

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à croquer ou dispersible contient 25 mg de didanosine.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 342 mg de sorbitol et 36,5 mg de phénylalanine (issue de l'aspartam).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer ou dispersible.

Comprimé blanc portant l'inscription «25» sur une face et l'inscription «VIDEX» sur l'autre face.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Videx est indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 uniquement quand d'autres antirétroviraux ne peuvent être utilisés.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Videx doit être administré au moins 30 minutes avant un repas, en raison d'une diminution d'absorption de la didanosine en présence d'aliments (voir rubrique 5.2).

##### Posologie

Les différents dosages de Videx comprimé doivent être administrés en une ou deux prises par jour à jeun (voir rubrique 5.1). Pour la posologie en deux prises par jour, l'intervalle entre deux prises est de 12 heures. Lors de chaque administration, 2 comprimés de Videx au minimum (mais pas plus de 4) doivent être pris afin de fournir une quantité d'antiacide suffisante et d'éviter la dégradation en milieu acide de la didanosine.

La dose quotidienne totale recommandée est basée sur le poids corporel du patient (kg).

##### **Doses moyennes recommandées chez l'adulte**

Poids du patient	2 prises / jour (*) (dose, mg)	1 prise / jour (**) (dose, mg)
≥ 60 kg	200	400
< 60 kg	125	250

\*de façon à fournir au patient une quantité d'antiacide suffisante, 2 comprimés au minimum (mais pas plus de 4) doivent être pris lors de chaque administration d'une dose (ex. la dose de 200 mg administrée en 2 prises par jour correspond à la prise deux fois par jour de 2 comprimés de 100 mg; chaque prise est espacée d'environ 12 heures).

\*\*de façon à fournir au patient une quantité d'antiacide suffisante, 2 comprimés au minimum (mais pas plus de 4) doivent être pris lors de chaque administration d'une dose [ex. la dose journalière unique de 400 mg correspond à la prise de 2 cp de 150 mg + 1 cp 100 mg, la dose journalière unique de 250 mg correspond à la prise de : 1cp de 150mg + 1 cp de 100 mg] (voir rubrique 5.1).

##### Populations particulières

**Sujet âgé** : le patient étant plus susceptible de présenter une fonction rénale diminuée, la posologie sera déterminée avec précaution. De plus, la fonction rénale doit être surveillée et des ajustements posologiques effectués en conséquence (voir ci-dessous).

**Insuffisance rénale** : les adaptations posologiques suivantes sont recommandées :

Poids du patient	Dose totale journalière			
	≥ 60 kg (dose en mg*)		< 60 kg (dose en mg*)	
Clairance de la créatinine (ml/min)	2 prises/j	1 prise/j	2 prises/ j	1 prise/j
≥ 60	200	400	125	250
30 - 59	100	200	75	150
10 - 29	(**)	150	(**)	100
< 10	(**)	100	(**)	75

\*De façon à fournir au patient une quantité d'antiacide suffisante, 2 comprimés au minimum doivent être pris lors de chaque administration d'une dose (ex. la dose unique journalière de 400 mg correspond à une prise unique de (2 cp de 150 mg + 1 cp 100 mg); la dose de 400 mg administré en 2 prises par jour correspond à 2 prises de 2 comprimés à 100 mg espacées approximativement de 12 heures).

\*\*Les patients ne doivent recevoir qu'une dose par jour.

La dose quotidienne recommandée devra être administrée de préférence après la dialyse (voir rubrique 4.4). Cependant, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire de Videx après l'hémodialyse.

**Population pédiatrique** : la didanosine étant principalement éliminée par le rein, sa clairance peut être perturbée chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux. Bien que les données soient insuffisantes pour recommander une adaptation posologique spécifique pour la population pédiatrique, une réduction des doses et/ou une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée.

**Insuffisance hépatique** : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

#### Population pédiatrique

La dose quotidienne recommandée, déterminée à partir de la surface corporelle, est de 240 mg/m<sup>2</sup>/jour en une ou deux prises.

#### **Doses moyennes recommandées chez l'enfant**

	Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	Dose totale journalière (mg/jour)	2 prises/jour (comprimé, mg)	1 prise/jour (comprimé, mg)
<b>240 mg/m<sup>2</sup>/jour</b>	0,5	120	50 + 25	100 + 25
	1,0	240	100 + 25	100 + 150
	1,5	360	150 + 25	150 + 150 + 50

**Enfants de moins de 3 mois** : l'expérience clinique est insuffisante pour recommander une adaptation posologique.

#### Mode d'administration

**Adultes** : lors de chaque administration, 2 comprimés au minimum doivent être pris afin de fournir une quantité d'antiacide suffisante et d'éviter la dégradation en milieu acide de la didanosine. Les comprimés doivent être mâchés minutieusement ou dispersés dans au moins 30 ml d'eau avant consommation. Pour disperser les comprimés, mélanger jusqu'à obtention d'une suspension homogène et boire entièrement cette suspension immédiatement après. Pour plus d'arôme, cette suspension peut être diluée dans 30 ml de jus de pomme. Mélanger cette suspension immédiatement avant consommation.

**Population pédiatrique** : la population pédiatrique âgée de plus de un an doit recevoir deux comprimés par prise; celle de moins de un an doit recevoir un comprimé par prise. Les comprimés doivent être mâchés ou dispersés dans l'eau avant consommation, comme décrit ci-dessus. Pour un comprimé par prise, le volume d'eau de dispersion est de 15 ml. Quinze ml de jus de pomme peuvent être ajoutés pour plus d'arôme. Mélanger cette suspension immédiatement avant consommation.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bien qu'il ait été démontré qu'un traitement antirétroviral efficace sur le plan virologique réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Afin de prévenir toute transmission, des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales.

**La pancréatite** est une complication sérieuse connue comme pouvant survenir chez les patients infectés par le VIH. Elle a aussi été observée au cours du traitement par la didanosine et a été fatale dans certains cas. La didanosine doit être utilisée avec extrême précaution en cas d'antécédent de pancréatite. Une relation entre le risque de pancréatite et la dose journalière de didanosine a été observée.

Quels que soient les résultats cliniques escomptés, le traitement par la didanosine doit être interrompu jusqu'à ce que le diagnostic de pancréatite soit écarté par des techniques de biologie et d'imagerie appropriées. De manière similaire, lorsqu'un traitement comportant des médicaments pancréatotoxiques est nécessaire (par exemple : la pentamidine IV), la didanosine doit être si possible interrompue. Si cette association est inévitable, une surveillance accrue est nécessaire. Une interruption du traitement doit être envisagée lorsque les marqueurs biochimiques de la pancréatite augmentent de façon significative au dessus de la limite supérieure de la normale, même en l'absence de symptômes. Une élévation significative des triglycérides est une cause connue de pancréatite et nécessite un renforcement de la surveillance.

**Acidose lactique** : des cas d'acidose lactique associés habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, ont été observés après l'administration d'analogues nucléosidiques. Les symptômes initiaux (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausée, vomissement et douleur abdominale), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration profonde et/ou rapide) ou neurologiques (y compris déficit moteur).

L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale.

Les acidoses lactiques apparaissent généralement après quelques voire plusieurs mois de traitement.

Le traitement par analogues nucléosidiques devra être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive, ou d'élévation rapide des transaminases. L'administration d'analogues nucléosidiques se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et de stéatose hépatique (y compris certains médicaments ou l'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par interféron alpha et ribavirine sont particulièrement exposés.

Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance (voir aussi rubrique 4.6).

**Maladie hépatique** : des atteintes hépatiques d'étiologie indéterminée ont rarement été observées chez des patients prenant de la didanosine. Une élévation des enzymes hépatiques doit être surveillée chez ces patients : si les enzymes atteignent une valeur supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale, la didanosine devra être arrêtée. La réintroduction de la didanosine ne pourra être envisagée que si les bénéfices attendus sont nettement supérieurs aux risques potentiels encourus par le patient.

La tolérance et l'efficacité de la didanosine n'ont pas été établies chez des patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

En cas d'administration concomitante d'un traitement antirétroviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

**Hypertension portale non-cirrhotique** : depuis la mise sur le marché, des cas d'hypertension portale non-cirrhotique ont été rapportés, dont des cas ayant conduit à une greffe de foie ou à un décès. Des cas d'hypertension portale non-cirrhotique associée à la didanosine ont été confirmés par biopsie du foie chez des patients ne présentant aucun signe d'hépatite virale. La date de la survenue des signes et des symptômes se situait plusieurs mois ou plusieurs années après l'initiation du traitement par didanosine. Parmi les symptômes fréquemment observés figuraient des cas d'élévation des taux d'enzymes hépatiques élevés, de varices œsophagiennes, d'hématémèse, d'ascite et de splénomégalie.

Les patients sous traitement par didanosine doivent être contrôlés pour des signes précoces d'hypertension portale (par exemple, une thrombocytopenie et une splénomégalie) lors des visites médicales de routine. Des analyses biologiques appropriées dont les enzymes hépatiques, la bilirubine sérique, l'albumine, une

numération-formule sanguine complète, l'INR (International Normalized Ratio) et l'ultrasonographie doivent être envisagés. Le traitement par didanosine doit être arrêté chez les patients avec des signes d'hypertension portale non-cirrhotique.

**Neuropathie périphérique** : les patients sous didanosine peuvent développer une neuropathie périphérique toxique des membres, caractérisée généralement par un engourdissement distal, bilatéral, symétrique, une sensation de fourmillements, des douleurs dans les pieds et, moins souvent, dans les mains. En cas de survenue des symptômes de neuropathie périphérique, un traitement alternatif doit être proposé aux patients.

**Modifications au niveau du nerf optique ou de la rétine** : de rares cas de lésions au niveau du nerf optique ou de la rétine ont été observés chez les patients recevant de la didanosine, particulièrement à des doses supérieures à celles actuellement recommandées. Un examen ophtalmologique comportant des tests d'acuité visuelle, de vision des couleurs et de fond d'œil doit être envisagé chez tous les patients traités par la didanosine, avec une périodicité annuelle ainsi qu'en cas de survenue de troubles visuels.

**Syndrome de Restauration Immunitaire** : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents, on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii* (autrefois connu sous le nom de *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

**Lipodystrophie et anomalies métaboliques** : les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels, tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

**Ostéonécrose** : l'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

**Infections opportunistes** : les patients recevant de la didanosine ou tout autre traitement antirétroviral peuvent continuer à contracter des infections opportunistes ou présenter d'autres complications, liées à l'infection par le VIH ou dues aux traitements. Par conséquent, ils doivent continuer à faire l'objet d'une surveillance clinique étroite par des médecins expérimentés dans le traitement des patients présentant des maladies associées au VIH.

#### **Interaction avec d'autres médicaments :**

**Ténofovir** : la co-administration de la didanosine et du fumarate de ténofovir disoproxil a entraîné une augmentation de 40-60% de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). De rares cas de pancréatite et d'acidose lactique, parfois fatals, ont été rapportés.

Une réduction de la dose de didanosine (250 mg) a été testée afin d'éviter la surexposition à la didanosine en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil, mais celle-ci a été associée à de nombreux cas d'échec virologique et à l'émergence de résistance à un stade précoce pour plusieurs des associations antirétrovirales testées.

La co-administration de la didanosine et du fumarate de ténofovir disoproxil n'est donc pas recommandée, particulièrement chez les patients présentant une charge virale élevée et un faible taux de CD4. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, probablement du fait d'une interaction intracellulaire augmentant la didanosine phosphorylée (didanosine activée).

Si l'association est estimée absolument nécessaire, les patients devront être attentivement surveillés quant à l'efficacité et à l'apparition d'effets indésirables liés à la didanosine.

**Ganciclovir et valganciclovir** : la co-administration de la didanosine et du ganciclovir ou du valganciclovir peut entraîner des toxicités liées à la didanosine. Les patients devront être étroitement surveillés (voir rubrique 4.5).

**Associations non recommandées** : des pancréatites (fatales et non fatales) et des neuropathies périphériques (sévères dans certains cas) ont été rapportées chez des patients infectés par le VIH recevant la didanosine en association avec l'hydroxyurée et la stavudine. Une hépatotoxicité et une insuffisance hépatique avec issue fatale ont été rapportées lors de la surveillance post-marketing des patients infectés par le VIH et traités par des médicaments antirétroviraux et l'hydroxyurée. Des événements hépatiques fatals ont été rapportés le plus souvent chez des patients traités par la stavudine, l'hydroxyurée et la didanosine. Par conséquent, cette association doit être évitée.

**Allopurinol** : la co-administration de la didanosine et de l'allopurinol entraîne une augmentation de l'exposition systémique à la didanosine, pouvant être à l'origine d'une toxicité liée à la didanosine. Par conséquent, la co-administration de l'allopurinol et de la didanosine n'est pas recommandée. Un traitement alternatif doit être proposé aux patients traités par la didanosine et nécessitant un traitement par l'allopurinol (voir rubrique 4.5).

La co-administration de la ribavirine et de la didanosine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'effets indésirables, en particulier d'une toxicité mitochondriale (voir rubrique 4.5).

**Trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques et un analogue nucléotidique** : des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce lorsque la didanosine était associée au fumarate de ténofovir disoproxil et à la lamivudine selon un schéma posologique en une prise par jour.

**Phénylcétonurie** : chaque comprimé de Videx contient de la phénylalanine (issue de l'aspartame). En conséquence, l'utilisation de la forme comprimé chez les patients phénylcétonuriques ne doit être envisagée que si elle est réellement nécessaire.

**Sorbitol** : ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

### **Population pédiatrique**

**Enfants de moins de trois mois** : l'expérience clinique est insuffisante pour déterminer une adaptation posologique.

**Dysfonctionnement mitochondrial** : il a été montré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vivo* et *in vitro*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et /ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlypasémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, y compris les enfants séronégatifs pour le VIH, devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Sur la base des résultats d'une étude avec le kétoconazole, il est recommandé d'administrer au moins deux heures avant la prise de Videx, les médicaments dont l'absorption peut être modifiée par l'acidité gastrique (par exemple : les azolés par voie orale comme l'itraconazole) (voir Tableau 1).

La co-administration de didanosine avec des médicaments connus pour provoquer des neuropathies périphériques ou des pancréatites peut majorer le risque de survenue de ces troubles. Les patients recevant ce type d'association doivent être étroitement surveillés.

### **Utilisation concomitante non recommandée**

**Ribavirine** : Des résultats *in vitro* montrent que la ribavirine peut augmenter les taux intracellulaires de didanosine triphosphate. Une insuffisance hépatique fatale, ainsi qu'une neuropathie périphérique, une pancréatite et une hyperlactémie symptomatique/acidose lactique ont été rapportées chez des patients recevant de la didanosine et de la ribavirine, avec ou sans stavudine. La co-administration de la ribavirine et de la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

**Antibiotiques :** Comme avec les autres produits contenant un antiacide à base d'aluminium et/ou de magnésium, les comprimés de Videx ne doivent pas être co-administrés avec un antibiotique de la famille des tétracyclines. De la même façon, les concentrations plasmatiques de quelques antibiotiques de la famille des quinolones (exemple : ciprofloxacine) sont diminuées lors de l'administration d'antiacides contenus ou administrés avec Videx (voir Tableau 1). Il est recommandé d'administrer les médicaments pouvant interagir avec les antiacides au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de Videx comprimé.

**Ténofovir :** La co-administration de la didanosine et du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée (voir Tableau 1 et rubrique 4.4).

**Allopurinol :** La co-administration de l'allopurinol (un inhibiteur de la xanthine oxydase) avec la didanosine n'est pas recommandée. Un traitement alternatif doit être proposé aux patients traités par la didanosine nécessitant un traitement par l'allopurinol (voir le Tableau 1 et la rubrique 4.4). La xanthine oxydase est une enzyme impliquée dans le métabolisme de la didanosine. D'autres inhibiteurs de la xanthine oxydase peuvent accroître l'exposition à la didanosine lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante et donc augmenter les risques potentiels d'effets indésirables liés à la didanosine. Une surveillance étroite des patients s'impose du fait des effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.8).

#### Autres interactions

Le Tableau 1 ci-dessous présente les interactions entre la didanosine et les agents antirétroviraux ou d'autres médicaments non antirétroviraux (une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ » et l'absence de modification par « ↔ »). Sauf mention contraire, les études ont été effectuées chez des patients infectés par le VIH.

**Tableau 1: Interactions entre la didanosine et d'autres médicaments**

Médicament par domaine thérapeutique (dose en mg)	Effets sur les concentrations de médicaments Modification moyenne en pourcentage des paramètres ASC, C <sub>max</sub>	Recommandation relative à la co-administration avec la didanosine
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antirétroviraux</b>		
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b>		
Étravirine/Didanosine comprimé à croquer ou dispersible (200 mg deux fois par jour / 400 mg dose unique)	Didanosine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Étravirine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
<b>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)</b>		
Stavudine / Didanosine comprimé à croquer ou dispersible (40 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours / 100 mg toutes les 12 heures pendant 4 jours)	Didanosine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Stavudine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
Fumarate de ténofovir disoproxil	La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine a entraîné une augmentation de 40-60% de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. De rares cas de pancréatite et d'acidose lactique, parfois fatals, ont été rapportés. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine à	La co-administration de la didanosine et du fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée.

<b>Médicament par domaine thérapeutique (dose en mg)</b>	<b>Effets sur les concentrations de médicaments Modification moyenne en pourcentage des paramètres ASC, C<sub>max</sub></b>	<b>Recommandation relative à la co-administration avec la didanosine</b>
	une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, probablement du fait d'une interaction intracellulaire augmentant la didanosine phosphorylée (didanosine activée). Une réduction de la dose de didanosine (250 mg) co-administrée avec du fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à de nombreux cas d'échec virologique pour plusieurs des associations testées dans le traitement de l'infection au VIH-1.	
Zidovudine / Didanosine (200 mg toutes les 8 heures pendant 3 jours / 200 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours)	Didanosine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Zidovudine : ASC : ↓ 10 % C <sub>max</sub> : ↓ 16,5 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
<b>Inhibiteurs de protéase</b>		
Darunavir/ Ritonavir/Didanosine gélule gastro-résistante (600 mg administrés avec du ritonavir à faible dose deux fois par jour / 400 mg une fois par jour)	Didanosine (administrée à jeun 2 heures avant l'association darunavir/ritonavir administrée avec des aliments) : ASC : ↓ 9 % C <sub>max</sub> : ↓ 16 %  Darunavir (co-administré avec du ritonavir à faible dose) : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
Indinavir / Didanosine gélule gastro-résistante (800 mg dose unique / 400 mg dose unique)	Indinavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
<b>Antibiotiques</b>		
Ciprofloxacine / Didanosine gélule gastro-résistante (750 mg dose unique / 400 mg dose unique)	Ciprofloxacine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
Dapsone / Didanosine comprimé à croquer ou dispersible (100 mg dose unique / 200 mg toutes les 12 heures pendant 14 jours)	Dapsone : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
Ganciclovir / Didanosine comprimé à croquer ou dispersible (1 000 mg toutes les 8 heures / 200 mg toutes les 12 heures)	Didanosine (ganciclovir administré de façon concomitante ou 2 heures après) :  ASC <sub>équilibre</sub> : ↑ 111 %	Les patients traités par de la didanosine en association avec le ganciclovir ou le valganciclovir devront être étroitement surveillés en raison des toxicités liées à la

<b>Médicament par domaine thérapeutique (dose en mg)</b>	<b>Effets sur les concentrations de médicaments Modification moyenne en pourcentage des paramètres ASC, C<sub>max</sub></b>	<b>Recommandation relative à la co-administration avec la didanosine</b>
Valganciclovir	<p>C<sub>max</sub> : non disponible</p> <p>Ganciclovir (administré 2 heures après mais pas de façon concomitante avec la didanosine) : ASC<sub>équilibre</sub> : ↓ 21 % C<sub>max</sub> : non disponible</p> <p>Même si l'ampleur de l'augmentation de l'exposition à la didanosine lors de la co-administration avec le valganciclovir n'a pas été établie, une augmentation de l'exposition à la didanosine est attendue en cas de co-administration de ces molécules.</p>	didanosine.
Rifabutine / Didanosine comprimé à croquer ou dispersible (300 ou 600 mg par jour pendant 12 jours / 167 ou 250 mg toutes les 12 heures pendant 12 jours)	<p>Didanosine : ASC : ↑ 13 % C<sub>max</sub> : ↑ 17 %</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
Sulfaméthoxazole / Didanosine comprimé à croquer ou dispersible (1000 mg dose unique / 200 mg dose unique)	<p>Didanosine : ASC : ↔ C<sub>max</sub> : ↔</p> <p>Sulfaméthoxazole : ASC : ↓ 11 % C<sub>max</sub> : ↓ 12 %</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
Triméthoprime / Didanosine comprimé à croquer ou dispersible (200 mg dose unique / 200 mg dose unique)	<p>Didanosine : ASC : ↔ C<sub>max</sub> : ↑ 17 %</p> <p>Triméthoprime : ASC : ↑ 10 % C<sub>max</sub> : ↓ 22 %</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
<b>ANTI-ACIDES</b>		
<b>Antagonistes des récepteurs H2</b>		
Ranitidine / Didanosine comprimé à croquer ou dispersible (150 mg dose unique, 2 heures avant la didanosine / 375 mg dose unique)	<p>Didanosine : ASC : ↑ 14 % C<sub>max</sub> : ↑ 13 %</p> <p>Ranitidine : ASC : ↓ 16 % C<sub>max</sub> : ↔</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
<b>MÉDICAMENTS ANTIÉMÉTIQUES</b>		
Métoclopramide / Didanosine comprimé à croquer ou dispersible (10 mg dose unique / 300 mg dose unique)	<p>Didanosine : ASC : ↔ C<sub>max</sub> : ↑ 13 %</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
<b>MÉDICAMENTS ANTIGOUTTEUX</b>		
Allopurinol / Didanosine comprimé à croquer ou	<p>Didanosine : ASC : ↑ 105 %</p>	La co-administration de la didanosine et de l'allopurinol

<b>Médicament par domaine thérapeutique (dose en mg)</b>	<b>Effets sur les concentrations de médicaments Modification moyenne en pourcentage des paramètres ASC, C<sub>max</sub></b>	<b>Recommandation relative à la co-administration avec la didanosine</b>
dispersible (volontaire en bonne santé, 300 mg une fois par jour pendant 7 jours / 400 mg dose unique au Jour 1 et au Jour 8)	C <sub>max</sub> : ↑ 71 %	n'est pas recommandée. Un traitement alternatif doit être proposé aux patients traités par la didanosine et nécessitant un traitement par l'allopurinol, et une surveillance étroite des patients s'impose en raison des effets indésirables liées à la didanosine.
<b>OPIACÉS</b>		
Lopéramide / Didanosine comprimé à croquer ou dispersible (4 mg toutes les 6 heures pendant 1 jour / 300 mg dose unique)	Didanosine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'un ou l'autre médicament.
Methadone / Didanosine comprimé à croquer ou dispersible (dose de traitement d'entretien chronique / 200 mg dose unique) gélule gastro-résistante (dose de traitement d'entretien chronique / 400 mg dose unique)	Didanosine : ASC : ↓ 57 % C <sub>max</sub> : ↓ 66 %  ASC : ↓ 29 % C <sub>max</sub> : ↓ 41 %	Si la didanosine est utilisée en association avec la méthadone, les patients doivent être soumis à une surveillance étroite afin de s'assurer d'une réponse clinique adéquate.

La prise concomitante de Videx et d'aliments altère les paramètres pharmacocinétiques de la didanosine (voir rubrique 5.2.).

### **Population pédiatrique**

Les études d'interaction ont été menées uniquement chez des adultes.

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Aucune étude adéquate n'a été menée sur l'utilisation de la didanosine chez la femme enceinte, et on ne sait pas dans quelle mesure la didanosine peut provoquer des malformations fœtales ou affecter les capacités de reproduction lorsqu'elle est administrée durant la grossesse.

Une acidose lactique (voir rubrique 4.4.), parfois fatale, a été rapportée chez des femmes enceintes qui ont reçu l'association didanosine et stavudine, avec ou sans autres traitements antirétroviraux.

En conséquence, l'utilisation de la didanosine durant la grossesse doit être envisagée uniquement en dernier recours et si le bénéfice potentiel attendu l'emporte sur le risque.

Les études de tératogénèse chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets embryotoxiques, fœtotoxiques ou tératogènes. Une étude chez le rat a montré un passage transplacentaire de la didanosine et/ou de ses métabolites.

### **Allaitement**

L'excrétion de la didanosine dans le lait maternel n'est pas connue. Il est déconseillé aux femmes traitées par la didanosine d'allaiter en raison du risque de réactions indésirables sérieuses chez le nourrisson.

A une posologie de 1000 mg/kg/jour, la didanosine a été légèrement toxique pour les rats femelles et leur progéniture durant le milieu et la fin de la période d'allaitement (réduction de l'alimentation et de la prise de poids); cependant le développement physique et fonctionnel de la progéniture n'a pas été modifié. Une autre étude chez le rat a montré une excrétion de la didanosine et/ou de ses métabolites dans le lait, après administration orale.

## **Fertilité**

Pour des doses journalières n'excédant pas 1000 mg/kg/jour, la didanosine n'a pas modifié la capacité de reproduction des rats mâles et femelles, que le traitement soit institué avant ou pendant la période d'accouplement, de gestation ou d'allaitement. La didanosine n'a pas induit d'effet toxique chez le rat lors d'études de reproduction péri et postnatales.

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucun effet sur l'aptitude à conduire ou utiliser les machines n'a été observé.

### **4.8. Effets indésirables**

La plupart des effets indésirables sévères observés ont généralement reflété l'évolution clinique des patients infectés par le VIH.

Les données recueillies antérieurement lors des monothérapies étaient comparables aux données de tolérance lors des trithérapies rapportées ci-après. Des études comparatives de Videx une prise par jour versus Videx deux prises par jour n'ont pas montré de différence significative en termes d'incidence de pancréatites ou de neuropathies périphériques.

Les pancréatites qui peuvent être fatales dans certains cas ont été rapportées chez moins de 1% des patients prenant Videx gélule gastro-résistante ; les patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH ou présentant des antécédents de pancréatites ont un risque accru de développer une pancréatite (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Des symptômes de neuropathie périphérique ont été associés à la prise de Videx (8%) (voir rubrique 4.4).

Des effets indésirables de sévérité modérée à sévère possiblement liés au traitement (selon l'avis des investigateurs) sont listés. Ces effets indésirables ont été rapportés dans une étude clinique en ouvert (étude 148) où 482 patients étaient traités par Videx comprimé à croquer ou dispersible en association avec stavudine et nelfinavir et dans une étude clinique (étude 152) évaluant Videx gélule gastro-résistante dans le cadre d'une trithérapie chez 255 patients adultes naïfs d'antirétroviraux, infectés par le VIH. De même sont listés les effets indésirables observés après la mise sur le marché du médicament et associés à des traitements antirétroviraux comportant Videx.

La liste des effets indésirables est présentée par système-organe et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

#### **Infections et infestations**

Peu fréquents : sialoadénite\*

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Peu fréquents : anémie\*, leucopénie\*, thrombopénie\*

#### **Affections du système immunitaire**

Peu fréquents : réaction anaphylactique\*\*

#### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Fréquents : anorexie\*

Peu fréquents : acidose lactique\*, diabète sucré\*, hypoglycémie\*\*, hyperglycémie\*

#### **Affections du système nerveux**

Fréquents : symptômes neurologiques périphériques (incluant les neuropathies), céphalée

#### **Affections oculaires**

Peu fréquents : sécheresse oculaire\*, dépigmentation de la rétine\*\*, névrite optique\*\*.

#### **Affections gastro-intestinales**

Très fréquents : diarrhée

Fréquents : nausée, vomissement, douleur abdominale, flatulence\*, sécheresse buccale\*

Rares : augmentation du volume de la glande parotide\*

#### **Affections hépatobiliaires**

Fréquents : hépatite\*

Peu fréquents : stéatose hépatique\*, insuffisance hépatique\*\*

Rares : hypertension portale non cirrhotique\* (voir rubrique 4.4)

#### **Affections de la peau et du système sous-**

Fréquents : rash

**cutané**

Peu fréquents : alopecie\*

**Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Fréquents : myalgie (avec ou sans augmentation de la créatinine-kinase)\*, arthralgie\*

Peu fréquents : rhabdomyolyse entraînant une insuffisance rénale aiguë\*\* et nécessitant une hémodialyse\*

Rares : myopathie\*

**Affections des organes de reproduction et du sein**

Fréquents : gynécomastie\*

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquents : fatigue, asthénie\*, refroidissement et fièvre\*, douleur\*

**Anomalies biologiques**

Fréquents : augmentation/anomalies des taux d'amylase sérique\*, augmentation/anomalies de la créatine phosphokinase\*

Peu fréquents : augmentation/anomalies de la phosphatase alcaline\*

\* Effets indésirables observés depuis la mise sur le marché et associés à un traitement antirétroviral contenant de la didanosine

\*\* Cet effet indésirable a été identifié à travers la surveillance suite à la mise sur le marché mais il n'a pas été observé lors d'essais cliniques randomisés et contrôlés. La catégorie de fréquence a été estimée à partir d'un calcul statistique sur la base du nombre total de patients exposés à Videx lors d'essais cliniques randomisés et contrôlés ainsi que lors d'utilisation compassionnelle (n = 1873).

**Anomalies biologiques :**

Les anomalies biologiques (grade 3-4) rapportées dans l'étude 148 (comprimés) et 152 (gélule gastro-résistantes) incluaient une augmentation de la lipase chez 7% et 5% des patients respectivement, une augmentation des ALAT chez 3% et 6% des patients respectivement, une augmentation des ASAT chez 3% et 5% des patients respectivement, une augmentation de l'acide urique chez 2% des patients dans les deux études et une augmentation de la bilirubine chez 1% et < 1% des patients respectivement. Il a été rapporté une neutropénie (grade 3-4) chez 2% des patients dans les études 148 et 152, une anémie chez < 1% et 1% des patients dans les études 148 et 152 respectivement et une thrombocytopénie chez 1% et < 1% des patients respectivement.

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Lipodystrophie et anomalies du métabolisme : Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

**Ostéonécrose** : Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Des cas d'acidose lactique, parfois fatals et habituellement associés à une hépatomégalie sévère et à une stéatose hépatique ont été rapportés lors de l'utilisation des analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

**Population pédiatrique**

Les effets indésirables dans la population pédiatrique étaient généralement similaires à ceux observés chez l'adulte. L'association à la zidovudine comparée à la monothérapie didanosine a montré une hématotoxicité plus importante. Des modifications au niveau du nerf optique ou de la rétine ont été rapportées chez un petit

nombre de patients pédiatriques habituellement à des doses supérieures à celles recommandées (voir rubrique 4.4).

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9. Surdosage**

Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdosage de didanosine. L'expérience des premières études, où la didanosine était initialement administrée à des doses dix fois supérieures à celles actuellement recommandées, montre que les complications de surdosage peuvent comprendre une pancréatite, une neuropathie périphérique, une hyperuricémie et un dysfonctionnement hépatique.

La didanosine n'est pas dialysée par dialyse péritonéale, même s'il existe une élimination avec l'hémodialyse (la fraction épurée de didanosine après une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures est d'environ 20 à 35 % de la dose totale corporelle au début de la dialyse).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Nucléoside inhibiteur de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AF02**

#### **Mécanisme d'action**

Après pénétration dans la cellule, la didanosine (2', 3'-dideoxyinosine) est convertie par action enzymatique en didéoxyadénosine triphosphate (ddATP), métabolite actif.

Lors de la réplication des acides nucléiques viraux, l'incorporation de 2', 3'- didéoxynucléoside empêche l'élongation de la chaîne et, de cette façon, inhibe la réplication virale.

De plus, la ddATP inhibe la transcriptase inverse du VIH par compétition avec la dATP pour la fixation sur le site actif de l'enzyme, empêchant la synthèse de l'ADN proviral.

#### **Activité antivirale *in vitro***

La didanosine est un inhibiteur de la réplication du VIH-1 et du VIH-2 dans les cultures de cellules humaines et de leurs lignées.

#### **Résistance**

Les données actuellement disponibles indiquent que la résistance à la didanosine est peu fréquente et qu'une résistance modérée est générée. Les isolats résistants à la didanosine ont été sélectionnés *in vivo* et ils sont associés à des changements spécifiques de génotype au niveau des codons de la transcriptase inverse (codons L74V (plus fréquents), K65R, M184V et T69S/G/D/N). Les isolats cliniques ayant présenté une diminution de la sensibilité à la didanosine étaient porteurs d'une ou plusieurs mutations associées à la didanosine. On observe une diminution de la capacité répliquative des virus mutants porteurs de la substitution L74V et ces mutants retournent rapidement au phénotype sauvage en absence de didanosine.

#### **Résistance croisée**

Une résistance croisée entre la didanosine et les antirétroviraux de toute classe, sauf les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), est peu probable. Une résistance croisée entre la didanosine et les INTI est observée dans les isolats comportant des mutations multi-résistantes telles que le complexe Q151Me, K65R, 3 mutations ou plus associées aux analogues de la thymidine (TAMs), T69ins ou des mutations multiples associées aux analogues nucléosidiques (NAMs).

#### **Résultats cliniques**

L'activité de Videx comprimé à croquer ou dispersible administré en deux prises par jour, seul ou en association avec la zidovudine, a été évaluée lors de plusieurs essais cliniques contrôlés et randomisés majeurs (ACTG 175, ACTG 152, DELTA, CPCRA 007). Ces essais ont confirmé la réduction du risque de progression de la maladie ou de décès sous traitement Videx comprimé à croquer ou dispersible, seul ou en association avec la zidovudine, en comparaison à la zidovudine en monothérapie chez les patients VIH symptomatiques et asymptomatiques avec un taux de CD4 inférieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup> et chez les patients pédiatriques présentant un déficit immunitaire. La démonstration du bénéfice clinique de la didanosine a été apportée initialement par les résultats de l'essai clinique ACTG 175 où la forme comprimé à croquer ou

dispersible Videx a été administrée deux fois par jour. Cette étude a montré que 8 semaines de traitement sous zidovudine (200 mg) trois fois par jour, Videx comprimé (200 mg) administré en 2 prises par jour ou Videx comprimé (200 mg) administré en 2 prises par jour plus zidovudine (200 mg) trois fois par jour entraînaient une diminution de la concentration de l'ARN plasmatique viral respectivement de 0,26, 0,65 et 0,93 log (copies/mL).

#### *Patients naïfs de tout traitement antirétroviral*

L'efficacité de Videx comprimé ou poudre a été évaluée chez des patients adultes naïfs de traitement par des antirétroviraux infectés par le VIH dans deux études cliniques (48 semaines), en ouvert, randomisées.

L'étude START II (n = 205) est une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant un traitement par Videx (200 mg ou 125 mg chez les patients pesant moins de 60 kg) deux fois par jour plus stavudine (40 mg ou 30 mg chez les patients pesant moins de 60 kg) deux fois par jour et indinavir (800 mg) trois fois par jour comparativement à un traitement par zidovudine (200 mg) trois fois par jour plus lamivudine (150 mg) deux fois par jour et indinavir (800 mg) trois fois par jour. Pendant les 48 semaines de traitement, les résultats étaient favorables au bras recevant Videx. Cependant aucune conclusion formelle n'a pu être établie en termes d'équivalence entre les deux schémas de traitement.

La didanosine ayant une demi-vie intracellulaire très longue (>24 heures) qui permet l'accumulation de son métabolite pharmacologiquement actif la ddATP sur une période plus longue, l'administration de la dose totale journalière de Videx en 1 prise a été évaluée lors d'études cliniques.

L'étude -148 (n = 756) est une étude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement par Videx (400 mg ou 250 mg chez les patients pesant moins de 60 kg) une fois par jour plus stavudine (40 mg ou 30 mg chez les patients pesant moins de 60 kg) deux fois par jour et nelfinavir (750 mg) trois fois par jour comparativement à un traitement par zidovudine (300 mg) deux fois par jour plus lamivudine (150 mg) deux fois par jour et nelfinavir (750 mg) trois fois par jour (Tableau 2).

Après 48 semaines de traitement, les résultats étaient en faveur du bras recevant la zidovudine, la lamivudine et le nelfinavir comparé au bras recevant le Videx, la stavudine et le nelfinavir en termes de proportion de patients ayant une charge virale indétectable (la proportion de patients ayant une concentration d'ARN plasmatique viral < 400 copies/mL était de 53 % pour le bras traités par Videx et 62 % pour le comparateur). Cependant, en raison de problèmes de méthodologie, aucune conclusion formelle n'a pu être établie sur les résultats de cette étude.

**Tableau 2 : Résultats du traitement randomisé à la semaine 48 (Etude -148)**

Paramètre	Videx + stavudine + nelfinavir n = 503	zidovudine + lamivudine + nelfinavir n = 253
ARN-VIH < 400 copies/ml, réponse au traitement, %	53	62
ARN-VIH < 50 copies/ml, réponse au traitement, %	37	47
ARN-VIH, variation moyenne par rapport aux valeurs initiales, log <sub>10</sub> copies/ml	-2,46 (n = 321 <sup>a</sup> )	-2,65 (n = 173 <sup>a</sup> )
CD4, variation moyenne par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm <sup>3</sup>	208,5 (n = 320 <sup>a</sup> )	215,7 (n = 173 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Nombre de patients évaluables.

#### *Patients ayant déjà reçu un traitement*

L'étude -147 (n = 123) est une étude randomisée en ouvert avec deux bras évaluant un traitement par Videx (400 mg ou 250 mg chez les patients pesant moins de 60 kg) une fois par jour versus Videx (200 mg ou 125 mg chez les patients pesant moins de 60 kg) deux fois par jour, en association à la stavudine et la zidovudine. Dans le contexte de la trithérapie, l'étude indique que chez la plupart des patients asymptomatiques, qui étaient stables sous une première association antirétrovirale contenant Videx deux fois par jour, le changement du traitement par une association similaire avec Videx administré une fois par jour n'a pas eu d'influence à court terme (24 semaines) sur l'efficacité antivirale existante.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

**Absorption** : la didanosine est rapidement dégradée à un pH acide. En conséquence, les comprimés contiennent des agents neutralisants dans le but d'augmenter le pH du liquide gastrique. L'administration de la didanosine au cours d'un repas entraîne une réduction significative (environ 50 %) de sa biodisponibilité. Videx doit être administré au moins 30 minutes avant un repas. Une étude chez 10 sujets infectés par le VIH, asymptomatiques, a montré que l'administration de Videx comprimé 30 minutes à 1 heure avant un repas

n'entraînait pas de modification significative de la biodisponibilité de la didanosine par rapport à une administration à jeun.

En revanche, l'administration de Videx comprimé 1 à 2 heures après un repas entraînait une diminution de 55 % du  $C_{max}$  et de l'ASC, comparable à celle observée lors de la prise des comprimés immédiatement après le repas.

Chez 30 patients recevant une dose par jour de 400 mg de didanosine à jeun sous forme de Videx comprimé à croquer ou dispersible; l'ASC après une dose unique était de  $2516 \pm 847$  ng.h/ml (34%) (moyenne  $\pm$  SD [%CV]) et la  $C_{max}$  était de  $1475 \pm 673$  ng/ml (46%).

**Distribution** : le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 54 litres en moyenne, suggérant une certaine fixation de la didanosine par les tissus. La concentration moyenne de la didanosine dans le LCR, une heure après une perfusion, correspond à 21 % de la concentration plasmatique.

**Biotransformation** : le métabolisme de la didanosine n'a pas été évalué chez l'homme. Cependant, sur la base des études réalisées chez l'animal, on présume que la didanosine suit la même voie d'élimination que celle des purines endogènes.

**Élimination** : après administration intraveineuse, la demi-vie moyenne d'élimination de la didanosine est approximativement de 1,4 heure. La clairance rénale représente 50 % de la clairance totale (800 mL/min.). Ceci indique qu'une sécrétion tubulaire active, associée à une filtration glomérulaire, est responsable de l'élimination rénale de la didanosine. Après administration orale, 20 % de la dose de didanosine est retrouvée dans les urines. Aucun phénomène d'accumulation de didanosine n'a été observé après 4 semaines d'administration orale.

**Insuffisance hépatique** : aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques de la didanosine n'a été observée ni pour les patients hémophiles (n=5) ayant une élévation chronique et persistante des enzymes hépatiques qui pourrait indiquer une altération des fonctions hépatiques, ni pour les patients hémophiles (n=8) ayant des taux normaux ou une augmentation moins importante des enzymes hépatiques; et ni pour les patients non hémophiles (n=8) ayant des taux normaux après administration d'une dose unique par voie IV ou per os. La pharmacocinétique de la didanosine a également été étudiée chez 12 patients non infectés par le VIH ayant une insuffisance hépatique modérée (n=8) à sévère (n=4) (Score de Child Pugh B ou C). Les valeurs moyennes de l'ASC et de la  $C_{max}$  consécutives à une dose unique de 400 mg de didanosine ont été plus élevées d'environ 13% et 19%, respectivement, chez les patients ayant une insuffisance hépatique comparativement aux patients appariés non-atteints d'une insuffisance hépatique. Les valeurs de l'ASC et de la  $C_{max}$  sont similaires chez ces patients ayant une insuffisance hépatique à celles observées chez les sujets sains issus d'autres études et se situent dans les normes de la variabilité pharmacocinétique de la didanosine (voir rubrique 4.2).

**Insuffisance rénale** : la demi-vie de la didanosine, après administration orale, augmente en moyenne de 1,4 heure chez les sujets ayant une fonction rénale normale à 4,1 heures chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère nécessitant la dialyse. Après administration orale, la didanosine n'est pas détectable dans le liquide de dialyse péritonéale; au cours d'une hémodialyse de 3 à 4 heures, 0,6 à 7,4% de la dose est retrouvé dans le liquide de dialyse. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min et qui sont à plus grand risque de toxicité par diminution de la clairance de la didanosine, une réduction des doses est recommandée (voir rubrique 4.2).

### **Population pédiatrique**

**Absorption** : la variabilité de l'absorption est plus grande dans la population pédiatrique que chez l'adulte. La biodisponibilité absolue de la didanosine administrée par voie orale est d'environ 36 % après la première dose et de 47 % à l'état d'équilibre.

**Distribution** : dans le LCR, les concentrations moyennes de didanosine avoisinent 46 % des concentrations plasmatiques après administration IV de 60 ou 90 mg/m<sup>2</sup> ou des doses orales équivalentes à 120 ou 180 mg/m<sup>2</sup>. Des concentrations mesurables de didanosine étaient détectables dans le LCR jusqu'à 3,5 heures après l'administration.

**Élimination** : la demi-vie moyenne d'élimination de la didanosine après administration IV est approximativement de 0,8 heure. La clairance rénale représente environ 59 % de la clairance corporelle totale (315 ml/min/m<sup>2</sup>) indiquant que les 2 voies, rénale et non rénale, sont impliquées dans l'élimination. Après administration orale, environ 17 % de la dose sont retrouvés dans les urines.

Aucun phénomène d'accumulation de la didanosine, après administration orale d'une durée moyenne de 26 jours, n'a été mis en évidence.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité aiguë chez la souris, le rat et le chien, la plus petite dose provoquant la mort de l'animal était supérieure à 2000 mg par kg, ce qui correspond approximativement à 300 fois la dose maximale recommandée chez l'homme.

**Toxicité à doses répétées** : Des études de toxicité orale à doses répétées ont révélé une toxicité dose-limitante sur les cellules musculo-squelettiques des rongeurs (mais pas chez les chiens) après une administration long-terme (supérieure à 90 jours) de didanosine à des doses approximativement 1,2 à 12 fois supérieures à la dose destinée à l'homme.

De plus, lors des études à doses répétées, une leucopénie a été observée chez le chien et le rat et des troubles gastro-intestinaux (selles molles, diarrhée) ont été observés chez le chien à des doses approximativement 5 à 14 fois supérieures à la dose maximale destinée à l'homme.

**Carcinogénicité** : Lors des études de carcinogénicité, des altérations non-néoplasiques ont été observées incluant des myopathies musculo-squelettiques, des altérations hépatiques et une exacerbation des cardiomyopathies spontanées liées à l'âge.

Des études de carcinogénicité à long-terme ont été conduites chez la souris et le rat durant une période respective de 22 ou 24 mois. Aucun néoplasme lié au médicament n'a été observé dans aucun des groupes de souris traités par la didanosine durant ou à la fin de l'étude.

Chez les rats ont été observés, une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs de la granulosa chez les femelles recevant les doses élevées, des fibrosarcomes sous-cutanés et des sarcomes hystiocytiques chez les mâles recevant les doses élevées et des hémangiomes chez les mâles recevant les doses élevées et intermédiaires de didanosine. La relation avec le médicament et la pertinence clinique de ces observations ne sont pas claires.

**Génotoxicité** : Les résultats des études de génotoxicité suggèrent que la didanosine n'est pas mutagène à des doses biologiquement et pharmacologiquement actives. *In vitro*, à des concentrations significativement élevées, la didanosine induit des effets génotoxiques semblables à ceux induits par les nucléosides naturels.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Carbonate de calcium

Hydroxyde de magnésium

Aspartam

Sorbitol

Cellulose microcristalline

Crospovidone

Arôme mandarine - orange (huile de tangerine, huile de mandarine, gomme arabique, alpha tocophérol, silice colloïdale)

Stéarate de magnésium.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans

Après dispersion dans l'eau, la suspension est physiquement et chimiquement stable pendant une heure.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

60 comprimés en flacon polyéthylène haute densité avec fermeture de sécurité enfant.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**BRISTOL MYERS SQUIBB**

3 RUE JOSEPH MONIER

92500 RUEIL MALMAISON

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 343 708-0 ou 34009 343 708 0 9 : 1 flacon (PEHD) de 60 comprimés avec fermeture de sécurité enfant.

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

#### **NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Emballage extérieur.

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible**

Didanosine.

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Didanosine ..... 25 mg

Pour un comprimé à croquer ou dispersible.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients à effet notoire : aspartam, sorbitol. Voir la notice pour plus d'informations.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à croquer ou dispersible, boîte de 60.

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### **6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

#### **8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

#### **9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Après dispersion dans l'eau, la suspension est stable pendant 1 heure.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

**BRISTOL MYERS SQUIBB**  
3 RUE JOSEPH MONIER  
92500 RUEIL MALMAISON

**Exploitant**

**BRISTOL MYERS SQUIBB**  
3 RUE JOSEPH MONIER  
92500 RUEIL MALMAISON

**Fabricant**

Sans objet.

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Flacon

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible**

Didanosine.

Voie orale.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Flacon de 60 comprimés.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible**

Didanosine

#### Encadré

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Sommaire notice

##### Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible ?
3. Comment prendre VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible ?
6. Informations supplémentaires.

#### **1. QU'EST-CE QUE VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

#### Classe pharmacothérapeutique

**Videx est un médicament antiviral (ou antirétroviral) utilisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).** Videx appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Il est normalement pris en association avec d'autres médicaments anti-VIH.

#### Indications thérapeutiques

**Videx ne guérit pas de l'infection VIH.** Vous pouvez continuer à développer des infections ou d'autres maladies liées à l'infection par le VIH. Si vous prenez ce médicament, vous pouvez toujours transmettre le VIH bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible ?**

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

#### Contre-indications

Videx vous sera prescrit seulement par un médecin ayant une expérience avec les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH.

**Ne prenez jamais VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible :**

- **Si vous êtes allergique** (hypersensible) à la didanosine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- En cas de phénylcétonurie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.

### *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

#### **Mises en garde et précautions d'emploi**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Videx 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible.

**Si vous avez ou si vous avez eu une pancréatite** (inflammation du pancréas), informez votre médecin immédiatement. Des symptômes tels que des douleurs à l'estomac ou des douleurs abdominales peuvent indiquer le développement d'une inflammation du pancréas qui peut mettre en jeu le pronostic vital si elle n'est pas traitée.

**Si vous ressentez des engourdissements, des fourmillements et des douleurs dans les bras et dans les jambes**, informez votre médecin, car ceci peut être le signe d'une neuropathie périphérique toxique. **Dans des rares cas, la prise de Videx peut entraîner des modifications de la rétine ou du nerf optique.** Votre médecin peut décider d'effectuer un examen de la rétine, soit annuellement, soit en cas de modification de la vision.

**La classe de médicaments à laquelle Videx appartient (INTI) peut provoquer une acidose lactique** (excès d'acide lactique dans votre sang) **parfois fatale**, accompagnée d'une dilatation du foie. Des symptômes tels que des nausées, des vomissements ou des douleurs à l'estomac peuvent indiquer la survenue d'une acidose lactique. Cet effet indésirable, rare mais très grave, affecte plus souvent les femmes, et plus particulièrement celles en surpoids, et les patients atteints d'une maladie du foie. Votre médecin vous soumettra à une surveillance régulière pendant votre traitement par Videx.

**Si vous avez, ou si vous avez eu, des problèmes rénaux**, informez votre médecin. Ceci est important car Videx est éliminé de votre organisme par les reins et une réduction de dose pourrait être nécessaire.

**Si vous avez, ou si vous avez eu, une maladie hépatique**, informez votre médecin, **en particulier si vous êtes atteint de l'hépatite B ou C.** Certaines personnes (dont des femmes enceintes) qui ont pris Videx ont eu des problèmes graves au foie. Ces problèmes incluent l'hépatomégalie (augmentation du volume du foie), la stéatose (graisse dans le foie), l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale (augmentation de la pression artérielle dans la grande veine du foie). Vous pourriez avoir un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères, potentiellement fatals. Dans de rares cas, des patients n'ayant pas d'antécédents de problèmes hépatiques peuvent développer une insuffisance hépatique. Votre médecin doit contrôler votre fonction hépatique pendant votre traitement par Videx. Prenez des précautions particulières si vous avez des antécédents d'une consommation élevée d'alcool ou des problèmes au foie.

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, **les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH.** Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

**Une redistribution, une accumulation ou une perte de masse grasse corporelle peut survenir chez des patients prenant un traitement antirétroviral.** Contactez votre médecin si vous observez une modification de votre masse grasse corporelle.

**Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose** (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, entre autres, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'une ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

**Nourrissons âgés de moins de 3 mois** : l'expérience avec l'utilisation de Videx dans cette tranche d'âge est limitée.

**Interactions** : il n'est pas recommandé de prendre Videx en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil, l'hydroxurée, les inhibiteurs de la xanthine oxydase (par exemple, l'allopurinol) ou la ribavirine. Ceci peut augmenter le risque de survenue d'effets indésirables.

**N'arrêtez pas de prendre Videx sans l'avis de votre médecin** puisque votre infection par le VIH peut s'aggraver suite à l'arrêt du traitement.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

##### **Autres médicaments et Videx**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est important d'informer votre médecin si vous recevez déjà du ganciclovir et du valganciclovir.

Prendre ces médicaments avec Videx peut augmenter le risque d'effets indésirables.

Il n'est pas recommandé de prendre Videx en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil, l'hydroxurée, les inhibiteurs de la xanthine oxydase (par exemple, l'allopurinol) ou la ribavirine.

Prendre Videx en association avec des médicaments connus pour entraîner une neuropathie périphérique ou une pancréatite peut augmenter le risque de ces toxicités. Si vous prenez ces médicaments, votre santé doit être étroitement surveillée.

Il faut prendre les médicaments dont l'absorption est influencée par l'acidité de l'estomac (par exemple, itraconazole, ketoconazole) au moins deux heures avant la prise des comprimés Videx.

Les antibiotiques tels que les tétracyclines et les quinolones ne doivent pas être pris pendant les deux heures suivant la prise de Videx.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

##### **Videx avec des aliments et boissons**

Videx n'est pas bien absorbé s'il y a des aliments dans l'estomac. Par conséquent, il faut prendre Videx au moins 30 minutes avant un repas.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

##### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, vous devez contacter votre médecin afin de discuter avec lui du bénéfice / risque lié à votre traitement antirétroviral, pour vous et votre enfant. La sécurité d'emploi de Videx pendant la grossesse n'est pas connue.

L'association de la didanosine et la stavudine chez la femme enceinte augmente le risque d'acidose lactique.

Il n'est pas recommandé d'allaiter pendant le traitement par Videx. Informez votre médecin si vous allaitez.

#### *Sportifs*

Sans objet.

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

##### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il n'a pas été observé d'effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### Liste des excipients à effet notoire

**VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible contient de la phénylalanine (issue de l'aspartam) et du sorbitol.**

- Les comprimés Videx contiennent une source de phénylalanine. Ce peut être nocif pour des personnes atteintes de la phénylcétonurie.
- Les comprimés Videx contiennent du sorbitol. Si votre médecin vous a informé que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

### 3. COMMENT PRENDRE VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible ?

#### Instructions pour un bon usage

Sans objet.

#### Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Les adultes doivent bien mâcher les comprimés ou les mélanger avec au moins 30 ml d'eau avant la prise. Mélangez les comprimés dans de l'eau jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène et buvez immédiatement. Pour plus d'arôme, vous pouvez ajouter 30 ml de jus de pomme au mélange d'eau et de Videx. Il faut administrer Videx au moins 30 minutes avant un repas.

#### Combien en prendre

**Il n'est pas nécessaire que tous les patients prennent la même dose de Videx.** La dose habituelle chez l'adulte est fixée en fonction de votre poids et est en une prise par jour ou en deux prises par jour avec un intervalle d'environ 12 heures entre les deux prises, comme suit. Il faut prendre au moins deux mais pas plus de quatre comprimés Videx à chaque prise.

Votre poids	Dose totale journalière
Moins de 60kg	250 mg, soit en prise unique quotidienne, soit en deux prises par jour de 125 mg (avec un intervalle d'environ 12 heures entre les prises).
60kg ou plus	400 mg, soit en prise unique quotidienne, soit en deux prises par jour de 200 mg (avec un intervalle d'environ 12 heures entre les prises).

En fonction des effets indésirables que vous pourriez avoir et des maladies dont vous pourriez être atteints au début de votre traitement (par exemple insuffisance rénale), votre médecin peut prescrire une dose différente.

**La dose chez l'enfant est fixée en fonction de la surface corporelle** qui sera calculée par le médecin. La dose habituelle se situe entre 120 et 360 mg par jour, en une prise par jour, ou en deux prises par jour avec un intervalle d'environ 12 heures entre les deux prises. Pour les enfants de plus d'un an, chaque dose comprendra au moins deux comprimés mais pas plus de quatre. Pour les enfants de moins d'un an, la dose comprendra un seul comprimé. Les comprimés Videx ne sont pas recommandés chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois.

Les enfants (âgés d'un an ou plus) doivent bien mâcher les comprimés ou les mélanger avec au moins 30 ml d'eau avant la prise. Mélangez les comprimés dans de l'eau jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène et buvez immédiatement. Pour plus d'arôme, vous pouvez ajouter 30 ml de jus de pomme au mélange d'eau et de Videx. Les enfants de moins d'un an, prenant une dose d'un comprimé, peuvent mâcher le comprimé ou le prendre mélangé avec 15 ml d'eau. Pour plus d'arôme, 15 ml de jus de pomme peuvent être ajoutés au mélange d'eau et de Videx. Il faut administrer Videx au moins 30 minutes avant un repas.

#### Symptômes et instructions en cas de surdosage

**Si vous avez pris plus de VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible que vous n'auriez dû :**

Si vous avez pris plus de Videx que la dose prescrite par votre médecin, ou si quelqu'un prend accidentellement du Videx, contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche.

**Si vous oubliez de prendre VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible :**

Il est important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez de prendre une dose de Videx, prenez-la dès que possible, mais au moins 30 minutes avant un repas, et puis prenez la dose suivante normalement. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose manquée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose oubliée.

*Risque de syndrome de sevrage*

**Si vous arrêtez de prendre VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible :**

N'arrêtez pas de prendre Videx avant d'en parler avec votre médecin. Ceci est très important car la quantité du virus peut commencer à augmenter si le médicament est arrêté, même pour une période courte. Par la suite, il pourra être plus difficile de traiter le virus.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

*Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez une douleur à l'estomac ou à l'abdomen.** Ceci peut être dû à l'inflammation du pancréas qui peut mettre en jeu le pronostic vital si elle n'est pas traitée (voir la rubrique **Mises en garde et précautions d'emploi**).

**Si vous ressentez un des effets indésirables suivants, parlez-en à votre médecin :**

**Effets indésirables très fréquents** (susceptibles d'affecter plus de 1 patient sur 10) :

- **Troubles digestifs** : diarrhée

**Effets indésirables fréquents** (susceptibles d'affecter entre 1 et 10 patients sur 100) :

- **Troubles hépatiques** : hépatite (inflammation du foie)
- **Système nerveux** : symptômes neurologiques périphériques (engourdissement, faiblesse, fourmillements ou douleurs dans les bras ou les jambes), maux de tête
- **Troubles digestifs** : nausées, vomissements, douleurs de l'abdomen, flatulence (gaz), sécheresse de la bouche
- **Peau** : éruption cutanée
- **Troubles généraux** : fatigue ou faiblesse inhabituelle, refroidissement et fièvre, douleur
- **Affections des organes de reproduction et du sein** : augmentation du volume des seins chez l'homme
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : anorexie
- **Muscles et os** : douleurs musculaires, douleurs articulaires
- **Les analyses peuvent révéler** : une augmentation des taux d'acide urique, une augmentation de la bilirubine, une augmentation ou des anomalies du taux sanguin de certaines enzymes, dont les enzymes hépatiques

**Effets indésirables peu fréquents** (susceptibles d'affecter entre 1 et 10 patients sur 1000) :

- **Problèmes digestifs** : pancréatite
- **Troubles hépatiques** : excès de graisse dans le foie, insuffisance hépatique
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang), anorexie, diabète (survenue ou aggravation), taux de sucre élevés ou bas dans le sang
- **Sang** : nombre de globules rouges bas, nombre des plaquettes sanguines bas, manque de globules blancs
- **Muscles et os** : sensibilité des muscles au toucher ou faiblesse musculaire, paralysie ou faiblesse temporaire des muscles associée à une maladie rénale et hémodialyse
- **Yeux** : sécheresse oculaire, modification de la couleur de la rétine, maladie des nerfs optiques entraînant la cécité (perte de la vue)
- **Infections** : glandes salivaires douloureuses
- **Système immunitaire** : brusque réaction allergique mettant en jeu le pronostic vital
- **Peau** : alopecie (chute inhabituelle des cheveux ou cheveux clairsemés)

**Effets indésirables rares** (susceptibles d'affecter 1 à 10 patients sur 10000) :

- **Troubles hépatiques** : hypertension portale (pression artérielle élevée dans la grande veine du foie)
- **Muscles et os** : maladie des muscles
- **Troubles digestifs** : augmentation du volume de la glande parotide

**Des changements de la répartition des graisses corporelles ont été observés chez certains patients recevant des traitements par association d'antirétroviraux.** Ces modifications comprennent une augmentation de la masse grasse au niveau du dos ou du cou (« bosse de bison »), de la poitrine et de l'abdomen (« en ceinture »). Cela comprend également la possibilité d'une perte de la masse grasse au niveau des jambes, des bras et du visage. La cause et les effets à long terme de ces modifications ne sont actuellement pas connus.

La présence de taux élevés de sucre, de triglycérides, ainsi que d'une résistance à l'insuline est possible.

**Les effets indésirables chez les patients pédiatriques sont les mêmes que ceux rapportés chez l'adulte.** Des anomalies de numération formule sanguine ont été rapportées en cas d'association avec la zidovudine. Des modifications de la rétine ou du nerf optique ont été rapportées chez un nombre limité de patients pédiatriques, habituellement à des doses supérieures aux doses actuellement recommandées. Votre médecin peut décider d'effectuer un examen de la rétine (de l'œil).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

### *Date de péremption*

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

### *Conditions de conservation*

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Après dispersion dans l'eau, la suspension est stable pendant 1 heure.

### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

#### **Ce que contient VIDEX**

- La substance active est : la didanosine  
Chaque comprimé contient 25 mg de didanosine.
- Les autres composants sont : carbonate de calcium, hydroxyde de magnésium, aspartam, sorbitol, cellulose microcristalline, crospovidone, arôme mandarine - orange (huile de tangerine, huile de mandarine, gomme arabique, alpha tocophérol, silice colloïdale), stéarate de magnésium.

Ce médicament contient 342 mg de sorbitol et 36,5 mg de phénylalanine (issue de l'aspartam).

#### *Forme pharmaceutique et contenu*

##### **Aspect de VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de comprimé à croquer ou dispersible, blanc, portant l'inscription «25» sur une face et l'inscription «VIDEX» sur l'autre face.

VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible est présenté en flacon avec fermeture de sécurité enfant contenant 60 comprimés à croquer ou dispersibles.

#### *Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

##### **Titulaire**

**BRISTOL MYERS SQUIBB**  
3 RUE JOSEPH MONIER  
92500 RUEIL MALMAISON

##### **Exploitant**

**BRISTOL MYERS SQUIBB**  
3 RUE JOSEPH MONIER  
92500 RUEIL MALMAISON

##### **Fabricant**

**BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.**  
LOC. FONTANA DEL CERASO  
03012 ANAGNI (FR)  
ITALIE

#### *Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

Conformément à la réglementation en vigueur.

#### *Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

#### *AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

#### *Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

#### *Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

#### *Autres*

Sans objet.