RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Retrovir 250 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 250 mg de zidovudine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélules en gélatine dure, avec une coiffe bleu opaque et un corps blanc opaque portant le code GSJV2.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les formes orales de Retrovir sont indiquées dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'adulte et de l'enfant infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

La chimioprophylaxie par Retrovir est indiquée chez la femme enceinte séropositive pour le VIH (au-delà de 14 semaines de grossesse), dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH et dans la prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né.

4.2 Posologie et mode d'administration

Retrovir sera prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement des patients infectés par le VIH.

Posologie chez les adultes et les adolescents pesant au moins 30 kg : La dose habituelle recommandée de Retrovir, en association à d'autres agents antirétroviraux, est de 250 ou 300 mg, deux fois par jour.

Posologie chez les enfants : Retrovir gélules à 100 mg et Retrovir solution buvable à 100 mg/10 ml sont disponibles pour un usage pédiatrique.

Poids (kg)	**Matin**	**Soir**	**Dose journalière (mg)**
8-13	une gélule à 100 mg	une gélule à 100 mg	200
14-21	une gélule à 100 mg	deux gélules à 100 mg	300
22-30	deux gélules à 100 mg	deux gélules à 100 mg	400
Les enfants pesant entre 28 kg et 30 kg (compris) peuvent prendre, comme alternative :			
28-30	une gélule à 250 mg	une gélule à 250 mg	500

Une solution buvable est disponible pour les enfants pesant moins de 8 kg ainsi que pour les enfants pesant plus de 8 kg qui sont incapables d'avaler des gélules (voir RCP de la solution buvable).

Posologie pour la prévention de la transmission mère-fœtus : Les femmes enceintes (au-delà de 14 semaines de grossesse) recevront 500 mg/jour par voie orale (100 mg, 5 x par jour) jusqu'au début du travail. Durant le travail et l'accouchement, le Retrovir sera administré en intraveineuse à raison de 2 mg/kg de poids corporel pendant une heure, suivie d'une perfusion intraveineuse continue à 1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon ombilical.

Les nouveau-nés doivent recevoir 0,2 ml/kg (2 mg/kg) de poids corporel, par voie orale, toutes les 6 heures, à commencer dans les 12 heures suivant la naissance et à poursuivre jusqu'à l'âge de 6 semaines.

Il faut être prudent lors du calcul des posologies à administrer aux nouveau-nés, compte tenu des faibles volumes de solution buvable qui sont nécessaires. Pour faciliter la précision du dosage, une seringue de calibre adapté et graduée tous les 0,1 ml doit être utilisée afin d'assurer une dose orale précise pour le nouveau-né (voir RCP de la solution buvable).

Aux nourrissons chez qui l'administration orale s'avère impossible, on administrera le Retrovir en perfusion intraveineuse à raison de 1,5 mg/kg de poids corporel durant 30 minutes, toutes les 6 heures.

Dans le cas d'une césarienne programmée, la perfusion sera instaurée 4 heures avant l'intervention. En cas de travail inefficace, la perfusion de Retrovir sera interrompue et le traitement par voie orale repris.

Adaptation posologique recommandée en cas de mauvaise tolérance hématologique : Le remplacement de la zidovudine doit être envisagé chez des patients chez qui le taux d'hémoglobine ou le nombre de neutrophiles diminue jusqu'à atteindre des taux cliniquement significatifs. Les autres causes éventuelles d'anémie ou de neutropénie doivent être exclues. En l'absence d'autres traitements, il faudra envisager une diminution de la dose ou une interruption du traitement au Retrovir (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Posologie chez la personne âgée : Les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine n'ont pas été étudiées chez les patients de plus de 65 ans et il n'y a pas de données spécifiques disponibles. Cependant, vu qu'une attention particulière est nécessaire chez les personnes âgées en raison des modifications liées à l'âge telles qu'une diminution de la fonction rénale et une modification des paramètres hématologiques, une surveillance appropriée des patients est recommandée avant et pendant l'administration du Retrovir.

Posologie en cas d'insuffisance rénale : La dose recommandée pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min) ainsi que pour les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse ou dialyse péritonéale est de 100 mg toutes les 6 à 8 heures (300 – 400 mg par jour). Les paramètres hématologiques et la réponse clinique peuvent influencer la nécessité d'ajuster la posologie ultérieurement (voir rubrique 5.2).

Posologie en cas d'insuffisance hépatique : Les données récoltées chez des patients atteints de cirrhose suggèrent qu'une accumulation de zidovudine peut survenir chez des patients atteints d'insuffisance hépatique en raison d'une diminution de la glucuronoconjugaison. Des réductions de dose peuvent s'avérer nécessaires mais, en raison de la grande variabilité de l'exposition à la zidovudine chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique modérée à sévère, aucune recommandation précise ne peut être donnée.Si un contrôle des taux plasmatiques de zidovudine n'est pas réalisable, le médecin devra surveiller les signes d'intolérance, tels que le développement d'effets indésirables hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie) et diminuer la dose et/ou allonger l'intervalle entre les prises de façon appropriée (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Les formes orales de Retrovir sont contre-indiquées chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la zidovudine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les formes orales de Retrovir ne seront pas administrées à des patients présentant un nombre de neutrophiles anormalement bas (< 0,75 x 10^9/l) ou un taux d'hémoglobine anormalement bas (< 7,5 g/dl ou 4,65 mmol/l.)

Retrovir est contre-indiqué chez les nouveau-nés avec une hyperbilirubinémie nécessitant un traitement autre que la photothérapie, ou avec des taux accrus de transaminases de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Retrovir ne guérit pas l'infection par le VIH ou le SIDA. L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous Retrovir, comme avec les autres traitements antirétroviraux.

L'administration concomitante de zidovudine et de rifampicine ou de stavudine doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Effets indésirables hématologiques : Anémie (normalement observée après 6 semaines de traitement au Retrovir, mais parfois plus tôt), neutropénie (normalement observée après 4 semaines de traitement, mais parfois plus tôt) et leucopénie (habituellement secondaire à la neutropénie) peuvent se présenter chez des patients traités par Retrovir ; elles apparaissent plus fréquemment aux doses élevées (1.200 – 1.500 mg par jour) et chez les patients avec une insuffisance médullaire avant traitement, particulièrement à un stade avancé de l'infection par le VIH (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, il importe de surveiller étroitement les paramètres hématologiques. Chez les patients à un stade avancé de la maladie du VIH et symptomatiques, un test hématologique est recommandé au moins tous les 15 jours pendant les trois premiers mois du traitement et ensuite au moins une fois par mois. Les tests hématologiques peuvent être exécutés moins souvent, p. ex. entre 1 et 3 mois en fonction de l'état général du patient.

Si les taux d'hémoglobine chutent entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) et 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou si le nombre de neutrophiles tombe entre 0,75 x 10^9/l et 1,0 x 10^9/l, la posologie journalière sera réduite jusqu'aux signes de récupération médullaire ; comme alternative, la récupération médullaire peut être renforcée grâce à de brèves interruptions (2 à 4 semaines) du traitement au Retrovir. La récupération médullaire est généralement observée dans les 2 semaines, après quoi le traitement par Retrovir pourra être repris à une posologie réduite. Chez les patients atteints d'anémie sévère, les adaptations posologiques ne suppriment pas nécessairement le besoin de recourir à des transfusions (voir rubrique 4.3).

Acidose lactique : une acidose lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration de zidovudine. Les symptômes initiaux (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant une faiblesse motrice).

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

L'acidose lactique apparaît généralement après quelques, voire plusieurs, mois de traitement.

Le traitement par zidovudine devra être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie progressive ou d'élévation rapide des taux de transaminases.

L'administration de zidovudine se fera avec prudence chez tous les patients (particulièrement les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et stéatose hépatique (y compris certains médicaments et l'alcool). Les patients coinfectés par l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés.

Les patients à risque devront faire l'objet d'une étroite surveillance.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero : Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Lipoatrophie : Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée, liée à une toxicité mitochondriale. L'incidence et la sévérité de la lipoatrophie sont liées à une exposition cumulée. Cette perte de graisse, qui est la plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses, peut être irréversible malgré le passage à un traitement sans zidovudine. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie pendant leur traitement par zidovudine ou par des médicaments contenant de la zidovudine (tels que Combivir et Trizivir). Le traitement par zidovudine doit être remplacé par un autre traitement en cas de suspicion de développement d'une

lipoatrophie.

Poids corporel et paramètres métaboliques : Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si, pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Atteinte hépatique : La clairance de la zidovudine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, sans cirrhose [scores Child-Pugh de 5-6], est similaire à celle observée chez les sujets sains ; aucun ajustement de la dose de zidovudine ne doit donc être effectué. Pour les patients souffrant d'une maladie hépatique modérée à sévère [scores Child-Pugh de 7-15], il n'est pas possible de donner des recommandations posologiques spécifiques en raison de la grande variabilité de l'exposition à la zidovudine. L'utilisation de zidovudine n'est donc pas recommandée dans cette population de patients.

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active, ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé (voir rubrique 4.2).

Syndrome de Restauration Immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et peut être de plusieurs mois après l'initiation du traitement.

On avertira les patients du danger d'automédication en association avec le Retrovir (voir rubrique 4.5).

Utilisation chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique : voir rubrique 4.2.

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

Patients coinfectés par le virus de l'hépatite C : L'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas conseillée en raison d'un risque accru d'anémie (voir rubrique 4.5).

Excipients : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par unité posologique, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des données limitées suggèrent que l'administration concomitante de zidovudine avec la rifampicine diminue l'AUC (la surface sous la courbe) de la zidovudine de 48 % ± 34 %. Ceci peut conduire à une diminution ou une perte d'efficacité de la zidovudine. L'utilisation concomitante de zidovudine avec la rifampicine doit être évitée (voir rubrique 4.4).

In vitro, l'effet de la zidovudine est antagonisé par la stavudine. L'utilisation concomitante de zidovudine avec la stavudine doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Le probénécide augmente l'AUC de la zidovudine de 106 % (intervalle de 100 à 170 %). Les patients recevant ces deux médicaments devront être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle toxicité hématologique.

Une légère augmentation de la C_{max} (28 %) est observée pour la zidovudine lorsqu'elle est administrée en même temps que de la lamivudine ; toutefois l'exposition générale (AUC) n'est pas significativement modifiée. La zidovudine n'a pas d'influence sur les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine.

Les taux sanguins de phénytoïne sont diminués chez certains patients recevant du Retrovir, alors que chez un patient des taux plus élevés ont été notés. Ces observations suggèrent une surveillance particulière des taux de phénytoïne chez les patients recevant les deux médicaments.

Atovaquone : La zidovudine ne semble pas affecter la pharmacocinétique de l'atovaquone. Des données de pharmacocinétique indiquent cependant que l'atovaquone diminuerait la vitesse de métabolisation de la zidovudine en son métabolite glucuronoconjugué (à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe de la zidovudine est augmentée de 33 % et le pic des concentrations plasmatiques du métabolite glucuronoconjugué est diminué de 19 %). A des doses de zidovudine de 500 ou 600 mg/jour, il est peu probable que l'administration concomitante, pendant trois semaines, d'atovaquone pour traiter une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) aiguë entraîne une augmentation de l'incidence des effets indésirables liés à des concentrations plasmatiques élevées en zidovudine. Les patients traités de façon prolongée par l'atovaquone doivent être surveillés très attentivement.

L'administration concomitante d'acide valproïque, de fluconazole ou de méthadone et de zidovudine a entraîné une augmentation de l'AUC avec une diminution correspondante de la clairance. Les données disponibles étant limitées, la signification clinique de ces résultats est incertaine. Toutefois, en cas de co-administration de la zidovudine avec l'acide valproïque, le fluconazole ou la méthadone, les patients devront être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle toxicité de la zidovudine.

Des cas d'exacerbation de l'anémie induite par la ribavirine ont été signalés lorsque la zidovudine faisait partie d'un protocole de traitement du VIH ; le mécanisme d'action exact n'est cependant pas encore élucidé. L'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine est déconseillée en raison d'une augmentation du risque d'anémie (voir rubrique 4.4). Le remplacement de la zidovudine présente dans un protocole de traitement antirétroviral (ART) doit être envisagé si ce traitement est déjà instauré. Ceci est particulièrement important en cas d'antécédent connu d'anémie induite par la zidovudine.

L'association, en particulier lors d'un traitement d'attaque, avec des produits potentiellement néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (tels que pentamidine par voie systémique, dapsone, pyriméthamine, co-trimoxazole, amphotéricine, flucytosine, ganciclovir, interféron, vincristine, vinblastine et doxorubicine) peut accroître le risque de survenue d'effets indésirables avec la zidovudine. Si un traitement concomitant avec l'un de ces médicaments est nécessaire, une surveillance attentive de la fonction rénale et des paramètres hématologiques sera effectuée et, si nécessaire, la posologie de l'un ou de plusieurs de ces médicaments sera réduite.

Des données limitées provenant d'études cliniques n'ont pas montré de risque accru de survenue d'effets indésirables dus à la zidovudine avec le co-trimoxazole, la pentamidine en aérosol, la pyriméthamine et l'aciclovir aux doses utilisées en prophylaxie.

Les comprimés de clarithromycine diminuent l'absorption de la zidovudine. Ceci peut être évité en laissant un intervalle d'au moins deux heures entre l'administration de zidovudine et celle de la clarithromycine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :
En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal (voir rubrique 5.3) ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes. Dans le cas présent, l'utilisation de la zidovudine chez les femmes enceintes, suivie du traitement des nouveau-nés, réduit le taux de transmission materno-fœtale du VIH.

Un nombre important de données chez la femme enceinte (issues de plus de 3.000 grossesses exposées au cours du premier trimestre et de plus de 3.000 grossesses exposées au cours du deuxième et du troisième trimestres) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif. Si nécessaire sur le plan clinique, Retrovir peut être utilisé pendant la grossesse. Sur la base du nombre important de données disponibles, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.

La zidovudine a été associée à une toxicité sur la reproduction dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3). Les substances actives de Retrovir peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et la zidovudine a montré un effet carcinogène transplacentaire dans une étude chez l'animal. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue. Un passage transplacentaire de la zidovudine a été observé chez l'être humain.

Dysfonctionnement mitochondrial : Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

Fertilité :
Aucune altération de la fertilité chez les rats mâles ou femelles n'a été observée après administration de doses orales allant jusqu'à 450 mg/kg/jour. Chez la femme, l'effet du Retrovir sur la fertilité est inconnu. Chez l'homme, le Retrovir ne semble pas modifier le nombre, la morphologie ni la motilité des spermatozoïdes.

Allaitement :
Après l'administration d'une dose unique de 200 mg de zidovudine à des femmes infectées par le VIH, la concentration moyenne de zidovudine était similaire dans le lait maternel et dans le sérum.
Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

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

Aucune étude n'a évalué l'effet du Retrovir sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. De plus, un effet néfaste sur de telles activités ne peut pas être prédit sur la base de la pharmacologie du produit. Néanmoins, on tiendra compte de l'état clinique du patient ainsi que du profil des effets indésirables du Retrovir pour définir l'aptitude du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le profil des effets indésirables semble comparable chez les adultes et chez les enfants.
Les effets indésirables les plus sévères incluent anémie (pouvant nécessiter des transfusions), neutropénie et leucopénie. Ils sont plus fréquents aux posologies élevées (1.200 à 1.500 mg/jour) et chez les patients à un stade avancé de la maladie (en particulier en cas d'insuffisance médullaire avant le traitement) et surtout chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm^3. Il peut être nécessaire de diminuer la posologie, voire d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.4).

L'incidence des neutropénies est également supérieure chez les patients ayant de faibles taux de neutrophiles, d'hémoglobine et de vitamine B12 à l'initiation du traitement par Retrovir.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par Retrovir.

Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement (réactions médicamenteuses indésirables) sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique
Fréquent : Anémie, neutropénie et leucopénie.
Peu fréquent : Pancytopénie avec hypoplasie médullaire, thrombocytopénie.
Rare : Erythroblastopénie chronique acquise.
Très rare : Anémie aplasique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Rare : Acidose lactique en l'absence d'hypoxémie, anorexie.

Affections psychiatriques

Rare : Anxiété et dépression.

Affections du système nerveux
Très fréquent : Céphalées.
Fréquent : Vertiges.
Rare : Convulsions, baisse de l'acuité intellectuelle, insomnie, paresthésies, somnolence.

Affections cardiaques
Rare : Cardiomyopathie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Peu fréquent : Dyspnée.
Rare : Toux.

Affections gastro-intestinales
Très fréquent : Nausées.
Fréquent : Vomissements, diarrhée et douleur abdominale.
Peu fréquent : Flatulences.
Rare : Pancréatite. Pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût et dyspepsie.

Affections hépatobiliaires
Fréquent : Elévation des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie.
Rare : Anomalies hépatiques telles qu'hépatomégalie sévère avec stéatose.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Peu fréquent : Eruption cutanée et prurit.
Rare : Urticaire, pigmentation des ongles et de la peau, et sueurs.

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Fréquent : Myalgies.
Peu fréquent : Myopathie.

Affections du rein et des voies urinaires
Rare : Pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et du sein
Rare : Gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquent : Malaise.
Peu fréquent : Asthénie, fièvre et douleur généralisée.
Rare : Douleur thoracique et syndrome pseudogrippal, frissons.

Les données disponibles, aussi bien d'études contrôlées versus placebo que d'études ouvertes, indiquent que l'incidence de nausées et autres effets indésirables fréquemment rapportés diminue de façon constante avec le temps au cours des premières semaines de traitement par Retrovir.

Effets lors de la prévention de la transmission mère-fœtus :
Lors d'une étude contrôlée versus placebo, l'ensemble des effets indésirables cliniques et des anomalies des paramètres biologiques ont été similaires chez les femmes des groupes Retrovir et placebo. Néanmoins, une anémie légère à modérée a été plus souvent observée avant l'accouchement dans le groupe de femmes traitées par la zidovudine.

Dans la même étude, les taux d'hémoglobine des nourrissons traités par Retrovir étaient légèrement inférieurs à ceux dans le groupe placebo, mais aucune transfusion n'a toutefois été nécessaire. L'anémie a disparu dans les 6 semaines suivant l'arrêt du traitement par Retrovir. Les autres effets indésirables cliniques et biologiques étaient similaires dans les groupes Retrovir et placebo. Les conséquences à long terme pour les enfants exposés au Retrovir *in utero* et à la naissance ne sont pas connues.

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, associée habituellement à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration de zidovudine (voir rubrique 4.4).

Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée, qui est la plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses. Les patients traités par Retrovir doivent être fréquemment examinés et questionnés afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie. En cas de développement avéré de lipoatrophie, le traitement par Retrovir ne doit pas être poursuivi (voir rubrique 4.4).

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces évènements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire :
https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Surdosage

Signes et symptômes :
Aucun signe ou symptôme spécifique n'a été identifié après un surdosage aigu à la zidovudine à l'exception des effets indésirables déjà listés.

Traitement :
Les patients seront étroitement surveillés, à la recherche d'éventuels effets toxiques (voir rubrique 4.8) et un traitement symptomatique sera instauré si nécessaire.
L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'ont qu'un effet limité sur l'élimination de la zidovudine, mais augmentent l'élimination du métabolite glucuronoconjugué.
Une prise en charge complémentaire sera établie en fonction du tableau clinique ou selon les recommandations du centre national Antipoisons le cas échéant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analogue nucléosidique, code ATC : J05A F01.

Mode d'action :
La zidovudine est une substance antivirale, particulièrement active *in vitro* sur les rétrovirus dont le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La zidovudine est phosphorylée en dérivé monophosphate aussi bien dans la cellule infectée que dans la cellule non infectée par une thymidine kinase cellulaire. Les phosphorylations suivantes de la zidovudine monophosphate en dérivés diphosphate et ensuite en dérivés triphosphate sont catalysées respectivement par une thymidilate-kinase et par des kinases non spécifiques cellulaires. La zidovudine triphosphate agit à la fois en tant qu'inhibiteur et substrat de la transcriptase inverse virale. De plus, la formation d'ADN proviral est bloquée par l'incorporation de zidovudine monophosphate dans l'ADN, de sorte que la synthèse de la chaîne d'ADN est interrompue. L'affinité de la zidovudine triphosphate pour la transcriptase inverse du VIH est environ 100 fois supérieure à son affinité pour l'ADN polymérase alpha cellulaire.

Virologie clinique :
La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH pour la zidovudine et la réponse clinique au traitement est toujours à l'étude. Les tests de sensibilité *in vitro* ne sont pas encore standardisés et les résultats peuvent varier en fonction de la méthodologie utilisée. Une diminution de la sensibilité *in vitro* à la zidovudine a été rapportée pour des isolats du VIH provenant de patients traités au long cours par Retrovir. Les informations disponibles indiquent que, pour les patients à un stade précoce de la maladie, la fréquence et l'importance de la diminution de la sensibilité *in vitro* sont nettement moindres qu'aux stades avancés de l'infection par le VIH.

Une diminution de sensibilité liée à l'apparition de souches résistantes à la zidovudine limite l'utilité clinique de la zidovudine en monothérapie. Les résultats des études cliniques indiquent que la zidovudine, particulièrement en association avec la lamivudine, mais également avec la didanosine ou la zalcitabine, réduit significativement le risque de progression de la maladie et de mortalité. Il a été démontré que l'utilisation d'un inhibiteur de protéase en association avec la zidovudine et la lamivudine confère un bénéfice supplémentaire en retardant la progression de la maladie et en améliorant la survie par rapport à la double association seule.

L'efficacité antivirale *in vitro* d'associations d'antirétroviraux fait l'objet de recherches. Les études cliniques et celles conduites *in vitro* sur la zidovudine en association avec la lamivudine indiquent que les isolats de virus résistants à la zidovudine peuvent redevenir sensibles à la zidovudine en acquérant simultanément une résistance à la lamivudine. De plus, les études cliniques montrent que l'association zidovudine/lamivudine retarde l'apparition d'une résistance à la zidovudine chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la zidovudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine et interféron-alpha).

La résistance aux analogues de la thymidine (dont la zidovudine) est bien connue et provient de l'accumulation progressive de mutations spécifiques de la transcriptase inverse du VIH pouvant aller jusqu'à 6 mutations, au niveau des codons 41, 67, 70, 210, 215 et 219. Les virus acquièrent une résistance phénotypique aux analogues de la thymidine par le biais de l'association des mutations au niveau des codons 41 et 215 ou par accumulation d'au moins quatre des six mutations. Les mutations caractéristiques des analogues de la thymidine ne peuvent pas, à elles seules, entraîner de forte résistance croisée à un autre nucléoside, d'où la possibilité d'administrer ultérieurement tout autre inhibiteur de la transcriptase inverse autorisé.

Il existe deux schémas de mutations entraînant une résistance à de multiples médicaments. Le premier se caractérise par des mutations de la transcriptase inverse du VIH au niveau des codons 62, 75, 77, 116 et 151. Le second implique la mutation T69S plus une insertion de 6 paires de bases à la même position. Ces deux schémas résultent en une résistance phénotypique à l'AZT ainsi qu'à tous les autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse autorisés. L'un ou l'autre de ces deux schémas de résistance multiple aux analogues nucléosidiques limite sérieusement les futures options thérapeutiques.

Dans l'étude américaine ACTG076, une diminution du risque de transmission materno-fœtale du VIH-1 a été démontrée (taux d'infections de 23 % pour le placebo versus 8 % pour la zidovudine) après administration de Retrovir (100 mg, 5 fois/jour) chez les femmes enceintes (14 à 34 semaines de grossesse), infectées par le VIH, et chez leurs nouveau-nés (2 mg/kg, toutes les 6 heures) jusqu'à l'âge de 6 semaines. Dans l'étude menée en Thaïlande par le CDC en 1998 sur une plus courte durée de traitement, l'utilisation de Retrovir par voie orale uniquement (300 mg, 2 fois/jour), de la 36ème semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement, a également réduit le taux de transmission materno-fœtale du VIH (taux d'infection de 19 % pour le placebo versus 9 % pour la zidovudine). Ces données, ainsi que celles d'une étude publiée comparant divers traitements avec la zidovudine dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH, ont montré que les traitements de courte durée (à partir de la 36ème semaine de grossesse) de la mère sont moins efficaces que des traitements plus prolongés (de la 14ème à la 34ème semaine de grossesse) en termes de réduction de la transmission périnatale du VIH.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Adultes :

Absorption :
La zidovudine est bien absorbée au niveau gastro-intestinal et pour toutes les doses étudiées, la biodisponibilité se situe entre 60 et 70 %. Lors d'une étude de bioéquivalence, les valeurs moyennes à l'état d'équilibre (CV %) de la C_{SS} max., C_{SS} min. et de l'AUC_{ss} chez 16 patients recevant des comprimés de zidovudine 300 mg deux fois par jour étaient respectivement de 8,57 (54 %) µM (2,29 µg/ml), 0,08 (96 %) µM (0,02 µg/ml) et 8,39 (40 %) h.µM (2,24 h.µg/ml).

Distribution :
Dans des études avec le Retrovir en intraveineux, la demi-vie plasmatique terminale moyenne était de 1,1 heure, la clairance corporelle totale moyenne était de 27,1 ml/min/kg et le volume apparent de distribution était de 1,6 l/kg.

Chez l'adulte, le rapport moyen des concentrations du liquide céphalorachidien/plasma est d'environ 0,5, 2 à 4 heures après l'administration. Des données indiquent que la zidovudine passe la barrière placentaire ; on la retrouve également dans le liquide amniotique et dans le sang fœtal. La zidovudine passe également dans le sperme et dans le lait maternel.

La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (34 à 38 %) et l'on ne s'attend à aucune interaction médicamenteuse impliquant un déplacement au niveau du site de fixation.

Biotransformation :
La zidovudine est principalement éliminée par conjugaison hépatique sous forme d'un métabolite glucuronoconjugué inactif. Le dérivé 5'-glucuronoconjugué de la zidovudine est le principal métabolite retrouvé au niveau plasmatique et urinaire, représentant quelques 50 à 80 % de la dose administrée, excrété par voie rénale. Un autre métabolite de la zidovudine, le 3'-amino-3'-déoxythymidine (AMT) a été identifié après administration intraveineuse.

Elimination :
La clairance rénale de la zidovudine dépasse largement la clairance de la créatinine, ce qui indique une sécrétion tubulaire significative.

Pédiatrie :

Absorption :
Le profil pharmacocinétique chez les enfants à partir de 5 - 6 mois est similaire à celui des adultes. La zidovudine est bien absorbée au niveau gastro-intestinal et la biodisponibilité se situe entre 60 et 74 % (moyenne 65 %) à toutes les doses étudiées. Les concentrations plasmatiques maximales à l'équilibre (C^{SS} max) après des doses orales (en solution) de 120 mg/m^2 et 180 mg/m^2 de surface corporelle étaient respectivement de 4,45 µM (1,19 µg/ml) et de 7,7 µM (2,06 µg/ml). Des doses de 180 mg/m^2 de surface corporelle, 4 x par jour, chez les enfants induisaient la même exposition systémique (AUC de 24 h : 40,0 µM.h ou 10,7 h.µg/ml) que des doses de 200 mg 6 x par jour chez les adultes (AUC de 24 h : 40,7 µM.h ou 10,9 h.µg/ml).

Distribution :
Après administration intraveineuse, la demi-vie plasmatique terminale moyenne est d'environ 1,5 heure et la clairance corporelle totale de 30,9 ml/min/kg.

Chez l'enfant, le rapport des concentrations du liquide céphalorachidien/plasma de la zidovudine est de 0,52 à 0,85, lorsqu'il est mesuré lors d'un traitement oral, 0,5 à 4 heures après la prise. Ce rapport est de 0,87 lorsqu'il est mesuré lors d'un traitement intraveineux, 1 à 5 heures après une perfusion d'une heure. Lors d'une perfusion intraveineuse en continu, le rapport moyen des concentrations à l'état d'équilibre du liquide céphalorachidien/plasma est de 0,24.

Biotransformation :
Le métabolite principal est le 5'-glucuronoconjugué. Après administration intraveineuse, 29 % de la dose sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine et 45 % sous forme de glucuronoconjugué.

Elimination :
La clairance rénale de la zidovudine est beaucoup plus élevée que celle de la créatinine, ce qui indique une sécrétion tubulaire significative.

Les données disponibles sur la pharmacocinétique chez les nouveau-nés et les nourrissons indiquent que la glucuronoconjugaison de la zidovudine est réduite, ce qui entraîne une augmentation de la biodisponibilité, une diminution de la clairance et une plus longue demi-vie chez les enfants de moins de 14 jours. Passé cet âge, la pharmacocinétique semble identique à celle des adultes.

Grossesse :
Le profil pharmacocinétique de la zidovudine a été évalué lors d'une étude chez huit femmes au cours du troisième trimestre de leur grossesse. Aucune preuve d'accumulation du médicament n'a été observée au cours de la grossesse. La pharmacocinétique de la zidovudine s'est avérée similaire à celle des femmes non enceintes. Confirmant la transmission passive transplacentaire du médicament, les concentrations plasmatiques de zidovudine chez le nouveau-né à la naissance étaient comparables aux concentrations plasmatiques chez la mère lors de l'accouchement.

Personnes âgées :
On ne dispose d'aucune donnée spécifique concernant la pharmacocinétique de la zidovudine chez la personne âgée.

Insuffisance rénale :
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la clairance apparente de la zidovudine après administration orale était approximativement de 50 % de la clairance constatée chez des sujets sains avec fonction rénale normale. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'ont pas d'effet significatif sur l'élimination de la zidovudine alors que l'élimination du métabolite glucuronoconjugué inactif est augmentée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique :
Les données concernant la pharmacocinétique de la zidovudine chez les patients en insuffisance hépatique sont limitées (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagénicité :
Il n'y a pas d'indication de mutagénicité observée lors du test d'Ames. Cependant, la zidovudine était faiblement mutagène lors du « Mouse Lymphoma cell test » et la réponse a été positive pour le test de transformation cellulaire *in vitro*. Des effets clastogènes ont été observés lors d'une étude *in vitro* sur des lymphocytes humains et *in vivo* chez les rats et les souris lors de tests sur micronuclei, à des doses orales répétées. Une étude cytogénétique réalisée *in vivo* chez le rat n'a pas montré de dommage chromosomique. Une étude des lymphocytes du sang périphérique provenant de onze patients atteints du SIDA a montré une fréquence de cassure chromosomique plus élevée chez les patients qui avaient reçu du Retrovir que chez les sujets non traités. Une étude pilote a démontré que la zidovudine est incorporée à l'ADN nucléaire des leucocytes chez l'adulte, y compris chez la femme enceinte, recevant de la zidovudine dans le traitement de l'infection par le VIH-1, ou dans la prévention de la transmission materno-fœtale virale. La zidovudine est également incorporée à l'ADN des leucocytes du sang du cordon chez les nouveau-nés dont la mère est traitée par la zidovudine. Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine, avec une exposition comparable à l'homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation des analogues nucléosidiques à l'ADN plus importante dans divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères, par rapport à ceux exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Carcinogénicité :
Dans les études de carcinogénicité réalisées chez la souris et le rat après administration orale de zidovudine, des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées. Une étude de carcinogénicité intravaginale a été réalisée ultérieurement et a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition locale, à long terme, de l'épithélium vaginal du rongeur à des concentrations élevées de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur d'origine médicamenteuse n'a été observée chez les animaux mâles ou femelles des deux espèces.

Deux études supplémentaires de carcinogénicité transplacentaire ont été menées sur la souris. Dans une étude réalisée par l'US National Cancer Institute, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12ème au 18ème jour de gestation. Un an après la naissance, on a observé une incidence accrue de tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle chez les souriceaux exposés à la plus forte dose (420 mg/kg de poids corporel à la naissance).

Dans une seconde étude, la zidovudine a été administrée à des souris à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg pendant 24 mois, l'exposition débutant avant la naissance, au 10ème jour de gestation. Les observations liées au traitement étaient limitées à des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive avec une incidence et une période d'apparition semblables à celles de l'étude de carcinogénicité orale standard. La seconde étude ne fournit ainsi aucune preuve que la zidovudine agit en tant qu'agent cancérigène transplacentaire.

En conclusion, les données de carcinogénicité transplacentaire provenant de la première étude représentent un risque hypothétique, tandis qu'il a bien été prouvé que l'administration de zidovudine au cours de la grossesse réduit le risque de transmission du VIH à l'enfant non infecté.

Toxicité sur la reproduction :
Aucune preuve de tératogénicité n'a pu être établie lors des études menées chez des rats et des lapins gravides recevant des doses orales de zidovudine allant jusqu'à 450 mg et 500 mg/kg/jour, respectivement, et ce, durant la majeure partie de l'organogenèse. Néanmoins, il y a eu une augmentation statistiquement significative du nombre de résorptions fœtales chez les rats aux doses de 150 à 450 mg/kg/jour et chez les lapins aux doses de 500 mg/kg/jour.

Une étude séparée, rapportée ultérieurement, a montré que la dose de 3.000 mg/kg/jour administrée à des rats (qui est très proche de la dose létale médiane de 3683 mg/kg) causait une toxicité marquée chez la mère et une augmentation de la fréquence des malformations fœtales. Aucune preuve de tératogénicité n'a été observée dans cette même étude avec des doses plus faibles (600 mg/kg/jour ou moins).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules :

- Amidon de maïs
- Cellulose microcristalline
- Carboxyméthylamidon sodique
- Stéarate de magnésium

Enveloppe des gélules :

- Dioxyde de titane (E171)
- Gélatine
- Indigotine (E132)

Encre d'impression (encres noires opacode 10A1 ou 10A2) :

- Gomme laque
- Oxyde de fer noir (E172)
- Propylène glycol
- Hydroxyde d'ammonium, 28 % (uniquement dans l'encre noire opacode 10A1)
- Solution concentrée d'ammonium (uniquement dans l'encre noire opacode 10A2)
- Hydroxyde de potassium (uniquement dans l'encre noire opacode 10A2)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette PVC/aluminium contenant 40 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE 137907

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

Date de première autorisation : 07/04/1987.
Date de dernier renouvellement : 18/02/2009.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

30/06/2022 (version 61)