

MONOGRAPHIE
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

P^rRETROVIR (AZT)

Gélules de zidovudine, USP, à 100 mg

Sirop de zidovudine à 50 mg/5 mL

Solution pour perfusion de zidovudine à 10 mg/mL

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé ULC
245, boulevard Armand-Frappier
Laval (Québec)
H7V 4A7

Date d'approbation initiale :
12 janvier 1995

Date de révision :
9 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249459

©2021 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	2021-06
1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2021-06
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2021-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2021-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2021-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Généralités</u>	2021-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Hépatique/biliaire/pancréatique</u>	2021-06

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants	17

7.1.4	Personnes âgées	18
8	EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	18
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	23
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	25
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	26
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	27
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	28
9.4	Interactions médicament-médicament	28
9.5	Interactions médicament-aliment	33
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	33
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	33
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
10.1	Mode d'action.....	34
10.3	Pharmacocinétique	34
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	38
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	38
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		39
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	39
14	ESSAIS CLINIQUES.....	39
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	39
14.2	Résultats de l'étude	40
15	MICROBIOLOGIE.....	40
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	44
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		50

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RETROVIR (AZT) (gélules, sirop et solution pour perfusion de zidovudine) est indiqué pour le traitement des patients infectés par le VIH chez qui une médication antirétrovirale est justifiée.

Le traitement par RETROVIR (AZT) s'est révélé prolonger la survie et réduire la fréquence des infections opportunistes chez les patients qui accusent une infection par le VIH parvenue à un stade avancé à l'instauration de la thérapie, ainsi que retarder la progression de la maladie chez les patients dont l'infection par le VIH est asymptomatique.

La prise concomitante de RETROVIR (AZT) et de certains agents antirétroviraux s'est révélée supérieure à la monothérapie en ce qui concerne un ou plusieurs des aspects suivants : prolongation de la survie, prolongation du délai d'apparition du sida, augmentation du nombre de cellules CD4 et diminution de la concentration d'ARN du VIH dans le plasma. La prise simultanée de RETROVIR (AZT) et de certains autres agents sera décidée en fonction des données obtenues à partir de marqueurs de substitution. Avant d'instaurer un traitement d'association faisant appel à RETROVIR (AZT), on consultera les renseignements thérapeutiques complets relatifs à tous les médicaments qu'on envisage d'utiliser avec celui-ci.

Les bienfaits cliniques de la thérapie antirétrovirale peuvent être d'une durée limitée. Par conséquent, il faudra envisager de modifier la médication si l'état du patient se détériore en cours de traitement.

Transmission du VIH de la mère au fœtus

RETROVIR (AZT) est également indiqué pour prévenir la transmission du VIH de la mère au fœtus. Le traitement comprend l'instauration de RETROVIR (AZT) par voie orale entre la 14^e et la 34^e semaine de la grossesse, puis par voie intraveineuse pendant le travail et enfin l'administration du sirop RETROVIR (AZT) au nourrisson après la naissance.

La transmission du virus au nourrisson peut toutefois se produire, dans certains cas, malgré le recours à ce schéma thérapeutique. On n'a pas encore évalué l'efficacité de ce traitement pour prévenir la transmission du VIH au nourrisson chez les femmes traitées par RETROVIR (AZT) pendant une période prolongée avant la grossesse. L'innocuité de RETROVIR (AZT) pour la mère ou le fœtus pendant le premier trimestre de la grossesse n'a pas été établie.

L'utilité de RETROVIR (AZT) pour prévenir la transmission du VIH de la mère au fœtus a été mise en évidence lors d'un essai à double insu avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo (ACTG 076), mené chez des femmes enceintes infectées par le VIH, traitées pendant une courte période ou jamais traitées par RETROVIR (AZT) chez qui le nombre de cellules CD4 s'établissait entre 200 et 1 818 cellules/mm³ (valeur médiane dans le groupe traité : 560 cellules/mm³). On a commencé à administrer RETROVIR (AZT) par voie orale entre la 14^e et la 34^e semaine de la grossesse (valeur médiane : 11 semaines de traitement) et on a poursuivi son administration par voie intraveineuse pendant le travail et l'accouchement. Après la naissance, les nouveau-nés ont reçu le sirop RETROVIR (AZT) pendant 6 semaines. Les résultats de l'essai ont montré une différence significative sur le plan statistique quant à la fréquence de l'infection par le VIH chez les nouveau-nés (d'après une culture virale de sang périphérique) entre le groupe traité par RETROVIR (AZT) et le groupe prenant le placebo. Sur les 363 nouveau-nés étudiés dans cet essai, le risque d'infection par le VIH a été évalué à 8,3 % dans

le groupe traité par RETROVIR (AZT) et à 25,5 % dans le groupe recevant le placebo, une réduction relative du risque de transmission de 67,5 %.

RETROVIR (AZT) a été bien toléré tant par les mères que par les nouveau-nés. On n'a observé aucune différence entre les groupes traités en ce qui a trait aux effets indésirables survenus pendant la grossesse. La différence moyenne des valeurs d'hémoglobine chez les nouveau-nés traités par RETROVIR (AZT), par rapport au groupe placebo, a été inférieure à 1,0 g/dL. Les nouveau-nés n'ont pas nécessité de transfusion sanguine et les valeurs d'hémoglobine sont spontanément revenues à la normale dans les 6 semaines suivant l'arrêt du traitement par RETROVIR (AZT). On ne connaît pas encore les conséquences à long terme de l'exposition à RETROVIR (AZT) *in utero* ou chez le nourrisson.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de RETROVIR (AZT) dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé des indications applicables aux enfants, plus précisément pour le traitement de l'infection par le VIH et la prévention de la transmission du VIH de la mère au fœtus, en association avec la prise de zidovudine par la mère (voir [1 INDICATIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'innocuité et l'efficacité de RETROVIR (AZT) administré par voie orale pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des enfants pesant moins de 4 kg n'ont pas été établies. En outre, l'innocuité et l'efficacité de RETROVIR (AZT) administré en perfusion pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des enfants de moins de 3 mois n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : La pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été étudiée chez les personnes de plus de 65 ans, et aucune donnée spécifique n'est disponible. Cependant, étant donné que des précautions particulières sont indiquées dans ce groupe d'âge, en raison des changements dus au vieillissement (comme l'atteinte de la fonction rénale et les altérations des paramètres hématologiques), une surveillance adéquate des patients est conseillée avant et pendant le traitement par la zidovudine.

2 CONTRE-INDICATIONS

- RETROVIR (AZT) est contre-indiqué chez les patients présentant des réactions allergiques potentiellement mortelles à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition du médicament (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).
- La zidovudine étant le principe actif de RETROVIR (AZT), celui-ci est contre-indiqué chez les patients ayant des taux anormalement bas de polynucléaires neutrophiles ($< 0,75 \times 10^9/L$) ou d'hémoglobine ($< 7,5 \text{ g/dL}$ ou $4,65 \text{ mmol/L}$).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : RISQUE D'EFFETS TOXIQUES HÉMATOLOGIQUES, DE MYOPATHIE ET D'ACIDOSE LACTIQUE

Effets toxiques hématologiques

Les comprimés, les gélules, le sirop et la solution pour injection RETROVIR (zidovudine) ont été associés à des effets toxiques hématologiques, dont une neutropénie et une anémie sévère, en particulier chez les patients ayant une infection par le VIH-1 à un stade avancé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Myopathie

L'emploi prolongé de RETROVIR a été associé à une myopathie symptomatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Acidose lactique et hépatomégalie sévère

Des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose ont été signalés avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association, y compris RETROVIR et d'autres antirétroviraux. Suspendre le traitement si des signes cliniques ou des résultats d'épreuves de laboratoire évoquent une acidose lactique ou une hépatotoxicité marquée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Surveillance des patients

La toxicité sanguine semble être fonction de la réserve médullaire préalable au traitement, de la dose administrée et de la durée du traitement. Lorsque la réserve médullaire est faible, et surtout lorsque l'infection symptomatique par le VIH est parvenue à un stade avancé, une surveillance fréquente des indices hématologiques est recommandée afin de déceler toute anémie ou granulocytopenie grave (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez les patients manifestant une toxicité sanguine, le taux d'hémoglobine peut diminuer après seulement 2 à 4 semaines de traitement, tandis que la granulocytopenie se manifeste habituellement après 6 à 8 semaines.

Les médecins doivent surveiller étroitement les patients recevant de la zidovudine afin de traiter les infections opportunistes associées au VIH qui peuvent survenir. Il faut identifier rapidement les infections ou les signes de toxicité et administrer le traitement approprié sans délai.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Traitement de l'infection par le VIH-1

Administration orale

Adultes et adolescents pesant au moins 30 kg

La dose orale quotidienne totale recommandée de RETROVIR (AZT) est de 600 mg, en doses fractionnées, administrée en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Le [Tableau 1](#) suivant présente les schémas posologiques proposés.

Tableau 1 Schémas posologiques proposés chez les adultes et les adolescents (pesant au moins 30 kg)

Préparation	Schéma posologique	
	Deux fois par jour (toutes les 12 heures)	Trois fois par jour (toutes les 8 heures)
Gélules	3 gélules RETROVIR (AZT) à 100 mg	2 gélules RETROVIR (AZT) à 100 mg
Sirop	6 cuillerées à thé (30 mL) de sirop RETROVIR (AZT)	4 cuillerées à thé (20 mL) de sirop RETROVIR (AZT)

Enfants pesant au moins 4 kg

Le [Tableau 2](#) présente la posologie recommandée par voie orale pour les enfants pesant au moins 4 kg, en association avec d'autres agents antirétroviraux.

On doit évaluer les enfants pour déterminer s'ils sont capables d'avaler les gélules. Si un enfant est incapable d'avaler systématiquement une gélule RETROVIR (AZT), il convient de prescrire le sirop RETROVIR (AZT).

Le sirop RETROVIR (AZT) est offert pour les enfants qui pèsent moins de 30 kg. Il doit être prescrit pour obtenir une dose précise lorsque les gélules RETROVIR (AZT) ne sont pas appropriées.

On doit calculer la dose appropriée de RETROVIR (AZT) pour chaque enfant selon le poids corporel (kg) et celle-ci ne doit pas dépasser la dose recommandée pour les adultes.

Tableau 2 Posologie recommandée de RETROVIR (AZT) chez les enfants et les adolescents pesant au moins 4 kg

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale	Schéma posologique et dose	
		Deux fois par jour (toutes les 12 heures)	Trois fois par jour (toutes les 8 heures)
4 à < 9	24 mg/kg/jour	12 mg/kg (1,2 mL/kg)	8 mg/kg (0,8 mL/kg)
≥ 9 à < 30	18 mg/kg/jour	9 mg/kg (0,9 mL/kg)	6 mg/kg (0,6 mL/kg)
≥ 30	600 mg/jour	300 mg (30 mL)	200 mg (20 mL)

Par ailleurs, la posologie de RETROVIR (AZT) peut se fonder sur la surface corporelle de l'enfant. La posologie recommandée de RETROVIR (AZT) administré par voie orale est de 480 mg/m²/jour en doses fractionnées (240 mg/m² deux fois par jour ou 160 mg/m² trois fois par jour). Dans certains cas, la dose calculée en mg/kg sera différente de la dose calculée selon la surface corporelle.

Enfants pesant moins de 4 kg

Les données dont on dispose sont insuffisantes pour formuler des recommandations posologiques spécifiques pour les enfants qui pèsent moins de 4 kg.

L'innocuité et l'efficacité de RETROVIR (AZT) administré par voie orale pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des enfants pesant moins de 4 kg n'ont pas été établies. En outre, l'innocuité et l'efficacité de RETROVIR (AZT) administré en perfusion pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des enfants de moins de 3 mois n'ont pas été établies.

Solution pour perfusion

Adultes et adolescents pesant au moins 30 kg

La posologie par voie intraveineuse recommandée est de 1 à 2 mg/kg administrés en perfusion d'une heure, toutes les 4 heures, 24 heures par jour (six fois par jour). La solution pour perfusion RETROVIR (AZT) ne doit être administrée que jusqu'à ce qu'il soit possible de donner RETROVIR (AZT) par voie orale.

La posologie par voie intraveineuse équivalente à une posologie par voie orale de 100 mg toutes les 4 heures est d'environ 1 mg/kg, toutes les 4 heures.

La solution pour perfusion RETROVIR (AZT) est administrée par voie intraveineuse, à une vitesse constante, pendant une heure. On doit éviter la perfusion rapide ou en bolus. On ne doit pas administrer la solution pour perfusion RETROVIR (AZT) par voie intramusculaire.

Enfants âgés de 3 mois à 12 ans

La posologie recommandée de la solution pour perfusion RETROVIR (AZT) chez les enfants de 3 mois à 12 ans est de 120 mg/m², toutes les 6 heures, en perfusion d'une heure (480 mg/m²/jour). Ne pas dépasser 160 mg par dose.

Enfants âgés de moins de 3 mois

L'innocuité et l'efficacité de RETROVIR (AZT) administré par voie orale pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des enfants pesant moins de 4 kg n'ont pas été établies. En outre, l'innocuité et l'efficacité de RETROVIR (AZT) administré en perfusion pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des enfants de moins de 3 mois n'ont pas été établies.

Prévention de la transmission du VIH de la mère au fœtus

Le schéma posologique recommandé chez les femmes enceintes (> 14 semaines de grossesse) et leur nouveau-né est le suivant :

- Chez la mère. Administrer RETROVIR (AZT) à raison de 100 mg par voie orale, cinq fois par jour, jusqu'au début du travail. Pendant le travail et l'accouchement, administrer RETROVIR (AZT) par voie intraveineuse à raison de 2 mg/kg (de poids corporel total), pendant une heure, et faire suivre d'une perfusion intraveineuse continue à raison de 1 mg/kg/h (de poids corporel total) jusqu'au clampage du cordon ombilical.
- Chez le nouveau-né. Administrer RETROVIR (AZT) à raison de 0,2 mL/kg (2 mg/kg) de sirop, toutes les 6 heures, en commençant moins de 12 heures après la naissance jusqu'à l'âge de 6 semaines. Il convient d'utiliser une seringue de taille appropriée graduée en 0,1 mL, de sorte que la dose exacte soit administrée au nouveau-né. Les nouveau-nés incapables de prendre RETROVIR (AZT) par voie orale peuvent le recevoir en perfusion intraveineuse à raison de 1,5 mg/kg, pendant 30 minutes, toutes les 6 heures. En présence d'affection hépatique ou d'insuffisance rénale, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Modification posologique

Une anémie importante (taux d'hémoglobine < 7,5 g/dL ou réduction > 25 % par rapport à la valeur initiale) et/ou une granulocytopenie importante (nombre de granulocytes < 750 cellules/mm³ ou réduction > 50 % par rapport à la valeur initiale), peuvent exiger l'interruption du traitement jusqu'à ce que se manifestent des signes de rétablissement de la fonction médullaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez les patients présentant une anémie importante, la modification de la dose ne permet pas toujours d'éviter la transfusion.

Dans les cas moins sévères d'anémie ou de granulocytopenie, une réduction de la dose quotidienne peut se révéler suffisante. Si la fonction médullaire se rétablit après un ajustement de la dose, il peut être approprié d'augmenter ensuite graduellement cette dernière, en fonction des indices hématologiques et de la tolérance du patient.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale terminale maintenus sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale, la posologie recommandée par voie orale est de 100 mg, toutes les 6 à 8 heures, et par perfusion intraveineuse, de 1 mg/kg, toutes les 6 à 8 heures (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Les données sont insuffisantes pour permettre de formuler des recommandations quant à l'ajustement de la posologie de RETROVIR (AZT) pour les personnes présentant une atteinte hépatique. Une surveillance étroite des effets toxiques hématologiques est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

4.4 Administration

Mode de préparation de la solution pour perfusion RETROVIR (AZT)

La solution pour perfusion RETROVIR (AZT) doit être diluée avant l'administration. Aspirer la dose calculée de la fiole de 20 mL et l'ajouter à un des diluants recommandés afin d'obtenir une concentration ne dépassant pas 4 mg/mL. La solution pour perfusion RETROVIR (AZT) ne contient aucun agent de conservation. Jeter toute portion inutilisée. Il ne faut pas administrer la solution pour perfusion RETROVIR (AZT) par voie intramusculaire.

Diluants recommandés

- Solution injectable de dextrose à 5 %
- Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %
- Solution injectable de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,45 %
- Solution de Ringer lactate injectable
- Solution de Ringer lactate et de dextrose à 5 % injectable

La solution diluée doit être administrée dans les 8 heures si elle est conservée à 25 °C (77 °F), ou dans les 24 heures si elle est réfrigérée à une température de 2 à 8 °C, afin de réduire au minimum les risques de contamination microbienne.

Quand la solution ou le contenant le permet, les médicaments d'usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle permettant de déceler la présence de matières particulaires ou une décoloration avant l'administration. En présence de toute anomalie, jeter la solution et en préparer une nouvelle.

Incompatibilité

Il n'est pas recommandé d'incorporer la solution pour perfusion RETROVIR (AZT) à des liquides biologiques ou colloïdaux (p. ex. produits sanguins, solutions protéiniques).

5 SURDOSAGE

Aucun signe ou symptôme particulier, autre que ceux qui figurent parmi les effets indésirables, n'a été associé à une surdose aiguë de RETROVIR (AZT) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

On devrait administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

Les patients doivent être surveillés de près au cas où ils présenteraient des signes de toxicité (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) et doivent recevoir le traitement de soutien nécessaire.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent n'avoir qu'un effet négligeable sur l'élimination de la zidovudine, mais elles accroissent celle de son principal métabolite, la GZDV.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélules / 100 mg / zidovudine	Gélules : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium
	Sirop / 50 mg/5 mL / zidovudine	Sirop : acide citrique, benzoate de sodium (0,2 %) comme agent de conservation, eau purifiée, essence de fraise, essence artificielle de sucre candi, glycérine, hydroxyde de sodium (peut avoir été ajouté pour ajuster le pH) et saccharose
Intraveineuse	Solution pour perfusion / 10 mg/mL / zidovudine	Solution pour perfusion : acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH), eau pour injection La solution pour perfusion RETROVIR (AZT) ne contient aucun agent de conservation.

Formes posologiques

Les gélules RETROVIR (AZT) sont faites de gélatine et sont formées de deux parties blanc opaque emboîtées l'une dans l'autre. Sur une partie sont imprimés les inscriptions « Wellcome » et le logo (licorne) et sur l'autre, « Y9C » et « 100 ».

Le sirop RETROVIR (AZT) est une solution incolore à jaune pâle, aromatisée à la fraise.

La solution pour perfusion RETROVIR (AZT) est limpide, incolore à jaunâtre.

Emballage

Gélules

Offertes en flacons de 100 gélules

Sirop

Offert en flacons de 240 mL

Solution pour perfusion

Offerte en fioles unidoses ambrées de 20 mL; boîtes de 5 fioles

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Même s'il a été démontré qu'une suppression virale efficace au moyen d'un traitement antirétroviral réduit considérablement le risque de transmission sexuelle, un risque résiduel ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux lignes directrices nationales afin de prévenir la transmission.

Une anémie (qui n'est généralement pas observée avant 6 semaines de traitement par la zidovudine, mais qui survient à l'occasion plus tôt), une neutropénie (qui n'est généralement pas observée avant 4 semaines de traitement, mais qui survient parfois plus tôt) et une leucopénie (habituellement secondaire à la neutropénie) pourraient se produire chez les patients présentant une infection symptomatique par le VIH parvenue à un stade avancé et recevant la zidovudine. L'anémie, la neutropénie et la leucopénie se rencontrent plus fréquemment avec l'administration de plus fortes doses (1200 à 1500 mg/jour) et chez les patients présentant une aplasie médullaire avant le traitement, surtout si l'infection par le VIH est avancée.

Les paramètres hématologiques doivent être surveillés de près. En présence d'une infection symptomatique par le VIH parvenue à un stade avancé, il est généralement recommandé que des analyses de sang soient réalisées au moins toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois de traitement et au moins une fois par mois par la suite. Des analyses de sang doivent être effectuées au moins toutes les semaines chez les patients recevant RETROVIR (AZT) par voie intraveineuse.

Une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par la zidovudine pourrait s'avérer nécessaire si le taux d'hémoglobine descend entre 7,5 g/dL (4,65 mmol/L) et 9 g/dL (5,59 mmol/L) ou si le nombre de neutrophiles descend entre $0,75 \times 10^9/L$ et $1,0 \times 10^9/L$.

Effets indésirables graves

Plusieurs effets indésirables graves ont été signalés en pratique clinique pendant l'administration de RETROVIR (AZT). On a fait état de rares cas de pancréatite, d'hypersensibilité (y compris un cas d'anaphylaxie), de vascularite et de convulsions. Ces effets, à l'exception de l'hypersensibilité, ont aussi été associés à l'infection par le VIH. Des altérations de la pigmentation de la peau et des ongles ont été reliées à l'emploi de RETROVIR (AZT).

Avant d'instaurer un traitement d'association faisant appel à RETROVIR (AZT), on doit consulter les renseignements thérapeutiques complets relatifs à chacun des médicaments envisagés. Le profil d'innocuité du traitement associant RETROVIR (AZT) à d'autres antirétroviraux dépend du profil d'innocuité de chacun des agents.

La fréquence des effets indésirables semble augmenter au fur et à mesure que la maladie progresse. Les patients doivent donc être surveillés étroitement, en particulier lorsque la maladie s'aggrave.

Endocrinien/métabolisme

- **Lipoatrophie**

Le traitement par la zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée. La fréquence et la gravité de la lipoatrophie sont liées à l'exposition cumulative. Cette perte d'adiposité, qui est plus

apparente au niveau du visage, des membres et des fesses, peut n'être que partiellement réversible et une amélioration peut prendre plusieurs mois après le passage à un traitement sans zidovudine. On devrait évaluer régulièrement les patients pour tout signe de lipoatrophie durant le traitement par zidovudine et autres produits contenant de la zidovudine (COMBIVIR), et vérifier s'il est possible de passer à un autre traitement si l'on soupçonne le développement d'une lipoatrophie.

- **Lipides sériques et glycémie**

Les taux de lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter durant un traitement antirétroviral. La maîtrise de la maladie et les changements apportés au mode de vie peuvent également être des facteurs contributifs. Le dosage des lipides sériques et de la glycémie doit être envisagé. La dyslipidémie et les hausses de la glycémie doivent être traitées si l'état clinique le justifie.

Hématologique

- **Aplasie médullaire**

RETROVIR (AZT) doit être administré avec une extrême prudence aux patients présentant une aplasie médullaire se manifestant par une numération granulocytaire < 1000 cellules/mm³ ou par un taux d'hémoglobine < 9,5 g/dL. Dans toutes les études contrôlées par placebo, mais le plus souvent chez les patients présentant une infection symptomatique parvenue à un stade avancé, l'anémie et la granulocytopenie ont été les effets indésirables les plus importants (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas de pancytopenie ont été associés à l'administration de RETROVIR (AZT); la plupart du temps, les valeurs sanguines se sont rétablies après l'interruption du traitement.

Hépatique/biliaire/pancréatique

- **Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose**

On a signalé de rares cas d'acidose lactique sans hypoxémie et d'hépatomégalie sévère avec stéatose (même en l'absence d'élévation marquée des transaminases) pendant l'administration d'analogues nucléosidiques antirétroviraux en monothérapie ou en association, y compris RETROVIR (AZT), une situation pouvant mettre en danger la vie du patient. On ne sait pas s'il y a une relation de cause à effet entre ces manifestations et l'emploi de ces médicaments. Si des symptômes inexplicables tels qu'une tachypnée, une dyspnée ou une baisse des taux sériques de bicarbonate se manifestent pendant le traitement par RETROVIR (AZT), on doit envisager une acidose lactique. Le cas échéant, le traitement par RETROVIR (AZT) doit être interrompu tant que cette possibilité n'est pas écartée.

L'acidose lactique peut se manifester par les signes cliniques suivants : faiblesse généralisée, anorexie et perte de poids soudaine et inexplicables, symptômes gastro-intestinaux et symptômes respiratoires (dyspnée et tachypnée).

On doit toujours user de prudence pendant l'administration de RETROVIR (AZT), notamment à des personnes présentant des facteurs de risque connus d'affection hépatique (les femmes obèses, les patients présentant une hépatomégalie, une hépatite ou d'autres facteurs de risque connus). Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux pendant leur traitement par RETROVIR (AZT). On ne connaît pas encore la portée d'une élévation du taux d'aminotransférases (évoquant une lésion hépatique) avant ou pendant un traitement par RETROVIR (AZT) chez les patients infectés par le VIH. Il convient donc d'interrompre le traitement par RETROVIR (AZT) chez tout patient dont les signes cliniques ou les résultats d'analyses évoquent une acidose lactique avec ou sans hépatite (qui pourrait

s'accompagner d'hépatomégalie et de stéatose) même en l'absence d'élévation marquée des transaminases.

L'administration concomitante de zidovudine et d'autres médicaments métabolisés par glucuronidation doit être évitée étant donné que la toxicité de ces produits peut s'intensifier (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Des données portant sur des patients souffrant de cirrhose laissent croire qu'une accumulation de zidovudine pourrait survenir en raison d'une glucuronidation réduite chez les patients présentant une atteinte hépatique. Des ajustements posologiques pourraient être nécessaires, mais, comme les données sont limitées, aucune recommandation précise ne peut être formulée. Si la surveillance des concentrations plasmatiques de zidovudine n'est pas possible, le médecin devra être à l'affût de tout signe d'intolérance et ajuster la dose et/ou espacer les doses, s'il y a lieu.

- **Insuffisance hépatique**

RETROVIR (AZT) est éliminé principalement par métabolisme hépatique et les concentrations de zidovudine semblent augmenter chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique, ce qui pourrait accroître le risque d'effets toxiques hématologiques. Une surveillance étroite des effets toxiques hématologiques est recommandée. Il n'existe pas suffisamment de données pour que des recommandations puissent être formulées quant à l'ajustement de la dose de RETROVIR (AZT) chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une cirrhose.

- **Patients co-infectés par le virus de l'hépatite C**

Une exacerbation de l'anémie due à la ribavirine a été signalée lorsque la zidovudine faisait partie du traitement anti-VIH, mais le mécanisme en cause n'a pas été élucidé. Par conséquent, il n'est pas conseillé d'administrer la ribavirine avec la zidovudine, et on doit envisager de remplacer la zidovudine chez les sujets dont le traitement antirétroviral d'association est déjà établi. Ceci est particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie provoquée par la zidovudine.

- **Utilisation avec des traitements à base d'interféron et de ribavirine**

Des études *in vitro* montrent que la ribavirine peut réduire la phosphorylation d'analogues nucléosidiques de la pyrimidine comme la zidovudine. Bien qu'aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (par exemple, perte de la suppression virologique du VIH et du VHC) n'ait été observé lorsque la ribavirine a été coadministrée avec la zidovudine chez des patients infectés à la fois par le VIH et le VHC, une décompensation hépatique (fatale dans certains cas) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, recevant un traitement antirétroviral d'association pour le VIH et de l'interféron alpha avec ou sans ribavirine. Les patients recevant de l'interféron alpha avec ou sans ribavirine et RETROVIR (AZT) doivent être surveillés de près afin que tout signe de toxicité associé au traitement, notamment la décompensation hépatique, la neutropénie et l'anémie, soit détecté. L'arrêt de RETROVIR (AZT) doit être envisagé si cela est justifié sur le plan médical. Une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par l'interféron alpha, la ribavirine ou les deux doit également être envisagée s'il y a aggravation des signes cliniques toxiques, par exemple une décompensation hépatique (p. ex. score de Child Pugh > 6) (voir les renseignements thérapeutiques complets de l'interféron et de la ribavirine).

Immunitaire

- **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI)**

Durant la phase initiale du traitement, les patients qui répondent au traitement antirétroviral pourraient présenter une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (p. ex., complexe *Mycobacterium avium* [CMA], cytomégalovirose [CMV], pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PPC] ou tuberculose [TB]), lesquelles peuvent nécessiter d'autres évaluations et traitements.

On a également fait état de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la polymyosite, l'hépatite auto-immune et le syndrome de Guillain-Barré) dans le contexte de la reconstitution immunitaire, cependant le moment de leur installation est plus variable. En effet, ils peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement et leur présentation peut parfois être atypique.

Musculo-squelettique

- **Myopathie**

Une myopathie et une myosite reproduisant les changements pathologiques causés par l'infection par le VIH ont été associées à l'administration prolongée de RETROVIR (AZT).

Rénal

Après avoir été métabolisée dans le foie (par glucuronidation), la zidovudine est éliminée de l'organisme principalement par les reins. Chez les patients ayant une fonction rénale gravement altérée, une réduction de la posologie est recommandée (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Bien que l'on ne dispose actuellement que de données très limitées sur l'administration de la zidovudine à des patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique grave, on croit que ces patients peuvent être exposés à un plus grand risque de toxicité par la zidovudine.

De très rares cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont été signalés lors du traitement par la zidovudine. L'arrêt du traitement par cet agent s'est traduit par la normalisation des paramètres hématologiques chez les patients chez lesquels on soupçonnait une érythroblastopénie chronique acquise induite par la zidovudine.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'ont pas d'effet significatif sur l'élimination de la zidovudine, mais elles favorisent, par contre, l'élimination du glucuronide, son métabolite. Pour les patients présentant une insuffisance rénale terminale maintenus sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale, la dose recommandée est de 100 mg toutes les 6 à 8 heures (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Sensibilité/résistance

- **Solution pour perfusion – allergie au latex**

Le bouchon des fioles de solution pour perfusion intraveineuse RETROVIR (AZT) renferme du caoutchouc naturel sec (latex) pouvant causer des réactions allergiques chez les personnes qui y sont sensibles.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On n'a pas établi si RETROVIR (AZT) pouvait être administré sans danger durant la grossesse dans le cadre d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés portant sur les anomalies congénitales. Par conséquent, l'administration de RETROVIR (AZT) durant la grossesse ne doit être envisagée que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

On ne dispose pas de données relatives aux effets de la zidovudine sur la fertilité chez la femme. Chez l'homme, la zidovudine n'a aucun effet sur la numération, la morphologie ni la motilité des spermatozoïdes.

Un essai à double insu avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo a été effectué chez des femmes enceintes infectées par le VIH afin d'établir l'utilité de RETROVIR (AZT) pour prévenir la transmission du VIH de la mère au fœtus. La fréquence des anomalies congénitales a été semblable chez les nouveau-nés de mères traitées par RETROVIR (AZT) et chez ceux nés de mères ayant reçu le placebo. Ces anomalies se sont développées pendant la période d'embryogenèse (avant 14 semaines) ou ont été dépistées par échographie avant ou immédiatement après le début de l'administration du médicament à l'étude.

On devrait avertir les femmes enceintes chez qui l'on envisage d'administrer RETROVIR (AZT) pour prévenir la transmission du VIH de la mère au nourrisson, que l'infection par le VIH peut, dans certains cas, se transmettre malgré le traitement. Les conséquences à long terme de l'administration de RETROVIR (AZT) pour le fœtus et le nourrisson ne sont pas connues, pas plus que ne le sont les effets à long terme de l'administration précoce ou de courte durée de RETROVIR (AZT) aux femmes enceintes.

RETROVIR (AZT) a été associé à des observations dans le cadre d'études de reproduction animale (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les femmes enceintes qui envisagent de prendre RETROVIR (AZT) durant la grossesse doivent être mises au courant de ces observations.

Des cas d'hyperlactémie légère et transitoire, pouvant être attribuables à un dysfonctionnement mitochondrial, ont été signalés chez des nouveau-nés et des nourrissons exposés *in utero* ou en période périnatale aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). On ignore la signification clinique de l'hyperlactémie transitoire. Un retard du développement, des convulsions et d'autres atteintes neurologiques ont également été signalés dans de très rares cas. Cependant, le lien de causalité entre ces événements et l'exposition *in utero* ou en période périnatale aux INTI n'a pas été établi. Ces observations ne changent en rien les recommandations actuelles à l'égard de l'emploi du traitement antirétroviral chez la femme enceinte pour prévenir la transmission verticale du VIH.

Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse

Afin de surveiller les effets des antirétroviraux, dont RETROVIR (AZT), sur la mère et le fœtus qui sont exposés en cours de grossesse, on a créé un Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte. Les professionnels de la santé sont invités à y inscrire leurs patientes à l'aide des coordonnées suivantes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

RETROVIR (AZT) a fait l'objet d'une évaluation dans le Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte auprès de plus de 13 000 femmes durant la grossesse et la période post-partum. Les données d'études disponibles sur les humains tirées du Registre ne révèlent aucune hausse du risque d'anomalies congénitales majeures chez les utilisatrices de RETROVIR (AZT) comparativement au taux habituel.

Plus de 13 000 cas d'exposition à RETROVIR (AZT) pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes ont été signalés au Registre. De ce nombre, on distingue plus de 4100 cas d'exposition durant le premier trimestre et plus de 9300 cas d'exposition durant le deuxième ou le troisième trimestre (qui ont donné lieu à 133 et 264 anomalies congénitales, respectivement). La prévalence (IC à 95 %) des anomalies au premier trimestre était de 3,2 % (2,7; 3,8 %), et au deuxième ou au troisième trimestre, de 2,8 % (2,5; 3,2 %). Cette proportion n'est pas significativement supérieure à celle rapportée dans les deux populations selon les systèmes de surveillance (2,72 par 100 naissances vivantes et 4,17 par 100 naissances vivantes, respectivement). Les données du Registre ne révèlent aucune hausse du risque d'anomalies congénitales majeures associées à RETROVIR (AZT) par rapport au taux habituel.

7.1.2 Allaitement

Les mères infectées par le VIH-1 doivent s'abstenir d'allaiter afin de prévenir la transmission postnatale du virus à leur enfant. La zidovudine est excrétée dans le lait maternel humain à des concentrations similaires aux concentrations sériques. Vu le risque de transmission du VIH et le risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, **on doit aviser les femmes traitées par RETROVIR (AZT) de ne pas allaiter.**

L'administration de zidovudine (à raison de 200 mg/kg, par voie intrapéritonéale) à des souris pendant l'allaitement a entraîné des concentrations de zidovudine dans le lait cinq fois supérieures aux concentrations de zidovudine dans le sérum. En outre, les concentrations de zidovudine ont diminué plus lentement dans le lait que dans le sérum.

7.1.3 Enfants

Utilisation chez les nourrissons

Une épreuve positive de dépistage de l'anticorps anti-VIH chez des enfants âgés de moins de 15 mois peut indiquer une transmission passive des anticorps de la mère à l'enfant plutôt qu'une réponse immunitaire active de ce dernier à l'infection. Il faut donc interpréter avec prudence la présence de l'anticorps anti-VIH chez un enfant de moins de 15 mois, surtout s'il ne présente aucun symptôme d'infection. Dans une telle situation, il peut être nécessaire de confirmer les résultats au moyen d'autres épreuves diagnostiques.

Utilisation chez les enfants

Voir [1 INDICATIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#). La pharmacocinétique de la zidovudine chez les enfants de plus de 3 mois est semblable à celle observée chez les adultes.

7.1.4 Personnes âgées

La pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été évaluée chez les personnes de plus de 65 ans, et aucune donnée spécifique n'est disponible. Cependant, étant donné que des précautions particulières sont indiquées dans ce groupe d'âge, en raison des changements dus au vieillissement (comme l'atteinte de la fonction rénale et les altérations des paramètres hématologiques), une surveillance adéquate des patients est conseillée avant et pendant le traitement par la zidovudine.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Adultes

Les effets indésirables associés à l'administration de RETROVIR (AZT) à des adultes sont plus fréquents et plus sévères lorsque, au moment d'amorcer le traitement, la maladie est déjà parvenue à un stade avancé.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Adultes

Anémie et granulocytopenie

Dans toutes les études contrôlées par placebo, mais plus particulièrement chez les patients atteints de l'infection symptomatique par le VIH parvenue à un stade avancé, l'anémie et la granulocytopenie ont été les effets indésirables les plus importants observés.

Une anémie importante s'est généralement manifestée après 4 à 6 semaines de traitement; dans plusieurs cas, elle a nécessité un ajustement de la posologie, un arrêt du traitement par RETROVIR (AZT) et/ou des transfusions sanguines. Des numérations globulaires à intervalles fréquents sont fortement recommandées chez les patients souffrant d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé qui sont traités par RETROVIR (AZT). Ces numérations peuvent être moins rapprochées, selon l'état général du patient, lorsque l'infection par le VIH est asymptomatique ou qu'elle en est encore à ses débuts. En effet, dans la plupart de ces cas, les réserves médullaires sont plus importantes. Si l'anémie ou la granulocytopenie se constitue, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le [Tableau](#) qui suit donne la fréquence relative des effets sanguins indésirables observés lors des essais cliniques; ils sont répartis selon la gravité de l'infection par le VIH au moment d'instaurer le traitement.

Tableau 4 Fréquence relative des effets sanguins indésirables observés lors des essais cliniques par gravité de l'infection par le VIH à l'instauration du traitement

Essai sur l'infection asymptomatique par le VIH (n = 1338)	Granulocytopénie (< 750 cellules/mm ³)			Anémie (Hb < 8,0 g/dL)		
	RETROVIR (AZT)		Placebo	RETROVIR (AZT)		Placebo
	1500 mg/jour*	500 mg/jour		1500 mg/jour*	500 mg/jour	
CD4 ≤ 500	6,4 % (n = 457)	1,8 %** (n = 453)	1,6 % (n = 428)	6,4 % (n = 457)	1,1 %** (n = 453)	0,2 % (n = 428)

Essai sur l'infection symptomatique par le VIH, à ses débuts (n = 713)	Granulocytopénie (< 750 cellules/mm ³)		Anémie (Hb < 8,0 g/dL)	
	RETROVIR (AZT) 1200 mg/jour*	Placebo	RETROVIR (AZT) 1200 mg/jour*	Placebo
CD4 > 200	4 % (n = 361)	1 % (n = 352)	4 % (n = 361)	0 % (n = 352)

Essai sur l'infection symptomatique par le VIH, à un stade avancé (n = 281)	Granulocytopénie (< 750 cellules/mm ³)		Anémie (Hb < 7,5 g/dL)	
	RETROVIR (AZT) 1500 mg/jour*	Placebo	RETROVIR (AZT) 1500 mg/jour*	Placebo
CD4 > 200	10 % (n = 30)**	3 % (n = 30)	3 % (n = 30)**	0 % (n = 30)
CD4 ≤ 200	47 % (n = 114)	10 % (n = 107)	29 % (n = 114)	5 % (n = 107)

Étude de comparaison des doses en présence d'infection symptomatique par le VIH, à un stade avancé (n = 524)	Granulocytopénie (< 750 cellules/mm ³)		Anémie (Hb < 7,5 g/dL)	
	RETROVIR (AZT) 1200 mg/jour*	RETROVIR (AZT) 600 mg/jour	RETROVIR (AZT) 1200 mg/jour*	RETROVIR (AZT) 600 mg/jour

CD4 ≤ 200	51 % (n = 262)	37 % (n = 262)	39 % (n = 262)	29 % (n = 262)
-----------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

* La dose présentement recommandée est de 600 mg/jour.

** Non significatif sur le plan statistique, comparativement au placebo

Autres effets indésirables (infection par le VIH parvenue à un stade avancé)

Chez les patients atteints d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé et traités par RETROVIR (AZT), l'anémie signalée semble être le résultat d'une altération dans la maturation des érythrocytes s'étant manifestée par une macrocytose en cours de traitement. Bien que la numération plaquettaire moyenne chez les patients traités par RETROVIR (AZT) ait été significativement plus élevée que les valeurs initiales moyennes, la thrombocytopénie s'est tout de même manifestée chez certains des patients atteints de l'infection par le VIH parvenue à un stade avancé. La numération plaquettaire a diminué de plus de la moitié par rapport aux valeurs initiales chez 12 % des patients traités par RETROVIR (AZT), comparativement à 5 % des patients recevant le placebo. De faibles augmentations des concentrations de bilirubine totale reliées au médicament se sont manifestées peu fréquemment chez des patients traités pour une infection asymptomatique par le VIH. Les adultes infectés par le VIH ayant participé à ces essais cliniques ont souvent présenté les premiers signes et symptômes de l'infection par le VIH et/ou les effets indésirables du traitement, à un moment ou l'autre durant l'essai. Il a souvent été difficile de distinguer les effets indésirables pouvant être associés à l'administration de RETROVIR (AZT) des signes sous-jacents de l'infection par le VIH, ou des affections intercurrentes.

Le [Tableau](#) ci-après présente les effets indésirables ou les symptômes cliniques observés chez au moins 5 % de tous les patients atteints d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé et traités par RETROVIR (AZT) à raison de 1500 mg/jour dans le cadre de l'essai initial contrôlé par placebo. Parmi les effets énumérés, seules les céphalées sévères, les nausées, l'insomnie et la myalgie ont été signalées à une fréquence significativement plus élevée chez les sujets prenant RETROVIR (AZT).

Tableau 5 Pourcentage (%) de patients présentant des symptômes cliniques en présence d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé

Effets indésirables	RETROVIR (AZT) 1500 mg/jour* (n = 144) %	Placebo (n = 137) %
ORGANISME ENTIER		
Asthénie	19	18
Diaphorèse	5	4
Fièvre	16	12
Céphalées	42	37
Malaise	8	7
GASTRO-INTESTINAL		
Anorexie	11	8
Diarrhée	12	18
Dyspepsie	5	4
Douleur gastro-intestinale	20	19
Nausées	46	18

Effets indésirables	RETROVIR (AZT) 1500 mg/jour* (n = 144) %	Placebo (n = 137) %
Vomissements	6	3
LOCOMOTEUR Myalgie	8	2
NEUROLOGIQUE Étourdissement	6	4
Insomnie	5	1
Paresthésie	6	3
Somnolence	8	9
RESPIRATOIRE Dyspnée	5	3
PEAU Éruption cutanée	17	15
ORGANES DES SENS Altération du goût	5	8

* La dose présentement recommandée est de 600 mg par jour.

Autres effets indésirables (infection symptomatique par le VIH à ses débuts/infection asymptomatique par le VIH)

Dans le cadre d'essais contrôlés par placebo portant sur l'administration de zidovudine à des adultes asymptomatiques ou présentant une infection par le VIH à ses débuts, on a évalué toutes les manifestations sévères ou pouvant mettre en danger la vie du patient. On a aussi recueilli des données sur d'autres signes ou symptômes. On n'a fait aucune distinction entre les effets pouvant être associés au médicament à l'étude et ceux attribuables à la maladie sous-jacente. Le [Tableau](#) et le [Tableau](#) résument toutes les manifestations signalées dont la fréquence a été significativement plus élevée chez les sujets traités par RETROVIR (AZT) lors de ces essais.

Tableau 6 Pourcentage (%) de patients présentant des manifestations cliniques dans un essai portant sur l'infection symptomatique par le VIH à ses débuts

Effets indésirables	RETROVIR (AZT) 1200 mg/jour* (n = 361) %	Placebo (n = 352) %
ORGANISME ENTIER Asthénie	69	62
GASTRO-INTESTINAL Dyspepsie	6	1

Effets indésirables	RETROVIR (AZT) 1200 mg/jour* (n = 361) %	Placebo (n = 352) %
Nausées	61	41
Vomissements	25	13

* La dose présentement recommandée est de 600 mg/jour.

Tableau 7 Pourcentage (%) de patients présentant des manifestations cliniques⁺ dans un essai portant sur l'infection asymptomatique par le VIH

Effets indésirables	RETROVIR (AZT) 1500 mg/jour* (n = 457) %	RETROVIR (AZT) 500 mg/jour* (n = 453) %	Placebo (n = 428) %
ORGANISME ENTIER			
Asthénie	10,1	8,6 [♦]	5,8
Céphalées	58,0 [♦]	62,5	52,6
Malaise	55,6	53,2	44,9
GASTRO-INTESTINAL			
Anorexie	19,3	20,1	10,5
Constipation	8,1	6,4 [♦]	3,5
Nausées	57,3	51,4	29,9
Vomissements	16,4	17,2	9,8
NEUROLOGIQUE			
Étourdissements	20,8	17,9 [♦]	15,2

+ Signalées chez ≥ 5 % de la population à l'étude

* La dose présentement recommandée est de 600 mg/jour.

♦ Non significatif sur le plan statistique par rapport au placebo

De nombreux effets indésirables graves ont été signalés en pratique clinique pendant l'emploi de RETROVIR (AZT). Son administration prolongée a été associée à de la myopathie et de la myosite accompagnées d'altérations pathologiques semblables à celles que produit l'infection par le VIH. On a aussi fait état de rares cas d'hépatomégalie avec stéatose, d'hépatite, de pancréatite, d'acidose lactique, de réactions d'hypersensibilité (y compris un cas d'anaphylaxie), d'hyperbilirubinémie, de vascularite et de convulsions. À l'exception de l'hypersensibilité, ces effets indésirables ont également été associés à l'infection par le VIH. Pendant l'administration de RETROVIR (AZT), on a observé un seul cas d'œdème de la macula. Des altérations de la pigmentation de la peau et des ongles ont été reliées à l'administration de RETROVIR (AZT) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Anémie et granulocytopenie

La fréquence de l'anémie et de la granulocytopenie était comparable chez les enfants ayant une infection par le VIH parvenue au stade avancé traités par RETROVIR (AZT) et chez les adultes atteints du sida ou du syndrome associé au sida (ARC) parvenu à un stade avancé (voir plus haut). Le [Tableau](#) qui suit résume la fréquence de l'anémie (Hb < 7,5 g/dL) et de la granulocytopenie (< 750 cellules/mm³) relevée chez 124 enfants ayant reçu RETROVIR (AZT) pendant une période moyenne de 267 jours (de 3 à 855 jours).

Tableau 8 Fréquence de l'anémie (Hb < 7,5 g/dL) et de la granulocytopenie (< 750 cellules/mm³) relevée chez 124 enfants ayant reçu RETROVIR (AZT) pendant une période moyenne de 267 jours

Infection par le VIH à un stade avancé chez l'enfant (n = 124)	Granulocytopenie (< 750 cellules/mm ³)		Anémie (Hb < 7,5 g/dL)	
	n	%	n	%
	48	39	28*	23

* Vingt-deux enfants ont reçu une ou plusieurs transfusions sanguines, leur taux d'hémoglobine étant < 7,5 g/dL; quinze autres enfants ayant un taux d'hémoglobine > 7,5 g/dL ont été transfusés. Des antécédents d'anémie ou de transfusion existaient avant l'essai chez 59 % des patients transfusés.

La prise en charge de la neutropénie et de l'anémie a demandé, dans certains cas, une modification de la dose et/ou des transfusions de produits sanguins. Lors d'études ouvertes, on a dû modifier la dose dans 17 % des cas (généralement une réduction de la dose de 30 %) en raison d'une anémie, et dans 25 % des cas (interruption temporaire du traitement ou réduction de la dose de 30 %) en raison d'une neutropénie. Chez quatre enfants, l'administration de RETROVIR (AZT) a été interrompue de façon définitive à cause d'une neutropénie.

On a observé une macrocytose chez la majorité des enfants participant aux essais.

Autres effets indésirables

Les effets indésirables cliniques signalés chez les adultes traités par RETROVIR (AZT) peuvent également se manifester chez les enfants.

Dans le cadre d'essais ouverts regroupant 124 enfants, 16 effets indésirables cliniques différents ont été signalés chez 24 enfants. Aucune manifestation n'a été signalée dans une proportion supérieure à 5,6 % des populations étudiées. Étant donné la nature ouverte de ces essais, il a été difficile de distinguer les manifestations pouvant être associées à RETROVIR (AZT) des signes et symptômes attribuables à la maladie. Par conséquent, toutes les manifestations cliniques rapportées comme étant associées au traitement par RETROVIR (AZT) et toutes celles ayant une relation inconnue avec RETROVIR (AZT) sont énumérées dans le [Tableau 9](#) :

Tableau 9 Pourcentage (%) d'enfants ayant manifesté des effets indésirables lors des essais ouverts

Effets indésirables	n	%
ORGANISME ENTIER		
Fièvre	4	3,2
Phlébite*/bactériémie	2	1,6
Céphalée	2	1,6
GASTRO-INTESTINAL		
Nausées	1	0,8
Vomissements	6	4,8
Douleur abdominale	4	3,2
Diarrhée	1	0,8
Perte de poids	1	0,8
NEUROLOGIQUE		
Insomnie	3	2,4
Nervosité/irritabilité	2	1,6
Réduction des réflexes	7	5,6
Convulsions	1	0,8
CARDIOVASCULAIRE		
Dilatation ventriculaire gauche	1	0,8
Myocardiopathie	1	0,8
Bruit de galop (B ₃)	1	0,8
Insuffisance cardiaque congestive	1	0,8
Œdème généralisé	1	0,8
Anomalies à l'ECG	3	2,4
GÉNITO-URINAIRE		
Hématurie/cystite virale	1	0,8

* Phlébite de la veine périphérique au point d'introduction du cathéter intraveineux

Traitement concomitant par RETROVIR (AZT) et 3TC (lamivudine)

Enfants

Le [Tableau 10](#) donne la liste de quelques-uns des effets indésirables cliniques et des manifestations physiques dont la fréquence était $\geq 5\%$ lors d'un traitement associant 3TC à raison de 4 mg/kg 2 f.p.j. et RETROVIR (AZT) à raison de 160 mg/m² 3 f.p.j., par rapport à un traitement par la didanosine chez des enfants sans ou pratiquement sans antécédents thérapeutiques (≤ 56 jours de traitement antirétroviral).

Tableau 10 Effets indésirables cliniques et manifestations physiques sélectionnés (fréquence ≥ 5 %) observés chez des enfants dans l'étude ACTG300

Effet indésirable	3TC et RETROVIR (AZT) (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Organisme entier		
Fièvre	25 %	32 %
Gastro-intestinal		
Hépatomégalie	11 %	11 %
Nausées et vomissements	8 %	7 %
Diarrhée	8 %	6 %
Stomatite	6 %	12 %
Splénomégalie	5 %	8 %
Respiratoire		
Toux	15 %	18 %
Bruits respiratoires anormaux ou respiration sifflante	7 %	9 %
Oto-rhino-laryngologique		
Signes ou symptômes auriculaires*	7 %	6 %
Écoulement nasal ou congestion	8 %	11 %
Autres		
Éruptions cutanées	12 %	14 %
Lymphadénopathie	9 %	11 %

* Y compris une douleur, un écoulement, un érythème ou une enflure de l'oreille

Prévention de la transmission du VIH de la mère au fœtus

Lors d'un essai à double insu avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo, mené chez des femmes infectées par le VIH et leur nouveau-né afin de déterminer l'efficacité de RETROVIR (AZT) pour prévenir la transmission du VIH de la mère au fœtus, on a administré RETROVIR (AZT) en sirop aux nouveau-nés, à raison de 2 mg/kg, toutes les 6 heures, pendant 6 semaines en commençant moins de 12 heures après la naissance.

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ont été l'anémie (hémoglobine < 9,0 g/dL) et la neutropénie (< 1000 cellules/mm³). L'anémie s'est manifestée chez 22 % des nouveau-nés ayant reçu RETROVIR (AZT) et chez 12 % de ceux ayant reçu le placebo. La différence moyenne entre les valeurs d'hémoglobine relevées chez les nouveau-nés traités par RETROVIR (AZT) et ceux recevant le placebo a été de moins de 1,0 g/dL. Aucun des nouveau-nés souffrant d'anémie n'a nécessité de transfusion et toutes les valeurs d'hémoglobine se sont rétablies spontanément dans les 6 semaines qui ont suivi la fin du traitement par RETROVIR (AZT). La neutropénie a été signalée à une fréquence similaire dans les deux groupes (21 % pour le groupe sous RETROVIR (AZT) et 27 % pour celui sous placebo). Les conséquences à long terme de l'exposition à RETROVIR (AZT) *in utero* et chez les nourrissons ne sont pas connues.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Sont énumérés ci-après les effets indésirables qui se sont manifestés chez moins de 5 % de tous les sujets adultes traités par RETROVIR (AZT) à raison de 1500 mg/jour dans le cadre de l'essai sur

l'infection par le VIH parvenue à un stade avancé. Comme plusieurs de ces effets ont été observés chez les sujets recevant le placebo et chez ceux traités par RETROVIR (AZT), leur lien possible avec le médicament demeure inconnu.

Organisme entier :	Douleur au dos, odeur corporelle, douleur thoracique, frissons, œdème des lèvres, syndrome grippal, hyperalgie, lymphadénopathie
Cardiovasculaire :	Vasodilatation
Gastro-intestinal :	Saignements des gencives, constipation, dysphagie, œdème de la langue, éructation, flatulence, ulcère buccal, hémorragie rectale
Locomoteur :	Arthralgie, spasmes musculaires, tremblements, secousses musculaires
Neurologique :	Anxiété, confusion, dépression, labilité émotionnelle, baisse de l'acuité mentale, nervosité, syncope, vertige
Respiratoire :	Toux, épistaxis, enrouement, pharyngite, rhinite, sinusite
Peau :	Acné, prurit, urticaire
Organes des sens :	Amblyopie, baisse de l'acuité auditive, photophobie
Génito-urinaire :	Dysurie, polyurie, miction fréquente, retard de la miction

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Le [Tableau 11](#) présente certaines des anomalies dans les valeurs de laboratoire qui ont été notées chez des enfants sans ou pratiquement sans antécédents thérapeutiques (≤ 56 jours de traitement antirétroviral).

Tableau 11 Fréquence de certaines des anomalies dans les valeurs de laboratoire qui ont été notées chez des enfants dans l'étude ACTG300

Test (taux anormaux)	3TC et RETROVIR (AZT)	Didanosine
Neutropénie (NAN < 400/mm ³)	8 %	3 %
Anémie (Hb < 7,0 g/dL)	4 %	2 %
Thrombocytopénie (plaquettes < 50 000/mm ³)	1 %	3 %
ALT (> 10 x LSN)	1 %	3 %
AST (> 10 x LSN)	2 %	4 %
Lipase (> 2,5 x LSN)	3 %	3 %
Amylase (> 2,5 x LSN)	3 %	3 %

LSN = limite supérieure de la normale
NAN = nombre absolu de neutrophiles

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les manifestations suivantes ont été signalées chez les patients prenant RETROVIR (AZT), sans égard au lien de causalité. Comme ces effets ont été signalés volontairement et sont survenus chez des patients provenant d'une population de taille inconnue, il est impossible d'évaluer précisément leur fréquence. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose ou de suspendre le traitement par RETROVIR (AZT) pour prendre en charge ces troubles.

Hématologique : Anémie (pouvant nécessiter des transfusions), neutropénie, leucopénie, anémie aplasique, thrombocytopénie, pancytopénie (s'accompagnant d'hypoplasie médullaire) et érythroblastopénie chronique acquise.

L'anémie, la neutropénie, la leucopénie et l'anémie aplasique se sont manifestées plus souvent à de plus fortes doses (1200-1500 mg/jour) et chez les patients souffrant d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé (surtout en présence d'une faible réserve médullaire avant le traitement), particulièrement chez ceux qui présentaient un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm³. Une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement peut devenir nécessaire (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La fréquence de la neutropénie était aussi accrue chez les patients qui présentaient un nombre de neutrophiles, des taux d'hémoglobine et des concentrations sériques de vitamine B₁₂ peu élevés au début du traitement par RETROVIR (AZT).

Organisme entier : Perte de graisse sous-cutanée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Endocrinien/métabolisme, Lipoatrophie). Convulsions, mycardiopathie (thrombocytopénie, pancytopénie).

Gastro-intestinal : Pigmentation de la muqueuse buccale.

Système immunitaire : Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Immunitaire).

Hépatique/pancréatique : Élévation des concentrations sanguines d'enzymes hépatiques et de bilirubine.

Métabolisme et troubles de la nutrition : Anorexie, hyperlactatémie, acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hépatique/biliaire/pancréatique, acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose).

Divers : Gynécomastie, myopathie, hyperlactatémie.

Peau : Transpiration, décoloration des ongles et de la peau.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de RETROVIR (AZT) et d'autres médicaments métabolisés par glucuronidation devrait être évitée étant donné que la toxicité de ces produits peut s'intensifier.

Analogues nucléosidiques modifiant la réplication de l'ADN

Certains analogues nucléosidiques modifiant la réplication de l'ADN, comme la ribavirine, s'opposent à l'activité antivirale *in vitro* de RETROVIR contre le VIH-1; l'emploi concomitant de tels médicaments est à éviter.

Doxorubicine

L'emploi concomitant de zidovudine et de doxorubicine doit être évité puisqu'une relation d'antagonisme a été démontrée *in vitro*.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 12 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Atovaquone	La zidovudine ne semble pas altérer la pharmacocinétique de l'atovaquone.	Les données de pharmacocinétique révèlent que l'atovaquone semble ralentir le métabolisme de la zidovudine en glucuronide, son métabolite (l'ASC à l'état d'équilibre de la zidovudine a augmenté de 33 %, et la concentration plasmatique maximale du glucuronide a diminué de 19 %). La zidovudine étant administrée à raison de 500 ou 600 mg/jour, il semble peu probable qu'un traitement concomitant de 3 semaines par l'atovaquone pour le traitement d'une PPC aiguë augmente la fréquence des effets indésirables attribuables à une concentration plasmatique plus élevée de la zidovudine. On doit surveiller de près les patients recevant un traitement prolongé par l'atovaquone.
Agents myélodépressifs et agents cytotoxiques	L'administration concomitante peut augmenter le risque de toxicité sanguine.	L'administration concomitante de RETROVIR (AZT) et d'agents cytotoxiques ou de médicaments qui influent sur le nombre ou sur la fonction érythrocytaire ou leucocytaire (p. ex., la dapsone, la flucytosine, la vincristine, la vinblastine et l'adriamycine) peut augmenter le risque de toxicité sanguine.
Clarithromycine	Les comprimés de clarithromycine réduisent l'absorption de la zidovudine.	On peut éviter cette interaction en prévoyant un délai d'au moins 2 heures entre l'administration de la zidovudine et l'administration de la clarithromycine.
Fluconazole	Le fluconazole nuit à la clairance et au métabolisme de RETROVIR (AZT) administré par voie orale.	D'après des données préliminaires, le fluconazole entraverait la clairance et le métabolisme de RETROVIR (AZT) administré par voie orale. Dans le cadre d'un essai portant sur l'interaction pharmacocinétique, 12 hommes infectés par le VIH ont pris RETROVIR (AZT) en monothérapie et en association avec du fluconazole. On a observé des augmentations de la concentration sérique maximale moyenne (79 %), de l'aire sous la courbe (70 %) et de la demi-vie (38 %) à l'état d'équilibre. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue.

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Ganciclovir	L'administration concomitante augmente le risque de toxicité sanguine chez certains patients atteints d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé.	L'administration de RETROVIR (AZT) en association avec le ganciclovir augmente le risque de toxicité sanguine chez certains patients atteints d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé. Si on doit administrer ces deux agents en concomitance dans le traitement de l'infection par le VIH, il faudra peut-être réduire la dose ou interrompre l'administration de l'un et/ou l'autre des deux agents afin de réduire au minimum les risques de toxicité sanguine. Chez tous les patients prenant RETROVIR (AZT) en même temps que le ganciclovir, on doit vérifier fréquemment les paramètres hématologiques, y compris l'hémoglobine, l'hématocrite et la formule leucocytaire.
Interférons alpha	Des toxicités sanguines ont été observées lorsque RETROVIR (AZT) a été administré en association avec des interférons alpha.	Comme dans le cas de l'administration concomitante de RETROVIR (AZT) et du ganciclovir, il peut être nécessaire de réduire la dose ou d'interrompre l'administration de l'un et/ou l'autre des deux agents; en outre, les paramètres hématologiques doivent être surveillés fréquemment.
Lamivudine	L'administration concomitante a donné lieu à une augmentation de la C_{max} de la zidovudine.	Dans le cadre d'une étude ouverte avec répartition aléatoire et permutation menée dans un seul centre, RETROVIR (AZT) et la lamivudine ont été administrés en concomitance à 12 patients présentant une infection asymptomatique par le VIH. Aucune différence significative n'a été observée au chapitre de l' ASC_{∞} ou de la clairance totale de la lamivudine ou de la zidovudine. L'administration conjointe de RETROVIR (AZT) et de lamivudine a entraîné une augmentation de $39 \% \pm 62 \%$ (moyenne \pm ET) de la C_{max} de la zidovudine.
Méthadone	Les concentrations plasmatiques de la zidovudine peuvent être élevées dans certains cas et restées inchangées dans d'autres.	Dans le cadre d'une étude sur la pharmacocinétique réalisée chez 9 patients infectés par le VIH recevant un traitement d'entretien par la méthadone (de 30 à 90 mg par jour) en concomitance avec RETROVIR (AZT) (200 mg, toutes les 4 heures), aucun changement n'a été observé dans la pharmacocinétique de la méthadone au début du traitement par RETROVIR (AZT) et après 14 jours de traitement par ce dernier médicament. Selon les rapports, la posologie d'entretien de la méthadone n'a nécessité aucun ajustement. Toutefois, les concentrations plasmatiques de la zidovudine ont été élevées dans certains cas et sont restées inchangées dans d'autres. Le mécanisme exact de cette interaction et la portée clinique de ces résultats ne sont pas connus.

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Phénytoïne	Diminution de la clairance de la zidovudine administrée par voie orale.	On a relevé de faibles concentrations plasmatiques de phénytoïne chez certains patients traités par RETROVIR (AZT); dans un seul cas, les concentrations étaient élevées. Ces observations donnent à penser que les concentrations de phénytoïne doivent être surveillées de près chez les patients recevant les deux médicaments. Toutefois, dans une étude sur les interactions pharmacocinétiques menée chez 12 volontaires infectés par le VIH ayant reçu une dose unique de 300 mg de phénytoïne administrée seule ou lorsque la concentration de zidovudine se trouvait à l'état d'équilibre (200 mg, toutes les 4 heures), on n'a observé aucun changement dans la cinétique de la phénytoïne. Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour évaluer de façon optimale l'effet de la phénytoïne sur la cinétique de la zidovudine, une diminution de 30 % de la clairance de la zidovudine administrée par voie orale a été observée pendant l'administration concomitante de phénytoïne.
Probénécide	Peut augmenter les concentrations de zidovudine.	Des données limitées semblent indiquer que le probénécide peut augmenter les concentrations de zidovudine en inhibant sa glucuronidation et/ou en diminuant son excrétion rénale. Certains patients ayant pris simultanément RETROVIR (AZT) et du probénécide ont accusé des symptômes pseudo-grippaux, soit de la myalgie, des malaises et/ou de la fièvre et des éruptions maculo-papuleuses.
Ribavirine	La coadministration de ribavirine et de zidovudine peut entraîner une hausse des concentrations de ribavirine et accroître le risque d'anémie.	Des données préliminaires semblent indiquer que l'emploi concomitant de ribavirine et de zidovudine entraîne une hausse des concentrations de ribavirine et accroît le risque d'anémie. L'utilisation de ribavirine avec la zidovudine pour traiter les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C est déconseillée. On doit envisager de remplacer la zidovudine chez les sujets dont le traitement antirétroviral d'association est déjà établi.
Stavudine	La zidovudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine.	La zidovudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine lorsque les deux produits médicinaux sont utilisés simultanément. Il n'est donc pas recommandé d'administrer la stavudine en association avec la zidovudine.

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Acide valproïque	Augmentation de l'ASC de la concentration plasmatique de la zidovudine et diminution de l'ASC de la concentration plasmatique de la GZDV.	L'administration concomitante d'acide valproïque à raison de 250 mg (<i>n</i> = 5) ou de 500 mg (<i>n</i> = 1) toutes les 8 heures et de zidovudine à raison de 100 mg par voie orale toutes les 8 heures pendant 4 jours à six hommes volontaires présentant une infection asymptomatique par le VIH, a entraîné une augmentation de 79 % ± 61 % (moyenne ± ET) de l'ASC de la concentration plasmatique de zidovudine et une diminution de 22 % ± 10 % de l'ASC de la concentration plasmatique de la GZDV, par rapport à l'administration de zidovudine sans acide valproïque. Le rapport d'excrétion urinaire GZDV/zidovudine a chuté de 58 % ± 12 %. Aucune modification de la demi-vie plasmatique de la zidovudine n'ayant été observée, ces résultats semblent indiquer que l'acide valproïque pourrait accroître la biodisponibilité de la zidovudine administrée par voie orale en inhibant son métabolisme de premier passage. Quoiqu'on ne connaisse pas les conséquences cliniques de cette interaction, on doit surveiller plus étroitement les patients pour déceler toute intensification des effets indésirables reliés à la zidovudine. Les effets de celle-ci sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque n'ont pas fait l'objet d'une évaluation.
Autres agents		<p>Certains médicaments, tels que le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la pyriméthamine et l'acyclovir, peuvent se révéler nécessaires pour le traitement ou la prévention des infections opportunistes. Lors d'une étude contrôlée par placebo menée auprès de patients atteints d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé, on n'a pas observé de toxicité accrue après une exposition limitée à ces médicaments. Un rapport publié fait cependant état d'une neurotoxicité (léthargie profonde) associée à l'usage concomitant de RETROVIR (AZT) et d'acyclovir.</p> <p>Les données préliminaires d'un essai portant sur les interactions médicamenteuses (<i>n</i> = 10) laissent supposer que l'administration concomitante de 200 mg de RETROVIR (AZT) et de 600 mg de rifampine diminue l'ASC des concentrations plasmatiques de la zidovudine de 48 % ± 34 %, en moyenne. Toutefois, l'effet d'une dose quotidienne unique de rifampine sur les doses quotidiennes multiples de RETROVIR (AZT) n'est pas connu.</p> <p>D'autres substances actives, comme l'acide</p>

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
		<p>acétylsalicylique, la codéine, la morphine, la méthadone, l'indométhacine, le kétoprofène, le naproxen, l'oxazépam, le lorazépam, la cimétidine, le clofibrate, la dapsone et l'isoprinosine, pour ne nommer que celles-là, peuvent modifier le métabolisme de la zidovudine en inhibant de façon compétitive la glucuronidation ou en inhibant directement le métabolisme microsomal hépatique.</p> <p>On doit envisager sérieusement le risque d'interactions avant d'utiliser ces produits médicaux, particulièrement pour un traitement prolongé, en association avec la zidovudine.</p> <p>L'administration concomitante, notamment dans le cadre d'une thérapie de courte durée, de produits médicaux potentiellement néphrotoxiques ou myélo-dépressifs (par exemple la pentamidine systémique, la dapsone, la pyriméthamine, le TMP/SMX, l'amphotéricine, la flucytosine, le ganciclovir, l'interféron, la vincristine, la vinblastine et la doxorubicine) peut aussi accroître le risque d'effets indésirables de la zidovudine.</p> <p>Si le traitement concomitant par l'un de ces produits médicaux est nécessaire, on doit surveiller de plus près la fonction rénale et les paramètres hématologiques et, s'il y a lieu, ajuster la posologie d'un ou de plusieurs des médicaments.</p>

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction pharmacologique avec des aliments particuliers n'a été établie. En cas de prise avec de la nourriture, l'exposition à la zidovudine pourrait être réduite (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

RETROVIR (AZT) est un puissant inhibiteur de la réplication *in vitro* de certains rétrovirus, y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce médicament est un analogue de la thymidine dans lequel le radical 3-hydroxy (-OH) est remplacé par un radical azido (-N₃). La thymidine-kinase cellulaire convertit la zidovudine en monophosphate de zidovudine. Par la suite, la thymidylate-kinase cellulaire transforme le monophosphate de zidovudine en diphosphate de zidovudine que d'autres enzymes cellulaires convertissent ensuite en triphosphate de zidovudine. Le triphosphate de zidovudine entrave l'activité de l'ADN-polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse) du VIH, et inhibe ainsi la réplication virale. En outre, le triphosphate de zidovudine inhibe l'ADN-polymérase α cellulaire, mais à des concentrations 100 fois supérieures à celles nécessaires pour inhiber la transcriptase inverse. Il a été démontré *in vitro* que le triphosphate de zidovudine s'incorpore aux chaînes d'ADN en formation sous l'action de la transcriptase inverse virale. Son incorporation par l'enzyme virale met fin à la chaîne d'ADN. Des études effectuées sur des cultures cellulaires semblent indiquer que l'incorporation de la zidovudine par l'ADN-polymérase α cellulaire est possible, mais seulement dans une très faible mesure et dans certains systèmes expérimentaux. L'ADN-polymérase γ cellulaire peut être légèrement inhibée par le triphosphate de zidovudine, la concentration inhibitrice (CI₅₀) étant de 400 à 900 fois supérieure à celle de la transcriptase inverse du VIH.

10.3 Pharmacocinétique

Adultes

Des études de pharmacocinétique consécutives à l'administration par voie intraveineuse de RETROVIR (AZT) à des adultes révèlent une cinétique non proportionnelle à la dose quand celle-ci se situe entre 1 et 5 mg/kg; la demi-vie moyenne de la zidovudine est alors de 1,1 heure. La zidovudine est rapidement métabolisée dans le foie en 3'-azido-3'-désoxy-5'-O- β -D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV) (autrefois appelée GAZT), et les deux sont promptement éliminées par les reins. Après l'administration d'une dose unique de zidovudine par voie intraveineuse, un deuxième métabolite, la 3'-amino-3'-désoxythymidine (AMT), a été identifié dans le plasma. Après l'administration par voie orale à des adultes, la zidovudine est rapidement absorbée au niveau du tube digestif, les concentrations sériques maximales étant obtenues en l'espace de 0,5 à 1,5 heure; la biodisponibilité orale moyenne est de 65 %. Les gélules et le sirop RETROVIR (AZT) sont bioéquivalents. La pharmacocinétique de la zidovudine chez l'enfant de plus de trois mois est similaire à celle observée chez l'adulte.

Dans un essai de phase 1 prévoyant des augmentations graduelles de la dose, la pharmacocinétique de la zidovudine a été évaluée chez 22 adultes atteints d'une infection par le VIH. La zidovudine a été administrée en perfusions intraveineuses d'une heure à des cohortes de trois à sept patients, à des doses allant de 1 à 2,5 mg/kg, toutes les 8 heures, et de 2,5 à 7,5 mg/kg, toutes les 4 heures (de 3 à 45 mg/kg/jour), pendant une période de 14 à 28 jours; le traitement a été maintenu pendant une durée supplémentaire de 32 jours au moyen de doses par voie orale allant de 2 à 5 mg/kg, toutes les 8 heures, et de 5 à 10 mg/kg, toutes les 4 heures (de 6 à 60 mg/kg/jour). Après l'administration par voie orale, la zidovudine a été rapidement absorbée au niveau du tube digestif et a atteint des concentrations sériques maximales en deçà de 0,5 à 1,5 heure. À des posologies se situant entre 2 mg/kg, toutes les 8 heures, et 10 mg/kg, toutes les 4 heures, la cinétique de la zidovudine s'est révélée non

proportionnelle à la dose. La demi-vie moyenne de la zidovudine a été d'environ 1 heure, se situant entre 0,78 et 1,93 heure après l'administration par voie orale.

Des données additionnelles sur les paramètres pharmacocinétiques de la zidovudine administrée par voie intraveineuse ont indiqué une cinétique non proportionnelle à la dose quand celle-ci se situait entre 1 et 5 mg/kg. La demi-vie moyenne de la zidovudine a alors été de 1,1 heure (de 0,48 à 2,86 heures). La clairance corporelle totale a été en moyenne de 1900 mL/min/70 kg, et le volume apparent de distribution, de 1,6 L/kg. On a évalué la clairance rénale à 400 mL/min/70 kg, signe d'une filtration glomérulaire et d'une sécrétion tubulaire active. Le pourcentage de fixation de la zidovudine aux protéines plasmatiques est de 34 à 38 %; de ce fait, les interactions médicamenteuses par déplacement aux lieux de fixation sont peu probables.

Le rapport entre les concentrations de zidovudine mesurées dans le liquide céphalorachidien et le plasma a été déterminé chez 39 patients soumis à un traitement prolongé par RETROVIR (AZT). Le rapport médian obtenu dans 50 échantillons appariés prélevés de 1 à 8 heures après la dernière dose de RETROVIR (AZT) a été de 0,6.

La zidovudine est rapidement métabolisée en 3'-azido-3'-désoxy-5'-O-β-D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV), dont la demi-vie d'élimination apparente est de 1 heure (de 0,61 à 1,73 heure). Après l'administration par voie orale, les quantités de zidovudine et de GZDV récupérées dans l'urine ont été respectivement équivalentes à 14 % et à 74 % de la dose. La quantité totale récupérée dans l'urine a été équivalente en moyenne à 90 % (entre 63 et 95 %) de la dose, ce qui indique un degré d'absorption élevé. Toutefois, en raison du métabolisme de premier passage, la biodisponibilité moyenne des gélules de zidovudine administrées par voie orale est de 65 % (de 52 à 75 %). Après l'administration d'une dose unique de zidovudine par voie intraveineuse, un deuxième métabolite, la 3'-amino-3'-désoxythymidine (AMT), a été identifié dans le plasma. L'aire sous la courbe (ASC) de l'AMT a été le cinquième de celle de la zidovudine, et sa demi-vie a été de $2,7 \pm 0,7$ heures. Comparativement à l'ASC de la zidovudine, celle de la GZDV a été trois fois plus grande.

Gélules

Lors d'un essai contrôlé, on a établi les concentrations sériques à l'équilibre de la zidovudine après l'administration prolongée, par voie orale, de doses de 250 mg, toutes les 4 heures, chez 21 adultes. Les concentrations moyennes à l'équilibre avant l'administration de zidovudine et 1,5 heure après, ont été respectivement de 0,16 µg/mL (de 0 à 0,84 µg/mL) et de 0,62 µg/mL (de 0,05 à 1,46 µg/mL).

Sirop

Lors d'un essai sur la biodisponibilité de doses multiples mené chez 12 adultes infectés par le VIH recevant des doses de 100 mg ou 200 mg, toutes les 4 heures, le sirop RETROVIR (AZT) s'est révélé bioéquivalent aux gélules RETROVIR (AZT) quant à l'ASC des concentrations plasmatiques de zidovudine en fonction du temps. La vitesse d'absorption du sirop RETROVIR (AZT) a été supérieure à celle des gélules RETROVIR (AZT), comme en ont témoigné les délais moyens d'obtention des concentrations maximales, qui ont été respectivement de 0,5 et de 0,8 heure. La concentration maximale moyenne à l'état d'équilibre (dose normalisée à 200 mg) a été de 1,5 µg/mL pour le sirop et de 1,2 µg/mL pour les gélules.

Effet des aliments sur l'absorption

L'administration des gélules RETROVIR (AZT) avec des aliments a diminué de > 50 % les concentrations plasmatiques maximales du médicament. Toutefois, il est possible que la biodisponibilité, telle qu'elle est déterminée par l'ASC, ne soit pas affectée.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

La pharmacocinétique et la biodisponibilité de la zidovudine ont été évaluées chez 21 enfants de 6 mois à 12 ans infectés par le VIH, ayant reçu toutes les 6 heures des doses par voie intraveineuse se situant entre 80 et 160 mg/m², et des doses par voie orale de la solution intraveineuse allant de 90 à 240 mg/m². Après l'interruption de la perfusion, les concentrations plasmatiques de zidovudine ont décliné d'une façon biexponentielle, ce qui est compatible avec une pharmacocinétique à deux compartiments. On a observé des augmentations proportionnelles de l'ASC et des concentrations de zidovudine lorsqu'on a majoré la dose, ce qui correspond à une cinétique non liée à la dose pour la gamme posologique à l'étude. La demi-vie moyenne de la phase terminale et la clairance corporelle totale ont été respectivement de 1,5 heure et de 30,9 mL/min/kg à toutes les doses administrées. Ces valeurs se comparent à une demi-vie et à une clairance corporelle totale moyennes de 1,1 heure et de 27,1 mL/min/kg chez l'adulte.

La biodisponibilité orale moyenne de 65 % n'a pas été fonction de la dose administrée. Cette biodisponibilité est la même que celle notée chez l'adulte. Des doses de 180 mg/m² administrées quatre fois par jour ont produit chez les enfants une exposition générale semblable (ASC de 10,7 h•µg/mL pour 24 heures) à celle produite chez les adultes par des doses de 200 mg administrées six fois par jour (10,9 h•µg/mL).

La pharmacocinétique de la zidovudine a été étudiée chez des nouveau-nés, de la naissance jusqu'à l'âge de 3 mois. Dans une étude sur la pharmacocinétique de la zidovudine effectuée chez des femmes enceintes au cours du dernier trimestre de leur grossesse, le degré d'élimination de la zidovudine chez 8 nouveau-nés exposés à la zidovudine in utero a été déterminé immédiatement après la naissance. La demi-vie a été de 13,0 ± 5,8 heures. Dans une autre étude, la pharmacocinétique de la zidovudine a été évaluée chez des nourrissons (dont l'âge variait de 1 jour à 3 mois) de poids normal pour l'âge de la grossesse ayant une fonction rénale et hépatique normale. Chez les nouveau-nés de 14 jours ou moins, la clairance corporelle totale de la zidovudine (moyenne ± écart type) a été de 10,9 ± 4,8 mL/min/kg (n = 18) et la demi-vie, de 3,1 ± 1,2 heures (n = 21). Chez les nourrissons de plus de 14 jours, la clairance corporelle totale a été de 19,0 ± 4,0 mL/min/kg (n = 16) et la demi-vie, de 1,9 ± 0,7 heure (n = 18). La biodisponibilité a été de 89 % ± 19 % (n = 15) dans le groupe de nourrissons plus jeunes et elle a diminué jusqu'à 61 % ± 19 % (n = 17), chez les nourrissons ayant plus de 14 jours.

Les concentrations de zidovudine dans le liquide céphalorachidien ont été mesurées après l'administration intermittente de zidovudine par voie orale et par voie intraveineuse chez 21 enfants ayant participé à des essais de phase I et de phase II. Le rapport moyen entre les concentrations de zidovudine mesurées dans le liquide céphalorachidien et dans le plasma, 2,2 heures, en moyenne, après l'administration de doses de 120 à 240 mg/m², a été de 0,52 ± 0,44 (n = 28); après la perfusion, par voie intraveineuse, de doses de 80 à 160 mg/m² pendant une heure, le rapport moyen entre les concentrations de zidovudine dans le liquide céphalorachidien et dans le plasma a été de 0,87 ± 0,66 (n = 23), 3,2 heures après le début de la perfusion. Pendant une perfusion continue par voie

intraveineuse, le rapport moyen à l'état d'équilibre entre les concentrations de zidovudine dans le liquide céphalorachidien et dans le plasma a été de $0,26 \pm 0,17$ (n = 28).

Chez les enfants comme chez les adultes, la zidovudine a été principalement éliminée par transformation en GZDV. Après l'administration par voie intraveineuse, environ 29 % de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme inchangée, et environ 45 %, sous forme de GZDV. Dans l'ensemble, la pharmacocinétique de la zidovudine chez les enfants de plus de 3 mois est semblable à celle observée chez les adultes.

- **Grossesse :**

La pharmacocinétique de la zidovudine a été étudiée dans un essai de phase I comprenant 8 femmes enceintes parvenues au dernier trimestre de leur grossesse. On n'a noté aucun signe d'accumulation du médicament à mesure que leur grossesse avançait. La pharmacocinétique de la zidovudine s'est révélée semblable à celle observée chez des femmes non enceintes. Les concentrations plasmatiques de zidovudine chez le nouveau-né à la naissance ont été essentiellement les mêmes que celles relevées dans le plasma maternel au moment de l'accouchement, ce qui témoigne d'une transmission passive du médicament par le placenta. Bien que les données sur la question soient limitées, un traitement d'entretien par la méthadone chez 5 femmes enceintes n'a pas semblé modifier la pharmacocinétique de la zidovudine. Toutefois, dans une autre population de patientes, on a identifié une possibilité d'interaction (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Insuffisance hépatique :**

Les données décrivant l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la zidovudine sont limitées. Toutefois, comme la zidovudine est éliminée principalement par métabolisme hépatique, il faut s'attendre à une clairance réduite de la zidovudine et à des concentrations plasmatiques accrues chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. Des données portant sur des patients souffrant de cirrhose laissent croire qu'une accumulation de zidovudine pourrait survenir en raison d'une glucuronidation réduite chez les patients présentant une atteinte hépatique. Un ajustement de la dose de RETROVIR (AZT) pourrait être nécessaire chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique ou une cirrhose, mais les données disponibles ne sont pas suffisantes pour formuler des recommandations précises sur la posologie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance rénale :**

Adultes présentant une atteinte rénale

La pharmacocinétique de la zidovudine a été évaluée chez des patients présentant un dysfonctionnement rénal après l'administration d'une dose unique par voie orale de 200 mg. Chez 14 patients (ayant une clairance de la créatinine moyenne de 18 ± 2 mL/min), la demi-vie de la zidovudine a été de 1,4 heure et chez les témoins ayant une fonction rénale normale, de 1,0 heure. L'ASC a été approximativement le double de celle des témoins. De plus, la demi-vie de la GZDV chez ces patients a été de 8,0 heures (comparativement à 0,9 heure chez les témoins) et l'ASC a été 17 fois plus importante que chez les témoins. La pharmacocinétique de la zidovudine et sa tolérabilité ont également été évaluées lors d'un essai portant sur l'administration de doses multiples à des patients soumis à l'hémodialyse (n = 5) ou à la dialyse péritonéale (n = 6). Ces patients ont pris des doses croissantes de zidovudine atteignant 200 mg, cinq fois par jour, pendant 8 semaines. Les doses quotidiennes de 500 mg ou moins ont été bien tolérées malgré des concentrations plasmatiques de GZDV significativement élevées. La clairance corporelle totale de la zidovudine administrée par voie

orale a été d'environ la moitié de celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques d'AMT chez les patients souffrant d'insuffisance rénale n'ont pas été établies. L'administration quotidienne de doses de 300 à 400 mg pourrait convenir aux patients infectés par le VIH qui sont également atteints d'un dysfonctionnement rénal sévère. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent n'avoir qu'un effet négligeable sur l'élimination de la zidovudine tandis que ces deux mesures favorisent l'élimination de la GZDV.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les gélules RETROVIR (AZT) doivent être conservées à la température ambiante, entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Le sirop RETROVIR (AZT) doit être conservé entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière. Jeter un mois après l'ouverture initiale du flacon.

La solution pour perfusion RETROVIR (AZT) doit être conservée à la température ambiante, entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Solution pour perfusion

Il faut diluer la solution pour perfusion de zidovudine avant l'administration.

Puisqu'il n'y a aucun agent antimicrobien, il faut diluer la solution, de préférence immédiatement avant l'administration, en observant toutes les règles d'asepsie et jeter toute portion inutilisée.

La dose requise doit être ajoutée et mélangée à une solution glucosée à 5 % p/v pour perfusion intraveineuse de manière à obtenir une concentration finale de zidovudine de 2 mg/mL ou de 4 mg/mL. Ces dilutions sont chimiquement et physiquement stables pendant une période pouvant aller jusqu'à 48 heures à 5 °C et à 25 °C.

Si le produit montre des traces de turbidité soit avant soit après la dilution ou encore durant la perfusion, on doit jeter la préparation.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

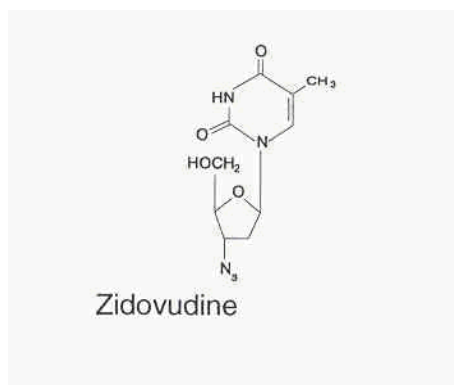
Nom propre : zidovudine

Nom chimique : 3'-azido-3'-déoxythymidine

Autres dénominations : érythro-3'-azidothymidine, BW A509U, 509U81, azidothymidine (AZT)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_{13}N_5O_4$, 267.24

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La zidovudine est un solide cristallin inodore, de couleur blanche à beige. Son point de fusion se situe entre 122 et 124 °C, et sa solubilité dans l'eau est de 20,1 mg/mL à 25 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Essai portant sur des paramètres cliniques chez l'enfant

L'étude ACTG300, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, comparait l'association de 3TC [4 mg/kg toutes les 12 heures (max. 150 mg toutes les 12 heures)] et de RETROVIR (AZT) [160 mg/m² 3 f.p.j. (max. mg/dose)] à la monothérapie par la didanosine. En tout, 471 enfants infectés par le VIH et symptomatiques sans ou pratiquement sans antécédents de traitement antirétroviral (56 jours) ont été admis à cet essai. L'âge médian des participants était de 2,7 ans (de 6 semaines à 14 ans); 58 % d'entre eux étaient de sexe féminin et 86 % n'étaient pas de race blanche. Le nombre moyen de cellules CD4/mm³ au départ était de 868 (moyenne de 1060 cellules/mm³ et plage de 0 à 4650 cellules/mm³ chez les patients de 5 ans; moyenne de 419 cellules/mm³ et plage de 0 à 1555 cellules/mm³ chez les patients de plus de 5 ans). Le taux plasmatique moyen de l'ARN du VIH au départ était de 5,0 log₁₀ copies/mL. La durée médiane du traitement à l'étude a été de 10,1 mois chez

les patients sous 3TC et RETROVIR (AZT) et de 9,2 mois chez les patients sous didanosine en monothérapie. Le [Tableau 13](#) résume les résultats de cet essai.

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 13 Nombre de patients (%) chez lesquels un paramètre clinique principal a été atteint (progression de l'infection ou décès)

Paramètre	3TC et RETROVIR (AZT) (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Progression de l'infection par le VIH ou décès (total)	15 (6,4 %)	37 (15,7 %)
Arrêt de croissance	7 (3,0 %)	6 (2,6 %)
Détérioration de l'état du système nerveux central	4 (1,7 %)	12 (5,1 %)
Catégorie clinique C du CDC	2 (0,8 %)	8 (3,4 %)
Décès	2 (0,8 %)	11 (4,7 %)

15 MICROBIOLOGIE

Virologie

La zidovudine est un inhibiteur de la réplication *in vitro* de certains rétrovirus, y compris le VIH. Ce médicament est un analogue de la thymidine dans lequel le radical 3'-hydroxy (-OH) est remplacé par un radical azido (-N₃). La thymidine-kinase cellulaire convertit la zidovudine en monophosphate de zidovudine. Par la suite, la thymidylate-kinase cellulaire transforme le monophosphate de zidovudine en diphosphate de zidovudine, que d'autres enzymes cellulaires convertissent ensuite en triphosphate de zidovudine. Le triphosphate de zidovudine entrave l'activité de l'ADN-polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse) du VIH et inhibe ainsi la réplication virale. En outre, le triphosphate de zidovudine inhibe l'ADN-polymérase α cellulaire, mais à des concentrations 100 fois supérieures à celles nécessaires pour inhiber la transcriptase inverse. Il a été démontré *in vitro* que le triphosphate de zidovudine s'incorpore aux chaînes d'ADN en formation sous l'action de la transcriptase inverse virale. Son incorporation par l'enzyme virale met fin à la chaîne d'ADN. Des études effectuées sur des cultures cellulaires semblent indiquer que l'incorporation de la zidovudine par l'ADN-polymérase α cellulaire est possible, mais seulement dans une très faible mesure et dans certains systèmes expérimentaux. L'ADN-polymérase γ cellulaire peut être légèrement inhibée par le triphosphate de zidovudine, la concentration inhibitrice (CI₅₀) étant de 400 à 900 fois supérieure à celle de la transcriptase inverse du VIH.

Activité *in vitro*

On n'a pas encore établi de rapport entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la zidovudine et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'humain ou la réponse clinique au traitement. Les résultats sur la sensibilité *in vitro* du virus au médicament varient considérablement selon la période qui s'est écoulée entre l'infection virale et le traitement des cultures cellulaires par la zidovudine, le genre d'essai employé, la lignée de cellules utilisée et le laboratoire chargé de l'épreuve.

Administrée à des concentrations $\leq 0,13$ $\mu\text{g/mL}$ (DI₉₀) peu de temps après qu'on eut infecté des cellules

sensibles, la zidovudine a inhibé 90 % de la réplication du VIH décelable *in vitro*. Cet effet antiviral a été observé dans le cadre d'expériences visant à évaluer l'activité de la transcriptase inverse dans des cellules H9 infectées par le VIH, des lymphocytes du sang périphérique stimulés par la PHA, et des lymphocytes du sang périphérique non stimulés. La concentration de médicament nécessaire pour réduire de 50 % la transcriptase inverse dans le surnageant a été de 0,013 µg/mL (DI₅₀), tant dans les cellules H9 infectées par le VIH que dans les lymphocytes périphériques. À une concentration de 0,13 µg/mL, la zidovudine a aussi assuré une activité protectrice de > 90 % contre les effets cytopathogènes d'une souche du VIH (HTLV IIIB) sur deux lignées de lymphocytes T₄ spécifiques du tétanos. En outre, l'expression de la protéine VIH p24 n'a pas été décelable à la même concentration dans ces mêmes cellules. Pour produire une inhibition partielle de l'activité virale dans des cellules présentant une infection chronique par le VIH (censées transporter l'ADN intégré du VIH), on a dû utiliser des concentrations de zidovudine (8,8 µg/mL dans un laboratoire et 13,3 µg/mL dans un autre) environ 100 fois supérieures à celles nécessaires pour bloquer la réplication du VIH dans des cellules présentant une infection aiguë. Des isolats du VIH prélevés chez 18 patients non traités souffrant de sida ou du syndrome associé au sida (ARC) avaient une DI₅₀ se situant entre 0,003 et 0,013 µg/mL, et une DI₉₅ se situant entre 0,03 et 0,3 µg/mL.

Sous sa forme non phosphorylée, la zidovudine n'inhibe pas l'activité de la transcriptase inverse associée à des virions purifiés du VIH. La zidovudine a été active sur des isolats du VIH d'origine autant américaine, qu'haïtienne et africaine.

On n'a observé aucun effet antagoniste *in vitro* entre la zidovudine et d'autres agents antirétroviraux (les agents évalués comprenaient l'abacavir, la didanosine, la lamivudine et l'interféron alpha). Le principal métabolite de la zidovudine, la 3'-azido-3'-désoxy-5'-O-β-D- glucopyranuronosylthymidine (GZDV), n'inhibe pas la réplication du VIH *in vitro*. En outre, il ne neutralise pas l'effet antiviral de la zidovudine *in vitro*, pas plus qu'il n'entre en compétition avec le triphosphate de zidovudine à titre d'inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH.

On a déterminé, par essai d'inhibition de croissance cellulaire, la cytotoxicité de la zidovudine sur diverses lignées de cellules. Les DI₅₀ de plusieurs lignées de cellules humaines ont montré que la zidovudine n'inhibe que faiblement la croissance cellulaire, sauf à des concentrations > 50 µg/mL. Cependant, une lignée de cellules de lymphocytes T humains s'est montrée sensible à l'effet cytotoxique de la zidovudine à une DI₅₀ de 5 µg/mL. De plus, lors d'un dosage des unités viables visant à évaluer la toxicité de la zidovudine pour la moelle osseuse chez l'humain, on a évalué la DI₅₀ à < 1,25 µg/mL. Deux des 10 cultures de lymphocytes humains analysées se sont révélées sensibles à la zidovudine à une concentration de 5 µg/mL ou moins.

On a démontré que l'acyclovir potentialise l'activité protectrice de la zidovudine contre les effets cytopathogènes du HTLV IIIB sur les lymphocytes T₄. À une concentration de 0,49 µg/mL, la zidovudine a assuré à elle seule une protection à 50 % contre les effets cytopathogènes (DE₅₀); la DE₅₀ a baissé à 0,40 µg/mL en présence de 0,5 µg/mL d'acyclovir et elle a atteint une valeur encore plus basse, soit 0,22 µg/mL, lorsqu'on a augmenté la concentration d'acyclovir à 1,0 µg/mL; la DE₅₀ a par ailleurs été < 0,13 µg/mL avec des concentrations d'acyclovir > 2,0 µg/mL; enfin, on a observé une protection à 100 % avec des concentrations de 0,13 µg/mL de zidovudine et de 8 µg/mL d'acyclovir. La somme des concentrations inhibitrices fractionnaires est de 0,14, ce qui indique une synergie. On n'a pas relevé de potentialisation de la cytotoxicité pour la moelle osseuse.

Résistance

L'apparition d'une résistance à la zidovudine a fait l'objet de nombreuses études ce qui a permis d'observer qu'elle dépend à la fois de la durée du traitement et du degré d'évolution de la maladie. Chez les patients asymptomatiques, la résistance s'est développée beaucoup plus lentement que chez les patients atteints de l'infection par le VIH parvenue à un stade avancé. Par ailleurs, la DI_{50} des isolats viraux prélevés chez les patients atteints du sida et traités depuis un an et plus par la zidovudine peut être plus de 100 fois supérieure à celle observée sur les isolats qui ont été prélevés avant le traitement.

La résistance à la zidovudine *in vitro* est attribuable à l'accumulation de mutations spécifiques touchant la région codante de la transcriptase inverse du VIH. On a décrit six substitutions d'acides aminés (Met41→Leu, A67→Asn, Lys70→Arg, Leu210Trp, Thr215→Tyr ou Phe, et Lys219→Gln) se traduisant par une moins grande sensibilité *in vitro* à l'inhibition par la zidovudine. Les virus acquièrent une résistance phénotypique aux analogues de la thymidine par l'association de mutations au niveau des codons 41 et 215 ou par l'accumulation d'au moins quatre à six mutations. Ces mutations n'entraînent pas à elles seules une forte résistance croisée à d'autres nucléosides, ce qui permet l'emploi subséquent des autres inhibiteurs de la transcriptase inverse approuvés.

Selon les rapports, il existe une corrélation significative entre la résistance à la zidovudine et les résultats cliniques peu encourageants obtenus chez les enfants dont l'infection par le VIH était parvenue à un stade avancé. De plus, on a établi une corrélation entre la sensibilité réduite du virus à la zidovudine et le nombre moins élevé de cellules CD₄ chez des adultes asymptomatiques traités par la zidovudine depuis trois ans et moins. Toutefois, le lien exact qui existe entre l'apparition d'une résistance à la zidovudine et l'évolution clinique de l'infection chez l'adulte n'est pas encore établi.

Résistance croisée

La possibilité d'un phénomène de résistance croisée entre les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase agissant contre le VIH est faible, puisque la cible enzymatique visée par ces deux groupes de médicaments n'est pas la même. La prise concomitante de zidovudine et de didanosine ne semble pas empêcher l'émergence d'isolats résistants à la zidovudine. Les études *in vitro* portant sur des isolats viraux résistants à la zidovudine révèlent que les souches résistantes à la zidovudine sont généralement sensibles à la didanosine. La prise concomitante de RETROVIR (AZT) et de 3TC a retardé l'émergence de mutations conférant une résistance à la zidovudine. Chez certains patients (4/34) porteurs d'un virus résistant à la zidovudine, la prise concomitante de RETROVIR (AZT) et de 3TC a permis de rétablir la sensibilité phénotypique à la zidovudine en 12 semaines. Des isolats du VIH présentant une polypharmacorésistance à la zidovudine, à la didanosine, à la stavudine et à la lamivudine ont été recueillis chez un petit nombre de patients qui avaient reçu de la zidovudine en association avec de la didanosine pendant un an ou plus. Les mutations associées au phénomène de résistance dans le cadre du traitement d'association étaient différentes (Ala⁶²→Val, Val⁷⁵→Ile, Phe⁷⁷→Leu, Phe¹¹⁶→Tyr, et Gln¹⁵¹→Met) de ce qu'on avait observé avec la monothérapie, la mutation 151 ayant été la plus importante pour la polypharmacorésistance. Des études de mutagenèse dirigée ont montré que ces mutations pouvaient également entraîner la résistance à la lamivudine et à la stavudine. Un deuxième modèle, comprenant généralement une mutation Thr69Ser en plus de 6 paires de bases insérées à la même position, entraîne une résistance phénotypique à la zidovudine ainsi qu'aux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse homologués. Ces deux modèles de mutations conférant une résistance multinucléosidique limitent fortement les options thérapeutiques futures.

Autres rétrovirus

Outre le VIH, la zidovudine exerce son activité antivirale sur certains autres rétrovirus de mammifères. La réplication *in vitro* du virus de l'immunodéficience humaine de type 2 (VIH-2) est inhibée par la zidovudine à une DI_{50} de 0,015 µg/mL, tandis que la propagation du HTLV-1 aux cellules sensibles est inhibée par des concentrations de 1 à 3 µg/mL. Plusieurs souches du virus de l'immunodéficience simienne (VIS) sont également inhibées par la zidovudine à une DI_{50} se situant entre 0,13 et 6,5 µg/mL, selon l'espèce d'où provient le virus et la méthode de dosage utilisée.

Virus autres que les rétrovirus

La zidovudine a été testée et s'est montrée incapable d'inhiber *in vitro* le virus herpès simplex de type 1, l'adénovirus de type 5, le coronavirus, le virus grippal A, le virus respiratoire syncytial, le virus morbilleux, le rhinovirus 1B, le rotavirus bovin et le virus de la fièvre jaune. La zidovudine exerce une activité inhibitrice significative sur le virus d'Epstein-Barr; sa DI_{50} étant de 1,4 à 2,7 µg/mL, mais la signification clinique de cette observation demeure inconnue.

Autres effets microbiologiques

Les effets microbiologiques suivants ont été observés *in vitro*, mais leur signification clinique demeure inconnue. De nombreuses entérobactéries, y compris des souches de *Shigella*, de *Salmonella*, de *Klebsiella*, d'*Enterobacter*, de *Citrobacter* et d'*Escherichia coli*, sont inhibées *in vitro* par de faibles concentrations de zidovudine (0,005 à 0,5 µg/mL). On a noté une synergie *in vitro* entre la zidovudine et le triméthoprimé sur certaines de ces bactéries. Des données limitées laissent supposer que la résistance bactérienne à la zidovudine se développe rapidement. La zidovudine n'exerce aucune activité sur les micro-organismes gram-positifs, les anaérobies, les mycobactéries et les champignons pathogènes, notamment *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*. Bien que la zidovudine inhibe *Giardia lamblia* à une concentration de 1,9 µg/mL, on n'a observé aucune activité du médicament sur d'autres protozoaires pathogènes.

Activité antivirale *in vivo*

On a évalué l'efficacité antivirale de la zidovudine chez des souris BALB/c infectées par le virus de la leucémie murine de Rauscher. Le traitement administré à raison de 15 mg/kg/jour a prolongé la durée de vie de façon significative. Aucune souris infectée traitée par la zidovudine n'est morte au cours des 24 premières semaines de l'étude; les animaux du groupe témoin qui ont reçu le même inoculum ont eu une durée médiane de survie de 36 jours ($p < 0,001$). On n'a pas noté d'hypoplasie médullaire, mais ces doses de zidovudine n'ont pu prévenir une splénomégalie importante. À la dose de 145 mg/kg/jour, on a observé une toxicité médicamenteuse (trois des quatre souris ont connu une baisse pondérale > 20 %, une réduction très importante du nombre des leucocytes et d'érythrocytes, et des opacités cornéennes); la survie a toutefois été significativement plus longue chez les souris traitées par la zidovudine que chez les souris témoins ($p = 0,03$). En outre, ces souris n'ont manifesté aucun signe de réplication virale après le traitement, ni aucune splénomégalie.

On a évalué l'efficacité de la zidovudine chez des chats en bonne santé infectés par le virus de la leucémie féline. Chez huit des dix chats traités, on a noté une réduction du nombre de cellules médullaires et de leucocytes présentant l'antigène du virus de la leucémie féline.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études de toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë menées sur des souris et des rats à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg n'ont provoqué qu'un seul cas de mortalité, soit celui d'une souris ayant reçu 487 mg/kg de zidovudine. La mort a été précédée de convulsions chroniques. Une baisse de l'activité, une ptose ainsi qu'une respiration laborieuse ont été observées chez d'autres animaux jusqu'à 35 minutes après l'administration de la dose. Aucune réaction ne s'est manifestée durant les 14 jours d'observation qui ont suivi l'administration du médicament.

Lors d'une deuxième série d'études sur la toxicité aiguë de la zidovudine administrée à des doses plus élevées, la dose létale médiane a été respectivement de 3568 mg/kg et de 3062 mg/kg pour les souris mâles et femelles. Chez les rats, la dose létale médiane a été de 3084 mg/kg pour les mâles et de 3683 mg/kg pour les femelles.

Les signes cliniques observés chez les souris avant la mort ont été une ptose, une baisse de l'activité, de l'ataxie, des tremblements du corps, des taches d'urine et de la prostration. Par ailleurs, chez la plupart des rats, une baisse de l'activité et du ptialisme se sont manifestés; les mâles ayant reçu 5000 mg/kg ont présenté, en outre, un pelage rude et un larmolement.

Études sur la toxicité à long terme

Par voie orale

Les résultats des études sur la toxicité à long terme chez les rats, les chiens et les singes font l'objet du [Tableau 14](#) suivant.

Les rats et les singes ont reçu la zidovudine par gavage, les chiens, sous forme de gélules.

Tableau 14 Études sur la toxicité à long terme de la zidovudine chez les rats, les chiens et les singes

Espèces	N ^{bre} par groupe		Posologie (mg/kg/jour)	Durée (en semaines)	Effets
	M	F			
Rat CD	5	5	0, 60, 125, 250, 500	2	Salivation après la dose; perte pondérale à la dose médiane (1/5) et à la dose élevée (1/5), chez les mâles.
Rat CD	12	12	0, 56, 167, 500	13	Taches dans la région anogénitale chez les rats, à la dose élevée; hyperglycémie chez les rates à terme, à la dose élevée; réductions occasionnelles de la SGOT, chez les 2 sexes, à la dose élevée.
Rat CD	25	25	0, 50, 150, 450	52	Salivation pendant les 4 premières semaines, à la dose élevée; anémie macrocytaire modérée et réversible avec réticulocytose, à la dose élevée; débit urinaire accru chez certains animaux, à la

Espèces	N ^{bre} par groupe		Posologie (mg/kg/jour)	Durée (en semaines)	Effets
	M	F			
					dose élevée.
Chien	1	1	0, 125, 250, 500	2	Femelle prenant la dose élevée sacrifiée au 14 ^e jour, après 2 jours de vomissements; vomissements sanguinolents chez le mâle à la dose élevée, aux 11 ^e , 14 ^e et 16 ^e jours; leucopénie et thrombocytopénie prononcées chez tous les chiens traités, mais plus sévères à la dose élevée; augmentation de la phosphatase alcaline, de l'azote uréique sanguin et de la créatinine chez la femelle, à la dose élevée; légère augmentation du poids des reins chez les chiens des 2 sexes, à la dose élevée, et chez le mâle, à la dose médiane; hémorragie en foyer ou diffuse du tractus gastro-intestinal et du mésentère, chez les chiens des 2 sexes, à la dose élevée, et chez la femelle, à la dose médiane; hypoactivité modérée des ganglions lymphatiques, involution du thymus (chez les femelles, aux doses médiane et élevée et chez le mâle, à la dose élevée); atrophie lymphoïde de la rate (chez le mâle prenant la dose élevée seulement); hypocellularité légère ou prononcée, liée à la dose, de la moelle osseuse, à toutes les doses.
Singe (Cynomolgus)	1	1	0, 125, 250, 500	2	Vomissements chez le mâle, à la dose élevée; diminution des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine dans tous les groupes (toutes les valeurs dans les limites de la normale); augmentation des SGPT chez les mâles, aux doses médiane et élevée, mais plus prononcée chez les femelles, à la dose élevée.
Singe (Cynomolgus)	4	4	0, 34, 100, 300	13	Vomissements chez un mâle, à la dose élevée; diminution légère ou modérée des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; augmentation négligeable ou légère du volume globulaire moyen, aux doses médiane et élevée; légère diminution des leucocytes chez les mâles, à la dose élevée.
Singe (Cynomolgus)	5	5	0, 35, 100, 300	26	Diminution habituellement liée à la dose des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine, dans tous les groupes; augmentation du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en

Espèces	N ^{bre} par groupe		Posologie (mg/kg/jour)	Durée (en semaines)	Effets
	M	F			
					hémoglobine, plus importante chez les mâles; retard lié à la dose de la maturation des cellules de la moelle osseuse, en particulier des éléments érythrocytaires; augmentation légère et inégale des plaquettes sanguines, aux doses médiane et élevée.
Singe (Cynomolgus)	6	6	Mâles – 35, 100, 300 Femelles – 35, 100, 300	52	Anémie macrocytaire, liée à la dose (diminution des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; augmentation du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine) atteignant son maximum à la 26 ^e semaine, au plus tard. Après une récupération de 4 semaines, les frottis de la moelle osseuse étaient similaires chez les témoins et les animaux traités. L'anémie a été semblable, sur le plan de la gravité, à celle observée dans les études d'une durée de 3 mois et de 6 mois.

Cancérogénicité

La zidovudine a été administrée par voie orale selon trois paliers posologiques différents dans des groupes séparés de souris et de rats (60 femelles et 60 mâles dans chaque groupe). Au début de l'étude, on a administré des doses quotidiennes uniques de 30, 60 et 120 mg/kg chez les souris, et de 80, 220 et 600 mg/kg, chez les rats. Après le 90^e jour, les doses administrées aux souris ont été réduites à 20, 30 et 40 mg/kg/jour en raison d'une anémie liée au traitement; par ailleurs, chez les rats, seule la dose la plus élevée a dû être réduite à 450 mg/kg/jour, le 91^e jour, puis à 300 mg/kg/jour, le 279^e jour.

Chez les souris, sept néoplasmes vaginaux tardifs se sont manifestés (après 19 mois) (cinq épithéliomas spinocellulaires non métastasiants, un papillome épidermoïde et un polype squameux) à la dose la plus élevée. Un papillome épidermoïde tardif est apparu dans le vagin d'une des souris recevant la dose médiane. On n'a observé aucune tumeur vaginale à la dose la plus faible.

Chez les rats, deux néoplasmes vaginaux tardifs se sont manifestés (après 20 mois) (épithéliomas spinocellulaires non métastasiants) à la dose la plus élevée. Aucune tumeur vaginale ne s'est manifestée chez les rates ayant reçu la dose médiane ou la dose la plus faible.

Aucune autre tumeur associée au médicament n'a été observée chez les rongeurs de l'un ou l'autre sexe de l'une ou l'autre espèce.

Deux études visant à déterminer la cancérogénicité transplacentaire de la zidovudine ont été réalisées chez la souris. Dans la première, on a administré la zidovudine à raison de 20 ou de 40 mg/kg/jour de la 10^e journée de gestation à la mise bas et pendant la période d'allaitement; on a également administré de la zidovudine aux petits pendant 24 mois après la naissance. Les doses employées ont permis

d'atteindre une exposition au médicament correspondant à environ trois fois celle estimée chez l'homme aux doses recommandées. Après 24 mois, on a observé une augmentation de la fréquence des tumeurs vaginales, mais pas des tumeurs au foie, aux poumons, ni à tout autre organe chez les animaux des deux sexes. Ces résultats concordent avec ceux obtenus dans l'étude standard de cancérogénicité décrite précédemment où on avait administré de la zidovudine par voie orale à des souris. Dans la seconde étude, on a administré de la zidovudine aux doses maximales tolérées de 12,5 mg/jour ou de 25 mg/jour (~ 1000 mg/kg du poids corporel avant la gestation ou ~ 450 mg/kg du poids corporel à la fin de la gestation) à des souris gravides, de la 12^e à la 18^e journée de gestation. On a constaté une augmentation du nombre de tumeurs aux poumons, au foie et aux organes reproducteurs des femelles chez les petits nés des mères traitées à l'aide de la dose la plus élevée de zidovudine.

On ignore la valeur prédictive, pour l'humain, des résultats des études de cancérogénicité menées sur des rongeurs. On a déterminé que le médicament provoquait la formation de tumeurs chez des souris et des rats ayant une exposition à la zidovudine (telle que mesurée par l'ASC) environ trois fois (souris) et 24 fois (rats) celle estimée chez les humains recevant la dose thérapeutique recommandée, soit 100 mg toutes les 4 heures.

Mutagenèse

Aucun signe de mutagénicité (avant ou après activation métabolique) ne s'est manifesté lors du test d'Ames utilisant *Salmonella* à des concentrations de zidovudine allant jusqu'à 10 µg/gélose, soit la concentration maximale pouvant être analysée en raison de l'activité antimicrobienne de la zidovudine contre l'espèce *Salmonella*. Dans une étude de mutagénicité effectuée sur des cellules de lymphome de souris L5178Y/TK+/-, la zidovudine s'est montrée peu mutagène avant l'activation métabolique aux deux concentrations les plus élevées seulement (4000 et 5000 µg/mL) et après l'activation métabolique aux concentrations de 1000 µg/mL et plus. Lors d'un test *in vitro* sur la transformation de cellules de mammifères, la zidovudine s'est révélée mutagène à des concentrations de 0,5 µg/mL et plus.

Lors d'une étude de cytogénétique menée *in vitro* sur des cultures de lymphocytes humains, la zidovudine a provoqué des aberrations chromosomiques structurales liées à la dose administrée, à des concentrations de 3 µg/mL et plus. De tels effets n'ont pas été observés aux deux plus faibles concentrations testées (0,3 et 1,0 µg/mL). Une étude de cytogénétique a également été réalisée *in vivo* chez des rats ayant reçu, par voie intraveineuse, une dose unique de zidovudine se situant entre 37,5 et 300 mg/kg. Bien que des concentrations plasmatiques très élevées de médicament allant jusqu'à 453 µg/mL aient été relevées 5 minutes après l'administration de zidovudine, aucune modification chromosomique structurale ou numérique liée au traitement n'a été observée.

Dans deux études effectuées *in vivo* chez des souris mâles, faisant appel au test des micronoyaux (visant à mesurer la fragmentation des chromosomes ou les lésions au fuseau achromatique), des doses uniques de zidovudine de 100 à 1000 mg/kg administrées par voie orale pendant environ 4 semaines ont entraîné une augmentation liée à la dose du nombre d'érythrocytes à micronoyaux. Des résultats semblables ont été observés après l'administration de 500 mg/kg/jour pendant 4 ou 7 jours, à des rats et à des souris.

Dans une étude à laquelle ont participé 11 sidéens, la fréquence des bris chromosomiques chez les 7 patients n'ayant été traités que par RETROVIR (AZT) sur une période allant entre 4 semaines et 7 mois (1200 mg/jour) a été de $8,29 \pm 2,65$ bris/100 lymphocytes périphériques. Ces résultats ont été significativement supérieurs ($p < 0,05$) à ceux obtenus chez les 4 sidéens qui ne prenaient pas RETROVIR

(AZT); la fréquence des bris chromosomiques notés chez eux ayant été de $0,5 \pm 0,29$ bris/100 cellules. Une étude pilote a montré que la zidovudine s'incorpore dans l'ADN nucléaire des leucocytes des adultes, y compris des femmes enceintes, prenant de la zidovudine pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la prévention de transmission du virus de la mère à l'enfant. La zidovudine s'est également incorporée dans l'ADN des leucocytes du cordon ombilical des nourrissons de mères traitées par la zidovudine. La pertinence clinique de ces données est inconnue.

Reproduction et tératologie

Dans une étude *in vitro* effectuée au moyen d'ovocytes fertilisés de souris ayant reçu de la zidovudine, on a assisté à une réduction liée à la dose de la formation des blastocytes.

On n'a observé aucun effet de la zidovudine sur la fécondité (jugée selon le taux de conception) chez les rats mâles et femelles ayant reçu cet agent, par voie orale, à des doses pouvant atteindre 450 mg/kg/jour.

Lors d'une étude sur la fertilité et la reproduction, les rats ont reçu le médicament durant les 85 jours précédant l'accouplement et les rates, pendant les 26 jours précédant l'accouplement et toute la période de gestation et d'allaitement. On n'a signalé aucune malformation ni variation chez les fœtus, mais les doses médianes et les doses élevées se sont révélées embryotoxiques, comme en ont témoigné l'augmentation du nombre de résorptions fœtales précoces et la diminution du nombre de petits par portée. Aucun effet embryotoxique ne s'est manifesté chez les femelles non traitées accouplées à des mâles traités.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rates qui avaient reçu de la zidovudine, par voie orale, à des doses qui pouvaient atteindre 500 mg/kg/jour, de la 6^e à la 15^e journée de gestation. Les doses administrées dans le cadre des études de tératologie ont donné lieu à des concentrations plasmatiques maximales de zidovudine (après administration de la moitié de la dose quotidienne) qui étaient de 66 à 226 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maximales obtenues chez l'humain.

Dans une deuxième étude de tératologie réalisée chez des rats, une dose de zidovudine de 3000 mg/kg/jour administrée par voie orale (très proche de la dose létale médiane, par voie orale, de 3683 mg/kg/jour chez les rats) a entraîné des effets toxiques marqués chez la mère et une augmentation de la fréquence des malformations fœtales, dont l'absence de queue, l'atrésie anale, l'œdème fœtal, l'inversion des organes viscéraux, l'hernie diaphragmatique, une courbure des os des membres, des anomalies de l'atlas occipital, des vertèbres et/ou des côtes. On a également noté une importante augmentation du nombre de petits présentant une courbure des côtes et un manque d'ossification de l'arc neural et des vertèbres lombaires. Cette dose a produit une concentration plasmatique maximale de zidovudine de 350 fois supérieure à la concentration plasmatique maximale obtenue chez l'humain. (L'aire sous la courbe estimée chez les rats à cette posologie a été équivalente à 300 fois l'aire sous la courbe obtenue quotidiennement chez des humains ayant reçu 600 mg par jour.) On n'a observé aucun signe de tératogénicité dans cette étude à la dose de 600 mg/kg/jour ou moins.

Dans une des deux études regroupant des lapines gravides, la fréquence des résorptions fœtales a augmenté chez les lapines ayant reçu 500 mg/kg/jour. Par ailleurs, on n'a relevé aucun signe d'effet tératogène, et ce, à tous les paliers posologiques. Les doses administrées dans le cadre de ces études ont entraîné, chez les lapines, des concentrations plasmatiques maximales de zidovudine de 12 à 87 fois supérieures à la concentration plasmatique maximale à l'équilibre obtenue en moyenne chez l'humain

avec l'administration de la dose quotidienne recommandée (100 mg toutes les 4 heures), après l'administration du sixième de la dose quotidienne.

Études périnatales et postnatales

Une étude périnatale et postnatale séparée a été menée sur des rates gravides ayant reçu des doses de zidovudine de 0, 50, 150 et 400 mg/kg/jour du 17^e jour de gestation au 21^e jour d'allaitement. On n'a observé aucun effet indésirable du médicament chez les rates et leurs petits. Les capacités reproductives des rats de la génération F1 ayant atteint leur maturité sexuelle n'ont pas été altérées.

À compter du 8^e jour d'allaitement, les animaux nouveau-nés ont reçu des doses de zidovudine de 0, 80, 250 ou 750 mg/kg/jour, pendant deux mois. Des modifications liées au traitement sont survenues seulement dans le groupe des rats traités à l'aide de la dose élevée. Ces changements ont pris la forme d'une anémie macrocytaire réversible et d'une augmentation du débit urinaire chez les animaux des deux sexes, et d'un ralentissement du gain pondéral chez les mâles. On a, de plus, signalé chez ces animaux des augmentations légères ou modérées du poids splénique.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrRETROVIR (AZT)

gélules de zidovudine USP

sirop de zidovudine

solution de zidovudine pour perfusion

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **RETROVIR (AZT)** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **RETROVIR (AZT)**.

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : RISQUE D'EFFETS TOXIQUES HÉMATOLOGIQUES, DE MYOPATHIE ET D'ACIDOSE LACTIQUE

Effets toxiques hématologiques (baisse du nombre de cellules de la moelle osseuse et du sang)

Les comprimés, les gélules, le sirop et la solution pour perfusion **RETROVIR (zidovudine)** ont été associés à des effets toxiques hématologiques comprenant une neutropénie (faible nombre de neutrophiles, un type de globules blancs) et une anémie sévère (baisse du nombre de globules rouges). Ces effets sont plus fréquents chez les patients ayant une infection par le VIH-1 à un stade avancé.

Myopathie (maladie des muscles)

L'emploi à long terme de **RETROVIR** a été associé à une myopathie (douleurs musculaires, courbatures ou faiblesse musculaire).

Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang) et hépatomégalie sévère (augmentation du volume et enflure du foie)

Des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose (accumulation de graisses dans le foie) ont été signalés avec l'utilisation de **RETROVIR** et d'autres antirétroviraux. Votre professionnel de la santé arrêtera votre traitement si des signes cliniques ou des résultats d'épreuves de laboratoire font penser à une acidose lactique ou à une hépatotoxicité marquée (lésions au foie).

Pourquoi RETROVIR (AZT) est-il utilisé?

RETROVIR (AZT) est utilisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il est employé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. RETROVIR (AZT) est également indiqué pour empêcher l'infection par le VIH de passer d'une femme à son bébé pendant la grossesse et le travail, ou après la naissance.

Comment RETROVIR (AZT) agit-il?

RETROVIR (AZT) contient l'ingrédient médicinal zidovudine. Il fait partie d'un groupe de médicaments antirétroviraux appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), qui sont utilisés pour traiter l'infection par le VIH.

Le VIH est un rétrovirus (un type de virus). L'infection par le VIH porte atteinte au système immunitaire et peut conduire au syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et à d'autres maladies connexes.

RETROVIR (AZT) ne guérit pas l'infection par le VIH; il réduit la quantité de virus dans votre corps et la maintient à un faible niveau. De plus, RETROVIR (AZT) augmente le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont des globules blancs qui jouent un rôle important, car elles aident votre corps à lutter contre l'infection.

Quels sont les ingrédients de RETROVIR (AZT)?

Gélules

Ingrédient médicinal : zidovudine

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium.

Sirop

Ingrédient médicinal : zidovudine

Ingrédients non médicinaux : acide citrique, benzoate de sodium (0,2 %) comme agent de conservation, eau purifiée, essence de fraise, essence artificielle de sucre candi, glycérine, hydroxyde de sodium et saccharose.

Solution pour perfusion

Ingrédient médicinal : zidovudine

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium, eau pour injection. La solution pour perfusion RETROVIR (AZT) ne contient aucun agent de conservation.

RETROVIR (AZT) est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gélules : 100 mg

Sirop : 50 mg/5 mL

Solution pour perfusion : 10 mg/mL

Ne prenez pas RETROVIR (AZT) si :

- vous avez, ou avez déjà eu, des réactions allergiques potentiellement mortelles à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans sa composition, y compris un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant;
- vous souffrez de neutropénie (faible nombre de neutrophiles, un type de globules blancs) ou avez de faibles taux d'hémoglobine (constituant du sang qui transporte l'oxygène).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RETROVIR (AZT), afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients du médicament;
- vous avez des problèmes de moelle osseuse (faible taux de globules dans le sang);
- vous présentez une hépatomégalie (augmentation du volume du foie) accompagnée de stéatose (accumulation de graisses dans le foie), une hépatite (inflammation du foie), d'autres troubles hépatiques (problèmes de foie) ou tout autre facteur de risque connu de maladie du foie; votre professionnel de la santé pourrait demander périodiquement des analyses sanguines pour surveiller le fonctionnement de votre foie pendant votre traitement par RETROVIR (AZT);
- vous avez une maladie du rein;
- vous prenez d'autres médicaments (voir Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec RETROVIR [AZT]);
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- votre enfant ou votre nourrisson a été exposé aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) pendant la grossesse ou le travail;
- vous prenez de la ribavirine, car cela pourrait causer une anémie ou aggraver une anémie déjà existante (symptômes : fatigue, essoufflement). Votre professionnel de la santé vous informera si vous devez cesser de prendre RETROVIR (AZT).

Autres mises en garde à connaître :

RETROVIR (AZT) peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

- **Acidose lactique et problèmes de foie sévères :** La classe de médicaments à laquelle RETROVIR (AZT) appartient (INTI) peut causer un trouble médical appelé acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang), ainsi qu'une augmentation du volume du foie. Voici quelques-uns des symptômes de l'acidose lactique : sensation de faiblesse, perte d'appétit, perte de poids soudaine et inexplicée, maux d'estomac et difficulté respiratoire ou respiration rapide. Cet effet secondaire rare, mais sérieux se manifeste plus souvent chez les femmes. Si vous avez des problèmes de foie, vous pourriez aussi être plus susceptible de souffrir d'acidose lactique. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, cessez de prendre RETROVIR (AZT) et communiquez avec votre professionnel de la santé.
- **Lipoatrophie :** Une lipoatrophie (perte de graisses) peut survenir dans le visage, les membres et les fesses pendant un traitement par RETROVIR (AZT). Votre professionnel de la santé vous examinera régulièrement pour déceler les signes de lipoatrophie.
- **Troubles sanguins** tels qu'anémie (faible nombre de globules rouges), leucopénie (faible nombre de globules blancs), neutropénie (faible nombre de neutrophiles, un type de globules blancs) et, dans de rares cas, érythroblastopénie (réduction du nombre de globules rouges).

Si vos taux d'hémoglobine ou de neutrophiles (type de globules blancs) deviennent trop bas, votre professionnel de la santé pourrait diminuer votre dose de RETROVIR (AZT). Votre professionnel de la santé pourrait aussi mettre fin à votre traitement par RETROVIR (AZT).

- **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire** : Des changements touchant votre système immunitaire peuvent se manifester lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH-1. Votre système immunitaire pourrait devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui étaient restées latentes depuis longtemps.

Des troubles auto-immuns surviennent lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme. Ces troubles peuvent se manifester après le début d'un traitement anti-VIH. La maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux), la polymyosite (qui touche les muscles) ou une hépatite auto-immune (qui touche le foie) en sont des exemples. Les troubles auto-immuns peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement.

- **Risque d'infections** : Pendant votre traitement par RETROVIR (AZT), vous pourriez continuer d'avoir d'autres infections ou d'autres maladies associées au VIH. Par conséquent, vous devez rester régulièrement en contact avec votre professionnel de la santé.

Consultez le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre ci-après pour de plus amples renseignements sur les effets indiqués ci-dessus et sur d'autres effets secondaires graves.

Analyses sanguines : Pendant votre traitement contre le VIH, le taux de sucre (glucose) dans votre sang ou les taux de gras (lipides) dans votre sang pourraient augmenter. Votre professionnel de la santé décidera à quels moments vous subirez des analyses sanguines, pour surveiller ces paramètres et d'autres effets secondaires, et en interprétera les résultats.

Myopathie : Si vous utilisez RETROVIR (AZT) pendant une longue période, vous pourriez présenter une myopathie ou une myosite. Ce sont des maladies musculaires.

Solution pour perfusion

Le bouchon en caoutchouc des fioles de solution pour perfusion intraveineuse RETROVIR (AZT) renferme du latex. Si vous êtes allergique au latex, dites-le à votre professionnel de la santé.

Grossesse et nouveau-nés :

Avant de prendre RETROVIR (AZT), consultez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou le devenez durant le traitement par RETROVIR (AZT). On ignore si RETROVIR (AZT) peut être nocif pour le bébé à naître. Votre professionnel de la santé et vous devrez déterminer si RETROVIR (AZT) convient à votre cas. Si vous prenez ce médicament pendant votre grossesse, demandez à votre professionnel de la santé comment vous inscrire au Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte.

Pour les femmes enceintes qui ont l'intention de prendre RETROVIR (AZT) pour prévenir la transmission du VIH à leur nourrisson, il est important de savoir que la transmission peut se produire dans certains cas, même pendant un traitement par RETROVIR (AZT) (8 % des cas). L'innocuité (sûreté d'emploi) à long terme du traitement par RETROVIR (AZT) chez le fœtus, les nouveau-nés et les nourrissons n'est pas connue.

Les bébés exposés aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) pendant la grossesse ou le travail présentent une légère élévation passagère des taux sanguins de lactate. Dans de très rares cas, une atteinte du système nerveux a été signalée, par exemple un retard du développement ou des convulsions.

Ces observations ne changent en rien les recommandations actuelles à l'égard de l'emploi de RETROVIR (AZT) chez la femme enceinte pour prévenir la transmission du VIH au bébé. Parlez à votre professionnel de la santé pour déterminer si RETROVIR (AZT) vous convient.

Allaitement : Les femmes infectées par le VIH doivent s'abstenir d'allaiter afin de prévenir la transmission du virus à leur nourrisson, qui pourrait ne pas avoir été infecté. Les ingrédients que contient RETROVIR (AZT) peuvent aussi passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez le faire, consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle serait la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Transmission du VIH à d'autres personnes : RETROVIR (AZT) ne vous empêchera pas de transmettre le VIH à d'autres personnes. Le risque est plus faible si vous prenez votre médicament anti-VIH conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Toutefois, vous devez quand même prendre des mesures pour éviter la transmission :

- en utilisant des condoms si vous avez des rapports sexuels oraux ou avec pénétration;
- en ne réutilisant pas ou ne partageant pas d'aiguilles, de seringues ou d'autre matériel d'injection.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits et les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec RETROVIR (AZT) :

- atovaquone, utilisée pour traiter les infections parasitaires comme la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*;
- agents myélodépressifs et cytotoxiques (comme la doxorubicine), utilisés pour traiter le cancer;
- clarithromycine, rifampine ou triméthoprime-sulfaméthoxazole, utilisés comme antibiotiques;
- fluconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques;
- ganciclovir, interféron alpha, acyclovir ou ribavirine, utilisés pour traiter les infections virales;
- lamivudine ou stavudine, utilisées pour traiter l'infection par le VIH;
- méthadone, utilisée comme substitut à l'héroïne;
- phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie;
- probénécide, utilisé pour traiter la goutte et des affections similaires; il est également pris avec certains antibiotiques pour les rendre plus efficaces;
- acide valproïque, utilisé pour traiter les troubles convulsifs;
- pyriméthamine, utilisée pour traiter le paludisme.

Comment prendre RETROVIR (AZT) :

- Prenez RETROVIR (AZT) en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Dose habituelle :

Administration orale

Adultes et adolescents pesant au moins 30 kg : 600 mg par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux

- **Gélules :** trois gélules RETROVIR (AZT) à 100 mg toutes les 12 heures; ou deux gélules RETROVIR (AZT) à 100 mg toutes les 8 heures.
- **Sirop :** 6 cuillerées à thé (30 mL) de sirop RETROVIR (AZT) toutes les 12 heures; ou 4 cuillerées à thé (20 mL) de sirop RETROVIR (AZT) toutes les 8 heures.

Enfants et adolescents pesant au moins 4 kg

La posologie recommandée par voie orale pour les enfants pesant au moins 4 kg figure dans le tableau ci-dessous.

On doit évaluer les enfants pour déterminer s'ils sont capables d'avaler les gélules. Si un enfant est incapable d'avaler systématiquement une gélule RETROVIR (AZT), on doit utiliser le sirop RETROVIR (AZT).

Le sirop RETROVIR (AZT) est offert pour les enfants qui pèsent moins de 30 kg. Il doit s'utiliser pour donner une dose précise lorsque les gélules RETROVIR (AZT) ne sont pas appropriées.

Posologie recommandée de RETROVIR (AZT) chez les enfants et les adolescents pesant au moins 4 kg

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale	Schéma posologique et dose	
		Deux fois par jour	Trois fois par jour
4 à moins de 9	24 mg/kg/jour	12 mg/kg (1,2 mL/kg)	8 mg/kg (0,8 mL/kg)
9 à moins de 30	18 mg/kg/jour	9 mg/kg (0,9 mL/kg)	6 mg/kg (0,6 mL/kg)
30 ou plus	600 mg/jour	300 mg (30 mL)	200 mg (20 mL)

Par ailleurs, la posologie de RETROVIR (AZT) peut se fonder sur la surface corporelle de l'enfant. La posologie usuelle de RETROVIR (AZT) est de 480 mg/m²/jour en doses fractionnées (deux fois par jour ou trois fois par jour). Dans certains cas, la dose calculée en mg/kg sera différente de la dose calculée selon la surface corporelle.

Enfants pesant moins de 4 kg et/ou enfants de moins de 3 mois

L'innocuité et l'efficacité du sirop RETROVIR (AZT) chez les enfants infectés par le VIH pesant moins de 4 kg n'ont pas été déterminées. L'innocuité et l'efficacité de la solution pour perfusion RETROVIR (AZT) chez les enfants infectés par le VIH ayant moins de 3 mois n'ont pas été déterminées.

Solution pour perfusion

Adultes et adolescents pesant au moins 30 kg

La dose recommandée est de 1 à 2 mg/kg administrés en perfusion d'une heure, toutes les quatre heures, jour et nuit (six fois par jour). La solution pour perfusion RETROVIR (AZT) est administrée par

voie intraveineuse, à une vitesse constante, pendant une heure. On doit éviter la perfusion rapide ou en bolus. On ne doit pas administrer la solution pour perfusion RETROVIR (AZT) par voie intramusculaire.

Si vous prenez également de la clarithromycine, votre médecin pourrait vous conseiller de prendre ce médicament au moins 2 heures avant ou 2 heures après RETROVIR (AZT) pour éviter une interaction médicamenteuse.

Enfants âgés de 3 mois à 12 mois

La dose recommandée est de 120 mg/m² toutes les 6 heures, en perfusion intraveineuse d'une heure (480 mg/m²/jour). Ne pas dépasser 160 mg par dose.

Prévention de la transmission du VIH de la mère au fœtus

La posologie recommandée chez les femmes enceintes (plus de 14 semaines de grossesse) et leur nourrisson est la suivante :

- **Chez la mère :** 100 mg par voie orale, 5 fois par jour, jusqu'au début du travail. Pendant le travail et l'accouchement, administrer RETROVIR (AZT) par voie intraveineuse à raison de 2 mg/kg (de poids corporel total) pendant une heure et faire suivre d'une perfusion intraveineuse continue à raison de 1 mg/kg/heure (de poids corporel total) jusqu'au clampage du cordon ombilical.
- **Chez le nourrisson :** 2 mg/kg (0,2 mL/kg) de sirop, toutes les 6 heures, en commençant moins de 12 heures après la naissance jusqu'à l'âge de 6 semaines. La quantité de médicament liquide à administrer au nourrisson est très petite et une seringue graduée à tous les 0,1 mL et de grosseur appropriée doit être utilisée. Les nourrissons incapables de prendre RETROVIR (AZT) par voie orale peuvent le recevoir en perfusion intraveineuse à raison de 1,5 mg/kg, pendant 30 minutes, toutes les 6 heures.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de RETROVIR (AZT), contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée : Il est important de prendre ce médicament tel qu'il vous a été prescrit afin d'en retirer le maximum de bienfaits. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Poursuivez ensuite votre traitement comme auparavant. Ne prenez pas le double de la dose pour compenser une dose qui aurait été oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RETROVIR (AZT)?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez RETROVIR (AZT). Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, RETROVIR (AZT) peut avoir des effets secondaires. Lorsqu'on traite l'infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de déterminer si certains des effets secondaires qui surviennent sont causés par RETROVIR (AZT), par d'autres médicaments que vous prenez en même temps ou par l'infection par le VIH. C'est pourquoi il est très important que vous informiez votre professionnel de la santé de tout changement touchant votre santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- nausées (maux de cœur),
- vomissements,
- fièvre,
- maux de tête,
- maux de ventre,
- perte d'appétit,
- douleur musculaire,
- diminution du nombre de cellules responsables de la coagulation du sang (thrombocytopénie) ou de tous les types de cellules sanguines (pancytopénie), diminution du nombre de globules rouges (érythroblastopénie chronique acquise),
- arrêt de la production de nouvelles cellules sanguines par la moelle osseuse (anémie aplasique),
- augmentation de la concentration d'acide lactique,
- dépression ou anxiété,
- étourdissements,
- insomnie,
- picotements,
- manque de concentration,
- somnolence,
- convulsions,
- maladie du muscle cardiaque,
- toux,
- gaz intestinaux,
- altération de la couleur des ongles, de la peau ou de la muqueuse buccale,
- troubles du goût,
- indigestion,
- éruption cutanée (peau rouge, enflée ou qui démange),
- transpiration,
- besoin d'uriner plus fréquent,
- augmentation du volume des seins chez l'homme,
- courbatures et douleurs vagues,
- frissons,
- douleur à la poitrine,
- symptômes rappelant ceux de la grippe.

Si ces effets vous incommode, consultez votre professionnel de la santé.

Le traitement par RETROVIR (AZT) peut provoquer un effet indésirable important, mais réversible, notamment chez les patients plus gravement atteints par la maladie, telle une baisse du nombre de certains types de globules (y compris les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes) ainsi qu'une augmentation de certaines enzymes hépatiques. Comme une diminution du nombre de ces cellules sanguines peut influencer directement sur votre santé, il est important que vous ayez des analyses de sang aussi souvent que votre médecin vous le demandera. Dans certains cas, il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose du médicament, d'interrompre temporairement le traitement, de pratiquer une transfusion sanguine ou encore d'arrêter complètement le traitement.

Il est important de savoir que même si ces effets sanguins peuvent se produire en tout temps, ils sont beaucoup plus courants aux stades plus avancés de la maladie et lorsque le traitement par RETROVIR (AZT) est amorcé tard au cours de la maladie.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT			
Anémie (baisse du taux de globules rouges) : fatigue et essoufflement. Neutropénie (faible taux de globules blancs) : ce qui vous rend plus sujet aux infections			✓
RARE			
Pancréatite (inflammation du pancréas) et hépatite (inflammation du foie) : nausées, vomissements et maux de ventre intenses			✓
Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang) : perte de poids, fatigue, malaise, douleur abdominale, essoufflement			✓
Hépatomégalie sévère (augmentation du volume du foie) : symptômes de problèmes de foie tels que nausées, vomissements, douleur abdominale, faiblesse et diarrhée			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Lipoatrophie (perte de graisses dans les jambes, les bras et le visage) : perte de graisses dans les jambes, les bras et le visage		✓	
Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et troubles auto-immuns : fièvre, rougeur, éruption cutanée ou enflure, fatigue, douleurs articulaires ou musculaires, engourdissement ou faiblesse commençant dans les mains et les		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<p> pieds et progressant vers le tronc, palpitations, douleur à la poitrine ou rythme cardiaque rapide, jaunissement des yeux et de la peau</p>			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Les gélules RETROVIR (AZT) doivent être conservées à la température ambiante, entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Le sirop RETROVIR (AZT) doit être conservé entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière. Jeter un mois après l'ouverture initiale du flacon.

La solution pour perfusion RETROVIR (AZT) doit être conservée à la température ambiante, entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Ne prenez pas votre médicament après la date de péremption figurant sur le flacon et/ou sur la boîte.

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

Pour en savoir davantage au sujet de RETROVIR (AZT) :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.viivhealthcare.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-393-8448.

Le présent dépliant a été rédigé par ViiV Soins de santé ULC.

Dernière révision : 9 juin 2021

©2021 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.