teneur	Ingrédients non médicinaux importants sur le plan clinique*
Orale	Capsules à : 5, 15, 20, 30 et 40 mg	Lactose

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

INDICATIONS

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

CONTRE-INDICATIONS

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

ZERIT ne doit pas être administré en concomitance avec la didanosine en raison du risque de réactions indésirables graves ou mettant le pronostic vital en jeu, telles que l'acidose lactique, les anomalies hépatiques, la pancréatite et la neuropathie périphérique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose

On a signalé des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, incluant des cas d'issue fatale, lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, en monothérapie ou en traitement d'association, incluant la stavudine et d'autres agents antirétroviraux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose). On a signalé des cas d'acidose lactique d'issue fatale chez des femmes enceintes ayant reçu un traitement d'association par la stavudine et la didanosine et d'autres agents antirétroviraux. L'association de stavudine et de didanosine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

On devrait interrompre le traitement par ZERIT chez les patients dont les signes cliniques ou les résultats des épreuves de laboratoire évoquent la présence d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité prononcée (qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des taux de transaminases). On doit envisager l'interruption permanente du traitement par ZERIT chez les patients atteints d'une acidose lactique confirmée.

Pancréatite

On a signalé des cas de pancréatite d'issues fatale et non fatale (durant les études cliniques comparatives et la surveillance post-commercialisation) au cours du traitement d'association incluant ZERIT et la didanosine, avec ou sans hydroxyurée, chez des patients jamais traités ainsi que chez ceux qui avaient déjà reçu un traitement, sans égard au degré d'immunosuppression (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Fonction pancréatique).

Généralités

Les analogues nucléosidiques, et de façon plus marquée, la stavudine, ZERIT et la zidovudine, peuvent modifier la fonction mitochondriale à divers degrés. L'administration de ZERIT est associée à bon nombre d'effets indésirables graves, tels que l'acidose lactique, la lipoatrophie et la polyneuropathie, dont le mécanisme d'action sous-jacent pourrait être la toxicité mitochondriale.

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

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Chez la souris, ces doses s'élevaient à 250 fois la dose clinique recommandée chez l'humain, tandis que chez le rat, elles s'élevaient à 732 fois la dose recommandée chez l'humain.

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

Fertilité

On n'a observé aucun cas d'altération de la fertilité chez les rats dont la C_{max} pouvait s'élever jusqu'à 216 fois celles qui a été observée après l'administration clinique d'une dose de 1 mg/kg par jour.

Système endocrinien/métabolisme

Lipoatrophie

Il a été démontré que la toxicité mitochondriale associée à la prise de ZERIT provoquait une perte de tissus adipeux sous-cutanés visible surtout au niveau du visage, des membres et des fesses. L'incidence et la gravité de la lipoatrophie étaient associées à l'exposition cumulative au produit. De plus, ces manifestations sont souvent irréversibles, même après l'arrêt du traitement par ZERIT. Par conséquent, il faut procéder à des examens réguliers visant à déceler tout signe de lipoatrophie et questionner les patients à cet effet. Le cas échéant, il faut cesser le traitement par ZERIT.

Gain pondéral et paramètres métaboliques

Un gain pondéral et une augmentation des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent se produire au cours d'un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent être attribuables en partie à la prise en charge de la maladie et aux modifications des habitudes de vie du patient. Dans certains cas, les modifications lipidiques sont attribuables au traitement. Par contre, en ce qui a trait au gain pondéral, aucune donnée probante ne permet de croire qu'il s'agisse d'un effet attribuable à un traitement en particulier. En ce qui concerne le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins, il faut s'en remettre aux lignes directrices déjà établies pour le traitement du VIH. Les anomalies du profil lipidique doivent faire l'objet d'une prise en charge clinique appropriée.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique :

Fonction hépatique

Lors de l'administration de ZERIT, on a signalé des cas d'hépatite ou d'insuffisance hépatique qui, dans certains cas, ont été d'issue fatale. On a signalé des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance

hépatique d'issue fatale après la commercialisation chez des patients infectés par le VIH recevant des agents antirétroviraux en association avec l'hydroxyurée. On a signalé des épisodes hépatiques d'issue fatale le plus souvent chez des patients ayant reçu la trithérapie hydroxyurée, didanosine et stavudine. L'administration concomitante de ces médicaments est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS). On devrait suivre de près les patients traités par ZERIT administré en association avec l'hydroxyurée pour déceler tout signe de toxicité hépatique.

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

Des cas de décompensation hépatique, qui se sont avérés d'issue fatale dans certains cas, ont été signalés chez des patients atteints du VIH/VHC et d'une cirrhose qui recevaient ZERIT en concomitance avec un interféron, administré avec ou sans ribavirine. Au cours du traitement, il faut suivre de près l'évolution clinique et la fonction hépatique des patients afin de déceler tout signe ou symptôme de décompensation hépatique. Le traitement par l'interféron et la ribavirine doit être interrompu immédiatement en présence de décompensation hépatique.

Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose

On a signalé des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, incluant des cas d'issue fatale, lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, en monothérapie ou en traitement d'association, incluant la stavudine et d'autres agents antirétroviraux. Bien que l'on n'ait pas évalué les taux relatifs d'acidose lactique lors d'études prospectives dûment contrôlées, les résultats d'études de cohortes longitudinales et d'études rétrospectives laissent supposer que cet incident peu fréquent pourrait le plus souvent être lié à une association antirétrovirale à base de stavudine. Le sexe féminin, l'obésité et une exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. On a signalé des cas d'acidose lactique d'issue fatale chez des femmes enceintes ayant reçu un traitement d'association par la stavudine et la didanosine et d'autres agents antirétroviraux. Par conséquent, l'association de stavudine et de didanosine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

On devrait interrompre le traitement par ZERIT chez les patients dont les signes cliniques ou les résultats des épreuves de laboratoire évoquent la présence d'une acidose lactique ou d'une

hépatotoxicité prononcée (qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des taux de transaminases).

Il faudrait envisager l'abandon à jamais du traitement par ZERIT en cas d'acidose lactique confirmée.

Fonction pancréatique :

Des études cliniques comparatives et des rapports d'effets indésirables signalés après commercialisation ont révélé des cas de pancréatite d'issue fatale et non fatale chez des patients traités par l'association ZERIT et didanosine, avec ou sans hydroxyurée. Ces signalements portaient sur des patients jamais traités et des patients ayant déjà reçu un traitement, sans égard à leur degré d'immunosuppression. Lorsqu'on soupçonne une pancréatite, il faut interrompre l'administration du traitement associant ZERIT à la didanosine et à tout autre agent qui exerce des effets toxiques sur le pancréas. Après un diagnostic confirmé de pancréatite, la reprise du traitement par ZERIT doit être effectuée avec précaution et sous surveillance étroite. Le nouveau traitement d'association ne devrait alors comprendre ni la didanosine ni l'hydroxyurée.

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

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire :

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

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

Système nerveux

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

On a observé une neuropathie périphérique qui se caractérise par une faiblesse, une atrophie, des engourdissements, des fourmillements ou des douleurs aux mains et aux pieds chez des patients recevant un traitement par ZERIT. Certains de ces symptômes se sont avérés sévères. La

neuropathie motrice et sensorielle du système nerveux périphérique reliée à la dose est survenue plus fréquemment chez les patients atteints d'une infection avancée au VIH, les patients présentant des antécédents de neuropathie ou chez ceux qui recevaient un traitement concomitant par un médicament neurotoxique, incluant la didanosine (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

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

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

La neuropathie périphérique peut être difficile à déceler chez les enfants qui suivent un traitement par ZERIT. Les personnes qui prennent soin de jeunes enfants sous traitement par ZERIT doivent recevoir des directives quant à la façon de déceler la neuropathie périphérique et d'en signaler la présence, le cas échéant.

Système rénal

Chez les insuffisants rénaux infectés par le VIH, on a noté une diminution de la clairance rénale et de la clairance apparente par suite de l'administration de la stavudine par voie orale. On a observé une prolongation de la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) allant jusqu'à 8 heures. Le dysfonctionnement rénal n'a pas modifié de façon marquée le T_{max} et la C_{max} . Selon ces observations préliminaires, il est recommandé d'adapter la posologie de la stavudine lorsque la clairance de la créatinine est réduite (≤ 50 mL/min) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée sur l'administration de la stavudine chez les femmes enceintes. Il ne faut administrer la stavudine au cours de la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient le risque éventuel.

On a signalé des cas d'acidose lactique d'issue fatale chez des femmes enceintes ayant reçu l'association stavudine et didanosine en association avec d'autres agents antirétroviraux (voir CONTRE-INDICATIONS). On ne sait pas si la grossesse pourrait augmenter le risque d'acidose lactique ou de syndrome hépatique avec stéatose qui a été observé chez des femmes qui n'étaient pas enceintes et qui recevaient des analogues nucléosidiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose/insuffisance hépatique). Les professionnels de la santé qui traitent les femmes enceintes infectées par le VIH recevant la stavudine devraient être informés de l'importance d'un diagnostic précoce d'acidose lactique et de syndrome hépatique avec stéatose.

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

Allaitement

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

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

Enfants

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

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

Une étude ouverte de phase I a été menée chez 38 sujets âgés de cinq semaines à 15 ans; 9 d'entre eux n'avaient jamais reçu de traitement antirétroviral auparavant et 29 avaient été traités par la zidovudine pendant une durée médiane de 104 semaines. Les patients de cette étude ont reçu ZERIT à des doses initiales allant de 0,125 à 4,0 mg/kg par jour et la dose moyenne était de 1,7 mg/kg par jour, pendant une durée médiane de 84 semaines (plage de 8 à 140 semaines). Une deuxième étude ouverte, menée dans le but d'administrer la stavudine à des enfants qui n'avaient pas répondu au traitement antirétroviral de rechange ou qui ne l'ont pas toléré, portait sur 51 sujets âgés de 8 mois à 18 ans qui avaient reçu un traitement prolongé par la zidovudine et la didanosine.

Ces patients ont reçu une dose de ZERIT de 2 mg/kg par jour, pendant une période médiane de 33 semaines (intervalle de 2 jours à 82 semaines).

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

Personnes âgées

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

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

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

Personnes présentant une intolérance au lactose

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Adultes

Aperçu des effets indésirables

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

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

Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

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

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

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

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

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

Effets indésirables	Pourcentage de patients	
	START 1	
	ZERIT + lamivudine + indinavir n = 100 ^c	zidovudine + lamivudine + indinavir n = 102
Système nerveux		
Symptômes neurologiques périphériques/neuropathie	8	7
Dépression	8	12
Insomnie	6	9
Étourdissements	5	7
Système métabolique/nutritionnel		
Bilirubinémie	9	4
Perte de poids	4	8
Appareil génito-urinaire		
Dysurie	9	6
Hématurie	10	4
Calculs rénaux	7	5
Cinq sens		
Altération du goût	6	10
Conjonctivite	6	4
Appareil musculosquelettique		
Arthralgie	7	5
Myalgie	7	2

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

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

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

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

Effets indésirables	Pourcentage de patients	
	START 2	
	ZERIT + didanosine + indinavir n = 102 ^c	zidovudine + lamivudine + indinavir n = 103
Appareil digestif		
Nausées	53	67
Diarrhée	45	39
Vomissements	30	35
Douleurs abdominales	20	24
Flatulence	14	14
Dyspepsie	10	11
Anorexie	7	12
Xérostomie	8	6
Éructation	4	8
Constipation	4	7
Aphtes buccaux	6	4
Organisme entier		
Asthénie	32	38
Céphalées	46	37
Douleurs lombaires	11	13
Infection	23	18
Fièvre	20	8
Douleurs	17	24
Syndrome grippal	10	8
Lésions accidentelles	6	8
Infection fongique	6	5
Frissons	7	5
Lésion	3	6
Appareil respiratoire		
Pharyngite	37	28
Toux accrue	27	20
Rhinite	22	16
Sinusite	17	7
Bronchite	3	6

Effets indésirables	Pourcentage de patients	
	START 2	
	ZERIT + didanosine + indinavir n = 102 ^c	zidovudine + lamivudine + indinavir n = 103
Affections pulmonaires	6	0
Peau et phanères		
Éruption cutanée	30	18
Peau sèche	33	23
Acné	6	2
Prurit	13	11
Transpiration	9	6
Système nerveux		
Symptômes neurologiques périphériques/neuropathie	21	10
Dépression	12	12
Insomnie	7	4
Étourdissements	11	9
Système métabolique/nutritionnel		
Bilirubinémie	7	3
Appareil génito-urinaire		
Dysurie	2	6
Hématurie	7	8
Infection des voies urinaires	4	7
Cinq sens		
Altération du goût	12	21
Appareil musculosquelettique		
Arthralgie	9	12
Myalgie	10	6

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

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

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

Anomalies enregistrées dans les résultats des épreuves de laboratoire

Les anomalies sélectionnées parmi les résultats des épreuves de laboratoire, signalées lors de deux études cliniques contrôlées (traitement d'association), sont indiquées dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3 : Anomalies sélectionnées parmi les résultats des épreuves de laboratoire qui ont été menées lors des études START 1 et START 2 (grades 3 et 4)

Paramètre	Pourcentage de patients			
	START		START	
	ZERIT + lamivudine + indinavir n = 10	zidovudine + lamivudine + indinavir n = 10	ZERIT + didanosine + indinavir n = 10	zidovudine + lamivudine + indinavir n = 10
Bilirubine (> 2,6 x LSN)	7	6	16	8
AST (TGOS) (> 5 x LSN)	5	2	7	7
ALT (TGPS) (> 5 x LSN)	6	2	8	5
GGT (> 5 x LSN)	2	2	5	2
Lipase (> 2 x LSN)	6	3	5	5
Amylase (> 2 x LSN)	4	< 1	8	2

LSN = limite supérieure de la normale

Tableau 4 : Anomalies sélectionnées parmi les résultats des épreuves de laboratoire qui ont été menées lors des études START 1 et START 2 (tous les grades)

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

Effets indésirables identifiés après la mise en marché

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

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

Enfants

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

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

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

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-plante médicinale

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

L'intervalle entre les doses de stavudine administrées par voie orale devrait être de 12 heures. On peut prendre ZERIT (stavudine) sans égard aux repas. La dose recommandée dépend du poids, tel qu'il est indiqué dans le tableau 5.

Tableau 5 : Posologie chez l'adulte

Poids du patient	Posologie de ZERIT
< 60 kg	30 mg, 2 fois/jour
\geq 60 kg	40 mg, 2 fois/jour

Adaptation posologique

Insuffisance rénale

Adultes

En présence d'une insuffisance rénale chez les adultes, on recommande les adaptations posologiques suivantes (voir Tableau 6) :

Tableau 6 : Adaptations posologiques de ZERIT recommandées en présence d'une insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose de stavudine recommandée selon le poids	
	≥ 60 kg	< 60 kg
> 50 ^a	40 mg, toutes les 12 heures ^a	30 mg, toutes les 12 heures ^a
de 26 à 50	20 mg, toutes les 12 heures	15 mg, toutes les 12 heures
<26 ^b	20 mg, toutes les 24 heures	15 mg, toutes les 24 heures

^a Dose normale; aucune adaptation posologique nécessaire.

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

Insuffisance hépatique

Adultes

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

Neuropathie périphérique

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

SURDOSAGE

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

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

Lors de tests *in vitro*, on a observé que d'autres agents inhibaient l'activation de la stavudine. Parmi les divers médicaments testés, les seuls qui peuvent entraver la phosphorylation de la stavudine jusqu'à des concentrations pertinentes sont la doxorubicine et la ribavirine. Aucun autre agent utilisé dans le traitement de l'infection au VIH et phosphorylé de manière similaire n'interfère avec ce processus. La signification clinique de ce phénomène est inconnue.

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

Résistance au médicament

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

provenant d'un autre patient contenaient la mutation Q151M associée à la résistance aux nucléosides. On n'a pas décelé de mutations du gène de la transcriptase inverse dans les isolats du VIH-1 provenant des deux autres patients. Il n'a pas été possible de déterminer la base génétique des changements de sensibilité à la stavudine.

Résistance croisée

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

Pharmacocinétique chez les adultes

On a évalué la pharmacocinétique de la stavudine chez des adultes et des enfants atteints d'une infection au VIH (voir le Tableau 7). Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps (ASC) ont augmenté proportionnellement à la dose après l'administration de doses simples ou de plusieurs doses allant de 0,03 à 4 mg/kg. On n'a noté aucune accumulation significative de stavudine lors d'une administration répétée toutes les 6, 8 ou 12 heures.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens \pm écart type de la stavudine chez des adultes et des enfants infectés par le VIH

Paramètres	Adultes	n	Enfants	n
Biodisponibilité orale (F)	86,4 \pm 18,2 %	25	76,9 \pm 31,7 %	20
Volume de distribution ^a (VD)	58 \pm 21 L	44	18,5 \pm 9,2 L/m ²	21
Volume de distribution apparent, par voie orale ^b (VD/F)	66 \pm 22 L	71	non déterminé	-
Rapport LCR (liquide céphalorachidien) : concentrations plasmatiques (en %) ^c	non déterminé	-	59 \pm 35 %	8
Clairance corporelle totale ^a (CL)	8,2 \pm 2,3 mL/min/kg	44	247 \pm 94 mL/min/m ²	21
Clairance apparente ^b (CL/F)	8,0 \pm 2,6 mL/min/kg	113	333 \pm 87 mL/min/m ²	20
Demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) ^a , dose i.-v.	1,15 \pm 0,35 h	44	1,11 \pm 0,28 h	21
Demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) ^b , dose orale	1,44 \pm 0,30 h	115	0,96 \pm 0,26 h	20
% de la dose de stavudine	39 \pm 23 %	88	34 \pm 16 %	19

récupérée dans l'urine				
------------------------	--	--	--	--

- a après une perfusion i.v. d'une heure
- b après l'administration d'une seule dose orale
- c après l'administration de plusieurs doses orales

Absorption

Après l'administration par voie orale, la stavudine est rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes dans l'heure qui suit son administration.

Distribution

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

Métabolisme

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

Excrétion

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Capsules

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

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

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

Composition

Les capsules ZERIT (stavudine) destinées à l'administration par voie orale renferment 5, 15, 20, 30 et 40 mg de stavudine. Les ingrédients non médicinaux sont le lactose, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline et le glycolate d'amidon sodique.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Principe actif

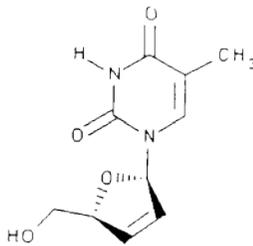
Nom propre : stavudine, d4t

Nom chimique : 2',3' didéhydro-3'-désoxythymidine

Formule empirique : $C_{10}H_{12}N_2O_4$

Masse moléculaire : 224,2 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La stavudine est une substance cristalline de blanc à blanc cassé.

La solubilité de la stavudine à 23 °C est d'environ 87 mg/mL dans l'eau, 29 mg/mL dans le méthanol, 30 mg/mL dans le propylène glycol et 19 mg/mL dans l'éthanol.

ÉTUDES CLINIQUES

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

Traitement d'association

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

trois fois par jour) chez des patients adultes atteints d'une infection au VIH. Ces patients présentaient un nombre de CD4 > 200 cellules/mm³ et un nombre initial d'ARN plasmatique du VIH > 5 000 copies/mL et ils n'avaient reçu aucun traitement antirétroviral préalable. Au total, 200 sujets ont participé à cette étude. Le nombre médian de CD4 était initialement de 400 cellules/mm³ et la charge virale médiane, de 4,6 log₁₀ copies/mL.

Tableau 9 : Efficacité au cours de l'étude START 1

	Temps d'analyse (nombre de semaines)	Changement moyen du nombre de CD4 par rapport au nombre initial (cellules/mm³) (intervalle), valeur de <i>p</i>*	Changement moyen de copies d'ARN du VIH par rapport au nombre initial (log₁₀ copies/mL) (intervalle), valeur de <i>p</i>*
START 1			
ZERIT + lamivudine + indinavir	24	+ 161 (-124, +530), <i>p</i> = 0,42	-1,81 (-0,36, -3,06), <i>p</i> = 0,35
	48	+ 237 (-142, +722), <i>p</i> = 0,39	-1,86 (-0,64, -3,06), <i>p</i> = 0,28
zidovudine + lamivudine + indinavir	24	+ 148 (-208, +650)	-1,63 (-0,09, -3,07)
	48	+ 207 (-250, +566)	-1,63 (0,19, -3,07)

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

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez l'adulte

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

Absorption et biodisponibilité chez les adultes

Par suite de son administration par voie orale à des patients infectés par le VIH, la stavudine a été rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales ayant été atteintes dans l'heure suivant son administration et la biodisponibilité moyenne absolue étant de 90,7 % (n = 25). Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) ont augmenté proportionnellement à la dose, à des doses (n = 4 à 10, par dose) allant de 0,03 à 4 mg/kg. Les valeurs moyennes (± écart type) de la C_{max} se sont situées entre 0,03 (± 0,01) et 4,19 (± 1,73) µg/mL, respectivement; elles ont été notées dans l'heure suivant l'administration. Les concentrations plasmatiques ont chuté à ≤ 10 % des valeurs moyennes de la C_{max} dans les 5 à 8 heures suivant l'administration de la dose. Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ont été proportionnelles à la dose autant après l'administration d'une seule dose qu'à l'état d'équilibre. Les valeurs moyennes (± écart type) de l'aire sous la courbe se sont situées entre 0,05 (± 0,02) et 7,08 (± 1,12) µg·h/mL, respectivement. La stavudine ne s'est pas accumulée de façon marquée même lors d'une administration répétée toutes les 6, 8 ou 12 heures.

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

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

Distribution chez les adultes

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

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

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

Élimination chez les adultes

On a trouvé que les valeurs de la clairance plasmatique et de la demi-vie d'élimination terminale étaient indépendantes de la dose administrée par voie intraveineuse, sur une plage allant de 0,0625 à 1 mg/kg, et par voie orale, sur une plage allant de 0,03 à 4 mg/kg. Par suite de perfusions d'une durée de une heure ($n = 44$), la concentration plasmatique de la stavudine a chuté de façon biphasique, les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination terminale allant de 0,86 heure ($\pm 0,20$) à 1,27 heure ($\pm 0,59$). Après l'administration par voie orale ($n = 110$), il a été estimé que les valeurs de la demi-vie terminale (\pm écart type) allaient de 1,03 heure ($\pm 0,16$) à 1,59 heure ($\pm 0,34$). À l'intérieur de chaque étude, les variations intrapatiens de la demi-vie terminale se situaient entre 12 et 17 % et les variations interpatients, entre 15 et 27 %. Les valeurs moyennes de la clairance corporelle totale (\pm écart type) après la perfusion intraveineuse se situaient entre 417 (± 78) et 764 mL/min (± 261), et étaient indépendantes de la dose administrée et du poids corporel. Après l'administration par voie orale, les valeurs (\pm écart type) de la clairance apparente de la dose orale, étaient indépendantes de la dose et allaient de 441 (± 47) à 771 mL/min (± 345), avec des variations

inpatients de 10 à 11 % et interpatients de 13 à 44 %, d'une étude à l'autre. Environ 40 % de la clairance totale s'est effectuée par voie rénale, sans égard à la voie d'administration. La clairance rénale moyenne de la stavudine est environ le double de la clairance moyenne de la créatinine endogène, ce qui indique une sécrétion tubulaire active en plus de la filtration glomérulaire. L'excrétion urinaire cumulative moyenne (\pm écart type) de médicament inchangé, de 12 à 24 heures après l'administration d'une dose orale, se situait entre 22,9 % (\pm 3,7 %) et 58,7 % (\pm 22,2 %) de la dose. On présume que la clairance non rénale est attribuable au métabolisme intracellulaire des mono-, di- et triphosphates ou à la fragmentation intracellulaire de la thymine et au recaptage par les voies de récupération de la pyrimidine. Dans des études portant sur la stavudine [$5\text{-}^3\text{H}$] et la stavudine [$4\text{-}^{14}\text{C}$] chez des singes, l'excrétion biliaire de la stavudine semblait négligeable, la radioactivité fécale représentant moins de 1 % de la dose administrée par voie orale ou intraveineuse.

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

Métabolisme chez les adultes

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

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

Populations et maladies particulières

Enfants

Pharmacocinétique chez l'enfant

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

Absorption et biodisponibilité chez l'enfant

L'exposition totale à la stavudine, comme le montrent les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre, a été comparable chez les enfants recevant la dose habituelle recommandée de

2 mg/kg par jour (1,439 µg·h/mL) et chez les adultes recevant une dose de 1 mg/kg par jour (1,173 µg·h/mL).

Distribution chez l'enfant

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

Élimination chez l'enfant

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

Insuffisance rénale

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

**Tableau 10 : Valeurs pharmacocinétiques moyennes ± écart type
Dose unique de 40 mg de ZERIT, administrée par voie orale**

	Clairance de la créatinine			dépendante de la dialyse
	>50 mL/min (n =10)	de 26 à 50 mL/min	de 9 à 25 mL/min (n =5)	
Cl_{cr} (mL/min)	104 ± 28	41 ± 5	17 ± 3	S.O.
CL/F (mL/min)	335 ± 57	191 ± 39	116 ± 12	105± 17
CLR (mL/min)	167 ± 65	73 ± 18	17 ± 3	S.O.

t 1/2 (h)	1,7± 0,4	3,5±2,5	4,6 ± 0,9	5,4 ±1,4
-----------	----------	---------	-----------	----------

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

Insuffisance hépatique

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

MICROBIOLOGIE

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

Tableau 11 : Activités de la stavudine contre le VIH-1, le VIH-2 et divers types de cellules

Type de cellule	Stavudine		
	DE ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)	TI
HIV-1			
MT-4 ¹	0,01	1,2	120
MT-4 ²	0,041	100	2400
MT-4 ⁹	0,05	19	380
ATH8 ³	4,1	110	27
CEM ⁴	0,15	90	600
Tall 1 ⁵	0,4		
PBMC ⁶	0,009 - 0,04	70	≥ 1750
M/M ⁷	0,04		
M/M ⁸	0,3		
HIV-2			
MT-4 ⁹	0,09		

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

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

Résistance au médicament

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

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

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Chez les rats, les doses de 100, de 600 et de 4 000 mg/kg par jour ont été choisies pour l'étude de carcinogénicité, d'après les modifications hépatiques observées à la dose de 4 000 mg/kg par jour lors de l'étude établissant la plage posologique. Après 16 semaines de traitement, on a réduit la

dose de 4 000 mg/kg par jour à 2 000 mg/kg par jour en raison de décès et de lésions hépatocellulaires. Les données provisoires des études en cours laissent supposer un lien entre une dose élevée de médicament administrée pendant une période allant jusqu'à 18 mois, et la survenue de cholangiomes hépatiques et de carcinomes de type transitionnel de la vessie. Toutefois, on n'a pas observé ces néoplasmes aux doses plus faibles. Chez les rats, les doses élevées se situaient de 718 à 1 750 fois la dose recommandée chez l'humain.

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

BIBLIOGRAPHIE

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

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr **ZERIT**^{MD}
stavudine

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

RENSEIGNEMENTS SUR CE MÉDICAMENT

Pourquoi ZERIT est-il utilisé?

ZERIT (qui est vendu sous ordonnance) est utilisé chez les adultes en association avec d'autres médicaments, pour traiter l'infection au VIH (virus de l'immunodéficience humaine) qui cause le sida (syndrome d'immunodéficience acquise).

Comment fonctionne-t-il?

ZERIT appartient à une classe de médicaments appelés analogues nucléosidiques. Il permet de réduire le VIH dans le sang, et d'augmenter le nombre de cellules CD4. Les cellules CD4 sont des globules blancs qui jouent un rôle important dans la lutte contre les infections, dont celles au VIH.

ZERIT ne guérira pas votre infection au VIH. Présentement, l'infection au VIH est incurable. Même si vous prenez ZERIT, vous pourriez :

- continuer de souffrir de maladies liées au VIH, telles que des infections causées par des agents pathologiques — Continuez de consulter votre médecin régulièrement et de lui signaler tout problème médical qui pourrait se présenter.
- transmettre le VIH à d'autres personnes. **Vous ne devez avoir aucun type de relations sexuelles non protégées.** Parlez à votre professionnel de la santé des précautions à prendre pour éviter d'infecter qui que ce soit.

Qui ne devrait pas prendre ZERIT?

Ne prenez pas ZERIT si :

- vous êtes allergique à la stavudine ou à tout autre ingrédient de ZERIT. (Voir la liste des ingrédients non médicinaux à la fin de cette section.) Informez

votre médecin de tout signe de réaction allergique que vous pourriez avoir eu à l'un de ses ingrédients.

- vous prenez déjà de la didanosine (autre médicament contre le VIH) (voir la section « Interactions avec ce médicament » ci-dessous.

Quel est l'ingrédient médicinal de ZERIT?

L'ingrédient médicinal contenu dans ZERIT est la stavudine.

Quels sont les ingrédients non médicinaux de ZERIT?

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

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

Dans quelles formes posologiques ZERIT se présente-t-il?

Capsules à : 15, 20, 30 et 40 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions d'importance

ZERIT peut causer de graves effets secondaires, dont :

- **une accumulation d'acide lactique dans le sang (acidose lactique) pouvant mettre en danger la vie du patient.** En effet, l'acidose lactique peut être mortelle et constitue une urgence médicale devant être traitée à l'hôpital. Le risque d'acidose lactique peut être plus élevé si vous :
 - avez des problèmes de foie
 - êtes enceinte — Des décès ont été signalés chez des femmes enceintes qui ont souffert d'acidose lactique à la suite d'un traitement par ZERIT et la didanosine
 - êtes de sexe féminin
 - avez un surplus de poids
 - recevez depuis longtemps d'autres médicaments utilisés pour traiter le VIH
- **des problèmes de foie** : Des patients recevant ZERIT ont eu de graves problèmes de foie. Ils ont souffert, entre autres, d'une augmentation anormale de la taille du foie (hépatomégalie), d'insuffisance rénale et d'accumulation de gras dans le foie (stéatose). De plus, certains patients sont décédés des suites d'une maladie du foie.
- **une inflammation du pancréas (pancréatite)** pouvant provoquer la mort. Une pancréatite

peut se développer à tout moment au cours du traitement par ZERIT.

Pour de plus amples renseignements à cet effet ou au sujet des symptômes, voir la rubrique « EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE »

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

- Si vous avez des problèmes de foie ou de rein, ou si vous avez déjà eu des problèmes d'abus d'alcool.
- Si vous avez déjà eu des problèmes de pancréas (pancréatite).
- Si vous présentez des calculs biliaires (pierres à la vésicule biliaire).
- Si vous avez eu des problèmes neurologiques qui vous ont causé des picotements, des engourdissements ou de la douleur aux pieds ou aux mains (neuropathie périphérique).
- **Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.** On ignore si ZERIT peut nuire au fœtus (enfant à naître). De plus, des femmes enceintes ont eu des effets indésirables graves alors qu'elles recevaient ZERIT en association avec la didanosine et d'autres médicaments anti-VIH (voir l'encadré « Mises en garde et précautions d'importance » ci-dessus). Si vous êtes enceinte, ne prenez ZERIT qu'après en avoir parlé à votre médecin.
- **Si vous allaitez ou si vous prévoyez le faire.** On ne sait pas si ZERIT peut être transmis au bébé par le lait maternel et si cela pourrait causer du tort au bébé. De plus, les mères infectées par le VIH ne devraient pas allaiter, parce que l'infection au VIH pourrait être transmise à leur bébé par le biais du lait maternel. **Ne pas allaiter durant le traitement par ZERIT.**

Pendant votre traitement par ZERIT :

- Il est possible que votre professionnel de la santé vérifie régulièrement l'état de votre foie tout au long de votre traitement par ZERIT. Soyez prudent si vous avez des antécédents d'abus d'alcool ou de problèmes de foie.
- Si vos reins ne fonctionnent pas bien, votre professionnel de la santé pourrait :
 - vérifier l'état de vos reins
 - diminuer votre dose de ZERIT
- **Alcool : Évitez de boire de l'alcool pendant votre traitement par ZERIT.** L'alcool peut augmenter votre risque de douleur et d'enflure au pancréas (pancréatite) ou endommager votre foie.
- **Modification du système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire)** — votre système immunitaire peut devenir plus fort lorsque vous commencez à prendre des médicaments contre le VIH. Il

pourrait commencer à combattre des infections qui sont dans votre organisme depuis longtemps, ou encore, votre système immunitaire pourrait se retourner contre votre propre corps (maladie auto-immune). Les maladies auto-immunes peuvent se développer en tout temps, parfois des mois après le début du traitement contre le VIH. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous commencez à faire de la fièvre, à présenter des douleurs dans les muscles ou les articulations, de la rougeur, une éruption cutanée, de l'enflure ou de la fatigue ou si vous développez tout autre nouveau symptôme après le début de votre traitement par ZERIT.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ayez toujours sur vous une liste de tous les médicaments que vous prenez — qu'il s'agisse de médicaments avec ou sans ordonnance, de vitamines, de plantes médicinales ou de tout autre produit de santé — afin de pouvoir la présenter à votre professionnel de la santé avant de prendre un nouveau médicament. ZERIT peut nuire au fonctionnement de certains autres médicaments, et certains médicaments peuvent nuire au fonctionnement de ZERIT.

N'oubliez surtout pas de prévenir votre professionnel de la santé si vous prenez :

- d'autres médicaments contre le VIH, tels que :
 - la didanosine. Les effets indésirables graves suivants peuvent causer la mort et se produire lorsque ZERIT est utilisé avec la didanosine (voir l'encadré « Mises en garde et précautions d'importance » ci-dessus) :
 - problèmes de foie (troubles hépatiques),
 - inflammation du pancréas (pancréatite)
 - acidose lactique (maladie qui se caractérise par l'accumulation d'acide lactique dans le sang)
 - problèmes neurologiques (neuropathie périphérique)
 - zidovudine (AZT)
- doxorubicine, traitement contre le cancer
- ribavarine, traitement contre l'hépatite C
- hydroxyurée, traitement contre le cancer.

UTILISATION CORRECTE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

- Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose de ZERIT à prendre, ainsi que le moment de la prendre.
- Vous ne devez pas interrompre le traitement par ZERIT ni en modifier la dose ou la fréquence

d'administration sans d'abord en discuter avec votre professionnel de la santé.

- ZERIT peut être avec ou sans nourriture.

Surdosage

Si vous prenez trop de ZERIT, consultez un professionnel de la santé (p. ex. votre médecin), le centre des urgences ou un centre antipoison, même en l'absence de symptômes.

Dose manquée

Essayez de ne pas sauter de dose, mais si cela arrive, prenez votre médicament aussitôt que possible. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose manquée, puis continuez de prendre les autres doses comme d'habitude. Ne doublez jamais les doses.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

ZERIT peut causer des effets secondaires qui doivent être traités immédiatement afin de prévenir leur aggravation (voir l'encadré « Mises en garde et précautions d'importance » ci-dessus ainsi que le tableau « Effets secondaires graves » ci-dessous). Vous devez toujours parler à votre professionnel de la santé de tout symptôme que vous pourriez avoir, même si ce sont des symptômes qui ne vous semblent pas graves.

Les effets secondaires les plus fréquents de ZERIT sont :

- Maux de tête,
- Diarrhée,
- Éruption cutanée,
- Nausées et vomissements.

Autres effets secondaires possibles :

- Douleurs au ventre,
- Douleur dans un muscle,
- Trouble du sommeil,
- Perte d'appétit,
- Frissons ou fièvre,
- Réactions allergiques,
- Problèmes sanguins.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Effets/Symptômes	Contactez immédiatement votre médecin		Arrêtez de prendre le médicament et contactez votre médecin
	Seulement si c'est grave	Dans tous les cas	
<p>Acidose lactique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • douleur à l'estomac • nausées et vomissements • sensation de grande faiblesse et de fatigue • douleur musculaire inhabituelle • essoufflements • sensation de froid, surtout au niveau des bras et des jambes • étourdissements et vertige • battements de cœur rapides ou irréguliers • perte de poids 			✓
<p>Problèmes de foie</p> <ul style="list-style-type: none"> • jaunissement de la peau ou des yeux • urine foncée ou selles pâles • estomac : douleur ou gonflement • nausées et vomissements • perte d'appétit 			✓

<p>Inflammation du pancréas (pancréatite)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forte douleur au ventre, gonflement du ventre • fièvre • nausées et vomissements. 			✓
<p>Problèmes neurologiques (neuropathie périphérique) :</p> <p>Engourdissements, fourmillements, sensation de brûlure ou douleur au niveau des pieds et/ou des mains</p> <p>Chez l'enfant : La neuropathie peut être difficile à détecter chez les enfants qui prennent ZERIT. Demandez au professionnel de la santé de votre enfant de vous expliquer les signes de la neuropathie périphérique observables chez l'enfant.</p>		✓	✓

<p>Modification de la graisse corporelle (redistribution de la graisse) : Ces changements peuvent se traduire par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une augmentation de la quantité de graisse au niveau : <ul style="list-style-type: none"> • du cou et du haut du dos (« bosse de bison »), • des seins • du torse <p>Diminution de la quantité de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage</p>		✓	
--	--	---	--

Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles. Si vous manifestez toute réaction imprévue pendant le traitement par ce médicament, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

Capsules de ZERIT :

- conservez à la température ambiante (entre 15 et 30 °C)
- gardez à l'abri de l'humidité excessive
- fermez la bouteille de manière à ce qu'elle soit hermétique

Conservez ZERIT et tous vos autres médicaments hors de la portée des enfants.

Ne conservez pas ZERIT dans un endroit humide, tel qu'une armoire de salle de bain ou près d'un évier.

Aidez-nous à protéger l'environnement en retournant toute portion inutilisée de votre médicament à la pharmacie, où l'on pourra en disposer de façon adéquate.

Ce médicament a été prescrit pour traiter une maladie en particulier. Ne prenez pas ZERIT pour traiter une autre maladie et n'en donnez à personne d'autre.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables à l'adresse <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html> pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

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

Ce feuillet a été préparé par Bristol-Myers Squibb. Dernière révision : 13 février 2018.