

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT****INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT****PrAPO-ZIDOVUDINE**

Capsules de zidovudine

Capsules à 100 mg, voie orale

USP

Agent antirétroviral

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :  
25 mai 1992

Date de révision :  
23 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 278652

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées</a>	2023-06
<a href="#">3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</a>	2023-06
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques</a>	2023-06
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique</a>	2023-06
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</a>	2023-06
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, hépatique/biliaire/pancréatique</a>	2023-06

## TABLEAU 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
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	13

7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	14
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées.....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques .....	15
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	21
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques .....	23
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	24
8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit.....	24
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>25</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	26
9.4 Interactions médicament-médicament.....	26
9.5 Interactions médicament-aliment.....	32
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale.....	32
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	32
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>32</b>
10.1 Mode d'action .....	32
10.3 Pharmacocinétique .....	33
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>35</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>35</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>36</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>36</b>

<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>37</b>
14.1 Essais cliniques par indication .....	37
14.2 Études de biodisponibilité comparative.....	37
<b>15 MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>38</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>42</b>
<b>17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>50</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>51</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

APO-ZIDOVUDINE (zidovudine) est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant > 30 kg lorsqu'un traitement antirétroviral est justifié

Le traitement par APO-ZIDOVUDINE s'est révélé efficace pour 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 du traitement, ainsi que pour retarder la progression de la maladie chez les patients dont l'infection par le VIH est asymptomatique.

La prise concomitante d'APO-ZIDOVUDINE 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 d'APO-ZIDOVUDINE 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 APO-ZIDOVUDINE, on doit consulter la monographie complète de chacun des médicaments qu'on envisage d'utiliser avec celui-ci.

Les bienfaits cliniques du traitement antirétroviral 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.

#### 1.1 Enfants

**Pédiatrie (12 à < 18 ans) :** D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'APO-ZIDOVUDINE chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans et pesant > 30 kg ont été établies; par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour le traitement de l'infection par le VIH.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** La pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été étudiée chez les patients âgés 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

- APO-ZIDOVUDINE 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 d'APO-ZIDOVUDINE, 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

Da zidovudine a été associés à des effets toxiques hématologiques, dont une neutropénie et une anémie grave, 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 zidovudine a été associé à une myopathie symptomatique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

##### Acidose lactique et hépatomégalie grave

Des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave accompagnée de stéatose ont été signalés avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association, y compris zidovudine 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 hématologique 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 détecter toute anémie ou granulocytopenie grave ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez les

patients manifestant une toxicité hématologique, 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 déceler rapidement les infections ou les signes de toxicité et administrer le traitement approprié sans délai.

## 4.2 Posologie 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 APO-ZIDOVUDINE 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)
Capsules	3 capsules à 100 mg	2 capsules à 100 mg

#### Modification posologique

Une anémie importante (taux d'hémoglobine < 7,5 g/dL ou réduction > 25 % par rapport à la valeur initiale) ou une granulocytopenie importante (nombre de granulocytes < 750 cellules/mm<sup>3</sup> 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 graves d'anémie ou de granulocytopenie, une réduction de la dose quotidienne peut se révéler suffisante. Si la fonction médullaire se rétablit après une modification 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 est de 100 mg 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 la zidovudine pour les personnes présentant une atteinte hépatique. Une surveillance étroite des effets toxiques hématologiques est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

## 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 zidovudine (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 limité sur l'élimination de la zidovudine, mais elles favorisent l'élimination du glucuronide, son métabolite.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 2 Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Par voie orale	Capsules, à 100 mg	Acid stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, silice colloïdale et talc. La capsule porte une mention imprimée à l'encre noire comestible et contient de la gélatine et du dioxyde de titane. L'encre noire comestible contient de l'ammoniaque concentrée, de la gomme laque, de l'hydroxyde de potassium, du propylèneglycol et de l'oxyde de fer noir.

Les capsules APO-ZIDOVUDINE à 100 mg (corps opaque de couleur blanche et coiffe opaque de

couleur blanche) portent l'inscription « APO Z100 » et contiennent 100 mg de zidovudine.

Offertes en bouteilles de 100, de 500 et de 1 000 capsules, et en conditionnement unitaire de 100 capsules.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Même s'il a été démontré qu'une suppression virale efficace au moyen d'un traitement antirétroviral réduisait considérablement le risque de transmission par 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 six semaines de traitement par la zidovudine, mais qui survient parfois plus tôt), une neutropénie (qui n'est généralement pas observée avant quatre semaines de traitement, mais qui survient parfois plus tôt) et une leucopénie (suivant habituellement la neutropénie) pourraient se produire chez les patients présentant une infection symptomatique par le VIH parvenue à un stade avancé et recevant la zidovudine. Ces effets se sont manifestés plus fréquemment avec l'administration de plus fortes doses (1 200 à 1 500 mg/jour) et chez les patients présentant une aplasie médullaire avant le traitement, surtout si l'infection par le VIH est à un stade avancé.

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 deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et au moins une fois par mois par la suite.

Une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par la zidovudine peut 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 zidovudine. On a fait état de rares cas de pancréatite, d'hypersensibilité (y compris un cas d'anaphylaxie), de vascularite et de convulsions. À l'exception de l'hypersensibilité, ces effets indésirables ont également été associés à l'infection par le VIH. Des altérations de la pigmentation de la peau et des ongles ont été reliées à l'administration de la zidovudine.

Avant d'instaurer un traitement d'association faisant appel à APO-ZIDOVUDINE, on doit consulter la monographie complète de chacun des médicaments qu'on envisage d'utiliser avec celui-ci. Le profil de sécurité du traitement associant APO-ZIDOVUDINE à d'autres agents

antirétroviraux dépend du profil de sécurité de chacun de ces 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.

### **Endocrinologie et métabolisme**

- **Lipoatrophie**

Le traitement par la zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée. L'incidence et la gravité de la lipoatrophie sont liées à l'exposition cumulative. Cette perte de graisse, 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 la zidovudine et d'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.

### **Hématologie**

- **Aplasie médullaire**

APO-ZIDOVUDINE doit être administré avec une extrême prudence chez les patients présentant une aplasie médullaire se manifestant par une numération granulocytaire < 1 000 cellules/mm<sup>3</sup> ou par un taux d'hémoglobine < 9,5 g/dL. Dans toutes les études contrôlées par placebo, mais plus particulièrement 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](#)). On a signalé des cas de pancytopenie associés à l'administration de la zidovudine; la plupart du temps, les valeurs sanguines se sont rétablies après l'interruption du traitement.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

- **Acidose lactique et hépatomégalie grave 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 la zidovudine, 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 inexpliqués tels qu'une tachypnée, une dyspnée ou une baisse des taux sériques de bicarbonate se manifestent pendant le traitement par la zidovudine, on doit envisager une acidose lactique. Le cas échéant, le traitement par APO-ZIDOVUDINE 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 inexpliquée, symptômes gastro-intestinaux et symptômes respiratoires (dyspnée et tachypnée).

On doit toujours user de prudence pendant l'administration de la zidovudine, 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 la zidovudine. On ne connaît pas encore la portée d'une élévation du taux d'aminotransférases (évoquant une lésion hépatique) avant ou pendant un traitement par la zidovudine chez les patients infectés par le VIH. Le traitement par zidovudine doit être interrompu chez tout patient dont les signes cliniques ou les résultats d'analyses évoquent une acidose lactique accompagnée ou non d'hépatite (qui pourrait s'accompagner d'hépatomégalie et de stéatose) même en l'absence d'élévations marquées des transaminases.

L'administration concomitante de zidovudine et d'autres médicaments métabolisés par glucuronidation doit être évitée, car 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 insuffisance hépatique. Des ajustements posologiques pourraient être nécessaires, mais comme les données disponibles 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 ou espacer les doses, s'il y a lieu.

- **Insuffisance hépatique**

APO-ZIDOVUDINE 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 la zidovudine chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une cirrhose du foie.

- **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 (p. ex. 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 alfa avec ou sans ribavirine et APO-ZIDOVUDINE 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 du traitement par APO-ZIDOVUDINE 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, notamment une décompensation hépatique (p. ex. score de Child Pugh > 6) (voir la monographie complète de l'interféron et de la ribavirine).

## **Systeme immunitaire**

- **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire**

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*, cytomégalovirus (CMV), pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ou tuberculose (TB)] pouvant nécessiter d'autres évaluations et traitements.

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

## **Appareil locomoteur**

- **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 zidovudine.

## Fonction rénale

Après avoir été métabolisée dans le foie (par glucuronidation), la zidovudine est éliminée de l'organisme principalement par les reins. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, une réduction de la dose 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. Bien que très peu de données soient disponibles, les patients dont la fonction hépatique est gravement altérée peuvent présenter un risque accru de toxicité.

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

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

On n'a pas établi si la zidovudine pouvait être administrée sans danger durant la grossesse dans le cadre d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés portant sur les anomalies congénitales. Par conséquent, l'administration d'APO-ZIDOVUDINE 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 le nombre, la morphologie ou la motilité des spermatozoïdes.

La zidovudine a été associée à des observations dans le cadre d'études de reproduction menées sur les animaux (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les femmes enceintes qui envisagent de prendre APO-ZIDOVUDINE durant la grossesse doivent être mises au courant de ces observations.

Des cas d'hyperlactatémie (élévation du taux sérique de lactate) 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'hyperlactatémie 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 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (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 de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte**

Afin de surveiller les effets des antirétroviraux, dont d'APO-ZIDOVUDINE, sur la mère et le fœtus, on a créé le 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 : (800) 258-4263

Télécopieur : (800) 800-1052

La zidovudine 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 zidovudine comparativement au taux habituel.

Plus de 13 000 cas d'exposition à zidovudine pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes ont été signalés au Registre. De ce nombre, on distingue plus de 4 100 cas d'exposition durant le premier trimestre et plus de 9 300 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 celles signalées dans les deux systèmes de surveillance auprès de la population (2,72 pour 100 naissances vivantes et 4,17 pour 100 naissances vivantes, respectivement). Les données du Registre ne révèlent aucune hausse du risque d'anomalies congénitales majeures associées à zidovudine par rapport au taux habituel.

#### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

**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 semblables aux concentrations sériques. Vu le risque de transmission du VIH et le risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, **on doit aviser les mères traitées par APO-ZIDOVUDINE 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**

Le médicament a été autorisé pour une utilisation chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant > 30 kg. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les patients < 12 ans et < 30 kg.

### **7.1.4 Personnes âgées**

La pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été étudiée chez les patients âgés 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 la zidovudine à des adultes sont plus fréquents et plus graves lorsque, au moment d'amorcer le traitement, l'infection est déjà parvenue à un stade avancé.

### **8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des 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 granulocytopénie***

Dans toutes les études contrôlées par placebo, mais plus particulièrement chez les patients

atteints d'une infection symptomatique par le VIH parvenue à un stade avancé, l'anémie et la granulocytopénie ont été les effets indésirables les plus importants observés.

Une anémie significative 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 la zidovudine et/ou des transfusions sanguines. Des numérations globulaires à intervalles rapprochés sont fortement recommandées chez les patients souffrant d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé qui sont traités par l'APO-ZIDOVUDINE. 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. Si une anémie ou une granulocytopénie se manifeste, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le [tableau 3](#) qui suit donne la fréquence relative des événements indésirables hématologiques observés lors des essais cliniques; ils sont répartis selon la gravité de l'infection par le VIH au moment d'instaurer le traitement.

**Tableau 3 Fréquence relative des effets indésirables hématologiques 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 <sup>3</sup> )			Anémie (Hb < 8,0 g/dL)		
	Zidovudine		Placebo	Zidovudine		Placebo
	1500 mg/jour*	500 mg/jour		1 500 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 <sup>3</sup> )		Anémie (Hb < 8,0 g/dL)			
	Zidovudine 1 200 mg/jour*		Placebo	Zidovudine 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 <sup>3</sup> )		Anémie (Hb < 7,5 g/dL)			
	Zidovudine 1 500 mg/jour*		Placebo	Zidovudine 1 500 mg/jour*		Placebo

Essai sur l'infection asymptomatique par le VIH (n = 1338)	Granulocytopénie (< 750 cellules/mm <sup>3</sup> )			Anémie (Hb < 8,0 g/dL)		
	Zidovudine		Placebo	Zidovudine		Placebo
	1500 mg/jour*	500 mg/jour		1 500 mg/jour*	500 mg/jour	
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)

Essai comparatif des doses en présence d'infection symptomatique par le VIH, à un stade avancé (n = 524)	Granulocytopénie (< 750 cellules/mm <sup>3</sup> )		Anémie (Hb < 8,0 g/dL)	
	Zidovudine 1200 mg/jour*	Zidovudine 600 mg/jour	Zidovudine 1200 mg/jour*	Zidovudine 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 par jour.

\*\* Résultats statistiquement non significatifs par rapport 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 la zidovudine, 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 la zidovudine ait été significativement plus élevée que les valeurs initiales moyennes, la thrombocytopénie s'est tout de même manifestée chez certains des patients atteints d'une 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 la zidovudine, 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 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 la zidovudine des signes sous-jacents de l'infection par le VIH, ou des affections intercurrentes.

Le [tableau 4](#) 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 1 500 mg/jour de zidovudine dans le cadre de l'essai initial contrôlé par placebo. Parmi les effets énumérés, seules les céphalées intenses, les nausées, l'insomnie et la myalgie ont été signalées à une fréquence significativement plus élevée chez les sujets recevant la zidovudine.

**Tableau 4 Pourcentage (%) de patients présentant des manifestations cliniques en présence d'une infection par le VIH à un stade avancé**

Effets indésirables	Zidovudine 1 500 mg/jour* (n = 144) %	Placebo (n = 137) %
<b>ORGANISME ENTIER</b>		
Asthénie	19	18
Diaphorèse	5	4
Fièvre	16	12
Céphalées	42	37
Malaise	8	7
<b>SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL</b>		
Anorexie	11	8
Diarrhée	12	18
Dyspepsie	5	4
Douleur gastro-intestinale	20	19
Nausées	46	18
Vomissements	6	3
<b>APPAREIL LOCOMOTEUR</b>		
Myalgie	8	2
<b>SYSTÈME NERVEUX</b>		
Étourdissements	6	4
Insomnie	5	1
Paresthésie	6	3

Effets indésirables	Zidovudine 1 500 mg/jour* (n = 144) %	Placebo (n = 137) %
Somnolence	8	9
APPAREIL RESPIRATOIRE		
Dyspnée	5	3
PEAU		
Éruption cutanée	17	15
ORGANES DES SENS		
Dysgueusie	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 graves 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 5](#) et le [tableau 6](#) suivants résument toutes les manifestations signalées dont la fréquence a été significativement plus élevée chez les sujets traités par la zidovudine lors de ces essais.

**Tableau 5 Pourcentage (%) de patients présentant des manifestations cliniques dans un essai portant sur l'infection symptomatique par le VIH à ces débuts**

Effets indésirables	Zidovudine 1 200 mg/jour* (n = 361) %	Placebo (n = 352) %
ORGANISME ENTIER		
Asthénie	69	62
SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL		
Dyspepsie	6	1
Nausées	61	41

Effets indésirables	Zidovudine 1 200 mg/jour* (n = 361) %	Placebo (n = 352) %
Vomissements	25	13

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

**Tableau 6 Pourcentage (%) de patients présentant des manifestations cliniques<sup>+</sup> dans un essai portant sur l'infection asymptomatique par le VIH**

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

<sup>+</sup> Signalées chez  $\geq 5$  % de la population à l'étude.

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

<sup>♦</sup> Résultats statistiquement non significatifs par rapport au placebo.

Plusieurs effets indésirables graves ont été signalés en pratique clinique pendant l'administration de zidovudine. 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 zidovudine, 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 la zidovudine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

#### **Anémie et granulocytopénie**

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

**Tableau 7 Fréquence de l'anémie (Hb < 7,5 g/dL) et de la granulocytopénie (< 750 cellules/mm<sup>3</sup>) relevée chez 124 enfants ayant reçu de la zidovudine pendant une période moyenne de 267 jours**

Infection par le VIH à un stade avancé chez l'enfant (n = 124)	Granulocytopénie (< 750 cellules/mm <sup>3</sup> )		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 zidovudine 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 événements indésirables**

Les effets indésirables cliniques signalés chez les adultes traités par la zidovudine 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 la zidovudine des signes et symptômes attribuables à la maladie. Par conséquent, toutes les manifestations cliniques signalées comme étant associées au traitement par la zidovudine et toutes celles ayant une relation inconnue avec la zidovudine sont énumérées dans le [tableau 8](#) :

**Tableau 8 Pourcentage (%) d'enfants ayant manifesté des effets indésirables lors des essais ouverts**

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

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

## Traitement concomitant par la zidovudine et 3TC (lamivudine)

### Enfants

Le [tableau 9](#) 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 4 mg/kg 2 f.p.j. et la zidovudine à 160 mg/m<sup>2</sup> 3 f.p.j, par rapport à un traitement par la didanosine chez des enfants sans ou pratiquement sans antécédents ( $\leq$  56 jours) de traitement antirétroviral.

**Tableau 9 Effets indésirables cliniques et manifestations physiques sélectionnés (fréquence  $\geq$  5 %) observés chez des enfants dans l'étude ACTG300**

Effets indésirables	Lamivudine et zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
<b>Organisme entier</b> Fièvre	25 %	32 %
<b>Système gastro-intestinal</b> Hépatomégalie Nausées et vomissements Diarrhée Stomatite Splénomégalie	11 % 8 % 8 % 6 % 5 %	11 % 7 % 6 % 12 % 8 %
<b>Appareil respiratoire</b> Toux Bruits respiratoires anormaux ou respiration sifflante	15 % 7 %	18 % 9 %
<b>Oreilles/nez/gorge</b> Signes ou symptômes auriculaires* Écoulement nasal ou congestion	7 % 8 %	6 % 11 %
<b>Autres</b> Éruptions cutanées Lymphadénopathie	12 % 9 %	14 % 11 %

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

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents 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 la zidovudine à raison de 1 500 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 la zidovudine, 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

**Système**

<b>cardiovasculaire :</b>	Vasodilatation
<b>Système gastro-intestinal :</b>	Saignement des gencives, constipation, dysphagie, œdème de la langue, éructation, flatulence, ulcère buccal, hémorragie rectale
<b>Appareil locomoteur :</b>	Arthralgie, spasmes musculaires, tremblements, contractions musculaires
<b>Système nerveux :</b>	Anxiété, confusion, dépression, labilité émotionnelle, baisse de l'acuité mentale, nervosité, syncope, vertige
<b>Appareil respiratoire :</b>	Toux, épistaxis, enrouement, pharyngite, rhinite, sinusite
<b>Peau :</b>	Acné, prurit, urticaire
<b>Organes des sens :</b>	Amblyopie, perte auditive, photophobie
<b>Appareil génito-urinaire :</b>	Dysurie, polyurie, miction fréquente, retard de miction

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

**Résultats des essais cliniques**

Le [tableau 10](#) présente certaines des anomalies dans les valeurs de laboratoire qui ont été notées chez des enfants sans ou pratiquement sans antécédents ( $\leq 56$  jours) de traitement antirétroviral.

**Tableau 10 Fréquence de certaines des anomalies dans les valeurs de laboratoire qui ont été notées chez des enfants dans l'étude ACTG300**

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

LSN = limite supérieure de la normale.

NAN = nombre absolu de neutrophiles.

**8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les manifestations suivantes ont été signalées chez des patients prenant la zidovudine, 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 zidovudine pour prendre en charge de ces troubles.

*Hématologie* : Anémie (pouvant nécessiter des transfusions), neutropénie, leucopénie, anémie aplastique, thrombocytopénie, pancytopenie (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 (1 200 à 1 500 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 lymphocytes CD<sub>4</sub> inférieur à 100/mm<sup>3</sup>. Une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement peut devenir nécessaire (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La fréquence de la neutropénie était également accrue chez les patients qui présentaient un nombre de neutrophiles, des taux d'hémoglobine et des concentrations sériques de vitamine B<sub>12</sub> peu élevées au début du traitement par la zidovudine.

<b>Organisme entier :</b>	Perte de graisse sous-cutanée (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme, Lipoatrophie</a> ). Convulsions, cardiomyopathie (thrombocytopénie, pancytopenie).
<b>Appareil gastro-intestinaux :</b>	Pigmentation de la muqueuse buccale.
<b>Système immunitaire :</b>	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire</a> ).
<b>Foie et pancréas :</b>	Élévation des concentrations sanguines d'enzymes hépatiques et de bilirubine.
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</b>	Anorexie, hyperlactatémie, acidose lactique (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose</a> ).
<b>Divers :</b>	Gynécomastie, myopathie, hyperlactatémie.
<b>Peau :</b>	Hyperhidrose, décoloration des ongles et de la peau.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante d'APO-ZIDOVUDINE et d'autres médicaments métabolisés par glucuronidation doit être évitée, car 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 la zidovudine contre le VIH-1; l'emploi concomitant de tels médicaments est à éviter.

### **Doxorubicine**

L'emploi concomitant de zidovudine et de doxorubicine doit être évitée puisqu'une relation antagoniste 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 (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

**Tableau 11 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Atovaquone	La zidovudine ne semble pas influencer sur la pharmacocinétique de l'atovaquone.	Les données pharmacocinétiques ont montré que l'atovaquone semble diminuer le taux de métabolisme de la zidovudine en glucuronide, son métabolite (l'ASC de la zidovudine à l'état d'équilibre 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.

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Agents myélo-dépressifs et agents cytotoxiques	L'administration concomitante peut augmenter le risque de toxicité hématologique.	L'administration concomitante d'APO-ZIDOVUDINE et de médicaments cytotoxiques ou 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
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 le métabolisme de la zidovudine administrée par voie orale.	D'après des données préliminaires, le fluconazole entraverait la clairance et le métabolisme de la zidovudine administrée par voie orale. Dans le cadre d'un essai portant sur l'interaction pharmacocinétique, 12 hommes infectés par le VIH ont pris la zidovudine 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 signification clinique de cette interaction est inconnue.
Ganciclovir	L'administration concomitante augmente le risque d'effets toxiques hématologiques chez certains patients atteints d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé.	L'administration de zicovudine en association avec le ganciclovir augmente le risque de toxicité hématologique 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 hématologique. Chez tous les patients recevant cette association, on doit vérifier fréquemment les paramètres hématologiques, y compris l'hémoglobine

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Interférons alpha	Des effets toxicologiques hématologiques ont été observés lorsque la zidovudine est administrée en association avec des interférons alpha.	Comme dans le cas de l'administration concomitante de la zidovudine 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 <sub>max</sub> de la zidovudine.	Dans le cadre d'une étude ouverte avec répartition aléatoire et permutation menée dans un seul centre, la zidovudine 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 en ce qui concerne l'ASC <sub>∞</sub> ou la clairance totale de la lamivudine ou de la zidovudine lorsque les deux médicaments étaient administrés en association. L'administration concomitante de zidovudine et de lamivudine a entraîné une augmentation de 39 % ± 62 % (moyenne ± ET) de la C <sub>max</sub> de la zidovudine.
Méthadone	Les concentrations plasmatiques de zidovudine peuvent être élevées chez certains patients et restées inchangées chez 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 la zidovudine toutes les 4 heures, aucun changement n'a été observé dans la pharmacocinétique de la méthadone au début du traitement par la zidovudine et après 14 jours de traitement par cette dernière. Aucun ajustement de la posologie d'entretien de la méthadone n'a été signalé. Toutefois, les concentrations plasmatiques de la zidovudine ont été élevées dans certains cas et sont restées inchangées dans d'autres. Le mécanisme exact et la signification clinique de ces données sont inconnus.

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 la zidovudine; 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.
Probénécide	Peut augmenter les concentrations de zidovudine.	Des données limitées semblent indiquer que le probénécide peut augmenter les concentrations de zidovudine en inhibant la glucuronidation et/ou en diminuant son excrétion rénale. Certains patients ayant pris simultanément la zidovudine et le probénécide ont présenté des symptômes pseudo-grippaux, soit de la myalgie, des malaises et/ou de la fièvre et des éruptions maculopapuleuses.
Riavarine	L'administration concomitante 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 la ribavirine en même temps que la zidovudine pour traiter les patients co-infectés par le VIH et l'hépatite C est déconseillée. On doit envisager de remplacer la zidovudine chez les sujets dont le traitement antirétroviral d'association est déjà établi.

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
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.
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 (n = 5) ou de 500 mg (n = 1) toutes les 8 heures et de zidovudine à raison de 100 mg par voie orale toutes les 8 heures pendant 4 jours à 6 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 diminué 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.

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Autres agents		<p>Certains médicaments, tels que le triméthoprimesulfaméthoxazole, 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'emploi concomitant de zidovudine et d'acyclovir.</p> <p>Les données préliminaires d'une essais portant sur les interactions médicamenteuses (n = 10) laissent supposer que l'administration concomitante de 200 mg de zidovudine et de 600 mg de rifampicine diminue l'ASC des concentrations plasmatiques de la zidovudine de 48 % ± 34 %, en moyenne. Cependant, l'effet d'une dose quotidienne unique de rifampicine sur les doses quotidiennes multiples de zidovudine n'est pas connu.</p> <p>D'autres substances actives, comme l'acide acétylsalicylique, la codéine, la morphine, la méthadone, l'indométhacine, le kétoprofène, le naproxène, l'oxazépam, le lorazépam, la cimétidine, le clofibrate, la dapsonne 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>

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
		<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. L'administration concomitante, notamment dans le cadre d'une thérapie de courte durée, de produits médicaux potentiellement néphrotoxiques ou myélo-dépressifs (pa. ex. 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. 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> <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-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La zidovudine est un puissant inhibiteur de la réplication *in vitro* de certains rétrovirus, y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La zidovudine est un analogue de la thymidine dans lequel le groupe 3-hydroxy (-OH) est remplacé par un groupe azido (-N<sub>3</sub>). 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. La zidovudine triphosphate entrave l'activité de l'ADN polymérase dépendante de l'ARN viral du VIH (transcriptase inverse), et inhibe ainsi la réplication virale. En outre, le triphosphate de zidovudine inhibe l'ADN-polymérase  $\alpha$  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  $\alpha$  cellulaire est possible, mais seulement dans une très faible mesure et dans certains systèmes expérimentaux. L'ADN polymérase  $\gamma$  cellulaire peut être légèrement inhiber par le triphosphate de zidovudine, la concentration inhibitrice 50 % (CI<sub>50</sub>) étant 400 à 900 fois supérieures à celle de la transcriptase inverse du VIH.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Adultes

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 %. La pharmacocinétique de la zidovudine chez l'enfant de plus de trois mois est semblable à celle observée chez l'adulte.

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 la zidovudine. Le rapport médian mesuré dans 50 échantillons appariés prélevés de 1 à 8 heures après la dernière dose de zidovudine était de 0,6.

La zidovudine est rapidement métabolisée en 3'-azido-3'-désoxy-5'-O- $\beta$ -D- glucopyranuronosyl thymidine (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 % (de 63 % à 95 %), ce qui indique un degré d'absorption élevé. Toutefois, en raison du métabolisme de premier passage, la biodisponibilité moyenne des capsules 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 second 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 l'ASC 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 environ trois fois plus grande.

Lors d'un essai contrôlé, on a établi les concentrations sériques à l'équilibre de 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 mcg/mL (de 0 à 0,84 mcg/mL) et de 0,62 mcg/mL (de 0,05 à 1,46 mcg/mL).

### **Effet des aliments sur l'absorption**

L'administration de zidovudine avec des aliments a diminué de plus 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 modifiée.

### **Populations particulières et états pathologiques**

- **Grossesse**

La pharmacocinétique de la zidovudine a été étudiée dans le cadre d'un essai de phase 1 comprenant huit 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 cinq femmes enceintes n'a pas semblé modifier la pharmacocinétique de la zidovudine. Toutefois, dans une autre population de patientes, on a déterminé 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 d'APO-ZIDOVUDINE pourrait survenir en raison d'une glucuronidation réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des ajustements posologiques pourraient être nécessaires 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 les 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  $18 \pm 2$  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, 5 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 devraient être appropriées chez les patients infectés par le VIH présentant un dysfonctionnement rénal grave. 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 ÉLIMINATION**

Les capsules APO-ZIDOVUDINE doivent être conservées entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

**12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

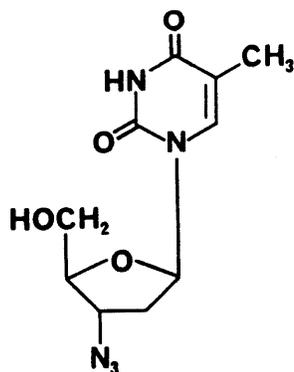
Nom propre : Zidovudine

Nom chimique : 3'-azido-3'désoxythymidine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ , 267,24 g/mol

Formule développée :



Zidovudine

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 mg/mL à 25 °C.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Traitement de l'infection par le VIH

##### Enfants

##### Essai portant sur des paramètres d'évaluation 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 la zidovudine [160 mg/m<sup>2</sup> 3 f.p.j. (max. 200 mg/dose)] à la monothérapie par la didanosine. En tout, 471 enfants infectés par le VIH et symptomatiques sans ou pratiquement sans antécédents (56 jours) de traitement antirétroviral 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. La nombre moyen de cellules CD4 au départ était de 868 cellules/m<sup>3</sup> (moyenne de 1 060 cellules/mm<sup>3</sup> et plage de 0 à 4 650 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients de 5 ans; moyenne de 419 cellules/mm<sup>3</sup> et plage de 0 à 1 555 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients de plus de 5 ans). Le taux plasmatique moyen de l'ARN du VIH au départ était de 5,0 log<sub>10</sub> copies/mL. La durée médiane du traitement à l'étude a été de 10,1 mois chez les patients sous 3TC et zidovudine et de 9,2 mois chez les patients sous didanosine en monothérapie. Le [tableau 12](#) résume les résultats de cet essai.

##### Résultats de l'étude

**Tableau 12 Nombre de patients (%) chez lesquels un paramètre d'évaluation clinique principal a été atteint (progression de l'infection ou décès)**

Paramètre	3TC et APO-ZIDOVUDINE (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 %)

### 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité relative, avec permutation et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 31 volontaires

ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de la zidovudine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 gélule de 100 mg) d'APO-ZIDOVUDINE (zidovudine) à 100 mg (Apotex Inc.) et de gélules RETROVIR® (zidovudine) à 100 mg (Burroughs Wellcome [Canada]).

Zidovudine (1 x 100 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	528 544 (24)	528 542 (22)	100	94,2 à 106
ASC <sub>i</sub> (ng•h/mL)	550 565 (23)	550 563 (21)	100,0	94,2 à 106,0
C <sub>max</sub> (ng/ml)	433 478 (44)	403 430 (37)	106,9	89,5 à 127,6
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	0,70 (0,46)	0,70 (0,29)		
T <sub>½</sub> <sup>§</sup> (h)	1,02 (0,15)	1,02 (0,16)		
* Capsules APO-ZIDOVUDINE (zidovudine) à 100 mg (Apotex Inc.).				
† Les gélules RETROVIR® (zidovudine) à 100 mg (Burroughs Wellcome [Canada]) ont été achetées au Canada.				
§ Exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (écart-type) seulement.				

## 15 MICROBIOLOGIE

### Virologie

La zidovudine est un puissant inhibiteur de la réplication *in vitro* de certains rétrovirus, y compris le VIH. Ce médicament est un analogue de la thymidine dans lequel le groupe 3'-hydroxy (-OH) est remplacé par un radical azido (-N<sub>3</sub>). 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. La zidovudine triphosphate entrave l'activité de l'ADN polymérase dépendante de l'ARN viral du VIH (transcriptase inverse), et inhibe ainsi la réplication virale. En outre, le triphosphate de zidovudine inhibe l'ADN-polymérase  $\alpha$  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  $\alpha$  cellulaire est possible, mais seulement dans une très faible mesure et dans certains systèmes expérimentaux. L'ADN polymérase  $\gamma$  cellulaire peut être légèrement inhiber par le triphosphate de zidovudine, la concentration inhibitrice 50 % (CI<sub>50</sub>) étant 400 à 900 fois supérieures 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 varient considérablement selon la période qui s'est écoulée entre l'infection virale et le traitement par des cultures cellulaires par la zidovudine, le genre d'essai employé, la lignée de cellules utilisée et du laboratoire chargé de l'épreuve.

Administrée à des concentrations  $\leq 0,13$  mcg/mL (DI<sub>90</sub>) 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 le PHA et des lymphocytes du sang périphérique non stimulés. La concentration de médicament nécessaire pour réduire de 50 % de la transcriptase inverse dans le surnageant a été de 0,013 mcg/mL (ID<sub>50</sub>), tant dans les cellules H9 infectées par le VIH et que dans les lymphocytes du sang périphérique. À une concentration de 0,13 mcg/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 mcg/mL dans un laboratoire et 13,3 mcg/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 DI<sub>50</sub> se situant entre 0,003 et 0,013 mcg/mL, et une DI<sub>95</sub> se situant entre 0,03 et 0,3 mcg/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'-0- $\beta$ -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  $DI_{50}$  de plusieurs lignées de cellules humaines ont montré que la zidovudine n'inhibe que faiblement la croissance cellulaire, sauf à des concentrations  $> 50$  mcg/mL. Cependant, une lignée de cellules de lymphocytes T humains s'est montrée sensible à l'effet cytotoxique de la zidovudine à une  $DI_{50}$  de 5 mcg/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  $DI_{50}$  à  $< 1,25$  mcg/mL. Deux des 10 cultures de lymphocytes humains analysées se sont révélées sensibles à la zidovudine à 5 mcg/mL ou moins.

On a démontré que l'acyclovir (ACV) potentialise l'activité protectrice de la zidovudine contre les effets cytopathogènes du HTLV IIIB sur les lymphocytes T4. À une concentration de 0,49 mcg/mL, la zidovudine a assuré à elle seule une protection à 50 % contre les effets cytopathogènes ( $DE_{50}$ ); la  $DE_{50}$  a baissé à 0,40 mcg/mL en présence de 0,5 mcg/mL d'ACV et elle a atteint une valeur encore plus basse, soit 0,22 mcg/mL lorsqu'on a augmenté la concentration d'acyclovir à 1,0 mcg/mL. La  $DE_{50}$  a par ailleurs été inférieure à 0,13 mcg/mL à des concentrations d'acyclovir supérieures à 2,0 mcg/mL. Enfin, on a observé une protection à 100 % avec des concentrations de 0,13 mcg/mL de zidovudine et de 8 mcg/mL d'acyclovir. La somme des concentrations inhibitrices fractionnaires est de 0,14, ce qui indique une synergie. On n'a relevé aucune 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, Leu210→Trp, 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 des analogues de la thymidine 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.

On a signalé 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. Des études *in vitro* portant sur des isolats viraux résistants à la zidovudine révèlent que les souches résistantes à la zidovudine sont généralement sensibles à et à la didanosine. La prise concomitante de zidovudine et de lamivudine 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 zidovudine et de lamivudine a permis de rétablir la sensibilité phénotypique à la zidovudine après 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 ou pendant un an ou plus. Le modèle de mutations associé au phénomène de résistance dans le cadre du traitement d'association était différent (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 par le site 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 2 (VIH-2) est inhibée par la zidovudine à une  $DI_{50}$  de 0,015 mcg/mL, tandis que la propagation de du HTLV-1 aux cellules sensibles est inhibée par des concentrations de médicament de 1 à 3 mcg/mL. Plusieurs souches du virus de l'immunodéficience simienne (VIS) sont également inhibées par la zidovudine avec des valeurs de  $DI_{50}$  se situant entre 0,13 et 6,5 mcg/mL, selon l'espèce d'où provient le virus et la méthode d'analyse utilisée.

### Virus autre que les rétrovirus

La zidovudine a été testée et s'est révélée incapable d'inhiber *in vitro* le virus de l'herpès simplex de type 1, l'adénovirus de type 5, le coronavirus, le virus grippal A, le virus respiratoire

syncytial, le virus de la rougeole, le rhinovirus IB, le rotavirus bovin et le virus de la fièvre jaune. La zidovudine a exercé une activité inhibitrice significative sur le virus d'Epstein-Barr; sa  $DI_{50}$  étant de 1,4 à 2,7 mcg/mL, mais la signification clinique de cette observation demeure inconnue.

### Autres activités microbiologiques

Les activités microbiologiques suivantes de la zidovudine ont été observées *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 mcg/mL). On a observé une synergie entre la zidovudine et la triméthoprimine contre certaines de ces bactéries *in vitro*. Des données limitées laissent supposer que la résistance bactérienne à la zidovudine se développe rapidement. La zidovudine n'exerce aucune activité sur les organismes gra-positifs, les anaérobies, les mycobactéries ou les champignons pathogènes, notamment *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*. Bien que la zidovudine inhibe *Giardia lamblia* soit inhibé par 1,9 mcg/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 5 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'aplasie 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 3 568 mg/kg et de 3 062 mg/kg pour les souris mâles et femelles. Chez les rats, la dose létale médiane a été de 3 084 mg/kg pour les mâles et de 3 683 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 5 000 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 sont présentés au [tableau 13](#) suivant.

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

**Tableau 13 Études sur la toxicité à long terme de la zidovudine chez les rats, les chiens et les singes**

Espèce	N <sup>bre</sup> 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 de poids à la dose moyenne (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

Espèce	N <sup>bre</sup> par groupe		Posologie (mg/kg/jour)	Durée (en semaines)	Effets
	M	F			
					macrocytaire modérée et réversible avec réticulocytose, à la dose élevée; débit urinaire accru chez certains animaux, à la dose élevée.
Chien	1	1	0, 125, 250, 500	2	Femelle prenant la dose élevée sacrifiée au 14 <sup>e</sup> jour, après 2 jours de vomissements; vomissements sanguinolents chez le mâle à la dose élevée, aux 11 <sup>e</sup> , 14 <sup>e</sup> et 16 <sup>e</sup> 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

Espèce	N <sup>bre</sup> par groupe		Posologie (mg/kg/jour)	Durée (en semaines)	Effets
	M	F			
					prenant la dose élevée seulement); hypocellularité légère ou prononcée, liée à la dose, de la moelle osseuse, à toutes les doses.
Singe (macaque de Buffon)	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 transaminases glutamiques pyruviques sériques (SGPT) chez les mâles, aux doses médiane et élevée, mais plus prononcée chez les femelles, à la dose élevée.
Singe (macaque de Buffon)	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 (macaque de Buffon)	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 hémoglobine,

Espèce	N <sup>bre</sup> par groupe		Posologie (mg/kg/jour)	Durée (en semaines)	Effets
	M	F			
					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 (macaque de Buffon)	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 <sup>e</sup> 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 à trois paliers posologiques à 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> jour, puis à 300 mg/kg/jour, le 279<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 de zidovudine 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 (~ 1 000 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<sup>e</sup> à la 18<sup>e</sup> journée de gestation. On a constaté une augmentation du nombre de tumeurs aux poumons, au foie 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 mcg/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 (4 000 et 5 000 mcg/mL) et après l'activation métabolique aux concentrations de 1 000 mcg/mL et plus. Lors d'une analyse *in vitro* sur la transformation de cellules de mammifères, la zidovudine s'est révélée mutagène à des concentrations de 0,5 mcg/mL et plus.

Lors d'une étude cytogénétique *in vitro* réalisée sur des cultures de lymphocytes humains, la zidovudine a provoqué des aberrations chromosomiques structurelles liées à la dose administrée, à des concentrations de 3 mcg/mL et plus. De tels effets n'ont pas été observés aux deux plus faibles concentrations testées (0,3 et 1,0 mcg/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 mcg/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 unquotidiennes de zidovudine de 100 à 1 000 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 patients atteints du sida, la fréquence des bris chromosomiques chez les 7 patients n'ayant été traités que par la zidovudine (1 200 mg/jour) sur une période allant de 4 semaines à 7 mois 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 patients qui ne prenaient pas de zidovudine; 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 comme traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la prévention de la 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 signification clinique de ces données est inconnue.

## Reproduction et tératologie

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

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 50 mg/kg/jour, de la 6<sup>e</sup> à la 15<sup>e</sup> 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 chez le rat, une dose orale Dans une deuxième étude de tératologie réalisée chez des rats, une dose de zidovudine de 3 000 mg/kg/jour administrée par voie orale (très proche de la dose létale médiane, par voie orale, de 3 683 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 distincte a été menée sur des rates gravides ayant reçu des doses de 0, 50, 150 et 400 mg/kg/jour du 17<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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.

## **17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. RETROVIR<sup>MD</sup> (AZT), sirop à 50 mg/5mL, injection à 10 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation 271660, Monographie de produit, ViiV Healthcare ULC. (16 juin 2023)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Pr APO-ZIDOVUDINE

#### Capsules de zidovudine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre d'**APO-ZIDOVUDINE** 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 d'**APO-ZIDOVUDINE**.

#### 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)**

La zidovudine a été associée 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 zidovudine 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 zidovudine 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 APO-ZIDOVUDINE est-il utilisé?

APO-ZIDOVUDINE 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.

### **Comment APO-ZIDOVUDINE agit-il?**

APO-ZIDOVUDINE contient l'ingrédient médicamenteux 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.

APO-ZIDOVUDINE 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, APO-ZIDOVUDINE 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 d'APO-ZIDOVUDINE?**

Ingrédients médicinaux : zidovudine.

Ingrédients non médicinaux : acid stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, silice colloïdale et talc. La capsule porte une mention imprimée à l'encre noire comestible et contient de la gélatine et du dioxyde de titane. L'encre noire comestible contient de l'ammoniaque concentrée, de la gomme laque, de l'hydroxyde de potassium, du propylène glycol et de l'oxyde de fer noir.

### **APO-ZIDOVUDINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Capsules : 100 mg

### **Ne prenez pas APO-ZIDOVUDINE 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 médicamenteux, 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 APO-ZIDOVUDINE, 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 APO-ZIDOVUDINE;

- vous avez une maladie du rein;
- vous prenez d'autres médicaments (voir Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-ZIDOVUDINE);
- 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 APO-ZIDOVUDINE.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

#### **APO-ZIDOVUDINE peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :**

- **Acidose lactique et problèmes de foie sévères :** La classe de médicaments à laquelle APO-ZIDOVUDINE 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 inexplicquée, 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 APO-ZIDOVUDINE 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 APO-ZIDOVUDINE. 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 d'APO-ZIDOVUDINE. Votre professionnel de la santé pourrait aussi mettre fin à votre traitement par APO-ZIDOVUDINE.

- **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 APO-ZIDOVUDINE, 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 APO-ZIDOVUDINE pendant une longue période, vous pourriez présenter une myopathie ou une myosite. Ce sont des maladies musculaires.

#### **Grossesse et nouveau-nés :**

Avant de prendre APO-ZIDOVUDINE, consultez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou le devenez durant le traitement par APO-ZIDOVUDINE. On ignore si APO-ZIDOVUDINE peut être nocif pour le bébé à naître. Votre professionnel de la santé et vous devrez déterminer si APO-ZIDOVUDINE 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.

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.

Parlez à votre professionnel de la santé pour déterminer si APO-ZIDOVUDINE 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 APO-ZIDOVUDINE 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.

**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 APO-ZIDOVUDINE :**

- atovaquone, utilisée pour traiter les infections parasitaires comme la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*;
- agents myélotépressifs 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 APO-ZIDOVUDINE :**

- Prenez APO-ZIDOVUDINE 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

- trois capsules APO-ZIDOVUDINE à 100 mg toutes les 12 heures; ou deux capsules APO-ZIDOVUDINE à 100 mg toutes les 8 heures.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-ZIDOVUDINE, 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 APO-ZIDOVUDINE?**

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

Comme tous les médicaments, APO-ZIDOVUDINE 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 APO-ZIDOVUDINE, 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 APO-ZIDOVUDINE 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 APO-ZIDOVUDINE est amorcé tard au cours de la maladie.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
<b>Anémie</b> (baisse du taux de globules rouges) : fatigue et essoufflement.  <b>Neutropénie</b> (faible taux de globules blancs) : ce qui vous rend plus sujet aux infections			✓
<b>RARE</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) et <b>hépatite</b> (inflammation du foie) : nausées, vomissements et maux de ventre Intenses.			✓
<b>Acidose lactique</b> (taux élevé d'acide dans le sang) : perte de poids, fatigue, malaise, douleur abdominale, essoufflement.			✓
<b>Hépatomégalie sévère</b> (augmentation du volume du foie) : symptômes de problèmes de foie tels que nausées, vomissements, douleur abdominale, faiblesse et diarrhée.			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Lipoatrophie</b> (perte de graisses dans les jambes, les bras et le visage) : perte de graisses dans les jambes, les bras et le visage.		✓	
<b>Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et troubles auto-immuns</b> : fièvre, rougeur, éruption cutanée ou enflure, fatigue, douleurs articulaires ou musculaires, engourdissement ou faiblesse commençant dans les mains et les pieds et progressant vers le tronc, palpitations, douleur à la poitrine ou rythme cardiaque rapide, jaunissement des yeux et de la peau.		✓	

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/declaration-effets-indesirables.html>); pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 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 capsules APO-ZIDOVUDINE doivent être conservées entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne prenez pas votre médicament après la date de péremption figurant sur la bouteille et sur la boîte.

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

### Pour en savoir davantage au sujet d'APO-ZIDOVUDINE :

- 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.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 23 novembre 2023