

MONOGRAPHIE

RESCRIPTOR[®]

(mésylate de delavirdine)

Comprimés à 100 mg

AGENT ANTIRÉTROVIRAL

ViiV Soins de santé ULC
8455 route Transcanadienne
Montréal (Québec)
H4S 1Z1

Date de préparation :
23 avril 2010

Numéro de contrôle :

©2010 ViiV Soins de santé ULC. Tous droits réservés.

[®]RESCRIPTOR est une marque déposée, utilisée sous licence par ViiV Soins de santé ULC.

*ViiV Soins de santé et le logo ViiV Healthcare sont des marques de commerce utilisées sous licence par ViiV Soins de santé ULC.

MONOGRAPHIE

RESCRIPTOR*

(mésylate de delavirdine)

Comprimés – 100 mg

AGENT ANTIRÉTROVIRAL

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

RESCRIPTOR (mésylate de delavirdine) est un inhibiteur non nucléoside de la transcriptase inverse (INNTI) du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). La transcriptase inverse (TI), qui se trouve au cœur du virus VIH-1, est libérée dès que le virus pénètre dans la cellule hôte. Elle utilise l'ARN viral comme une matrice pour produire de l'ADN. Il s'agit d'une phase critique de l'infection par le VIH-1.

Le mésylate de delavirdine (que nous appellerons simplement « delavirdine ») est un inhibiteur sélectif de la TI. Il se fixe directement à la TI et bloque les activités ARN-dépendantes et ADN-dépendantes de l'ADN-polymérase. La delavirdine ne concurrence ni l'amorce-matrice, ni les désoxyribonucléoside-triphosphates. Ni la TI du VIH-2 ni les ADN-polymérases α , γ ou δ des cellules humaines ne sont inhibées par la delavirdine.

Sensibilité du VIH-1 in vitro

On a démontré l'activité antivirale de la delavirdine sur les infections à VIH-1 aiguës et chroniques en infectant des lignées cellulaires d'origine lymphoblastique et monocyttaire et des lymphocytes de sang périphérique par des isolats de laboratoire ou cliniques du VIH-1. La CI_{50} et la CI_{90} (concentrations inhibitrices 50 % et 90 %) de la delavirdine pour les isolats de laboratoire (N = 5) étaient comprises respectivement entre 0,005 et 0,030 μM et entre 0,04 et 0,10 μM . Les CI_{50} moyennes pour les isolats cliniques (N = 74) étaient de 0,038 μM (intervalle de 0,001 à 0,69 μM); pour 73 isolats cliniques sur 74, la CI_{50} était $\leq 0,18 \mu\text{M}$. La CI_{90} pour 24 de ces isolats cliniques était comprise entre 0,05 et 0,10 μM . Lors des études portant sur la delavirdine administrée en association avec la zidovudine, la didanosine, la zalcitabine, la lamivudine, l'interféron alfa et des inhibiteurs de la protéase, l'augmentation de l'activité anti-VIH-1 observée dans des cultures cellulaires allait d'additive à synergique. La relation entre la sensibilité in vitro des inhibiteurs de la TI du VIH-1 et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'être humain n'a pas été établie.

L'analyse phénotypique d'isolats provenant de patients traités par la delavirdine en monothérapie a montré une réduction de 50 à 500 fois de la sensibilité chez 14 des 15 patients à la 8^e semaine de traitement. L'analyse génotypique d'isolats du VIH-1 provenant de patients recevant un traitement d'association par la delavirdine et la zidovudine (n = 79) a mis en évidence des mutations de résistance dans tous les isolats à la 24^e semaine de traitement. Chez les patients traités par la delavirdine, les mutations de la TI se sont produites surtout aux positions 103 et, plus rarement, 181 et 236 de la séquence d'acides aminés. Dans une étude distincte, on a observé une multiplication par 86 en moyenne de la sensibilité à la zidovudine des isolats de patients (n = 24) au terme de 24 semaines de traitement d'association par la delavirdine et la zidovudine. La pertinence clinique des modifications phénotypiques et génotypiques associées au traitement par la delavirdine n'a pas été établie.

Résistance croisée

Qu'ils soient administrés en monothérapie ou en association, les INNTI peuvent conférer une résistance croisée à d'autres INNTI.

Pharmacocinétique (voir PHARMACOLOGIE – Pharmacocinétique)

Les propriétés pharmacocinétiques de la delavirdine ont été étudiées chez des volontaires en bonne santé et chez des patients infectés par le VIH-1, après une dose orale unique de delavirdine comprise entre 10 mg et 400 mg et après des doses orales multiples comprises entre 20 mg 3 f.p.j. et 850 mg 3 f.p.j.

Le tableau ci-dessous montre les paramètres pharmacocinétiques de la delavirdine après administration multiple de comprimés de delavirdine à raison de 400 mg 3 f.p.j.

Paramètres pharmacocinétiques moyens \pm écart type (intervalle) à l'état d'équilibre chez des patients infectés par le VIH-1 (N = 67) après administration de 400 mg 3 f.p.j.

C_{\min} (μM)	15 ± 10 (0,1 à 45)
C_{\max} (μM)	35 ± 20 (2 à 100)
ASC ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	180 ± 100 (5 à 515)
T_{\max} (h)	$1,3 \pm 0,7$ (0,5 à 5)
$T_{1/2}$ (h)	$5,8 \pm 2,5^*$ (2 à 13)

*n = 54

Populations particulières

Insuffisance hépatique ou rénale : La pharmacocinétique de la delavirdine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée. (Voir la rubrique PRÉCAUTIONS.)

Sexe : Les données pharmacocinétiques de population extraites d'études d'efficacité semblent indiquer que les concentrations plasmatiques de delavirdine tendent à être plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Toutefois, cette différence n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente.

Race : On n'a observé aucune variation significative de la pharmacocinétique de la delavirdine suivant les groupes ethniques ou raciaux.

Âge : La pharmacocinétique de la delavirdine n'a pas été adéquatement étudiée chez les sujets âgés de moins de 16 ans ou de plus de 65 ans.

Interactions médicamenteuses

Des études ont été menées en vue d'évaluer les interactions médicamenteuses entre la delavurdine et un certain nombre de médicaments. Le tableau 1 résume l'effet de la delavurdine sur l'aire sous la courbe (ASC) ainsi que les C_{\max} et C_{\min} (moyenne géométrique) des médicaments administrés en concomitance. Le tableau 2 illustre les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'ASC, la C_{\max} et la C_{\min} (moyenne géométrique) de la delavirdine.

Pour obtenir des renseignements sur les recommandations cliniques, voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses.

Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques de divers médicaments administrés en concomitance avec la delavirdine

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance	Dose de RESCRIPTOR	n	Variation (%) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance (IC à 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Inhibiteurs de la protéase du VIH						
Nelfinavir	750 mg 3 f.p.j. x 14 jours	400 mg 3 f.p.j. x 7 jours	12	↑88 (↑66- ↑113)	↑107 (↑83 - ↑135)	↑136 (↑103- ↑175)
	750 mg 3 f.p.j. x 28 jours	400 mg 3 f.p.j. x 28 jours	22	↑63* (↑28 - ↑106)	↑74* (↑38 - ↑120)	↑83* (↑40 - ↑138)
Indinavir	600 ou 800 mg 3 f.p.j. x 7 jours	0 ou 400 mg 3 f.p.j. x 7 jours	28	↔**	↑53** (↑7 - ↑120)	298** (↑104 - ↑678)
	600 mg, dose unique	400 mg 3 f.p.j. x 10 jours	14	↓18† (↓25 - ↓10)	↑45† (↑30 - ↑62)	-
Saquinavir	Gélule, 600 mg 3 f.p.j. x 21 jours	400 mg 3 f.p.j. x 14 jours	13	↑317 (↑187 - ↑504)	↑348 (↑215 - ↑535)	↑376 (↑256 - ↑535)
	Capsule de gélatine molle, 1000 ou 1200 mg 3 f.p.j. x 28 jours	0 ou 400 mg 3 f.p.j. x 28 jours	20	↑98‡ (↑4 - ↑277)	↑121‡ (↑14 - ↑340)	↑199‡ (↑37 - ↑553)
Ritonavir	600 mg 2 f.p.j. x > 35 jours	400 mg 3 f.p.j. x 21 jours	12	↑54 (↑24 - ↑91)	↑51 (↑24 - ↑83)	↑76 (↑50 - ↑105)
Inhibiteurs nucléosides de la transcriptase inverse						
Zidovudine	200 mg 3 f.p.j. x > 38 jours	100 mg 4 f.p.j. à 400 mg 3 f.p.j. x 8 à 10 jours	34	↔	↔	-
Didanosine (comprimés tamponnés)	125 ou 250 mg 2 f.p.j. x 28 jours	400 mg 3 f.p.j. x 28 jours	9	↓20§ (↓44 - ↑15)	↓21§ (↓40 - ↑5)	-
Anti-infectieux						
Rifabutine	300 mg 1 f.p.j. x 15 à 99 jours	400 à 1000 mg 3 f.p.j. x 45 à 129 jours	5	↑128 (↑71 - ↑203)	↑230 (↑199 - ↑396)	↑452 (↑246 - ↑781)
Clarithromycine	500 mg 2 f.p.j. x	300 mg 3 f.p.j. x	6	-	↑100	-

	15 jours	30 jours				
--	----------	----------	--	--	--	--

↑ Augmentation ↓ Diminution ↔ Aucune variation significative

* Variation en pourcentage basée sur une comparaison avec des données historiques

** Indinavir à 600 mg 3 f.p.j. plus RESCRIPTOR à 400 mg 3 f.p.j. comparativement à indinavir à 800 mg 3 f.p.j. sans RESCRIPTOR

† Indinavir à 600 mg en dose unique plus RESCRIPTOR à 400 mg 3 f.p.j. comparativement à indinavir à 800 mg en dose unique, seul

‡ Saquinavir en capsules de gélatine molle à 1000 mg 3 f.p.j. plus RESCRIPTOR à 400 mg 3 f.p.j. comparativement à saquinavir en capsules de gélatine molle à 1200 mg 3 f.p.j. sans RESCRIPTOR

§ RESCRIPTOR pris avec de la didanosine (comprimés tamponnés) comparativement à des doses de RESCRIPTOR et de didanosine prises séparément à intervalles d'au moins 1 h

- Aucune donnée disponible

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques de la delavirdine administrée en concomitance avec divers autres médicaments

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance	Dose de RESCRIPTOR	n	Variation (%) des paramètres pharmacocinétiques de la delavirdine (IC à 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Inhibiteurs de la protéase du VIH						
Indinavir	600 mg, dose unique	400 mg 3 f.p.j. x 10 jours	14	↔	↔	↔
	0 ou 600 mg 3 f.p.j. x 7 jours	400 mg 3 f.p.j. x 7 jours	81	↔*	↔*	↔*
Nelfinavir	750 mg 3 f.p.j. x 7 jours	400 mg 3 f.p.j. x 14 jours	7	↓27 (↓49 - ↑4)	↓31 (↓57 - ↑10)	↓33 (↓70 - ↑49)
	750 mg 3 f.p.j. x 28 jours	400 mg 3 f.p.j. x 28 jours	77	↓38* (↓57 - ↓10)	↓35* (↓57 - ↓1)	↓49* (↓70 - ↓12)
Ritonavir	0 ou 600 mg 2 f.p.j. x > 35 jours	400 mg 3 f.p.j. x 7 à 21 jours	25	↔*	↔*	↔*
Saquinavir	Gélule 600 mg 3 f.p.j. x 14 jours	400 mg 3 f.p.j. x 28 jours	7	↔	↔*	↔*
	Capsule de gélatine molle 0 ou 1000 mg 3 f.p.j. x 28 jours	400 mg 3 f.p.j. x 7 à 28 jours	23	↔*	↔*	↔*
Inhibiteurs nucléosides de la transcriptase inverse						
Zidovudine	0 ou 200 mg 3 f.p.j. x ≥ 7 jours	400 mg 3 f.p.j. x 7 à 14 jours	42	↔*	↔*	↔*
Didanosine (comprimés tamponnés)	125 ou 250 mg 2 f.p.j. x 28 jours	400 mg 3 f.p.j. x 28 jours	9	↓32† (↓48 - ↓11)	↓19† (↓37 - ↓6)	↔†

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance	Dose de RESCRIPTOR	n	Variation (%) des paramètres pharmacocinétiques de la delavirdine (IC à 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Anti-infectieux						
Clarithromycine	500 mg 2 f.p.j. x 15 jours	300 mg 3 f.p.j. x 30 jours	6	↔	↔	↔
Fluconazole	400 mg 1 f.p.j. x 15 jours	300 mg 3 f.p.j. x 30 jours	8	↔	↔	↔
Kétoconazole	Diverses	200 à 400 mg 3 f.p.j.	26	-	-	↑50‡
Rifampicine	600 mg 1 f.p.j. x 15 jours	400 mg 3 f.p.j. x 30 jours	7	↓90 (↓94 - ↓83)	↓97 (↓98 - ↓95)	↓100
Rifabutine	300 mg 1 f.p.j. x 14 jours	400 mg 3 f.p.j. x 28 jours	7	↓72 (↓61 - ↓80)	↓82 (↓74 - ↓88)	↓94 (↓90 - ↓96)
Sulfaméthoxazole ou triméthoprime et sulfaméthoxazole	Diverses	200 à 400 mg 3 f.p.j.	311	-	-	↔‡
Autres						
Antiacides (Maalox ^{MD} TC)	20 mL	300 mg, dose unique	12	↓52 (↓68 - ↓29)	↓44 (↓58 - ↓27)	-
Fluoxétine	Diverses	200 à 400 mg 3 f.p.j.	36	-	-	↑50‡
Phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine	Diverses	300 à 400 mg 3 f.p.j.	8	-	-	↓90‡

↑ Augmentation

↓ Diminution

↔ Aucune variation significative

* Variation en pourcentage basée sur une comparaison avec des données historiques

† RESCRIPTOR pris avec de la didanosine (comprimés tamponnés) comparativement à des doses de RESCRIPTOR et de didanosine prises séparément à intervalles d'au moins 1 h

‡ Données pharmacocinétiques de population extraites d'études d'efficacité

- Aucune donnée disponible

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RESCRIPTOR (mésylate de delavirdine) est indiqué pour le traitement de l'infection à VIH-1 dans le cadre de schémas thérapeutiques hautement personnalisés, chez les patients susceptibles d'être intolérants aux autres inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse (INNTI).

Cette indication est fondée sur l'efficacité antirétrovirale modeste mise en évidence dans des essais cliniques menés auprès de sujets n'ayant jamais été exposés aux antirétroviraux au préalable, où RESCRIPTOR a été administré en association avec deux autres inhibiteurs nucléosides de la transcriptase inverse (INTI), comparativement aux deux INTI administrés seuls. On ne dispose pas d'un nombre suffisant de données comparant directement les schémas antirétroviraux à base de RESCRIPTOR avec les schémas multiples utilisés actuellement dans le traitement de l'infection par le VIH. Il n'existe pas de données provenant d'essais cliniques comparatifs pour étayer l'emploi de RESCRIPTOR dans les schémas thérapeutiques de sauvetage.

La monothérapie par RESCRIPTOR se solde rapidement par l'émergence d'une résistance virale. Par conséquent, RESCRIPTOR doit toujours être administré en association avec au moins deux autres antirétroviraux appropriés. Les inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse, utilisés en monothérapie ou en association, peuvent donner lieu à une résistance croisée avec d'autres INNTI.

CONTRE-INDICATIONS

RESCRIPTOR (mésylate de delavirdine) est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà montré une hypersensibilité importante du point de vue clinique à l'un des composants du produit.

L'administration concomitante de RESCRIPTOR est contre-indiquée avec des médicaments dont la clairance dépend étroitement du CYP3A et dont les concentrations plasmatiques élevées sont associées à des manifestations graves ou potentiellement mortelles. Ces médicaments figurent au tableau 3. **Voir aussi les rubriques PRÉCAUTIONS, tableau 4 – Médicaments ne devant pas être administrés en concomitance avec RESCRIPTOR.**

Tableau 3. Médicaments contre-indiqués chez les patients prenant RESCRIPTOR	
Classe médicamenteuse	Médicaments de la classe qui sont contre-indiqués chez les patients prenant RESCRIPTOR
Dérivés de l'ergot	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine
Neuroleptiques	Pimozide
Sédatifs/hypnotiques	Alprazolam, midazolam, triazolam

MISES EN GARDE

Interactions médicamenteuses

La delavirdine peut inhiber le métabolisme de bon nombre de médicaments (dont les antiarythmiques, les bloqueurs des canaux calciques, les hypnotiques sédatifs). **Des interactions médicamenteuses graves et (ou) potentiellement mortelles peuvent se produire si la delavirdine est administrée en concomitance avec certains médicaments.** En outre, certains médicaments peuvent entraîner une réduction marquée des concentrations plasmatiques de delavirdine, provoquant une activité antivirale suboptimale et favorisant ainsi l'émergence d'une résistance au médicament. Les prescripteurs doivent se familiariser avec les tableaux suivants de la présente monographie : **tableau 3 – Médicaments contre-indiqués chez les patients prenant RESCRIPTOR; tableau 4 – Médicaments ne devant pas être administrés en concomitance avec RESCRIPTOR; tableau 5 – Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes : une modification de la dose ou du schéma peut être recommandée selon les études sur les interactions médicamenteuses ou l'interaction prévue.** On trouvera d'autres détails sur les interactions médicamenteuses dans les tableaux 1 et 2 de la section PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

L'administration concomitante de lovastatine ou de simvastatine avec RESCRIPTOR n'est pas recommandée. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de RESCRIPTOR avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) qui sont également métabolisés par la voie du CYP3A4 (p. ex., l'atorvastatine) ou par la voie du CYP2C9 (p. ex., la fluvastatine). Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse peut être accru si RESCRIPTOR est administré en association avec ces médicaments.

La prudence est particulièrement de mise chez les patients à qui on prescrit RESCRIPTOR en même temps que le sildénafile. On prévoit que l'administration concomitante de sildénafile et de RESCRIPTOR entraînera une hausse importante des concentrations de sildénafile, faisant augmenter le risque d'effets indésirables liés à ce médicament, dont l'hypotension, les troubles visuels et le priapisme. (Voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses et Renseignements destinés aux patients, ainsi que les renseignements thérapeutiques complets du sildénafile.)

La prise concomitante de RESCRIPTOR et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou de produits contenant du millepertuis n'est pas recommandée. On prévoit que l'administration concomitante de millepertuis et d'inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse (INNTI) tels que RESCRIPTOR entraînera une baisse importante des concentrations d'INNTI, ce qui pourrait donner lieu à des concentrations suboptimales de RESCRIPTOR, à une diminution de la réponse virologique et ainsi qu'à une résistance à RESCRIPTOR ou à la classe des INNTI.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance hépatique :

La delavirdine est métabolisée surtout par le foie. Il convient donc d'être prudent quand on administre RESCRIPTOR (mésylate de delavirdine) à un patient présentant une insuffisance hépatique.

Résistance / résistance croisée :

Les inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse, qu'ils soient administrés en monothérapie ou en association, peuvent provoquer l'apparition d'une résistance croisée à d'autres inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse.

Éruption cutanée :

Certains patients peuvent présenter une éruption cutanée, habituellement passagère. Une éruption cutanée attribuable à RESCRIPTOR est survenue chez 18 % des patients ayant reçu un traitement d'association au cours des essais cliniques comparatifs de phases II et III qui prenaient RESCRIPTOR à raison de 400 mg 3 f.p.j. Le réglage de la posologie ne réduit pas de façon notable l'incidence des éruptions cutanées.

Celles-ci sont plus fréquentes chez les sujets dont le nombre de lymphocytes CD4 est faible et apparaissent habituellement 1 à 3 semaines après le début du traitement.

Des réactions cutanées graves et potentiellement mortelles se sont produites en de rares occasions chez des sujets traités par RESCRIPTOR, dont des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème polymorphe.

Aucun de ces cas ne s'est révélé mortel. Il faut interrompre le traitement par RESCRIPTOR s'il se produit une éruption cutanée grave ou accompagnée de fièvre, de vésication, de lésions orales, de conjonctivite, de tuméfaction, de myalgies ou d'arthralgies, ou de malaise généralisé. Étant donné qu'on ne dispose pas actuellement de données suffisantes chez les patients ayant eu des réactions cutanées en réponse à la névirapine ou à l'éfavirenz et qui ont reçu RESCRIPTOR par la suite, on recommande que ces patients soient étroitement surveillés. Les symptômes sont soulagés par l'emploi de chlorhydrate de diphenhydramine, de chlorhydrate d'hydroxyzine et (ou) de corticostéroïdes topiques.

Redistribution des graisses :

Une redistribution ou une accumulation de graisses corporelles, y compris une obésité centrale, un renflement adipeux dorso-cervical (bosse de bison), un dépérissement périphérique ou facial, une augmentation mammaire et un aspect cushingoïde ont été observés chez des patients recevant des antirétroviraux. Les mécanismes par lesquels ces manifestations apparaissent et leurs conséquences à long terme sont actuellement inconnus. Une relation causale avec le traitement n'a pas été établie.

Grossesse :

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. La delavirdine étant tératogène chez le rat (voir TOXICOLOGIE), on ne doit envisager d'utiliser RESCRIPTOR durant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient le risque pour le fœtus. Les 9 grossesses survenues lors d'études cliniques de précommercialisation et dans le cadre de la pharmacovigilance se sont soldées par la naissance de 10 nourrissons (dont des jumeaux). Huit de ces nourrissons sont nés en bonne santé. Un nourrisson est né infecté par le VIH, mais était par ailleurs en bonne santé et ne présentait aucune anomalie congénitale; un autre nourrisson est né prématurément (entre 34 et 35 semaines) avec une petite anomalie dans la paroi interventriculaire qui s'est spontanément résolu. La mère avait reçu pendant 6 semaines environ, au début de la grossesse, un traitement par la delavirdine et la zidovudine.

Registre sur les antirétroviraux et la grossesse : Le *Antiretroviral Pregnancy Registry* a été créé afin de permettre un suivi de l'évolution des fœtus et des mères ayant été exposées à RESCRIPTOR ou à d'autres antirétroviraux au cours de leur grossesse. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes en communiquant avec le service de l'Innocuité des médicaments de ViiV Soins de santé ULC (1-877-393-8448).

Allaitement :

On recommande que les femmes infectées par le VIH n'allaitent pas leur enfant afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH. On ignore si la delavirdine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que la delavirdine est excrétée dans le lait de rates allaitant leurs petits (voir TOXICOLOGIE), il convient d'avertir les femmes prenant RESCRIPTOR de ne pas allaiter leur enfant.

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité de RESCRIPTOR ne sont pas établies chez les enfants de moins de 16 ans infectés par le VIH-1.

Personnes âgées :

Les études cliniques sur RESCRIPTOR n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour permettre de déterminer si la réponse au traitement est différente dans ce groupe d'âge. De manière générale, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit RESCRIPTOR aux personnes âgées en raison de la fréquence plus élevée d'atteintes hépatiques, rénales ou cardiaques et de la présence d'affections ou de traitements médicamenteux concomitants dans ce groupe d'âge.

Interactions médicamenteuses (voir aussi CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PHARMACOLOGIE – Pharmacocinétique – Interactions médicamenteuses) :

La delavirdine est un inhibiteur de l'isoforme CYP3A4 et, dans une moindre mesure, d'autres isoformes telles que CYP2C9, CYP2D6 et CYP2C19. La co-administration de RESCRIPTOR et de médicaments dont le métabolisme est principalement assuré par le CYP3A4 (p. ex., les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et le sildénafil) peut occasionner une hausse des concentrations plasmatiques du médicament administré en concomitance risquant d'augmenter ou de prolonger son effet thérapeutique et ses effets indésirables.

La delavirdine est principalement métabolisée par le CYP3A4, mais, d'après les données in vitro, il se pourrait qu'elle le soit également par le CYP2D6. La co-administration de RESCRIPTOR et de médicaments qui réduisent le CYP3A (p. ex., la rifampicine) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de delavirdine et une réduction de son effet thérapeutique. La co-

administration de RESCRIPTOR et de médicaments qui inhibent le CYP3A peut augmenter les concentrations plasmatiques de delavirdine (voir le tableau 4 – Médicaments ne devant pas être administrés en concomitance avec RESCRIPTOR et le tableau 5 – Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes : une modification de la dose ou du schéma peut être recommandée selon les études sur les interactions médicamenteuses ou l'interaction prévue.)

Tableau 4. Médicaments ne devant pas être administrés en concomitance avec RESCRIPTOR

Classe pharmacologique et nom des médicaments	Commentaire clinique
Anticonvulsivants : phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine	Risque de perte de la réponse virologique et de résistance à RESCRIPTOR ou à la classe des inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse
Antimycobactériens : rifabutine*, rifampicine*	Risque de perte de la réponse virologique et de résistance à RESCRIPTOR ou à la classe des inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse ou aux autres antiviraux administrés en concomitance
Dérivés de l'ergot : dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves ou potentiellement mortelles telles que l'intoxication aiguë par l'ergot, qui se caractérise par un vasospasme périphérique et une ischémie des extrémités et d'autres tissus.
Produits à base d'herbes médicinales : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Risque de perte de la réponse virologique et de résistance à RESCRIPTOR ou à la classe des inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine	Risque de réactions graves telles que la myopathie et la rhabdomyolyse
Neuroleptiques : pimozide	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves ou potentiellement mortelles telles que les arythmies cardiaques
Sédatifs/hypnotiques : alprazolam, midazolam, triazolam	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves ou potentiellement mortelles telles que la sédation prolongée ou excessive et la dépression respiratoire

*Voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE pour connaître l'ampleur de l'interaction, Tableaux 1 et 2.

Tableau 5. Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes : une modification de la dose ou du schéma peut être recommandée selon les études sur les interactions médicamenteuses ou l'interaction prévue

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de delavirdine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
<i>Antiviraux anti-VIH</i>		
Amprénavir	↑ Amprénavir	On n'a pas déterminé les doses adéquates de cette association du point de vue de l'innocuité, de l'efficacité et de la pharmacocinétique.
Didanosine*	↓ Delavirdine ↓ Didanosine	Il faut observer un intervalle d'au moins 1 heure entre la prise de didanosine (comprimés tamponnés) et celle de RESCRIPTOR.
Indinavir*	↑ Indinavir	Il faut envisager de réduire la dose d'indinavir à 600 mg 3 f.p.j. lorsque ce médicament est administré en concomitance avec RESCRIPTOR.
Lopinavir/ritonavir	↑ Lopinavir ↑ Ritonavir	On n'a pas déterminé les doses adéquates de cette association du point de vue de l'innocuité, de l'efficacité et de la pharmacocinétique.
Nelfinavir*	↑ Nelfinavir ↓ Delavirdine	On n'a pas déterminé les doses adéquates de cette association du point de vue de l'innocuité, de l'efficacité et de la pharmacocinétique. (Voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Tableaux 1 et 2.)
Ritonavir	↑ Ritonavir	On n'a pas déterminé les doses adéquates de cette association du point de vue de l'innocuité, de l'efficacité et de la pharmacocinétique.
Saquinavir*	↑ Saquinavir	On peut envisager de réduire la dose de saquinavir (capsules de gélatine molle) lorsque ce médicament est administré en concomitance avec RESCRIPTOR. (Voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, tableau 1.) On n'a pas déterminé les doses adéquates de cette association du point de vue de l'innocuité, de l'efficacité et de la pharmacocinétique.
<i>Autres agents</i>		
Antagonistes d'acides : antiacides*	↓ Delavirdine	Il faut observer un intervalle d'au moins 1 heure entre la prise d'antiacide et celle de RESCRIPTOR; l'absorption de la delavirdine est réduite lorsqu'elle est administrée en concomitance avec un antiacide.
Antagonistes des récepteurs H ₂ : cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine Inhibiteurs de la pompe à protons : oméprazole, lansoprazole		Ces agents augmentent le pH gastrique et peuvent réduire l'absorption de la delavirdine. Bien que l'effet de ces médicaments sur l'absorption de la delavirdine n'ait pas été évalué, leur prise à long terme avec RESCRIPTOR n'est pas recommandée.

Amphétamines	↑ Amphétamines	Utiliser avec prudence.
Amiodarone, lidocaïne (systémique), quinidine, flécaïnide, propafénone		On recommande la prudence et une surveillance de la concentration thérapeutique, dans la mesure du possible, pour les antiarythmiques administrés en concomitance avec RESCRIPTOR.
Anticoagulants : warfarine	↑ Warfarine	Surveiller le rapport international normalisé (RIN).
Anti-infectieux : clarithromycine*	↑ Clarithromycine	Lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec RESCRIPTOR, on doit en régler la dose chez les insuffisants rénaux : -Chez les patients dont la CL _{CR} est de 30 à 60 mL/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %. -Chez les patients dont la CL _{CR} est < 30 mL/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 75 %.
Bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines : amlodipine, diltiazem, flélodipine, nifédipine, nimodipine, vérapamil	↑ Bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines	On recommande la prudence et une surveillance clinique des patients.
Corticostéroïdes : dexaméthasone	↓ Delavirdine	Utiliser avec prudence. Risque de baisse de l'efficacité de RESCRIPTOR par diminution de ses concentrations plasmatiques chez les patients qui prennent ces deux agents en concomitance.
Agents destinés au traitement de la dysfonction érectile : sildénafil	↑ Sildénafil	Ne pas dépasser 25 mg (dose unique) de sildénafil en 48 heures.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine, cérivastatine, fluvastatine	↑ Atorvastatine ↑ Cérivastatine ↑ Fluvastatine	Administrer la dose la plus faible possible d'atorvastatine, de cérivastatine, ou de fluvastatine sous surveillance étroite, ou envisager d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase tels que la pravastatine avec RESCRIPTOR.
Immunosuppresseurs : cyclosporine, tacrolimus	↑ Immunosuppresseurs	On recommande de surveiller les concentrations thérapeutiques des immunosuppresseurs lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec RESCRIPTOR.
Analgésiques narcotiques : méthadone	↑ Méthadone	Il peut être nécessaire de réduire la dose de méthadone lorsqu'elle est administrée en concomitance avec RESCRIPTOR.
Contraceptifs oraux : éthinylestradiol	↑ Éthinylestradiol	Risque d'augmentation des concentrations d'éthinylestradiol. La signification clinique en est toutefois inconnue.

↑ Augmentation

↓ Diminution

* Voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE pour connaître l'ampleur de l'interaction, tableaux 1 et 2.

Renseignements à donner aux patients :

Il convient d'informer les patients que RESCRIPTOR ne guérit pas de l'infection par le VIH-1 et qu'ils peuvent continuer de souffrir de maladies associées à cette infection, en particulier des infections opportunistes. Un traitement par RESCRIPTOR ne semble réduire ni l'incidence, ni la fréquence de ces maladies et il convient de souligner aux patients le fait qu'ils doivent continuer de voir un médecin pendant qu'ils reçoivent RESCRIPTOR.

Il convient d'avertir les patients que l'utilisation de RESCRIPTOR ne semble pas diminuer le risque de transmission du VIH-1.

Il faut avertir les patients que les éruptions cutanées constituent le principal effet toxique de RESCRIPTOR et qu'ils doivent les signaler à leur médecin le cas échéant. La majorité des éruptions cutanées associées à RESCRIPTOR apparaissent de 1 à 3 semaines après le début du traitement. Elles disparaissent normalement en 3 à 14 jours, et on peut les traiter de façon symptomatique tout en poursuivant le traitement par RESCRIPTOR. Si un patient présente une éruption sévère ou accompagnée de fièvre, d'ampoules, de lésions buccales, de conjonctivite, de gonflement, de douleurs musculaires ou articulaires, il doit arrêter le traitement et consulter un médecin.

Il faut avertir les patients qu'il peut se produire une redistribution ou une accumulation de graisses corporelles en association avec le traitement antirétroviral, dont les causes et les conséquences à long terme sur la santé sont actuellement inconnues.

Informez les patients qu'ils doivent prendre RESCRIPTOR chaque jour, tel que prescrit. Ils ne doivent pas modifier la dose sans consulter leur médecin. S'ils manquent une prise, qu'ils prennent la dose suivante dès que possible. Mais, s'ils oublient totalement une dose, ils ne doivent pas doubler la dose suivante.

En cas d'achlorhydrie, prenez RESCRIPTOR avec une boisson acide (jus d'orange ou de canneberge par exemple). Toutefois, l'effet d'une boisson acide sur l'absorption de la delavirdine en cas d'achlorhydrie n'a pas été étudié.

Aux patients qui prennent à la fois RESCRIPTOR et des antiacides, conseillez de prendre ces médicaments à au moins une heure d'intervalle.

RESCRIPTOR peut interagir avec certains médicaments. Indiquez aux patients qu'ils doivent aviser leur médecin des médicaments d'ordonnance, des médicaments en vente libre et des produits à base d'herbes médicinales (notamment le millepertuis) qu'ils prennent.

Les patients qui reçoivent du sildénafil en concomitance avec RESCRIPTOR doivent savoir qu'ils courent un risque plus élevé d'effets indésirables liés au sildénafil telles que l'hypotension, les troubles visuels et l'érection prolongée, et doivent signaler promptement ces effets à leur médecin.

Si un patient désagrège les comprimés de RESCRIPTOR dans un liquide pour les prendre, il doit rincer le verre avec un peu d'eau et avaler le liquide de rinçage pour être sûr de prendre toute la dose.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

L'innocuité de RESCRIPTOR (mésylate de delavirdine) seul ou en association avec d'autres traitements antirétroviraux a été étudiée en association avec les inhibiteurs nucléosides de la transcriptase inverse (INTI) et les inhibiteurs de la protéase. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Les éruptions cutanées étaient l'effet indésirable le plus fréquemment signalé comme étant relié au traitement (c.-à-d. considéré par l'investigateur comme étant relié au médicament administré à l'insu, ou comme ayant une relation causale inconnue ou une relation non précisée avec le médicament administré à l'insu) observé chez les patients traités par RESCRIPTOR. (Voir le tableau 6 et PRÉCAUTIONS – Éruptions cutanées.)

Tableau 6. Pourcentage de patients ayant présenté des éruptions cutanées pendant le traitement dans les études de base (étude 21, II^e partie, et étude 13C)*

Type d'éruption cutanée	Description [§]	Groupe RESCRIPTOR 400 mg 3 f.p.j. (N = 412)	Groupe témoin (N = 295)
Grade 1	Érythème, prurit	69 (16,7 %)	35 (11,9 %)
Grade 2	Éruption maculopapulaire diffuse, desquamation sèche	59 (14,3 %)	17 (5,8 %)
Grade 3	Vésiculation, desquamation humide, ulcération	18 (4,4 %)	0 (0,0 %)
Grade 4	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, nécrose commandant une chirurgie, dermatite exfoliative	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Tous grades confondus		146 (35,4 %)	52 (17,6 %)
Abandon du traitement en raison de l'éruption cutanée		13 (3,2 %)	1 (0,3 %)

* Comprend les éruptions cutanées signalées indépendamment de leur causalité.

§ Système de classification ACTG; comprend les manifestations « éruption cutanée », « éruption maculopapulaire » et « urticaire ».

Le tableau 7 résume les effets indésirables modérés (grade ACTG 2) à graves (grade ACTG 3), signalés chez au moins 5 % des patients évaluable dans n'importe quel groupe de traitement dans les études clés, parmi lesquels on compte des patients recevant RESCRIPTOR en association avec la zidovudine et (ou) la lamivudine dans l'étude 21, II^e partie, pour une durée maximale de 98 semaines, et en association avec la zidovudine et soit la lamivudine, la didanosine ou la zalcitabine dans l'étude 13C, pour une durée maximale de 72 semaines.

Tableau 7 – Effets indésirables survenus en cours de traitement, indépendamment de la causalité, modérés à graves ou potentiellement mortels, signalés par au moins 5 % des patients évaluable* dans n'importe quel groupe de traitement

Effet indésirable	Étude 21, II ^e partie			Étude 13C	
	ZDV + 3TC (N = 123)	RESCRIPTOR 400 mg 3 f.p.j. + ZDV (N = 123)	RESCRIPTOR 400 mg 3 f.p.j. + ZDV + 3TC (N = 119)	ZDV + ddI, ddC, ou 3TC (N = 172)	RESCRIPTOR 400 mg 3 f.p.j. + ZDV + ddI, ddC ou 3TC (N = 170)
	% des patients (N)	% des patients (N)	% des patients (N)	% des patients (N)	% des patients (N)
Organisme en général					
Douleurs abdominales, généralisées	2,4 (3)	3,3 (4)	5,0 (6)	1,7 (3)	2,4 (4)
Asthénie/fatigue	16,3 (20)	15,4 (19)	16,0 (19)	8,1 (14)	5,3 (9)
Fièvre	2,4 (3)	1,6 (2)	3,4 (4)	6,4 (11)	7,1 (12)
Syndrome grippal	4,9 (6)	7,3 (9)	5,0 (6)	5,2 (9)	2,4 (4)
Céphalées	14,6 (18)	12,2 (15)	16,8 (20)	12,8 (22)	11,2 (19)
Douleurs localisées	4,9 (6)	5,7 (7)	5,0 (6)	2,9 (5)	1,8 (3)
Appareil digestif					
Diarrhée	8,1 (10)	2,4 (3)	4,2 (5)	8,1 (14)	5,9 (10)
Nausées	17,1 (21)	20,3 (25)	16,8 (20)	9,3 (16)	14,7 (25)
Vomissements	8,9 (11)	4,9 (6)	2,5 (3)	4,1 (7)	6,5 (11)

Effet indésirable	Étude 21, II ^e partie			Étude 13C	
	ZDV + 3TC (N = 123)	RESCRIPTOR 400 mg 3 f.p.j. + ZDV (N = 123)	RESCRIPTOR 400 mg 3 f.p.j. + ZDV + 3TC (N = 119)	ZDV + ddI, ddC, ou 3TC (N = 172)	RESCRIPTOR 400 mg 3 f.p.j. + ZDV + ddI, ddC ou 3TC (N = 170)
	% des patients (N)	% des patients (N)	% des patients (N)	% des patients (N)	% des patients (N)
Système nerveux					
Anxiété	1,6 (2)	2,4 (3)	6,7 (8)	4,1 (7)	3,5 (6)
Symptômes dépressifs	6,5 (8)	4,9 (6)	12,6 (15)	3,5 (6)	5,9 (10)
Insomnie	4,9 (6)	4,9 (6)	5,0 (6)	2,9 (5)	1,2 (2)
Appareil respiratoire					
Bronchite	4,1 (5)	6,5 (8)	6,7 (8)	3,5 (6)	3,5 (6)
Toux	9,8 (12)	4,1 (5)	5,0 (6)	5,2 (9)	3,5 (6)
Pharyngite	6,5 (8)	1,6 (2)	5,0 (6)	4,1 (7)	3,5 (6)
Sinusite	8,9 (11)	7,3 (9)	5,0 (6)	2,3 (4)	1,2 (2)
Infection des voies respiratoires supérieures	11,4 (14)	6,5 (8)	7,6 (9)	8,7 (15)	4,7 (8)
Peau					
Éruptions cutanées	3,3 (4)	19,5 (24)	13,4 (16)	7,6 (13)	18,8 (32)

* Les patients évaluable de l'étude 21, II^e partie, étaient ceux qui avaient reçu au moins une dose du médicament à l'étude et qui se sont présentés à au moins une visite dans le cadre de l'étude. Les patients évaluable de l'étude 13C étaient ceux qui avaient reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

On décrit ci-après les autres effets indésirables de grade ACTG 2 (modéré) au minimum qui se sont produits chez les patients recevant RESCRIPTOR (en traitement d'association) dans l'ensemble des études de phase II et III et qui sont considérés comme pouvant être reliés au traitement.

Organisme en général : Crampes abdominales, distension abdominale, douleurs abdominales (localisées), abcès, réaction allergique, frissons, œdème (généralisé ou localisé), kyste épidermique, fièvre, infection, infection virale, œdème des lèvres, malaise, infection à *Mycobacterium tuberculosis*, raideur de la nuque, douleur (généralisée), redistribution/accumulation de graisses corporelles (voir PRÉCAUTIONS, Redistribution des graisses) et kyste sébacé.

Appareil cardiovasculaire : Anomalie de la fréquence et du rythme cardiaques, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, hypertension, migraine, pâleur, vasculopathie périphérique et hypotension orthostatique.

Appareil gastro-intestinal : Anorexie, selles sanglantes, colite, constipation, diminution de l'appétit, diarrhée (*Clostridium difficile*), diverticulite, sécheresse buccale, dyspepsie, dysphagie, entérite à tous les niveaux, éructation, incontinence fécale, flatulences, nausées, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gastro-intestinale, trouble gastro-intestinal, gingivite, hémorragie gingivale, hépatomégalie, augmentation de l'appétit, salivation accrue, augmentation de la soif, ictère, inflammation ou ulcère buccal ou lingual, hépatite non spécifique, candidose orale/entérique, pancréatite, trouble rectal, sialadénite, abcès ou douleur dentaire.

Systèmes sanguin et lymphatique : Adénopathie, hématome, éosinophilie, granulocytose, leucopénie, pancytopénie, purpura, trouble de la rate, thrombocytopénie et prolongation du temps de Quick.

Métabolisme et nutrition : Intolérance à l'alcool, augmentation de l'amylase, bilirubinémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypertriglycémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, augmentation de l'ASAT (SGOT), augmentation de la gamma-glutamyl-transpeptidase, de la lipase, des phosphatases alcalines sériques, de la créatinine sérique et gain ou perte de poids.

Appareil locomoteur : Arthralgie ou arthrite d'une ou de plusieurs articulations, trouble osseux, douleur osseuse, myalgie, trouble des tendons, ténosynovite, tétanie et vertiges.

Système nerveux : Anomalie de la coordination, agitation, amnésie, modification de l'activité onirique, baisse cognitive, confusion, diminution de la libido, désorientation, étourdissements, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, hyperesthésie, hyperréflexie, hypertonie, hypoesthésie, trouble de la concentration, symptômes maniaques, crampes musculaires, nervosité, neuropathie, nystagmus, paralysie, symptômes de paranoïa, agitation, perturbation du cycle du sommeil, somnolence, picotements, tremblements, vertiges et faiblesse.

Appareil respiratoire : Congestion pulmonaire, dyspnée, épistaxis, hoquet, laryngisme, pneumonie et rhinite.

Peau et phanères : Angio-oedème, vascularite leucocytoclastique dermique, dermatite, desquamation, diaphorèse, coloration anormale de la peau, sécheresse cutanée, érythème, érythème polymorphe, folliculite, dermatite fongique, chute des cheveux, zona ou herpès, éruption maculopapulaire, trouble des ongles, pétéchies, prurit ailleurs qu'au point d'application, séborrhée, trouble cutané, hypertrophie cutanée, nodule cutané, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire, éruption vésiculo-bulleuse et verrues.

Sens spéciaux : Blépharite, vision trouble, conjonctivite, diplopie, sécheresse des yeux, otalgie, parosmie, otite moyenne, photophobie, altération du goût et acouphènes..

Système génito-urinaire : Aménorrhée, gonflement des seins, calculs rénaux, chromaturie, épидидymite, hématurie, hémospemie, troubles mictionnels, impuissance, douleur rénale, métrorrhagie, nycturie, polyurie, protéinurie, douleurs testiculaires, infection urinaire et candidose vaginale.

Données de pharmacovigilance : Les effets indésirables ci-après, qui n'avaient pas été signalés lors des essais cliniques de phases II et III, ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Appareil gastro-intestinal : Insuffisance hépatique.

Systèmes sanguin et lymphatique : Anémie hémolytique.

Appareil locomoteur : Rhabdomyolyse.

Éruptions cutanées : Syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe.

Système génito-urinaire : Insuffisance rénale aiguë.

Résultats d'analyse anormaux :

Le tableau 8 résume la fréquence des résultats d'analyse anormaux, observés au cours du traitement chez au moins 2 % des patients dans l'étude 21, II^e partie, et l'étude 13C. Une anomalie importante des résultats de laboratoire est définie comme un changement de 2 grades par rapport aux valeurs de départ, jusqu'au grade 3 ou 4, survenant chez un patient à n'importe quel moment de l'étude.

Tableau 8. Anomalies importantes des résultats de laboratoire observées chez ≥ 2 % des patients

		Étude 21, II ^e partie			Étude 13C	
	Limite de toxicité	ZDV + 3TC N = 123	RESCRIPTOR 400 mg 3 f.p.j. + ZDV N = 123	RESCRIPTOR 400 mg 3 f.p.j. + ZDV + 3TC N = 119	ZDV + ddI, ddC ou 3TC N = 172	RESCRIPTOR 400 mg 3 f.p.j. + ZDV + ddI, ddC ou 3TC N = 170
		% des patients	% des patients	% des patients	% des patients	% des patients
Hématologie						
Hémoglobine	<7 mg/dL	4,1	2,5	0,9	1,7	2,9
Neutrophiles	<750/mm ³	5,7	4,9	3,4	10,4	7,6
Temps de Quick (TQ)	>1,5 x LSN	0	0	1,7	2,9	2,4
Temps de céphaline activé (TCA)	>2,33 x LSN	0	0,8	0	5,8	2,4
Chimie						
Alanine amino-transférase (ALAT/SGPT)	>5 x LSN	2,5	4,1	5,1	3,5	4,1
Amylase	>2 x LSN	0,8	2,5	2,6	3,5	2,9
Aspartate amino-transférase (ASAT/SGOT)	>5 x LSN	1,6	2,5	3,4	3,5	2,3
Bilirubine	>2,5 x LSN	0,8	2,5	1,7	1,2	0
Gamma glutamyl transférase (GGT)	>5 x LSN	S.o.	S.o.	S.o.	4,1	1,8
Glucose (hypo/hyper-glycémie)	<40 mg/dL >250 mg/dL	4,1	0,8	1,7	1,2	0,0

S.o. = sans objet; aucune donnée prétraitement disponible chez ces patients
LSN = limite supérieure de la normale

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les données sur le surdosage aigu par RESCRIPTOR chez l'être humain sont limitées.

Traitement du surdosage : Le traitement du surdosage par RESCRIPTOR (mésylate de delavirdine) devrait comporter des mesures de soutien général, en particulier la surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par RESCRIPTOR. Si cela est indiqué, on devrait éliminer le médicament non absorbé en faisant vomir le patient ou en procédant à un lavage d'estomac. La delavirdine étant largement métabolisée par le foie et fortement liée aux protéines, il est peu probable qu'une dialyse parviendrait à éliminer une quantité notable du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie recommandée pour RESCRIPTOR (mésylate de delavirdine) est de 400 mg (quatre comprimés de 100 mg) trois fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux. Consulter les renseignements thérapeutiques détaillés des autres antirétroviraux pour toute information sur la posologie et les modes d'administration.

On peut prendre RESCRIPTOR sous la forme d'une dispersion aqueuse. Pour ce faire, placer les quatre comprimés de RESCRIPTOR dans 90 mL (3 onces) d'eau, au moins, et laisser reposer quelques minutes. Remuer ensuite jusqu'à l'obtention d'une dispersion uniforme dans l'eau. Boire rapidement le liquide. (Voir PHARMACOLOGIE – Pharmacocinétique, Absorption et biodisponibilité). Rincer le verre et boire l'eau de rinçage pour être sûr d'avoir pris toute la dose du médicament.

On peut administrer RESCRIPTOR avec ou sans aliments (voir PHARMACOLOGIE – Pharmacocinétique, Absorption et biodisponibilité). En cas d'achlorhydrie, le patient peut prendre RESCRIPTOR avec une boisson acide (jus d'orange ou de canneberge, par exemple). Noter toutefois qu'on n'a pas étudié l'effet d'une boisson acide sur l'absorption de la delavirdine chez les patients achlorhydriques.

Aviser les patients qu'il faut observer un intervalle d'au moins une heure entre la prise d'un antiacide et celle de RESCRIPTOR.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. Principe actif

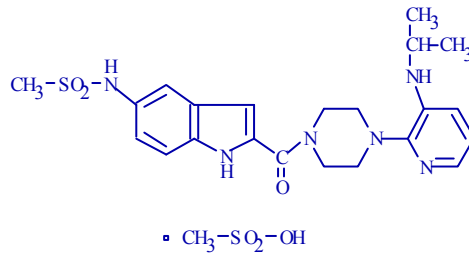
Dénomination commune : mésylate de delavirdine

Dénomination chimique :

monométhanesulfonate de 1-{3-[(1-méthyléthyl)amino]pyridin-2-yl}-4-
[5-[(méthylsulfonyl)amino]-1H-indol-2-yl]carbonyl) pipérazine

Formule empirique : $C_{22}H_{28}N_6O_3S \bullet CH_4O_3S$

Formule développée :



Masse moléculaire : 552,68 (base libre = 456,57)

Description : Le mésylate de delavirdine est une poudre cristalline inodore, blanche à ocre. La solubilité aqueuse de la base libre de delavirdine à 23 °C est de 2942 µg/mL à pH 1,0, 295 µg/mL à pH 2,0 et de 0,81 µg/mL à pH 7,4. Le point de fusion se situe entre 211 et 215 °C et le pKa est de 4,6 à 25 °C. Lors de la production d'une solution de 100 mg/mL de mésylate de delavirdine dans l'eau, le pH initial est de 2,6 avant le début de la précipitation de la base libre.

Le coefficient de répartition octanol/eau du mésylate de delavirdine dépend du pH. Dans une plage de pH intermédiaire (5 à 9), le coefficient de répartition (Log [CP]) est de 2,98.

II. Composition

Ingrédients non médicinaux : lactose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale, stéarate de magnésium, propylène glycol, dioxyde de titane et cire de carnauba.

III. Stabilité et recommandations de conservation

Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C. Garder le contenant hermétiquement fermé. Protéger contre l'humidité excessive.

PRÉSENTATION

Un comprimé RESCRIPTOR (mésylate de delavirdine), pour administration orale, contient 100 mg de mésylate de delavirdine. RESCRIPTOR est offert sous forme de comprimés pelliculés blancs de 100 mg, en forme de capsule, portant la marque « U 3761 », dans des flacons de PEHD à l'épreuve des enfants et contenant un dessiccant. Un flacon de 750 mL renferme 360 comprimés.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT CE FEUILLET AVANT DE COMMENCER À PRENDRE RESCRIPTOR (mésylate de delavirdine), et ce, même si vous venez de renouveler votre ordonnance : des changements pourraient avoir été apportés au feuillet. Vous y trouverez des renseignements généraux sur le médicament et sur son mode d'emploi venant compléter les conseils de votre médecin ou de votre pharmacien. Si vous avez des questions ou des préoccupations après avoir lu ce feuillet, veuillez consulter votre médecin ou un autre prestataire de soins de santé, tel qu'un infirmier ou un pharmacien.*

Conservez ce feuillet à proximité du médicament. Vous pourriez avoir besoin de la consulter de nouveau.

Pourquoi prendre un traitement contre le VIH?

Le but du traitement anti-VIH est de ramener au niveau le plus bas possible la quantité de VIH présente dans votre corps (c'est-à-dire la charge virale). Les personnes dont la charge virale est faible risquent moins de voir l'infection par le VIH progresser pour passer au stade du syndrome d'immunodéficience acquise (sida).

En prenant la dose exacte de votre médicament anti-VIH à l'heure indiquée tous les jours, vous pouvez maintenir votre charge virale à un faible taux et maîtriser ainsi l'infection par le VIH. Le maintien de votre charge virale à un faible taux peut aider à protéger votre système immunitaire, et peut-être contribuer à prévenir les infections opportunistes qui peuvent survenir chez les personnes atteintes du sida.

On doit toujours associer RESCRIPTOR, agent antirétroviral, à d'autres antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH-1. **On ne devrait jamais le prendre seul.**

Description et mode d'action de RESCRIPTOR

RESCRIPTOR est la marque de commerce d'un antiviral appelé « mésylate de delavirdine ». C'est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Les INNTI, à l'instar des autres classes d'antirétroviraux (inhibiteurs de la protéase [IP] et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse), constituent un élément important de votre traitement anti-VIH, car ils réduisent l'aptitude du VIH à se reproduire. Chaque classe réduit de manière différente l'aptitude du VIH à se reproduire. Les INNTI tel RESCRIPTOR interviennent précocement dans le cycle de réplication virale, inhibant une protéine importante du virus, la transcriptase inverse.

RESCRIPTOR guérit-il le VIH / SIDA?

À l'instar des autres agents antirétroviraux, RESCRIPTOR permet de traiter, mais non d'éliminer, l'infection par le VIH-1. Il se peut que vous continuiez de souffrir des maladies associées à l'infection par le VIH-1. La prise de RESCRIPTOR ne semble pas réduire la fréquence de ces maladies. Vous devez donc prendre RESCRIPTOR sous la surveillance d'un médecin.

RESCRIPTOR réduit-il le risque de transmission du VIH?

Rien n'indique que RESCRIPTOR réduit la propagation du VIH par contact sexuel ou contamination sanguine. Même si vous prenez des médicaments anti-VIH et que votre charge virale est indétectable, vous demeurez porteur du VIH et pouvez transmettre le virus à d'autres personnes. Il est donc très important de vous en tenir à des pratiques sexuelles sûres et de ne pas partager de seringues souillées.

Pourquoi vous a-t-on prescrit des comprimés RESCRIPTOR?

De nombreux médecins traitant l'infection par le VIH / sida estiment qu'une manière efficace de lutter contre le virus est d'utiliser plusieurs médicaments à la fois. C'est ce qu'on appelle un traitement d'association. La résistance à un antirétroviral *unique* pouvant apparaître plus rapidement, les médecins ont décidé d'éviter l'administration d'un médicament seul (monothérapie) et d'associer divers produits. RESCRIPTOR doit être utilisé uniquement en *association* avec d'autres antirétroviraux prescrits par votre médecin.

Le médecin a prescrit RESCRIPTOR à votre intention seulement; vous ne devez en donner à personne d'autre.

Situations à prendre en considération avant l'utilisation de RESCRIPTOR

Avertissez votre médecin dans les situations ci-après. Vous pourrez alors déterminer avec lui si RESCRIPTOR convient à votre cas.

- **Vous souffrez de troubles hépatiques ou rénaux** : RESCRIPTOR n'a fait l'objet d'aucune étude chez des personnes souffrant de maladie hépatique ou rénale.
- **Vous êtes allergique au mésylate de delavirdine, principe actif de RESCRIPTOR, ou à un ingrédient du médicament** : RESCRIPTOR contient du lactose, de la cellulose microcristalline, de la croscarmellose sodique, de la silice colloïdale, du stéarate de magnésium, du propylène glycol, du dioxyde de titane et de la cire de carnauba.

- **Vous êtes enceinte, vous essayez d'avoir un enfant ou vous tombez enceinte :** On ignore quels peuvent être les effets de RESCRIPTOR chez la femme enceinte ou chez le fœtus.
- **Vous allaitez :** On ignore si la delavirdine est excrétée dans le lait maternel. Par contre, si votre enfant n'est pas infecté par le VIH, il est possible qu'il le devienne par l'intermédiaire du lait maternel.
Une femme infectée par le VIH ne devrait pas allaiter.

Les enfants peuvent-ils prendre des comprimés RESCRIPTOR?

On n'a pas établi les conditions d'utilisation de RESCRIPTOR chez les enfants de moins de 16 ans. Parlez-en avec votre médecin pour déterminer si ce médicament convient à votre enfant.

Peut-on prendre RESCRIPTOR avec d'autres médicaments?

RESCRIPTOR peut interagir avec d'autres médicaments, y compris les médicaments en vente libre. Vous devez donc dire à votre prestataire de soins de santé, avant le début de votre traitement par RESCRIPTOR, quels sont les médicaments que vous prenez ou que vous comptez prendre. Nous vous conseillons de dresser une liste complète des médicaments que vous utilisez, y compris les médicaments en vente libre, les remèdes à base de plantes médicinales, les compléments et les drogues illicites. Tenez-la à jour et remettez-en une copie à tous les prestataires de soins de santé qui s'occupent de vous chaque fois que vous leur rendez visite ou que vous faites exécuter une ordonnance.

Médicaments à ne pas prendre avec RESCRIPTOR

Ne prenez pas les médicaments ci-après avec RESCRIPTOR, car ils peuvent causer de graves problèmes, voire la mort, si vous les associez à RESCRIPTOR :

- midazolam (p. ex., VERSED^{MD});
- triazolam (p. ex., HALCION^{MD});
- alprazolam (p. ex., XANAX^{MD});
- dihydroergotamine (p. ex., MIGRANAL^{MD}), ergonovine, ergotamine (p. ex., ERGOMAR^{MD}, CAFERGOT^{MD}), méthylergonovine;
- pimozide (p. ex., ORAP^{MD});
- cisapride;
- rifabutine (p. ex., MYCOBUTIN^{MD}).

Ne prenez pas les médicaments ci-après si vous utilisez RESCRIPTOR. Ces agents peuvent interagir et entraîner une hausse ou une baisse de la concentration sanguine de RESCRIPTOR ou des autres médicaments. Un des médicaments peut alors cesser d'agir ou vous rendre malade. Si vous prenez l'un des médicaments ci-après, dites-le à votre prestataire de soins de santé : il pourrait devoir le remplacer.

- rifampine (p. ex., RIFADIN^{MD}, ROFACT^{MD});
- quinidine (p. ex., QUINIDEX EXTENTABS^{MD});
- clarithromycine;
- phénobarbital;
- phénytoïne (p. ex., DILANTIN^{MC});
- carbamazépine (p. ex., TEGRETOL^{MD});
- dapsonne (p. ex., AVLOSULFON^{MD});
- warfarine;
- nifédipine (p. ex., ADALAT^{MD});
- cimétidine (p. ex., TAGAMET^{MD});
- nizatidine (p. ex., AXID^{MD});
- ranitidine (p. ex., ZANTAC^{MD});
- famotidine (p. ex., PEPCID^{MD}).

Ne prenez pas RESCRIPTOR avec du millepertuis (*hypericum perforatum*), herbe médicinale vendue comme complément alimentaire, ni avec des produits renfermant du millepertuis. Le millepertuis peut faire diminuer la concentration de RESCRIPTOR et, par le fait même, amener une hausse de la charge virale ainsi qu'une éventuelle résistance à RESCRIPTOR ou résistance croisée à d'autres médicaments anti-VIH.

Ne prenez pas RESCRIPTOR avec la lovastatine (p. ex. MEVACOR^{MD}) ni la simvastatine (p. ex. ZOCOR^{MD}), agents abaissant le taux de cholestérol, car des réactions indésirables graves pourraient se produire. Il existe également un risque accru d'interaction médicamenteuse entre RESCRIPTOR et l'atorvastatine (c.-à-d. LIPITOR^{MC}) de même que la fluvastatine (c.-à-d. LESCOL^{MD}). Veuillez consulter votre prestataire de soins de santé avant de prendre avec RESCRIPTOR ces médicaments qui font diminuer le taux de cholestérol.

Médicaments dont la dose doit être réglée

Il se peut que votre prestataire de soins de santé doive augmenter ou diminuer la dose d'autres médicaments pendant votre traitement par RESCRIPTOR. N'oubliez pas de dire à votre prestataire de soins de santé quels sont tous les médicaments que vous prenez ou comptez prendre.

Avant d'utiliser VIAGRA^{MC} (sildénafil) avec RESCRIPTOR, parlez à votre prestataire de soins de santé des problèmes pouvant se poser lorsque ces deux médicaments sont pris ensemble. Les effets indésirables de VIAGRA, tels que la faible tension artérielle, les altérations visuelles et la persistance de l'érection pendant plus de 4 heures, pourraient s'intensifier. Si vous êtes en érection depuis plus de 4 heures, consultez un médecin sans tarder afin d'éviter que votre pénis subisse des lésions permanentes. Votre prestataire de soins de santé peut vous expliquer ces symptômes.

- Si vous utilisez à la fois VIDEX^{MC} (didanosine, ddi) et RESCRIPTOR, prenez VIDEX (comprimés tamponnés) 1 heure avant ou 1 heure après RESCRIPTOR. Si vous les prenez en même temps, RESCRIPTOR atteindra une concentration sanguine moins élevée, et les deux médicaments seront moins efficaces.
- Inhibiteurs de la protéase – On a constaté que RESCRIPTOR augmentait la concentration sanguine des inhibiteurs de la protéase chez des volontaires sains ainsi que des patients porteurs du VIH qui prenaient RESCRIPTOR avec l'un des inhibiteurs de la protéase suivants : CRIXIVAN^{MD} (indinavir), INVIRASE^{MD} et FORTOVASE^{MD} (saquinavir), NORVIR^{MD} (ritonavir) ou VIRACEPT^{MD} (nelfinavir). De même, on s'attend à ce que RESCRIPTOR fasse progresser la quantité d'AGENERASE^{MC} (amprénavir) et de KALETRA^{MC} (lopinavir et ritonavir) présente dans le sang. Si vous prenez ces inhibiteurs de la protéase en association avec RESCRIPTOR, votre prestataire de soins de santé pourrait donc décider de diminuer la dose d'un de ces médicaments ou de surveiller votre état par des épreuves de laboratoire.
- Si vous utilisez des antiacides, vous devez les prendre au moins 1 heure avant et 1 heure après la prise de RESCRIPTOR, car ces médicaments peuvent ralentir l'absorption de RESCRIPTOR.

Comment prendre RESCRIPTOR?

Prenez les comprimés RESCRIPTOR selon les directives exactes de votre médecin. Vous ne devez ni augmenter ni diminuer le nombre de comprimés ou de doses par jour, ni cesser votre traitement anti-VIH sans en parler d'abord à votre médecin, et ce, même si vous vous sentez mieux. La posologie habituelle est de quatre comprimés à 100 milligrammes (mg) trois fois par jour, ce qui revient à un total de 1 200 mg par jour.

RESCRIPTOR étant pris en association avec d'autres médicaments, votre médecin pourrait avoir à ajuster la dose et le moment de la prise de vos médicaments.

Les renseignements ci-après s'appliquent à RESCRIPTOR, sauf indication contraire de votre médecin.

Si vous le désirez, ou si vous êtes incapable d'avaler les comprimés, vous pouvez dissoudre RESCRIPTOR dans de l'eau pour en faciliter l'ingestion. Placez les quatre comprimés dans 90 mL (3 onces) d'eau, au moins, et attendez quelques minutes. Ensuite, remuez jusqu'à ce que les comprimés se soient dissous et buvez tout de suite. Ajoutez de nouveau un peu d'eau, remuez et buvez le mélange, de façon à bien prendre toute la dose.

Votre médecin vous recommandera peut-être de prendre RESCRIPTOR avec une boisson acide, du jus d'orange ou du jus de canneberge.

Vous pouvez prendre RESCRIPTOR avec ou sans aliments.

Ne donnez pas RESCRIPTOR à d'autres personnes; ne prenez pas de médicaments prescrits à d'autres personnes.

Vous devez veiller à ne pas épuiser complètement votre provision de RESCRIPTOR, car si vous cessez de prendre ce médicament ne serait-ce que pendant une courte période, la quantité de virus présente dans votre corps pourrait augmenter, et votre infection pourrait alors être plus difficile à traiter.

Que faire si vous oubliez de prendre une dose de RESCRIPTOR?

Veillez à prendre votre médicament régulièrement. Si vous oubliez de prendre vos médicaments ou ne les prenez pas conformément aux instructions, la quantité de virus présente dans votre corps pourrait augmenter. Le VIH pourrait alors acquérir une résistance. Cela signifie que le virus présent dans votre corps se modifie ou subit une mutation, de sorte que le médicament ne peut plus vous protéger contre le virus.

Si vous oubliez de prendre une dose de RESCRIPTOR au moment prévu, prenez la dose suivante le plus tôt possible. Si vous avez complètement oublié une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle, sans la doubler. Si vous avez oublié plusieurs doses, demandez à votre médecin comment poursuivre le traitement.

Quels sont les effets indésirables possibles de RESCRIPTOR?

Les réactions à un médicament varient d'une personne à l'autre. Il est donc possible que vous ressentiez des effets secondaires en prenant RESCRIPTOR, mais ce ne sera pas forcément le cas. Ces effets secondaires peuvent durer plus ou moins longtemps, selon la rapidité avec laquelle votre organisme s'habitue au médicament. Certaines personnes tolèrent les médicaments mieux que d'autres. Si un médicament prescrit par votre médecin peut vous aider à améliorer votre état de santé, vous pouvez décider d'en tolérer les effets secondaires. Avant de commencer à prendre RESCRIPTOR, discutez avec votre médecin de ce à quoi vous devez vous attendre et des moyens de réduire au minimum les effets secondaires éventuels.

Éruption cutanée

L'effet secondaire le plus fréquemment observé chez les patients prenant RESCRIPTOR est une éruption cutanée qui dure habituellement moins de 2 semaines. Lors des études cliniques, on a observé une éruption cutanée chez 18 % des patients recevant la dose de 400 mg de RESCRIPTOR, administrée trois fois par jour. La dose de départ réduite suivie d'une augmentation graduelle à 400 mg trois fois par jour, n'a pas semblé réduire l'incidence d'éruption cutanée. De plus, la diminution de la dose n'a pas affecté le traitement de l'éruption cutanée. Très peu de participants aux études cliniques (de 3,3 % à 3,5 %) ont présenté une éruption sévère avec RESCRIPTOR.

- **À quoi ressemble l'éruption et quand se produit-elle?** L'éruption touche surtout le haut du corps et des bras, avec une intensité décroissante sur le visage et le cou. L'éruption se présente comme une rougeur de la peau accompagnée de légères élevures et parfois, de démangeaisons. Elle tend à apparaître tôt, habituellement dans les 1 à 3 semaines suivant le début de la prise de RESCRIPTOR, et dure habituellement moins de 2 semaines.
- **Que devez-vous faire en cas d'éruption?** Surveillez attentivement l'éruption. Dans la plupart des cas, elle est tolérable ou vous pouvez la traiter au moyen de médicaments en vente libre sans modifier le traitement par RESCRIPTOR. De plus, l'organisme s'habitue généralement à RESCRIPTOR et l'éruption disparaît dans les 3 à 14 jours. Si l'éruption persiste ou devient gênante, consultez votre médecin. On peut utiliser également certains médicaments en vente libre comme les corticostéroïdes topiques (p. ex. : hydrocortisone) ou les antihistaminiques par voie orale (p. ex. : chlorhydrate de diphenhydramine). Vous ne devez pas prendre d'astémizole (p. ex. : HISMANAL^{MD}), antihistaminique pour la voie orale, car ce médicament peut entraîner des effets graves qui pourraient même mettre votre vie en danger.

- **Que faire si l'éruption est sévère?** Chez un petit nombre de patients, l'éruption cutanée peut être sévère. Une telle éruption s'accompagne d'ampoules, de fièvre, de lésions de la bouche, d'inflammation des yeux, de gonflement ou de douleurs musculaires et articulaires. Ce phénomène se produit habituellement durant les trois premiers jours de l'éruption. Si l'éruption est sévère, arrêtez RESCRIPTOR et consultez au plus tôt votre médecin. Soyez prêt à indiquer à votre médecin où se produit l'éruption, quelle est votre température et à lui décrire vos autres symptômes, le cas échéant.

Autres effets secondaires

Certains patients prenant RESCRIPTOR présentent aussi d'autres effets secondaires, par exemple des nausées, des maux de tête, de la diarrhée et de la fatigue. Ne manquez pas de signaler à votre médecin tout effet secondaire se manifestant durant votre traitement par RESCRIPTOR. Dans bien des cas, votre médecin pourra vous aider à réduire ces symptômes.

Le traitement antirétroviral provoque chez certaines personnes une modification du tissu adipeux (gras). Ces altérations peuvent prendre la forme d'un dépôt de gras dans le haut du dos et dans le cou (la « bosse de bison ») ainsi que dans les seins et autour du tronc. Une perte de tissu adipeux dans les jambes, les bras et le visage peut également se produire. On ignore à l'heure actuelle la cause de cette manifestation tout comme ses effets à long terme sur la santé.

Comment faut-il entreposer les comprimés RESCRIPTOR?

Entreposez RESCRIPTOR à température ambiante (de 15 °C à 30 °C). Tenez le contenant hermétiquement fermé et évitez les endroits humides comme les salles de bain. Gardez RESCRIPTOR hors de la portée des enfants. Utilisez le médicament avant la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Points à retenir au sujet du traitement par RESCRIPTOR

- La posologie recommandée de RESCRIPTOR est de 400 mg (4 comprimés à 100 mg) 3 fois par jour, en association avec d'autres traitements anti-VIH.
- Il est très important de prendre RESCRIPTOR conformément aux instructions de votre médecin.
- Vous pouvez prendre RESCRIPTOR avec ou sans aliments.

VIROLOGIE

Activité antivirale in vitro : On a évalué l'activité anti-VIH-1 in vitro de la delavirdine en infectant des lignées cellulaires d'origine lymphoblastique et monocytaire et des lymphocytes de sang périphérique au moyen d'isolats de VIH-1 de laboratoire et cliniques. Les valeurs CI_{90} et CI_{50} (concentrations inhibitrices 50 % et 90 %) de la delavirdine pour les isolats de laboratoire ($n = 5$) étaient comprises respectivement entre 0,005 et 0,030 μM et entre 0,04 et 0,10 μM . Les valeurs CI_{50} moyennes pour les isolats cliniques ($n = 74$) étaient de 0,038 μM (étendue de 0,001 à 0,69 μM); pour 73 isolats cliniques sur 74, la $CI_{50} \leq 0,18 \mu\text{M}$. La CI_{90} pour 24 de ces isolats cliniques était comprise entre 0,05 et 0,10 μM . La puissante inhibition par la delavirdine de la réplication des souches lymphotropes (H9, VIH-1_{IIIIB}, $CI_{90} = 0,045 \mu\text{M}$) et monocytophages (PBMC, VIH-1_{JRCSF} $CI_{50} = 0,039 \mu\text{M}$) était au moins comparable ou supérieure à l'activité antivirale des nucléosides et des autres non-nucléosides inhibant la TI. Lors des études des associations de la delavirdine avec la zidovudine, la didanosine, la zalcitabine, la lamivudine, l'alpha-interféron ou les inhibiteurs de protéase, l'augmentation de l'activité anti-VIH-1 observée dans des cultures cellulaires allait d'additive à synergique.

Résistance : Les expériences in vitro ont montré que la principale substitution d'acide aminé du VIH-1 à laquelle la résistance à la delavirdine est attribuable était P236L. Cette substitution multiplie par 7 à 10 la sensibilité aux autres inhibiteurs non nucléosides de la TI, sans modifier la sensibilité aux inhibiteurs nucléosides de la TI. Bien que les substitutions des acides aminés K103N et Y181C de la TI, qui confèrent une résistance croisée à plusieurs inhibiteurs non nucléosides, diminuent aussi l'activité de la delavirdine, ce médicament conserve une activité in vitro significative contre les TI mutantes. Les mutations déclenchant une résistance à un médicament peuvent induire une sensibilité à un autre médicament. La mutation Y181C dans un cadre de résistance à la zidovudine semble supprimer notablement cette résistance. De manière similaire, la mutation du codon 184 qui confère une résistance à

la lamivudine supprime la résistance à la zidovudine. Lorsqu'on a administré de la delavirdine en association avec de la zidovudine à des patients infectés par le VIH-1, on a noté une multiplication par 86 en moyenne de la sensibilité à la zidovudine de tous les isolats de patients après 24 semaines sous traitement associant delavirdine et zidovudine. La delavirdine possède une activité inhibitrice notable contre la plupart des formes de TI résistantes aux inhibiteurs nucléosides et contre les formes de TI résistantes aux inhibiteurs non nucléosides (Y181C et K103N).

L'analyse in vitro d'isolats provenant de 24 patients a montré qu'avec un traitement par la delavirdine, la substitution prédominante dans la TI était K103N. On a identifié un spectre de substitutions comprenant Y181C, K103N, K103N + Y181C, K103T et P236L. Toutefois, un traitement associant delavirdine et zidovudine a empêché l'apparition de la substitution Y181C pendant au moins six mois. Des interactions complexes entre substitutions semblent contrecarrer les pertes de sensibilité observées avec les substitutions uniques, ce qui suggère qu'une association de plusieurs médicaments peut permettre de maintenir un avantage clinique malgré l'apparition de mutations spécifiques à un ou plusieurs agents de l'association.

Résistance croisée : Une émergence rapide de souches de VIH-1 possédant une résistance croisée à certains INNTI a été observée in vitro. Des mutations aux positions 103 et 181 ont été associées avec une résistance à d'autres INNTI. RESCRIPTOR pourrait conférer une résistance croisée à d'autres inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse lorsqu'il est employé seul ou en association.

Le risque de résistance croisée entre la delavirdine et les inhibiteurs de la protéase est faible, car ces médicaments n'ont pas la même cible enzymatique. Le risque de résistance croisée entre les INNTI et les inhibiteurs analogues de nucléosides de la TI est faible en raison des sites de liaison distincts sur la TI virale et du mode d'action distinct de ces deux familles d'agents.

PHARMACOLOGIE

Études cliniques

Dans le cadre de l'étude 21, II^e partie, et de l'étude 13C décrites ci-dessous, l'efficacité de la delavirdine a été évaluée en fonction du pourcentage de patients ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH < 400 copies/mL et < 50 copies/mL tout au long des 52 semaines de traitement selon le dosage par la méthode Amplicor^{MD} de Roche (> 400 copies/mL) ou par la méthode de dosage ultrasensible de Roche (> 50 copies/mL). Une analyse en intention de traiter a été effectuée, où seuls les sujets ayant atteint une suppression confirmée et l'ayant maintenue tout au long des 52 semaines de traitement ont été considérés comme ayant répondu au traitement. Chez tous les autres sujets (y compris ceux n'ayant jamais atteint la suppression, ceux ayant cessé le traitement et ceux ayant rechuté après une suppression initiale de < 400 copies/mL), on a considéré que le traitement avait échoué à la 52^e semaine. Les résultats d'une analyse d'efficacité intermédiaire effectuée pour l'étude 21, II^e partie, et pour l'étude 13C par des comités indépendants de surveillance des données et de l'innocuité ont révélé que, dans les groupes soumis à une trithérapie, les résultats antiviraux étaient significativement supérieurs à ceux obtenus dans les groupes soumis à une bithérapie; cette observation a conduit à l'arrêt précoce de ces études.

Études menées chez des sujets n'ayant jamais été exposés aux antirétroviraux au préalable ou ayant déjà été exposés de façon limitée aux analogues de nucléosides

Étude 21, II^e partie: RESCRIPTOR + zidovudine + lamivudine comparativement à RESCRIPTOR + zidovudine comparativement à zidovudine + lamivudine

L'étude 21, II^e partie, était un essai clinique comparatif à double insu avec répartition aléatoire et placebo dans lequel on a comparé le traitement par RESCRIPTOR (DLV; 400 mg 3 f.p.j.), la zidovudine (ZDV; 200 mg 3 f.p.j.) et la lamivudine (3TC; 150 mg 2 f.p.j.) au traitement par RESCRIPTOR (400 mg 3 f.p.j.) et la zidovudine (200 mg 3 f.p.j.), ainsi qu'au traitement par la zidovudine (200 mg 3 f.p.j.) et la lamivudine (150 mg 2 f.p.j.) chez 373 sujets infectés par le VIH-1 (âge moyen : 35 ans [de 17 à 67 ans]; 87 % d'hommes et 60 % de sujets de race blanche) qui n'avaient jamais été exposés aux antirétroviraux (84 %) ou qui avaient eu une exposition limitée aux analogues des nucléosides (16 %). Le nombre moyen de lymphocytes CD4 au départ était de 359 cellules/mm³ et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH était de 4,412 log₁₀ copies/mL.

Les résultats ont montré que l'augmentation moyenne du nombre de lymphocytes CD4 à la 52^e semaine par rapport au départ était de 111 cellules/mL pour RESCRIPTOR + ZDV + 3TC, de 27 cellules/mL pour RESCRIPTOR + ZDV, et de 74 cellules/mL pour ZDV + 3TC. Les analyses en intention de traiter du pourcentage de sujets ayant un taux d'ARN du VIH < 400 copies/mL et < 50 copies/mL sont résumées à la figure 1.

La variation des taux d'ARN du VIH et les motifs d'arrêt du traitement à la 52^e semaine sont résumés au tableau 9. Les sujets qui n'avaient jamais atteint la suppression avant de cesser le traitement ont été classés dans la catégorie des abandons.

Figure 1

Pourcentage de patients ayant un taux d'ARN du VIH inférieur à 400 copies/mL
 Dosage PCR standard
 Protocole 21, II^e partie
 Analyse en intention de traiter

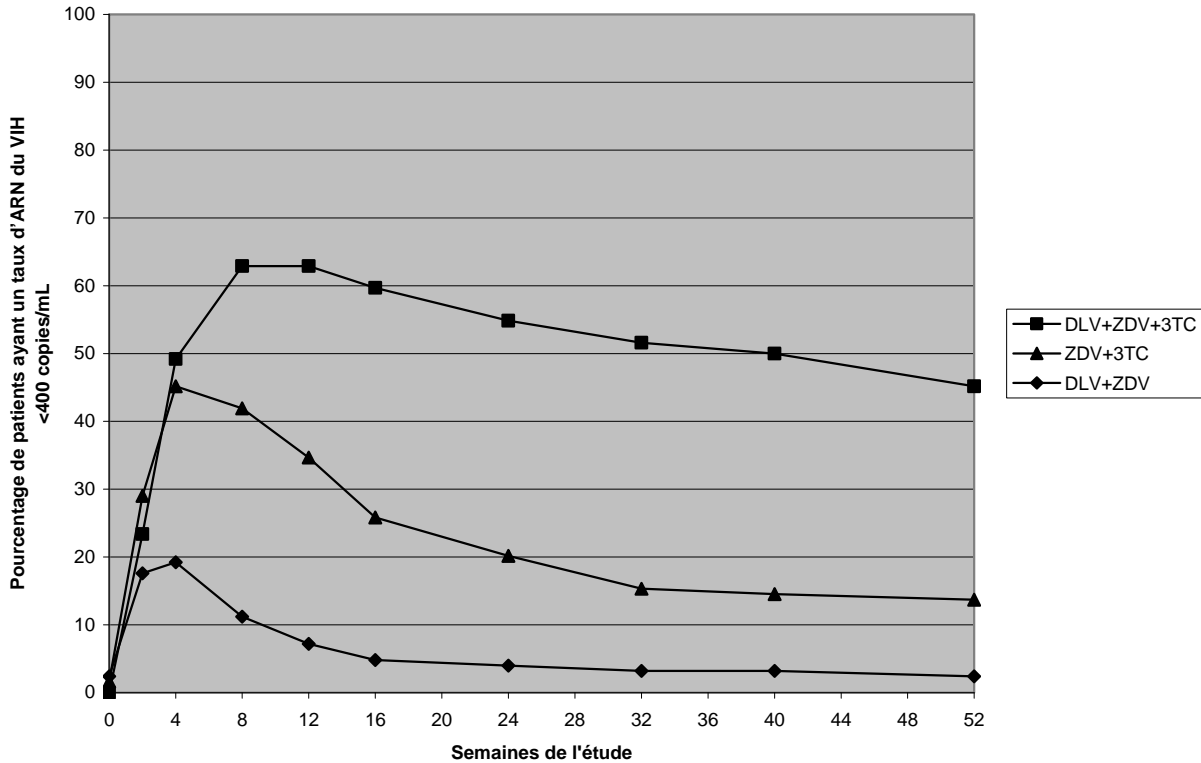


Tableau 9. Résultat du traitement à la 52^e semaine pour le protocole 21, II^e partie

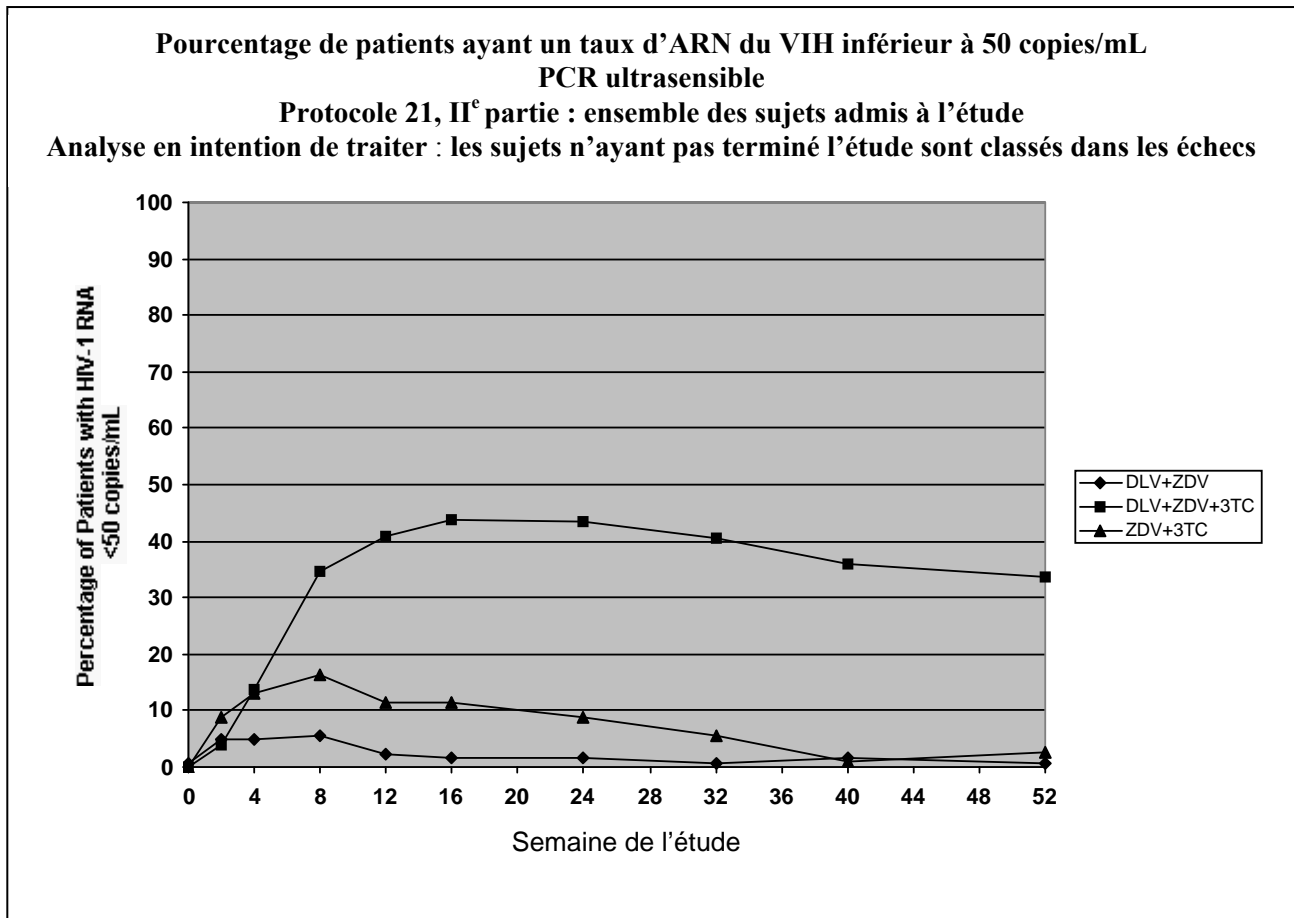
Résultat	ZDV + 3TC (N = 124) %	DLV + ZDV (N = 125) %	DLV + ZDV + 3TC (N = 124) %
ARN du VIH < 400 copies/mL*	14	2	45
ARN du VIH ≥ 400 copies/mL ^{†,**}	64	52	31
Abandon pour cause d'effets indésirables [‡]	8	13	10
Abandons pour d'autres motifs ^{‡,§}	14	33	14

* Correspond aux taux à la 52^e semaine (courbe proportionnelle)

** Échecs virologiques à la 52^e semaine ou avant

‡ Considéré comme étant un échec thérapeutique dans l'analyse

§ Arrêt du traitement pour divers motifs tels que : retrait du consentement, patients perdus de vue lors du suivi, non-respect du protocole, inobservance thérapeutique, grossesse, sujets jamais traités



Étude 13C : RESCRIPTOR + zidovudine + didanosine ou zalcitabine ou lamivudine comparativement à zidovudine + didanosine/zalcitabine/lamivudine

L'étude 13C était un essai à double insu, avec répartition aléatoire et placebo dans lequel on a comparé le traitement par RESCRIPTOR (400 mg 3 f.p.j.), la zidovudine (200 mg 3 f.p.j. ou 300 mg 2 f.p.j.) et soit la didanosine (ddI; 200 mg 2 f.p.j.), soit la zalcitabine (ddC; 0,75 mg 3 f.p.j.) ou la lamivudine par rapport à la zidovudine (200 mg 3 f.p.j. ou 300 mg 2 f.p.j.) et soit la didanosine (200 mg 2 f.p.j.), la zalcitabine (0,75 mg 3 f.p.j.) ou la lamivudine (150 mg 2 f.p.j.) chez 345 patients infectés par le VIH-1 (âge moyen : 35,8 ans [de 18 à 72 ans], 66 % d'hommes et 63 % de sujets de race blanche) qui n'avaient

jamais reçu d'antirétroviraux (63 %) ou y avaient été exposés de façon limitée (37 %). Le nombre moyen de lymphocytes CD4 au départ était de 210 cellules/mm³ et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH au départ était de 4,855 log₁₀ copies/mL. Les résultats ont montré une augmentation moyenne à la 54^e semaine comparativement au départ du nombre de lymphocytes CD4 de 102 cellules/mL pour RESCRIPTOR + ZDV + ddI ou ddC ou 3TC, et de 56 cellules/mL pour ZDV + ddI ou ddC ou 3TC. Les analyses en intention de traiter du pourcentage de sujets ayant des taux d'ARN du VIH < 400 copies/mL et < 50 copies/mL sont résumées à la figure 2. La variation des taux d'ARN du VIH et les motifs d'arrêt du traitement à la 52^e semaine sont résumés au tableau 10. Les sujets qui n'avaient jamais atteint la suppression avant de cesser le traitement ont été classés dans la catégorie des abandons.

Figure 2
Pourcentage de patients ayant un taux d'ARN du VIH inférieur à 400 copies/mL
Dosage PCR standard
Protocole 13C
Analyse en intention de traiter

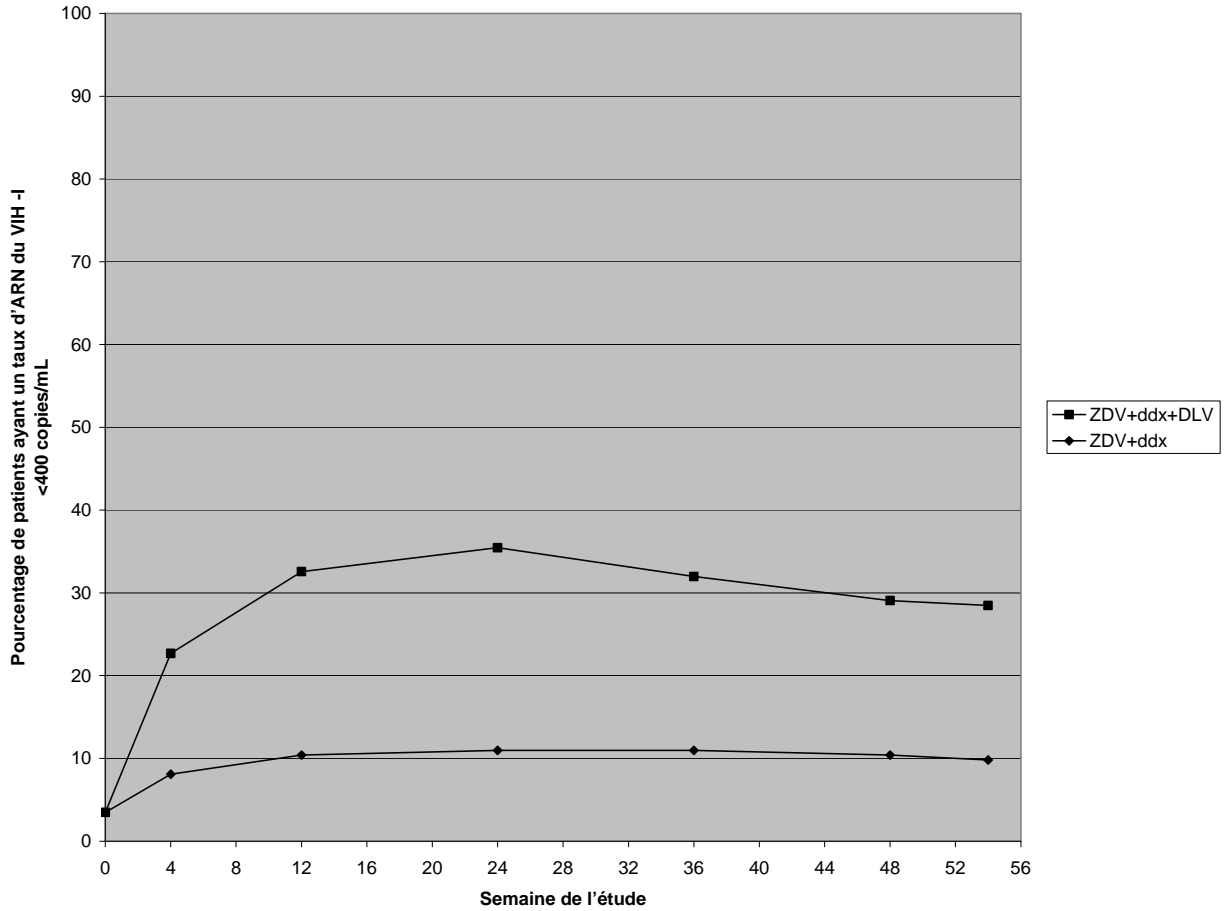


Tableau 10. Résultat du traitement à la 54^e semaine pour le protocole 13C

Résultat	ZDV + ddX [#] (N = 173) %	ZDV + ddX + DLV (N = 172) %
ARN du VIH < 400 copies/mL*	10	29
ARN du VIH ≥ 400 copies/mL ^{§, ‡}	69	42
Abandon pour cause d'effets indésirables [§]	7	12
Abandons pour d'autres motifs ^{‡, **}	14	17

* Correspond aux taux à la 54^e semaine (courbe proportionnelle)

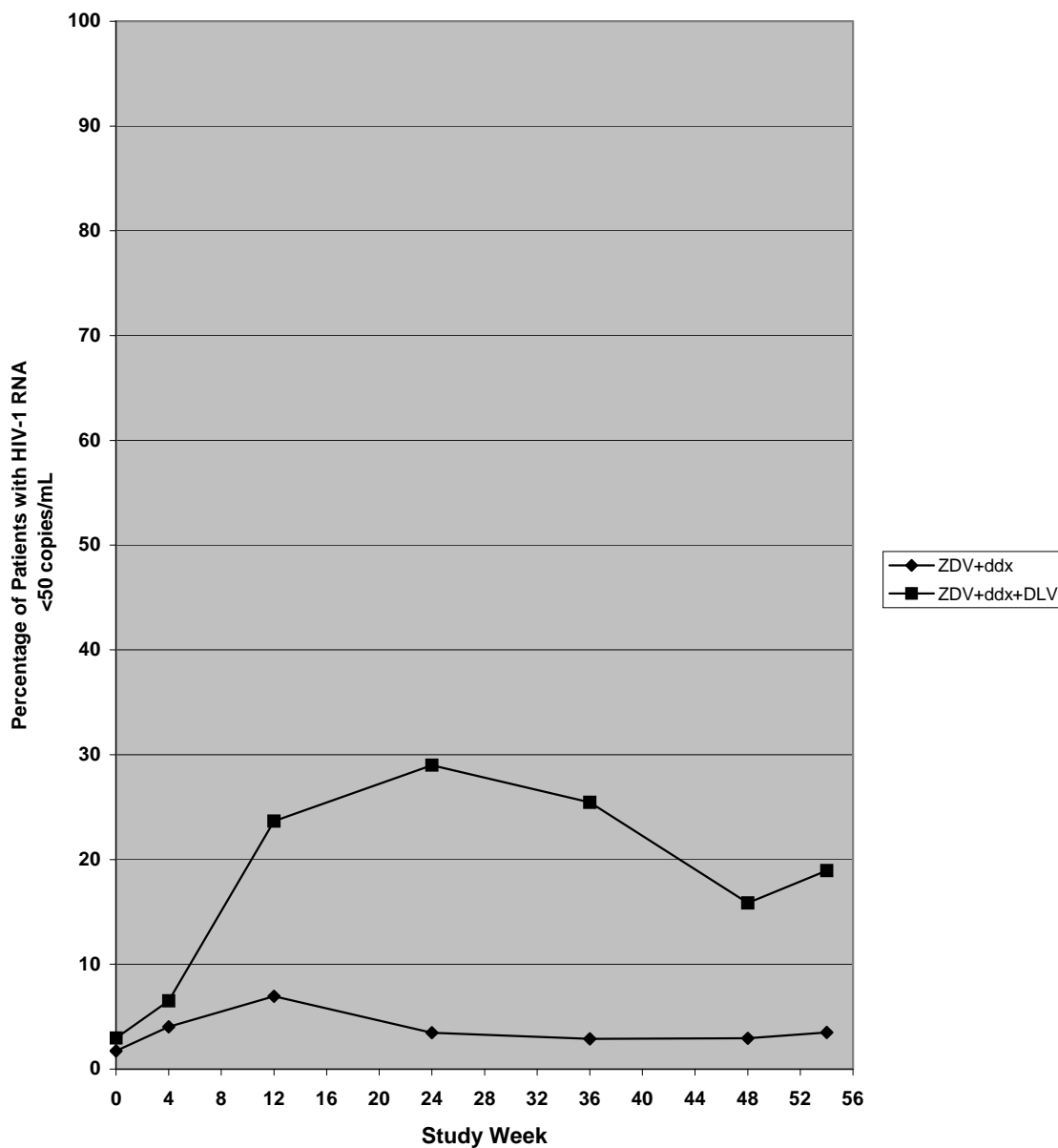
ddX = ddI ou ddC ou 3TC

‡ Échecs virologiques à la 54^e semaine ou avant

§ Considéré comme étant un échec thérapeutique dans l'analyse

** Arrêt du traitement pour divers motifs tels que : retrait du consentement, patients perdus de vue lors du suivi, non-respect du protocole, inobservance thérapeutique, grossesse, sujets jamais traités.

Pourcentage de patients ayant un taux d'ARN du VIH inférieur à 50 copies/mL
Méthode PCR ultrasensible
Protocole 13C : Ensemble des sujets admis à l'étude
Analyse en intention de traiter : Les patients n'ayant pas terminé l'étude sont considérés comme des échecs



Y-axis : Pourcentage de patients ayant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL

X-axis : Semaine de l'étude

Les résultats préliminaires d'une autre petite étude comparative portant sur des sujets n'ayant jamais été traités auparavant (étude 74) et recevant de l'indinavir en plus de 2 inhibiteurs de la TI confirme l'efficacité de RESCRIPTOR en association avec l'indinavir plus 2 inhibiteurs de la TI tout au long des 24 semaines de traitement.

Pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité : La delavirdine est rapidement absorbée après l'administration orale de comprimés à des volontaires en bonne santé et à des patients infectés par le VIH-1. La concentration plasmatique maximale est atteinte en une heure environ. Le médicament est absorbé à 50 % au moins, d'après la récupération urinaire de doses radiomarquées d'une solution de delavirdine. La biodisponibilité relative d'une dose unique de comprimés de delavirdine par rapport à une dose équivalente de solution orale a atteint en moyenne $85 \% \pm 25 \%$ (moyenne \pm ET) chez 16 volontaires en bonne santé. On a étudié l'effet des aliments sur la delavirdine chez 13 patients infectés par le VIH-1. Ces patients ont pris 400 mg de delavirdine trois fois par jour en comprimés pendant 14 jours aux repas et pendant 14 jours à jeun (une heure avant ou deux heures après l'ingestion d'aliments). Le maximum plasmatique de la delavirdine (C_{max}) diminue de 22 % environ, mais le temps d'obtention du maximum (T_{max}) n'est pas changé. Le degré d'absorption mesuré par l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps et par la C_{min} ne change pas, que la delavirdine soit prise au moment d'un repas ou à jeun. On peut donc prendre les comprimés de delavirdine à jeun ou aux repas. La biodisponibilité d'une dose unique de delavirdine est 20 % environ plus élevée si on la met en suspension en laissant les comprimés se désagréger dans l'eau avant de la prendre.

Distribution : La delavirdine est fortement liée (98 % environ) aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine. Le pourcentage de delavirdine qui se lie aux protéines est constant dans une plage de

concentrations allant de 0,5 à 196 μM . Le rapport des radioactivités (dues à la delavirdine) des érythrocytes et du plasma se situe en moyenne à $0,14 \pm 0,02$ dans les échantillons humains prélevés chez six volontaires en bonne santé participant à une étude sur le mésylate de delavirdine marqué au C^{14} . Lors d'une étude portant sur cinq patients infectés par le VIH-1 et prenant des doses quotidiennes totales de delavirdine comprises entre 600 et 1 200 mg, la concentration de delavirdine dans le liquide céphalo-rachidien atteignait $0,4 \% \pm 0,07 \%$ en moyenne de la concentration correspondante de delavirdine dans le plasma; cela représente 20 % environ de la fraction non liée aux protéines plasmatiques. La concentration de delavirdine dans la salive et dans le sperme en régime permanent était de 6 % et 2 %, respectivement, de la concentration plasmatique correspondante obtenue à la fin de l'intervalle d'administration.

Métabolisme et élimination : La delavirdine est transformée largement en un certain nombre de métabolites inactifs. Les principales voies de métabolisme de la delavirdine sont la N-désalkylation et l'hydroxylation de la pyridine. La delavirdine est métabolisée surtout par le cytochrome P450 3A (CYP3A), mais les données in vitro suggèrent qu'elle peut être aussi métabolisée par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Lors d'une étude de la delavirdine marquée au C^{14} chez six volontaires en bonne santé ayant reçu des doses multiples de comprimés de 300 mg 3 f.p.j. de delavirdine, environ 44 % de la dose radiomarquée a été récupérée dans les selles, le produit dépyridiné et le métabolite N-désalkylé représentant 29 et 28 % respectivement de la quantité récupérée dans les selles. Environ 51 % de la dose est excrétée dans l'urine; 85 % de la dose récupérée dans l'urine est constituée du métabolite N-désalkylé et 5 % du médicament inchangé. La clairance rénale du médicament inchangé est donc une voie d'élimination mineure de la delavirdine. À l'état d'équilibre, la pharmacocinétique d'élimination de la delavirdine est non linéaire, la clairance orale diminuant d'environ 22 fois alors que la dose quotidienne totale de delavirdine passe de 60 à 1200 mg/jour. La demi-vie plasmatique apparente de la delavirdine

varie avec la dose. La demi-vie moyenne après administration de 400 mg 3 f.p.j. est de 5,8 heures, avec une étendue de 2 à 11 heures.

On a montré, lors des études in vitro et in vivo, que la delavirdine réduisait l'activité du cytochrome CYP3A et inhibait son propre métabolisme. Les études in vitro ont également montré que la delavirdine réduisait l'activité du CYP2C9, du CYP2D6 et du CYP2C19. L'inhibition du cytochrome CYP3A par la delavirdine est réversible dans la semaine suivant l'arrêt du médicament.

TOXICOLOGIE

Les nombreuses études précliniques de toxicité de la delavirdine utilisaient une voie d'administration générale (surtout orale). Elles ont examiné des expositions maximales de trois mois chez la souris et le macaque de Buffon, de six mois chez le rat et d'un an chez le chien. Les tests de toxicologie génétique in vitro et in vivo sont terminés et des études de l'activité carcinogène sont en cours chez le rat et la souris. Les résultats de ces études indiquent que le mésylate de delavirdine a un effet sur divers systèmes organiques animaux et que sa toxicité est corrélée plus étroitement avec la concentration sérique qu'avec la dose. Les organes cibles affectés par la delavirdine chez l'animal sont les vaisseaux sanguins, les voies digestives, le système endocrinien, le foie, les reins, la moelle osseuse, les tissus lymphoïdes, les poumons et l'appareil reproducteur.

Études de toxicité aiguë et à long terme

Chez le rat, les doses orales uniques de mésylate de delavirdine ou de delavirdine pure ne dépassant pas 5000 mg/kg (250 fois la dose recommandée chez l'humain) n'étaient pas létales et se sont révélées pratiquement non toxiques. Ce résultat indique l'existence d'une large marge de sécurité au cas où l'on absorberait par inadvertance toute la dose quotidienne en une fois.

Lors des études de toxicité à doses répétées, la mortalité liée au médicament (animaux morts ou sacrifices non planifiés) était associée à un minimum de concentration sérique de delavirdine élevé. Chez le rat, les morts/sacrifices non planifiés étaient attribués à un effet toxique sur plusieurs organes à minimum moyen de concentration sérique élevé de delavirdine $> 160 \mu\text{M}$. Chez le chien et le singe, la principale cause des morts et des sacrifices non planifiés était la toxicité gastro-intestinale (érosions/ulcères). Le minimum de concentration sérique de delavirdine lors des manifestations de toxicité gastro-intestinale était supérieur à $180 \mu\text{M}$ chez le chien et à $190 \mu\text{M}$ chez le singe.

Chez le chien, on a observé une vascularite des artères alors que le minimum moyen de concentration sérique de delavirdine dépassait au moins 7 fois l'exposition humaine prévue (C_{\min} moyenne = $15 \mu\text{M}$) à la posologie recommandée. La vascularite chez le chien ne s'était pas inversée au bout de 2,5 mois de récupération. Toutefois, on a noté durant cette période une résolution partielle des lésions vasculaires caractérisée par une réduction de l'inflammation, une diminution de la nécrose et un épaississement de l'intima. Le chien est la seule espèce pour laquelle il existe une association définie entre le traitement par la delavirdine et l'apparition d'une vascularite/périvascularite.

On a observé de nombreux changements d'origine endocrinienne lors des études de toxicité de doses répétées de mésylate de delavirdine, en particulier une augmentation du poids des organes et une hypertrophie de la thyroïde, de la surrénale, de l'hypophyse et des organes de la reproduction. Des études mécanistes effectuées chez le rat ont montré que ces effets étaient probablement dus au fait que la delavirdine peut modifier la concentration des hormones en accélérant leur clairance (thyroxine) ou en inhibant leur synthèse (corticostérone). On considère donc que l'hypertrophie des organes est de nature compensatoire et qu'elle fait intervenir les mécanismes de régulation normaux visant à maintenir des concentrations normales d'hormones. En se basant sur les différences spécifiques entre les espèces dans

les voies de clairance des hormones, sur le profil d'innocuité chez l'humain des autres médicaments causant des effets similaires chez les rongeurs et sur l'absence d'effet du mésylate de delavirdine lors des essais cliniques, on peut conclure qu'il est fort peu probable que des changements d'origine endocrinienne similaires puissent se produire chez l'humain. On a observé chez la souris des pseudogestations associées à la formation d'un métabolite unique de la delavirdine ayant une forte affinité pour le récepteur dopaminergique D2 et produisant une augmentation de la concentration sanguine de prolactine. En raison de la nature spécifique à cette espèce de la formation de ce métabolite, on n'envisage pas d'effet similaire dans l'espèce humaine.

On a observé la formation d'un dépôt de cristaux de delavirdine, pouvant être accompagnée d'inflammation, dans les tissus de rat (administration orale) et de chien (administration intraveineuse). Ce phénomène est probablement lié à une exposition prolongée à la delavirdine (≥ 3 mois) avec un maximum de concentration sérique élevé (rats : $\geq 130 \mu\text{M}$; chiens : $\geq 270 \mu\text{M}$) et à l'insolubilité relative de la delavirdine dans le sérum de ces espèces. La solubilité in vitro de la delavirdine étant relativement plus importante dans le sérum humain et la concentration sérique de delavirdine aux doses thérapeutiques de mésylate de delavirdine étant faible chez l'humain, il est fort improbable qu'un tel dépôt de cristaux de delavirdine puisse se produire dans les tissus humains.

Les organes cibles chez le rat étaient le foie, les reins, les poumons et le sang périphérique à faibles concentrations sériques de delavirdine (minimum moyen de concentration sérique de delavirdine $\geq 5,12 \mu\text{M}$). Certaines altérations des reins, du foie et du sang périphérique chez le rat se sont montrées irréversibles même après une période de récupération de 2 mois quand le minimum moyen de concentration sérique avait atteint ou dépassé $37,6 \mu\text{M}$. De même, aux faibles concentrations sériques de delavirdine, on a observé une augmentation du cholestérol sérique chez le rat, la souris et le chien et des altérations hépatiques chez la souris. On ignore si ces observations sont pertinentes en ce qui concerne l'innocuité chez l'humain.

Études de reproduction et de tératologie

Administrée à des doses de 20, 100 et 200 mg/kg/jour, la delavirdine n'a pas affecté la fertilité chez le rat lorsque des mâles ont été traités pendant 70 jours et que les femelles ont été traitées pendant 14 jours avant l'accouplement.

La delavirdine administrée à des doses de 50, 100 et 200 mg/kg/jour à des rates gravides durant la période d'organogenèse a causé le maintien d'une communication interventriculaire chez des foetus. La dose la plus faible de delavirdine causant des malformations produisait une exposition générale des rates gravides à la delavirdine inférieure ou égale à l'exposition humaine attendue ($C_{\min} = 15 \mu\text{M}$) lors d'un traitement à la posologie recommandée. L'exposition des rates à des concentrations approximativement cinq fois plus élevées que l'exposition humaine attendue s'est traduite par une toxicité maternelle marquée à la fin de la gestation / parturition, par une embryotoxicité, par un retard de développement foetal et par une diminution du taux de survie des petits. En outre, on a noté une diminution du taux de survie des petits au jour 0 du postpartum alors que l'exposition à la delavirdine (C_{\min} moyenne) était approximativement égale à l'exposition humaine attendue.

La delavirdine administrée à des doses de 200 et 400 mg/kg/jour à des lapines gravides durant la période de l'organogenèse a provoqué une toxicité maternelle marquée et une embryotoxicité à un niveau d'exposition (basé sur la concentration C_{\min} médiane de la delavirdine) approximativement six fois plus élevé que l'exposition humaine attendue ($C_{\min} = 15 \mu\text{M}$). La dose sans effet indésirable observable chez la lapine gravide était de 100 mg/kg/jour. On a observé diverses malformations à cette dose, mais l'incidence des malformations n'était pas statistiquement très différente de celle observée dans le groupe témoin. L'exposition générale des lapines gravides à la dose de 100 mg/kg/jour était inférieure à celle attendue chez l'humain à la dose clinique recommandée. Aucune malformation n'était apparente aux doses de 200 et 400 mg/kg/jour. Toutefois, le nombre de foetus disponibles à l'examen était limité par les décès maternels et embryonnaires.

La delavirdine était excrétée dans le lait des rates avec une concentration trois à cinq fois supérieure à celle du sérum.

Études d'activité carcinogène et mutagène

Des études de cancérogénicité à vie ont été effectuées chez le rat à des doses de 10, 32 et 100 mg/kg/jour et chez la souris à des doses de 62,5, 250 et 500 mg/kg/jour pour les mâles, et 62,5, 125 et 250 mg/kg/jour pour les femelles. Chez le rat, la delavirdine était non carcinogène aux doses maximales tolérées ayant donné lieu à des expositions (ASC) correspondant à jusqu'à 17 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée. Chez la souris, des tumeurs submucosales du mésenchyme de la vessie et des adénomes/carcinomes hépatocellulaires ont été observés à forte dose (500 mg/kg/jour) chez les mâles à un taux d'exposition (ASC) approximativement 4 fois plus élevé que chez l'humain à la dose clinique recommandée. La valeur de la C_{\max} déterminée pour les mâles ayant reçu la dose élevée correspondait à

environ deux fois la C_{\max} cible chez l'humain. Chez les souris femelles, des adénomes hépatocellulaires ont été observés dans tous les groupes traités par la delavirdine à des taux d'exposition (ASC) correspondant à 0,5 à 3 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée. Les valeurs de la C_{\max} chez les femelles traitées par la delavirdine correspondaient environ à 0,4 à 2 fois la C_{\max} cible chez l'humain. Les tumeurs de la vessie chez les mâles étaient associées à un métabolite spécifique d'espèce de la delavirdine et ne devraient donc pas être pertinentes pour l'humain. Étant donné la fréquence élevée des tumeurs du foie dans les études de cancérogénicité chez la souris, la sensibilité génétique particulière de nombreuses souches murines à l'apparition de tumeurs hépatiques spontanées ou induites, ainsi que l'absence d'activité génotoxique de la delavirdine, la pertinence pour l'humain des néoplasmes hépatocellulaires observés chez les souris traitées par la delavirdine est inconnue.

On a procédé à une batterie de tests de toxicologie génétique avec la delavirdine, en particulier le test d'Ames, un test de synthèse d'ADN non programmée in vitro (UDS), un test cytogénétique (aberrations chromosomiques) in vitro sur des lymphocytes périphériques humains, un test de mutation sur des cellules ovariennes de hamster chinois et le test du micronoyau chez la souris. Tous les résultats sont négatifs, indiquant que la delavirdine n'est pas mutagène.

Études de tolérance locale

Les études de tolérance locale indiquent que le mésylate de delavirdine est un irritant oculaire et cutané primaire. Toutefois, le mésylate de delavirdine étant administré par voie orale sous forme de comprimés, la contamination oculaire et l'irritation cutanée sont considérées comme des conséquences peu probables du traitement médicamenteux et ne sont pas préoccupantes. Le mésylate de delavirdine s'est révélé pratiquement non toxique lorsqu'on l'a administré par voie trachéale à des rats à la dose de 25 mg/kg.

RÉFÉRENCES

1. Bellman PC: Clinical experience with adding DLV to combination therapy in patients in whom multiple antiretroviral treatment including protease inhibitor has failed. *AIDS* 1998;12:1333-1340.
2. Borin MT, Cox, SR, Driver MR, et al. Effect of rifabutin on delavirdine pharmacokinetics in HIV+ patients. *Intersci Con Antimicrob Agents Chemother* October 4-7, 1994:81.
3. Borin MT, Cox, SR, Chambers JH, et al. Effect of rifampin on delavirdine pharmacokinetics in HIV+ patients. *Intersci Con Antimicrob Agents Chemother* October 4-7, 1994:82.
4. Chang M, Sood VK, Wilson GJ, Kloosterman DA, Sanders PE, Hauer MJ, Zhang W, Branstetter DG. Metabolism of the HIV-1 reverse transcriptase inhibitor delavirdine in mice. *Drug Metab Dispos* 1997;25:828-39.
5. Chang M, Sood VK, Wilson GJ, Kloosterman DA, Sanders PE, Hauer MJ, Fagerness PE. Metabolism of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor delavirdine in rats. *Drug Metab Dispos* 1997;25:228-42.
6. Chang M, Sood VK, Kloosterman DA, Hauer MJ, Fagerness PE, Sanders PE, Vrbanac JJ. Identification of the metabolites of the HIV-1 reverse transcriptase inhibitor delavirdine in monkeys. *Drug Metab Dispos* 1997;25:814-27.
7. Cheng CL, Smith DE, Cox, SR, et al. Correlation between ERBMT and oral exposure to delavirdine mesylate in HIV-positive patients. *Pharm Res* 1995;12:S-374.
8. Chong, KT, Pagano PJ, Hinshaw RR. Bisheteroarylpiperazine reverse transcriptase inhibitor in combination with 3'-Azido-3'-Deoxythymidine or 2',3'-Dideoxycytidine synergistically inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(2):288-93.
9. Cox SR, Della-Coletta AA, Turner SW, et al. Single-dose pharmacokinetic studies with delavirdine mesylate: dose proportionality and effects of food and antacid. *Intersci Con Antimicrob Agents Chemother* October 4-7, 1994:82.
10. Cox Sr, Phillips L, Grasela TH. Development of a nonlinear population pharmacokinetic model for delavirdine mesylate in HIV-1 patients. *International Conference on AIDS* July 7-12, 1996;11(1):321, Abstract TUB2324.
11. Cox SR, Borin MT, Driver MR, al. Effect of clarithromycin on the steady-state pharmacokinetics of delavirdine in HIV-1 patients. *Natl Conf Hum Retroviruses Relat Infect* (2nd) January 29-February 2, 1995:145.
12. Cox SR, Schneck DW, Herman BD, et al. Delavirdine (DLV) and nelfinavir (NFV): a pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction study in healthy adult volunteers [Résumé 345]. *Actes de la V^e conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes; du 1^{er} au 5 février 1998; Chicago, IL.*

13. Cox S, Conway B, Freimuth W, et al. Pilot study of BID and TID combinations of saquinavir-SGC(S), delavirdine (D), zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) as initial therapy: pharmacokinetic (pK) interaction between S-SGC and D [Résumé 82]. Actes de la VII^e conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes; du 30 janvier au 2 février 2000; San Francisco, Calif., É.-U.
14. Davey RT, Chaitt, DG, Reed GF, et al. Randomized, controlled phase I/II, trial of combination therapy with delavirdine (U-90152S) and conventional nucleosides in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(7):1657-1664.
15. Demeter LD, Meehan PM, Morse GD, et al. HIV-1 drug susceptibilities and reverse transcriptase mutations in patients receiving combination therapy with didanosine and delavirdine. *J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14(2):136-144.
16. Demeter L, Shafer R, Para M, et al. Delavirdine susceptibility of HIV-1 isolates obtained from patients receiving DLV monotherapy (ACTG 260) Third Conf Retro and Opportun Infect January 28-February 1, 1996:113.
17. Descamps D, Collin G, Loussert-Ajaka I, Saragosti S, Simon F, Brun-Vezinet F. HIV-1 group O sensitivity to antiretroviral drugs. *AIDS* 1995;9(8):977-8.
18. Dueweke TJ, Poppe SM, Romero DL, Swaney SM, So AG, Downey KM, et al. U-90152, A potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 replication. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(5):1127-31.
19. Eron J, McKinley G, Leclercq P, et al. Potent antiviral activity using delavirdine and reduced-dose indinavir combination therapies: a 48-week analysis [Résumé 535]. Actes de la VII^e conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes; du 30 janvier au 2 février 2000; San Francisco, Calif., É.-U.
20. Fan N, Rank KB, Evans DB, Thomas RC, Tarpley WG, Sharma SK. Simultaneous mutations at Tyr-181 and Tyr-188 in HIV-1 reverse transcriptase prevents inhibition of RNA-dependent DNA polymerase activity by the bisheteroaryl piperazine (BHAP) U-90152S. *FEBS Lett* 1995;370:59-62.
21. Ferry JJ, Herman BD, Carel BJ et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction study of delavirdine and indinavir in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18:252-259.
22. Gatell J, Kuritzkes D, Green S, et al. Twice daily dosing of delavirdine (DLV) in combination with nelfinavir (NFV), didanosine (ddI), and stavudine (d4T) results in significant decreases in viral burden [Résumé 1981]. Actes de la XXXIX^e conférence intersciences sur les antimicrobiens et la chimiothérapie (ICAAC); du 26 au 29 sept. 1999; San Francisco, Calif., É.-U.

23. Kuritzkes DR, Bassett RL, Johnson VA, et al. Continued lamivudine (3TC) vs. delavirdine (DLV) in combination with indinavir (IDV) and zidovudine (ZDV) or stavudine (d4T) in 3TC-experienced patients: 48-week follow-up of ACTG 370 [Résumé 525]. Actes de la VII^e conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes; du 30 janvier au 2 février 2000; San Francisco, Calif., É.-U.
24. Morse GD, Fischl MA, Shelton MJ, et al. Single-dose pharmacokinetics of delavirdine mesylate and didanosine in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(1):169-174.
25. Morse GD, Fischl MA, Cox SR et al. Effect of didanosine on the single dose pharmacokinetics of delavirdine in HIV+ patients. *Intersci Con Antimicrob Agents Chemother* October 4-7, 1994:82.
26. Morse GD, Cox, SR, DeRemer MF, et al. Zidovudine pharmacokinetics during an escalating, multiple-dose study of delavirdine mesylate. *Intersci Con Antimicrob Agents Chemother* October 4-7, 1994:132.
27. Morse GD, Shelton MJ, Hewitt Rg, et al. Ritonavir (RIT) pharmacokinetics (PK) during combination therapy with delavirdine (DLV) [Résumé 343]. Actes de la V^e conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes; du 1^{er} au 5 février 1998; Chicago, IL.
28. Moyle G, De Cian W, Hawkins D, et al. Final 54-week analysis of a placebo-controlled trial (13C) of delavirdine (DLV) plus two nucleoside analogs (NA) versus two NA in drug-naïve and –experienced individuals [Résumé 1980]. Actes de la XXXIX^e conférence intersciences sur les antimicrobiens et la chimiothérapie (ICAAC); du 26 au 29 sept. 1999; San Francisco, Calif., É.-U.
29. Olmsted RA, Slade DE, Kopta LA, Poppe SM, Poel TJ, Newport SW, et al. (Alkylamino) piperidine bis(heteroaryl)piperazine analogs are potent, broad-spectrum nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors of drug-resistant isolates of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and select for drug-resistant variants of HIV-1_{MB} with reduced replication phenotypes. *J Virol.* 1996; 70(6): 3698-705.
30. Para MF, Beal J, Rathburn R, et al. Potent activity with lower doses of indinavir (IDV), using delavirdine (DLV) in combination with zidovudine (ZDV): 48-week analysis [Résumé 1985]. Actes de la XXXIX^e conférence intersciences sur les antimicrobiens et la chimiothérapie (ICAAC); du 26 au 29 sept. 1999; San Francisco, Calif., É.-U.
31. Para M, Conway B, Green S, et al. Safety and efficacy of delavirdine (DLV) in combination with zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC): Final 52-week analysis [Résumé 1979]. Actes de la XXXIX^e conférence intersciences sur les antimicrobiens et la chimiothérapie (ICAAC); du 26 au 29 sept. 1999; San Francisco, Calif., É.-U.
32. Peterson PK, Gekker G, Hu S, Chao CC. Anti-human immunodeficiency virus type 1 activities of U-90152 and U-75875 in human brain cell cultures. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(10):2465-8.
33. Sargent S, Para MF, Cox SR, et al. Plasma viral load reduction in an open-label randomized study of RESCRIPTOR® in combination with zidovudine and two dose levels of indinavir compared to

- zidovudine, lamivudine, and indinavir in HIV-1 infected individuals. Actes de la conférence internationale sur la découverte et la mise au point des traitements antirétroviraux (ICDCD); du 13 au 17 déc. 1998; St. Thomas, Antilles, Îles Vierges des États-Unis.
34. Slater L, Goodgame J, Wathen L, et al. Antiviral effect of increasing nelfinavir (NFV) concentrations using delavirdine (DLV) in combination with didanosine (ddI) and stavudine (d4T) is maintained through 48 weeks of therapy [Résumé 1989]. Actes de la XXXIX^e conférence intersciences sur les antimicrobiens et la chimiothérapie (ICAAC); du 26 au 29 sept. 1999; San Francisco, Calif., É.-U.