Zidovudine Oral Solution USP 50 mg/5 mL
P1518724

Zidovudine Oral Solution USP 50 mg/5 mL
P1518724

AUROBINDO

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Zidovudine Oral Solution USP 50 mg/5 mL

Rx Only

1 NAME OF THE FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT

Zidovudine Oral Solution USP 50 mg/5 mL

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 5ml of oral solution contains zidovudine USP 50 mg

Excipients : Sucrose, glycerin, citric acid, sodium benzoate, strawberry flavour and purified water

3 PHARMACEUTICAL FORM

Colorless to pale yellow strawberry flavoured syrup. Zidovudine oral solution comes in bottles of 240ml.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Zidovudine oral solution is indicated in anti-retroviral combination therapy for Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and children.

Zidovudine oral solution chemoprophylaxis is indicated for use in HIV-positive pregnant women (over 14 weeks of gestation) for prevention of maternal-foetal HIV transmission and for primary prophylaxis of HIV infection in newborn infants.

4.2 Posology and method of administration

Dosage in adults:

The usual recommended dose of zidovudine oral solution in combination with other anti-retroviral agents is 500 or 600 mg/day in two or three divided dose.

Dosage in children:

3 months - 12 years:

The recommended dose of zidovudine oral solution is 360 to 480 mg/m2 per day, in 3 or 4 divided doses in combination with other antiretroviral agents. The maximum dosage should not exceed 200 mg every 6 hours.

<3 months:

The limited data available are insufficient to propose specific dosage recommendations (See below -maternal foetal transmission and 5.2 Pharmacokinetic properties).

Dosage in the prevention of maternal-foetal transmission:

Although the optimal dosage schedule has not been identified the following dosage regimen has been shown to be effective. Pregnant women (over 14 weeks of gestation) should be given 500 mg/day orally (100 mg five times per day) until the beginning of labour. During labour and delivery zidovudine should be administered intravenously at 2 mg/kg bodyweight given over one hour followed by a continuous intravenous infusion at 1 mg/kg/h until the umbilical cord is clamped.

The newborn infants should be given 2 mg/kg bodyweight orally every 6 hours starting within 12 hours after birth and continuing until 6 weeks old (e.g. a 3 kg neonate would require a 0.6 ml dose of oral solution every 6 hours).

Due to the small volumes of oral solution required, care should be taken when calculating neonate doses.

Infants unable to receive oral dosing should be given zidovudine intravenously at 1.5 mg/kg bodyweight infused over 30 minutes every 6 hours. In case of planned caesarean, the infusion should be started 4 hours before the operation.

In the event of a false labour, the zidovudine infusion should be stopped and oral dosing restarted.

Dosage adjustments in patients with haematological adverse reactions:

Dosage reduction or interruption of zidovudine oral soloution therapy may be necessary in patients whose haemoglobin level falls to between 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) and 9 g/dl (5.59 mmol/l) or whose neutrophil count falls to between 0.75 x 109/l and 1.0 x 109/l (see 4.3 Contraindications and 4.4 Special warnings and precautions for use)

Dosage in the elderly:

Zidovudine pharmacokinetics have not been studied in patients over 65 years of age and no specific data are available. However, since special care is advised in this age group due to age-associated changes such as the decrease in renal function and alterations in haematological parameters, appropriate monitoring of patients before and during use of zidovudine oral solution is advised.

Dosage in renal impairment:

In patients with severe renal impairment, apparent zidovudine clearance after oral zidovudine administration was approximately 50% of that reported in healthy subjects with normal renal function. Therefore a dosage reduction to 300-400 mg daily is recommended for patients with severe renal impairment with creatinine clearance •10ml/min. Haematological parameters and clinical response may influence the need for subsequent dosage adjustment. Haemodialysis and peritoneal dialysis have no significant effect on zidovudine elimination whereas elimination of the glucuronide metabolite is increased.

Dosage in hepatic impairment:

Data in patients with cirrhosis suggest that accumulation of zidovudine may occur in patients with hepatic impairment because of decreased glucuronidation. Dosage reductions may be necessary but, as there is only limited data available, precise recommendations cannot be made. If monitoring of plasma zidovudine levels is not feasible, physicians will need to monitor for signs of intolerance, such as the development of haematological adverse reactions (anaemia, leucopenia, neutropenia) and reduce the dose and/or increase the interval between doses as appropriate.

4.3 Contraindications:

Zidovudine oral solution is contra-indicated in patients known to be hypersensitive to zidovudine , or to any of the components of the formulations.

Zidovudine oral solution should not be given to patients with abnormally low neutrophil counts (less than 0.75 x 109/litre) or abnormally low haemoglobin levels (less than 7.5 g/decilitre or 4.65 mmol/litre).

Zidovudine oral solution is contra-indicated in new born infants with hyperbilirubinaemia requiring treatment other than phototherapy, or with increased transaminase levels of over five times the upper limit of normal.

4.4 Special warnings and precautions for use

Zidovudine oral solution is not a cure for HIV infection and patients remain at risk of developing illnesses which are associated with immune suppression, including opportunistic infections and neoplasms. Whilst it has been shown to reduce the risks of opportunistic infections, data on the development of neoplasms, including lymphomas, are limited. The available data on patients treated for advanced HIV disease indicate that the risk of lymphoma development is consistent with that observed in untreated patients. In patients with early HIV disease on long-term treatment the risk of lymphoma development is unknown.

Zidovudine oral solution should be administered under the supervision of a doctor with experience of treating patients with HIV infection or AIDS. An appropriate treatment procedure requires access to suitable facilities eg. for performing haematological monitoring investigations, including determination of viral load, CD4 lymphocytes and for provision of blood transfusions if necessary.

The concomitant use of rifampicin, ribavirin or stavudine with zidovudine should be avoided (see section 4.5 Interactions with other Medicaments and other forms of Interaction).

Haematological Adverse Reactions: **Anaemia (usually not observed before six weeks of zidovudine oral solution therapy but occasionally occurring earlier), neutropenia (usually not observed before four weeks' therapy but sometimes occurring earlier) and leucopenia (usually secondary to neutropenia) can be expected to occur in patients receiving zidovudine oral solution; These occurred more frequently at higher dosages (1200-1500 mg/day) and in patients with poor bone marrow reserve prior to treatment, particularly with advanced HIV disease.**

Haematological parameters should be carefully monitored. For patients with advanced symptomatic HIV disease it is generally recommended that blood tests are performed at least every two weeks for the first three months of therapy and at least monthly thereafter. In patients with early HIV disease (where bone marrow reserve is generally good), haematological adverse reactions are infrequent. Depending on the overall condition of the patient, blood tests may be performed less often, for example every 1 to 3 months.

If the haemoglobin level falls to between 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) and 9 g/dl (5.59 mmol/l) or the neutrophil count falls to between 0.75 x 109/l and 1.0 x 109/l, the daily dosage may be reduced until there is evidence of marrow recovery; alternatively, recovery may be enhanced by brief (2-4 weeks) interruption of zidovudine oral solution therapy. Marrow recovery is usually observed within 2 weeks after which time zidovudine oral solution therapy at a reduced dosage may be reinstituted. In patients with significant anaemia, dosage adjustments do not necessarily eliminate the need for transfusions (see 4.3 Contra-indications).

Lactic acidosis: **Lactic acidosis usually associated with hepatomegaly and hepatic steatosis has been reported with the use of nucleoside analogues. Early symptoms (symptomatic hyperlactatemia) include benign digestive symptoms (nausea, vomiting and abdominal pain), non-specific malaise, loss of appetite, weight loss, respiratory symptoms (rapid and/or deep breathing) or neurological symptoms (including motor weakness).**

Lactic acidosis has a high mortality and may be associated with pancreatitis, liver failure, or renal failure. Lactic acidosis generally occurred after a few or several months of treatment.

Treatment with nucleoside analogues should be discontinued in the setting of symptomatic hyperlactatemia and metabolic/lactic acidosis, progressive hepatomegaly, or rapidly elevating aminotransferase levels. Caution should be exercised when administering nucleoside analogues to any patient (particularly obese women) with hepatomegaly, hepatitis or other known risk factors for liver disease and hepatic steatosis (including certain medicinal products and alcohol). Patients co-infected with hepatitis C and treated with alpha interferon and ribavirin may constitute a special risk.

Patients at increased risk should be followed closely.

Mitochondrial toxicity: Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated *in vitro* and *in vivo* to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or post-natally to nucleoside analogues. The main adverse events reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia), metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). These events are often transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether the neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. Any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, even HIV-negative children, should have clinical and laboratory follow-up and should be fully investigated for possible mitochondrial dysfunction in case of relevant signs or symptoms. These findings do not affect current recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Lipodystrophy: Combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients. The long-term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A connection between visceral lipomatosis and PIs and lipoatrophy and NRTIs has been hypothesised. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age, and with drug related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Consideration should be given to the measurement of fasting serum lipids and blood glucose. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate (see section 4.8 Undesirable effects).

Liver disease: The safety and efficacy of zidovudine has not been established in patients with significant underlying liver disorders.

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse events. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please also refer to the relevant product information for these medicinal products.

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered (see section 4.2).

Patients should be cautioned about the concomitant use of self-administered medications (see 4.5 Interactions with other medicaments and other forms of interaction).

Patients should be advised that zidovudine oral solution therapy has not been proven to prevent the transmission of HIV to others through sexual contact or blood contamination.

Use in Elderly and in Patients with Renal or Hepatic Impairment: See 4.2 Posology and method of administration.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction :

Limited data suggests that co-administration of zidovudine with rifampicin decreases the AUC (area under the plasma concentration curve) of zidovudine by 48% ± 34%. This may result in a partial loss or total loss of efficacy of zidovudine (see 4.4 Special warnings and precautions for use).

Zidovudine in combination with either ribavirin or stavudine are antagonistic in vitro. The concomitant use of either ribavirin or stavudine with zidovudine should be avoided (see 4.4 Special warnings and precautions for use).

Probenecid increases the AUC of zidovudine by 106% (range 100 to 170%). Patients receiving both drugs should be closely monitored for haematological toxicity.

A modest increase in Cmax (28%) was observed for zidovudine when administered with lamivudine, however overall exposure (AUC) was not significantly altered. Zidovudine has no effect on the pharmacokinetics of lamivudine.

Phenytoin blood levels have been reported to be low in some patients receiving zidovudine oral solution, while in one patient a high level was noted. These observations suggest that phenytoin levels should be carefully monitored in patients receiving both drugs.

In a pharmacokinetic study co-administration of zidovudine and atovaquone showed a decrease in zidovudine clearance after oral dosing leading to a 35%±23% increase in plasma zidovudine AUC. Given the limited data available the clinical significance of this is unknown.

Valproic acid, fluconazole or methadone when co-administered with zidovudine have been shown to increase the AUC with a corresponding decrease in its clearance. As only limited data are available the clinical significance of these findings is unclear but if zidovudine is used concurrently with either valproic acid, fluconazole or methadone, patients should be monitored closely for potential toxicity of zidovudine.

Concomitant treatment, especially acute therapy, with potentially nephrotoxic or myelosuppressive drugs (eg. systemic pentamidine, dapsone, pyrimethamine, co-trimoxazole, amphotericin, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine and doxorubicin) may also increase the risk of adverse reactions to zidovudine . If concomitant therapy with any of these drugs is necessary then extra care should be taken in monitoring renal function and haematological parameters and, if required, the dosage of one or more agents should be reduced.

Since some patients receiving zidovudine may continue to experience opportunistic infections, concomitant use of prophylactic antimicrobial therapy may have to be considered. Such prophylaxis has included co-trimoxazole, aerosolised pentamidine, pyrimethamine and aciclovir. Limited data from clinical trials do not indicate a significantly increased risk of adverse reactions to zidovudine with these drugs at doses used in prophylaxis. Clarithromycin tablets reduce the absorption of zidovudine.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:

The use of zidovudine oral solution in pregnant women over 14 weeks of gestation, with subsequent treatment of their newborn infants, has been shown to significantly reduce the rate of maternal-foetal transmission of HIV based on viral cultures in infants.

The results from the pivotal U.S. placebo-controlled study indicated that zidovudine reduced maternal-foetal transmission by approximately 70%. In this study, pregnant women had CD4 cell counts of 200 to 1818/mm3 (median in treated group 560/ mm3) and began treatment therapy between weeks 14 and 34 of gestation and had no clinical indications for zidovudine therapy; their newborn infants received zidovudine until 6-weeks old.

A decision to reduce the risk of maternal transmission of HIV should be based on the balance of potential benefits and potential risk. Pregnant women considering the use of zidovudine oral solution during pregnancy for prevention of HIV transmission to their infants should be advised that transmission may still occur in some cases despite therapy.

The efficacy of zidovudine to reduce the maternal-foetal transmission in women with previously prolonged treatment with zidovudine or other antiretroviral agents or women infected with HIV strains with reduced sensitivity to zidovudine is unknown. It is unknown whether there are any long-term consequences of in utero and infant exposure to zidovudine.

Based on the animal carcinogenicity / mutagenicity findings a carcinogenic risk to humans cannot be excluded (See 5.3 Preclinical safety data). The relevance of these findings to both infected and uninfected infants exposed to zidovudine is unknown. However, pregnant women considering using zidovudine oral solution during pregnancy should be made aware of these findings.

Given the limited data on the general use of zidovudine oral solution in pregnancy, zidovudine oral solution should only be used prior to the 14th week of gestation when the potential benefit to the mother and foetus outweigh the risks. Studies in pregnant rats and rabbits given zidovudine orally at dosage levels up to 450 and 500 mg/kg/day respectively during the major period of organogenesis have revealed no evidence of teratogenicity. There was, however, a statistically significant increase in foetal resorptions in rats given 150 to 450 mg/kg/day and in rabbits given 500 mg/kg/day.

A separate study, reported subsequently, found that rats given a dosage of 3000 mg/kg/day, which is very near the oral median lethal dose (3683 mg/kg), caused marked maternal toxicity and an increase in the incidence of foetal malformations. No evidence of teratogenicity was observed in this study at the lower dosages tested (600 mg/kg/day or less).

Fertility:

Zidovudine did not impair male or female fertility in rats given oral doses of up to 450 mg/kg/day. There are no data on the effect of zidovudine oral solution on human female fertility. In men, zidovudine oral solution have not been shown to affect sperm count, morphology or motility.

Lactation:

Health experts recommend that women infected with HIV do not breast feed their infants in order to avoid the transmission of HIV. After administration of a single dose of 200 mg zidovudine to HIV-infected women, the mean concentration of zidovudine was similar in human milk and serum. Therefore, since the drug and the virus pass into breast milk it is recommended that mothers taking zidovudine oral solution do not breast feed their infants.

4.7 Effects on ability to drive and use machines:

There have been no studies to investigate the effect of zidovudine oral solution on driving performance or the ability to operate machinery. Furthermore, a detrimental effect on such activities cannot be predicted from the pharmacology of the drug. Nevertheless, the clinical status of the patient and the adverse event profile of zidovudine oral solution should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects:

The adverse event profile appears similar for adults and children. The most serious adverse reactions include anaemia (which may require transfusions), neutropenia and leucopenia. These occurred more frequently at higher dosages (1200-1500 mg/day) and in patients with advanced HIV disease (especially when there is poor bone marrow reserve prior to treatment), and particularly in patients with CD4 cell counts less than 100/mm3. Dosage reduction or cessation of therapy may become necessary (see 4.4 Special warnings and precautions for use).

The incidence of neutropenia was also increased in those patients whose neutrophil counts, haemoglobin levels and serum vitamin B12 levels were low at the start of zidovudine oral solution therapy.

Cases of lactic acidosis, sometimes fatal, usually associated with severe hepatomegaly and hepatic steatosis, have been reported with the use of nucleoside analogues (See 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients including the loss of peripheral and facial subcutaneous fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorsocervical fat accumulation (buffalo hump).

Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities such as hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia (see section 4.4 Special warnings and special precautions for use).

The following events have been reported in patients treated with zidovudine oral solution. They may also occur as part of the underlying disease process or in association with other drugs used in the management of HIV disease. The relationship between these events and use of zidovudine oral solution is therefore difficult to evaluate, particularly in the medically complicated situations which characterise advanced HIV disease. A reduction in dose or suspension of zidovudine oral solution therapy may be warranted in the management of these conditions.

The adverse events considered at least possibly related to the treatment are listed below by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as Very common (greater than 10%), Common (1 - 10%), Uncommon (0.1-1%), Rare (0.01-0.1%) and Very rare (less than 0.01%).

Blood and lymphatic system disorders

Common: Anaemia, neutropenia and leucopenia.

Uncommon: Thrombocytopenia and pancytopenia with marrow hypoplasia

Rare: Pure red cell aplasia

Very rare: Aplastic anaemia

Metabolism and nutrition disorders

Rare: Anorexia and lactic acidosis in the absence of hypoxaemia

Psychiatric disorders

Rare: Anxiety and depression

Nervous system disorders

Very common: Headache

Common: Dizziness

Rare: Insomnia, paraesthesia, somnolence, loss of mental acuity, convulsions

Cardiac disorders

Rare: Cardiomyopathy

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: Dyspnoea

Rare: Cough

Gastrointestinal disorders

Very common: Nausea

Common: Vomiting, abdominal pain, and diarrhoea

Uncommon: Flatulence

Rare: Oral mucosa pigmentation, taste disturbance and dyspepsia. Pancreatitis.

Hepatobiliary disorders

Common: Raised blood levels of liver enzymes and bilirubin

Rare: Liver disorders such as severe hepatomegaly with steatosis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: Rash and pruritus

Rare: Nail and skin pigmentation, urticaria and sweating

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Myalgia

Uncommon: Myopathy

Renal and urinary disorders

Rare: Urinary frequency

Reproductive system and breast disorders

Rare: Gynaecomastia

General disorders and administration site disorders :

Common: Malaise

Uncommon: Fever, generalised pain and asthenia

Rare: Chills, chest pain and influenza-like syndrome

The available data from both placebo-controlled and open-label studies indicate that the incidence of nausea and other frequently reported clinical adverse events consistently decreases over time during the first few weeks of therapy with zidovudine.

Adverse reactions with zidovudine oral solution for the prevention of maternal-foetal transmission:

In a placebo-controlled trial, overall clinical adverse events and laboratory test abnormalities were similar for women in the zidovudine and placebo groups. However, there was a trend for mild and moderate anaemia to be seen more commonly prior to delivery in the zidovudine treated women.

In the same trial, haemoglobin concentrations in infants exposed to zidovudine oral solution for this indication were marginally lower than in infants in the placebo group, but transfusion was not required. Anaemia resolved within 6 weeks after completion of zidovudine oral solution therapy. Other clinical adverse events and laboratory test abnormalities were similar in the zidovudine oral solution and placebo groups. It is unknown whether there are any long-term consequences of *in utero* and infant exposure to zidovudine oral solution.

4.9 Overdose

Symptoms and signs:

No specific symptoms or signs have been identified following acute overdose with zidovudine apart from those listed as undesirable effects such as fatigue, headache, vomiting, and occasional reports of haematological disturbances. Following a report where a patient took an unspecified quantity of zidovudine with serum levels consistent with an overdose of greater than 17 grams there were no short term clinical, biochemical or haematological sequelae identified.

Treatment:

Patients should be observed closely for evidence of toxicity (See 4.8 Undesirable effects) and given the necessary supportive therapy.

Haemodialysis and peritoneal dialysis appear to have a limited effect on elimination of zidovudine but enhance the elimination of the glucuronide metabolite.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group – nucleoside analogue – ATC Code J05A F01

Mode of action:

Zidovudine is an antiviral agent which is highly active *in vitro* against retroviruses including the Human Immunodeficiency Virus (HIV).

Zidovudine is phosphorylated in both infected and uninfected cells to the monophosphate (MP) derivative by cellular thymidine kinase. Subsequent phosphorylation of zidovudine -MP to the diphosphate (DP), and then the triphosphate (TP) derivative is catalysed by cellular thymidylate kinase and non-specific kinases respectively. Zidovudine -TP acts as an inhibitor of and substrate for the viral reverse transcriptase. The formation of further proviral DNA is blocked by incorporation of zidovudine -MP into the chain and subsequent chain termination. Competition by zidovudine -TP for HIV reverse transcriptase is approximately 100-fold greater than for cellular DNA polymerase alpha.

Clinical virology:

The relationships between *in vitro* susceptibility of HIV to zidovudine and clinical response to therapy remain under investigation. *In vitro* sensitivity testing has not been standardised and results may therefore vary according to methodological factors. Reduced *in vitro* sensitivity to zidovudine has been reported for HIV isolates from patients who have received prolonged courses of zidovudine therapy. The available information indicates that for early HIV disease, the frequency and degree of reduction of *in vitro* sensitivity is notably less than for advanced disease.

The reduction of sensitivity with the emergence of zidovudine resistant strains limits the usefulness of zidovudine monotherapy clinically. In clinical studies, clinical end-point data indicate that zidovudine , particularly in combination with lamivudine, and also with didanosine or zalcitabine results in a significant reduction in the risk of disease progression and mortality. The use of a protease inhibitor in a combination of zidovudine and lamivudine, has been shown to confer additional benefit in delaying disease progression, and improving survival compared to the double combination on its own.

The anti-viral effectiveness *in vitro* of combinations of anti-retroviral agents are being investigated. Clinical and *in vitro* studies of zidovudine in combination with lamivudine indicate that zidovudine -resistant virus isolates can become zidovudine sensitive when they simultaneously acquire resistance to lamivudine. Furthermore there is clinical evidence that zidovudine plus lamivudine delays the emergence of zidovudine resistance in anti-retroviral naive patients.

In some *in vitro* studies zidovudine has been shown to act additively or synergistically with a number of anti-HIV agents, such as lamivudine, didanosine, and interferon-alpha, inhibiting the replication of HIV in cell culture. However, *in vitro* studies with triple combinations of nucleoside analogues or two nucleoside analogues and a protease inhibitor have been shown to be more effective in inhibiting HIV-1 induced cytopathic effects than one or two drug combinations.

Resistance to thymidine analogues (of which zidovudine is one) is well characterised and is conferred by the stepwise accumulation of up to six specific mutations in the HIV reverse transcriptase at codons 41, 67, 70, 210, 215 and 219. Viruses acquire phenotypic resistance to thymidine analogues through the combination of mutations at codons 41 and 215 or by the accumulation of at least four of the six mutations.

These thymidine analogue mutations alone do not cause high-level cross-resistance to any of the other nucleosides, allowing for the subsequent use of any of the other approved reverse transcriptase inhibitors.

Two patterns of multi-drug resistance mutations, the first characterised by mutations in the HIV reverse transcriptase at codons 62, 75, 77, 116 and 151 and the second involving a T69S mutation plus a 6-base pair insert at the same position, result in phenotypic resistance to AZT as well as to the other approved nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Either of these two patterns of multinucleoside resistance mutations severely limits future therapeutic options.

In the US ACTG076 trial, zidovudine was shown to be effective in reducing the rate of maternal-foetal transmission of HIV-1 (23% infection rate for placebo versus 8% for zidovudine) when administered (100 mg five times daily) to HIV-positive pregnant women (from week 14-34 of pregnancy) and their newborn infants (2 mg/kg every 6 hours) until 6 weeks of age. In the shorter duration 1998 Thailand CDC study, use of oral zidovudine therapy only (300 mg twice daily), from week 36 of pregnancy until delivery, also reduced the rate of maternal-foetal transmission of HIV (19% infection rate for placebo versus 9% for zidovudine). These data, and data from a published study comparing zidovudine regimes to prevent maternal-foetal HIV transmission have shown that short maternal treatments (from week 36 of pregnancy) are less efficacious than longer maternal treatments (from week 14-34 of pregnancy) in the reduction of perinatal HIV transmission.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetics in adults:

Zidovudine is well absorbed from the gut and, at all dose levels studied, the bioavailability was 60-70%. From a bioequivalence study, steady-state mean (CV%) C[ss]max, C[ss]min, and AUC[ss] values in 16 patients receiving zidovudine 300 mg twice daily were 8.57 (54%) microM (2.29 µg/ml), 0.08 (96%) microM (0.02 µg/ml), and 8.39 (40%) h*microM (2.24 h*µg/ml), respectively.

Renal clearance of zidovudine greatly exceeds creatinine clearance, indicating that significant tubular secretion takes place.

Zidovudine is primarily eliminated by hepatic conjugation to an inactive glucuronidated metabolite. The 5'-glucuronide of zidovudine is the major metabolite in both plasma and urine, accounting for approximately 50-80% of the administered dose eliminated by renal excretion. 3'-amino-3'-deoxythymidine (AMT) has been identified as a metabolite of zidovudine following intravenous dosing.

There are limited data on the pharmacokinetics of zidovudine in patients with renal or hepatic impairment (see 4.2 Posology and method of administration). No specific data are available on the pharmacokinetics of zidovudine in the elderly.

Pharmacokinetics in children:

In children over the age of 5-6 months, the pharmacokinetic profile of zidovudine is similar to that in adults. Zidovudine is well absorbed from the gut and, at all dose levels studied, its bioavailability was 60-74% with a mean of 65%. Cssmax levels were 4.45µM (1.19µg/ml) following a dose of 120 mg zidovudine/m2 body surface area and 7.7µM (2.06µg/ml) at 180 mg/m2 body surface area. Dosages of 180 mg/m2 four times daily in children produced similar systemic exposure (24 hour AUC 40.0 hr µM or 10.7 hr µg/ml) as doses of 200 mg six times daily in adults (40.7 hr µM or 10.9 hr µg/ml). The major metabolite is 5'-glucuronide.

Renal clearance of zidovudine greatly exceeds creatinine clearance indicating that significant tubular secretion takes place.

The data available on the pharmacokinetics in neonates and young infants indicate that glucuronidation of zidovudine is reduced with a consequent increase in bioavailability, reduction in clearance and longer half-life in infants less than 14 days old but thereafter the pharmacokinetics appear similar to those reported in adults.

Pharmacokinetics in pregnancy:

The pharmacokinetics of zidovudine has been investigated in a study of eight women during the third trimester of pregnancy. As pregnancy progressed, there was no evidence of drug accumulation. The pharmacokinetics of zidovudine was similar to that of non-pregnant adults. Consistent with passive transmission of the drug across the placenta, zidovudine concentrations in infant plasma at birth were essentially equal to those in maternal plasma at delivery.

Distribution:

In adults, the average cerebrospinal fluid/plasma zidovudine concentration ratio 2 to 4 hours after dosing was found to be approximately 0.5. Data indicate that zidovudine crosses the placenta and is found in amniotic fluid and foetal blood. Zidovudine has also been detected in semen and milk.

In children the mean cerebrospinal fluid/plasma zidovudine concentration ratio ranged from 0.52-0.85, as determined during oral therapy 0.5 to 4 hours after dosing. Plasma protein binding is relatively low (34 to 38%) and drug interactions involving binding site displacement are not anticipated.

5.3 Preclinical safety data

Mutagenicity:

No evidence of mutagenicity was observed in the Ames test. However, zidovudine was weakly mutagenic in a mouse lymphoma cell assay and was positive in an *in vitro* cell transformation assay. Clastogenic effects were observed in an *in vitro* study in human lymphocytes and in *in vivo* oral repeat dose micronucleus studies in rats and mice. An *in vivo* cytogenetic study in rats did not show chromosomal damage. A study of the peripherial blood lymphocytes of eleven AIDS patients showed a higher chromosome breakage frequency in those who had received zidovudine than in those who had not. A pilot study has demonstrated that zidovudine is incorporated into leukocyte nuclear DNA of adults, including pregnant women, taking zidovudine as treatment for HIV-I infection, or for the prevention of mother to child viral transmission. Zidovudine was also incorporated into DNA from cord blood leukocytes of infants from zidovudine -treated mothers. The clinical significance of these findings are unkown.

Carcinogenicity:

In oral carcinogenicity studies with zidovudine in mice and rats, late appearing vaginal epithelial tumours were observed. A subsequent intravaginal carcinogenicity study confirmed the hypothesis that the vaginal tumours were the result of long term local exposure of the rodent vaginal epithelium to high concentrations of unmetabolised zidovudine in urine. There were no other drug-related tumours observed in either sex of either species.

In addition, two transplacental carcinogenicity studies have been conducted in mice. One study, by the US National Cancer Institute, administered zidovudine at maximum tolerated doses to pregnant mice from day 12 to 18 of gestation. One year post-natally, there was an increase in the incidence of tumours in the lung, liver and female reproductive tract of offspring exposed to the highest dose level (420 mg/kg term body weight).

In a second study, mice were administered zidovudine at doses up to 40 mg/kg for 24 months, with exposure beginning prenatally on gestation day 10. Treatment related findings were limited to late-occurring vaginal epithelial tumours, which were seen with a similar incidence and time of onset as in the standard oral carcinogenicity study. The second study thus provided no evidence that zidovudine acts as a transplacental carcinogen.

It is concluded that the transplacental carcinogenicity data from the first study represents a hypothetical risk, whereas the reduction in risk of maternal transfection of HIV to the uninfected child by the use of zidovudine in pregnancy has been well proven.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose, glycerin, citric acid, sodium benzoate, strawberry flavour and purified water

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf-life

24 months

After first opening the container: 30 days

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C. Keep the bottle tightly closed. Store the bottle in the original outer carton.

6.5 Nature and contents of container

White opaque high density polyethylene bottle, containing 240 ml of oral solution, with a plastic cap and polyethylene wad. An oral dosing syringe along with adapter is included in the pack.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements

7 MARKETING AUTHORIZATION HOLDER :

AUROBINDO

M/s. Aurobindo Pharma Ltd
Plot No.: 2, Maitrivihar
Ameerpet, Hyderabad-500 038
India

8 DATE OF REVISION OF THE TEXT: 21.03.2016

NDC 65862-048-24

Botswana Reg. No.	:	**BOT 0700905**
NAFDAC Reg. No.	:	**04-8376**
Tanzania Reg. No.	:	**TAN 06, 248 J05A AUR**
Zambia Reg. No.	:	**127/033**

POM

DETACH BEFORE DISPENSING

A/s: 420 x 600 mm ■ Black

AUROBINDO Packaging Development		Product Name	Component	Item Code	Date & Time
		Zidovudine OS	Leaflet	P1518724	04.07.2018 & 05.30 pm
		Country	Version No.	Reason Of Issue	Reviewed / Approved by
		(PUN) - ARV's	00	Commercial	
Team Leader	Pratap Sahu	Dimensions (mm)	Colours: 01	UNIT_III	
Initiator	Subramanyam	A/s: 420 x 600 mm			
Artist	Sree Designers	Pharma Code: 18724		18724	
Additional Information: N04757					
Prepared: Venkatesh	Font Type: Helvetica Family Font Size: 6 pt				

AUROBINDO

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Zidovudine en solution buvable USP 50 mg/5 mL

Rx Only

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zidovudine en solution buvable USP 50 mg/5 mL

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose de solution buvable de 5 ml contient 50 mg de zidovudine USP

Excipients: Saccharose, glycérine, acide citrique, benzoate de sodium, arôme fraise et eau purifiée

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop au goût fraise incolore à jaune pâle. Zidovudine en solution buvable se présente sous forme de flacon de 240 ml.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zidovudine en solution buvable est prescrite dans le cadre d'une multithérapie antirétrovirale chez les adultes et les enfants infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

La chimioprophylaxie par zidovudine en solution buvable est indiquée chez la femme enceinte séropositive (après 14 semaines de grossesse) pour prévenir la transmission materno-fœtale du VIH et dans le cadre d'une prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes:

La posologie habituellement recommandée de zidovudine en solution buvable en association avec d'autres agents antirétroviraux est de 500 à 600 mg par jour, pris en deux ou trois doses.

Enfants:

3 mois à 12 ans:

La posologie recommandée de zidovudine en solution buvable est de 360 à 480 mg/m² par jour, pris en 3 ou 4 doses distinctes associées à d'autres agents antirétroviraux. La posologie maximale ne devrait pas excéder 200 mg toutes les 6 heures.

moins de 3 mois:

Les données disponibles sont insuffisantes pour qu'une posologie spécifique puisse être recommandée (Cf. ci-dessous,transmission materno-fœtale et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Posologie dans le cadre de la prévention de la transmission materno-fœtale:

Bien que la posologie optimale n'ait pas encore été déterminée, la posologie suivante s'est montrée efficace. Il convient d'administrer oralement 500 mg par jour (100 mg cinq fois par jour) de zidovudine aux femmes enceintes à partir de la 14e semaine de grossesse et jusqu'au début du travail. Pendant le travail et l'accouchement, la zidovudine doit être administrée par voie intraveineuse à raison de 2 mg par kg de poids corporel pendant une heure, puis par perfusion de 1 mg/kg/heure et ce, jusqu'à ce que le cordon ombilical soit clampé.

Il convient d'administrer oralement aux nouveaux-nés 2 mg de zidovudine par kg de poids corporel toutes les 6 heures en commençant dans les 12 heures qui suivent la naissance et jusqu'à 6 semaines (par exemple, un nouveau-né de 3 kg requiert l'administration de 0,6 ml de solution buvable toutes les 6 heures).

En raison des faibles quantités de solution buvable requises, les doses destinées aux nouveaux-nés devront être calculées avec soin.

Les nourrissons qui ne sont pas en mesure de recevoir la zidovudine oralement devront être perfusés à raison de 1,5 mg par kg de poids corporel, pendant 30 minutes toutes les 6 heures. En cas de césarienne prévue, la perfusion devra commencer 4 heures avant l'opération. En cas de faux travail, la perfusion de zidovudine doit être stoppée et l'administration orale doit être reprise.

Ajustement de la posologie chez les patients souffrant de réactions hématologiques:

La réduction de la posologie ou l'interruption de l'administration de zidovudine en solution buvable peut être nécessaire chez les patients dont le niveau d'hémoglobine tombe entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) et 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou dont le niveau de neutrophiles tombe entre 0,75 x 109/l et 1,0 x 109/l (Cf. 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Posologie chez les personnes âgées:

Les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de plus de 65 ans et aucune information spécifique n'est disponible. Toutefois, compte tenu de l'attention particulière qu'il est conseillé de porter aux patients de cette classe d'âge en raison des changements liés à l'âge, tels que la diminution de la fonction rénale et les altérations des paramètres hématologiques, il est conseillé de surveiller attentivement ces patients avant et pendant l'administration de zidovudine en solution buvable.

Posologie en cas d'insuffisance rénale:

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère, la clairance de la zidovudine après l'administration orale de zidovudine était environ 50% inférieur au coefficient observé chez les sujets sains ne souffrant d'aucune insuffisance rénale. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de diminuer la posologie à 300-400 mg par jour chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère dont la clairance de la créatinine est de ≤ 10 ml/min. Les paramètres hématologiques et la réponse clinique peuvent également avoir une incidence sur le besoin d'affiner cette posologie. Les hémodialyses et les dialyses péritonéales n'ont pas d'incidence notoire sur l'élimination de la zidovudine, alors que le taux d'élimination des métabolites glucuroconjugués est accru.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique:

Les données disponibles pour les patients souffrant de cirrhose suggèrent que la zidovudine peut s'accumuler chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique en raison de la diminution de la glucuroconjugaison. Il peut dès lors s'avérer nécessaire de réduire la posologie, mais, compte tenu de la rareté des données disponibles, aucune recommandation précise ne peut être émise à l'heure actuelle. S'il est impossible de contrôler les concentrations plasmatiques de la zidovudine, les médecins devront veiller à dépister tout signe d'intolérance, tel que le développement de réactions hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie) et réduire la posologie et/ou accroître de manière appropriée les intervalles entre chaque prise.

4.3 Contre-indications:

Zidovudine en solution buvable est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la zidovudine ou à l'un des composants de ses formulations.

Zidovudine en solution buvable ne doit pas être administrée aux patients dont le niveau de neutrophiles est anormalement bas (inférieur à 0,75 x 109/litre) ou dont le niveau d'hémoglobine est anormalement bas (inférieur à 0,75 g/décilitre ou 4,65 mmol/litre).

Zidovudine en solution buvable est contre-indiquée chez les nouveaux-nés souffrant d'hyperbilirubinémie nécessitant un traitement autre qu'une photothérapie ou dont le niveau de transaminase est plus de cinq fois supérieur à la valeur limite supérieure normale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Zidovudine en solution buvable ne guérit pas de l'infection par le VIH et les patients demeurent sensibles aux maladies liées à l'immunosuppression, y compris aux infections opportunistes et aux néoplasmes. S'il a été démontré qu'elle réduit les risques d'infections opportunistes, les informations disponibles sur le développement des néoplasmes, y compris des lymphomes, sont limitées. Les informations disponibles pour les patients traités à un stade avancé de l'infection par le VIH indiquent que le risque de développement de lymphomes correspond au développement observé chez les patients non traités. Chez les patients traités à un stade précoce de l'infection par le VIH sur le long terme, le risque de développement de lymphomes demeure, à l'heure actuelle, inconnu.

Zidovudine en solution buvable doit être administrée sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de patients infectés par le VIH ou atteints du SIDA. Une procédure de traitement appropriée nécessite l'accès à des installations adéquates, par exemple dans le cadre de la réalisation d'examens de surveillance hématologique, comprenant la mesure de la charge virale et des lymphocytes CD4 ainsi que la réalisation de transfusions sanguines en cas de nécessité.

L'utilisation concomitante de rifampicine, de ribavirine ou de stavudine avec la zidovudine doit être évitée (Cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Réactions hématologiques: **Les patients recevant zidovudine en solution buvable sont susceptibles de développer une anémie (généralement observée après six semaines d'administration de zidovudine en solution buvable, mais également à un stade plus précoce), une neutropénie (généralement observée après quatre semaines d'administration, mais également à un stade plus précoce) et une leucopénie (généralement consécutive à la neutropénie). Ces affections ont été plus fréquemment observées chez des patients recevant des posologies plus élevées (1200 à 1500 mg par jour) ainsi que chez des patients présentant des problèmes d'appauvrissement de la moelle osseuse et, plus particulièrement, les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH.**

Les paramètres hématologiques doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. Chez les patients atteints d'une infection VIH symptomatique avancée, il est généralement recommandé de pratiquer des tests sanguins au moins toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois du traitement, puis au moins une fois par mois. Chez les patients récemment infectés par le VIH (chez lesquels la moelle osseuse est généralement riche) les réactions hématologiques sont peu fréquentes. Suivant l'état de santé général du patient, les tests sanguins pourront être pratiqués moins fréquemment, par exemple tous les 1 à 3 mois.

Si le taux d'hémoglobine tombe entre 7,5 g/dl (4,65 mmol/l) et 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou si le niveau de neutrophiles tombe entre 0,75 x 109/l et 1,0 x 109/l, la posologie quotidienne peut être réduite jusqu'à ce que la moelle se soit visiblement reconstituée; autrement, cette reconstitution peut être améliorée par une brève interruption (2 à 4 semaines) du traitement par zidovudine en solution buvable. La reconstitution de la moelle est généralement observée dans les 2 semaines suivantes, délai après lequel le traitement par zidovudine en solution buvable peut être repris à doses réduites. Chez les patients atteints d'une anémie importante, les ajustements de la posologie n'éliminent pas nécessairement la nécessité de pratiquer des transfusions (Cf. 4.3 Contre-indications).

Acidose lactique: **l'acidose lactique, généralement associée à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été observée dans le cadre de l'administration d'analogues de nucléosides. Les premiers symptômes (hyperlactatémie symptomatique) sont de simples gênes digestives (nausées, vomissements et douleurs abdominales), malaises non spécifiques, perte de l'appétit, perte de poids, difficultés respiratoires (respiration rapide et/ou diaphragmatique) ou symptômes neurologiques (faiblesse motrice, notamment).**

Le taux de mortalité de l'acidose lactique est élevé et peut être associé à une pancréatite ou à une insuffisance hépatique ou rénale. L'acidose lactique est généralement observée après quelques semaines ou plusieurs mois de traitement.

Le traitement par analogues de nucléosides doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie progressive ou de niveaux d'aminotransférase d'évolution rapide. Il convient d'être particulièrement attentif en cas d'administration d'analogues de nucléosides à tout patient (plus particulièrement s'il s'agit d'une femme victime de surpoids) souffrant d'hépatomégalie, d'hépatite ou présentant tout autre facteur de risque de maladies hépatiques et de stéatose hépatique (y compris certains produits médicamenteux et l'alcool). Les patients co-infectés par l'hépatite C et traitéspar interféron alpha et ribavirine peuvent présenter un risque particulier.

Une attention particulière doit être accordée aux patients présentant un risque accru.

Toxicité mitochondriale: Il a été démontré, tant *in vitro* qu'*in vivo*, que les analogues de nucléosides et de nucléotides provoquent un certain nombre de dysfonctionnements mitochondriaux. Certains dysfonctionnements mitochondriaux ont été observés chez des enfants séronégatifs exposés *in utero* et/ou *post-partum* aux analogues de nucléosides. Les principaux effets indésirables rapportés sont des troubles hématologiques (anémie, neutropénie), des troubles du métabolisme (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets sont souvent transitoires. Certains troubles neurologiques d'installation tardive ont été observés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). A l'heure actuelle, le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques demeure inconnu. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues de nucléosides ou de nucléotides, même s'il est séronégatif, doit faire l'objet d'un suivi clinique et laboratoire, et tout dysfonctionnement mitochondrial potentiel doit être activement recherché en cas de signes ou de symptômes annonciateurs. Ces observations n'affectent en rien les recommandations actuelles d'application d'une thérapie antirétrovirale chez la femme enceinte afin de prévenir la transmission verticale du VIH.

Lipodystrophie: La multithérapie antirétrovirale a été associée à une redistribution de la masse grasse (lipodystrophie) chez les patients séropositifs. A l'heure actuelle, les conséquences de ce phénomène sur le long terme demeurent inconnues. Les connaissances de son mécanisme demeurent incomplètes. L'hypothèse d'un rapport entre lipomatose viscérale et IP et lipoatrophie et INTI a été formulée. Un risque plus élevé de lipodystrophie a été associé à des facteurs spécifiques tels qu'un âge plus avancé, ainsi qu'à des facteurs liés aux médicaments, tels que la durée du traitement antirétroviral et les troubles métaboliques qui lui sont imputés. Les examens cliniques devront également porter sur l'évaluation des signes physiques de redistribution de la masse grasse. Il convient d'envisager la mesure du lipide sérique et de la glycémie à jeun. Les troubles lipidiques doivent être traités de manière cliniquement appropriée (Cf. 4.8 Effets indésirables).

Maladies hépatiques: L'innocuité et l'efficacité de la zidovudine n'ont pas été établies chez les patients souffrant de troubles hépatiques sous-jacents.

Les patients souffrant d'hépatite B ou C chronique traités par multithérapie antirétrovirale présentent un risque accru de troubles hépatiques sévères et susceptibles de menacer le pronostic vital. En cas de traitement antiviral d'une hépatite B ou C concomitant, veuillez également vous reporter aux informations des produits médicamenteux correspondants.

Les patients souffrant de dysfonctionnements hépatiques antérieurs, y compris d'hépatite chronique active, présentent une augmentation des anomalies de la fonction hépatique en cas de multithérapie antirétrovirale et doivent faire l'objet d'une surveillance conforme aux pratiques standard. En cas d'aggravation des troubles hépatiques de ces patients, l'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Les patients devront être avertis des risques représentés par toute automédication concomitante (Cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Il convient d'avertir les patients que le traitement par zidovudine en solution buvable ne réduit en aucune manière les risques de transmission du VIH par contact sexuel ou contamination sanguine.

Utilisation chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'insuffisances rénales ou hépatiques: Veuillez vous reporter au point 4.2 Posologie et mode d'administration.

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

Les données disponibles, bien que limitées, suggèrent que la co-administration de zidovudine et de rifampicine réduit l'AUC (aire sous la courbe de concentration plasmatique) de la zidovudine de 48% ± 34%. Cette diminution est susceptible de provoquer la perte partielle ou totale d'efficacité de la zidovudine (Cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

L'association de zidovudine et de ribavirine ou de stavudine est antagoniste *in vitro*. L'utilisation concomitante de ribavirine ou de stavudine avec la zidovudine devrait être évitée (Cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

La probénécide accroît l'AUC de la zidovudine de 106% (fourchette entre 100 et 170%). La toxicité hématologique des patients recevant ces deux médicaments doit faire l'objet d'une surveillance particulière.

Une faible augmentation de la Cmax (28%) a été observée pour la zidovudine en cas d'administration concomitante de lamivudine. L'exposition globale (AUC) n'a toutefois subi aucune altération significative. La zidovudine n'a aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine. Un faible taux de phénytoïne a été observé dans le sang de certains patients recevant zidovudine en solution buvable, et un fort taux a été observé chez un seul patient. Ces observations suggèrent que le taux de phénytoïne doit être surveillé attentivement chez les patients recevant les deux médicaments.

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, la co-administration de zidovudine et d'atovaquone a démontré une diminution de la clairance de la zidovudine après dosage oral provoquant une augmentation de 35%±23% de l'AUC de la zidovudine. Compte tenu du nombre limité des données disponibles, la signification clinique de ces observations demeure inconnue.

Il a été démontré que l'acide valproïque, le fluconazole ou la méthadone, en cas de co-administration avec la zidovudine, contribuent à accroître l'AUC tout en réduisant sa clairance. Compte tenu du nombre limité des données disponibles, la signification clinique de ces observations demeure à déterminer. En cas d'utilisation concomitante de zidovudine et d'acide valproïque, de fluconazole ou de méthadone, les patients devront faire l'objet d'une surveillance particulière.

Un traitement concomitant, plus spécifiquement un traitement aigu, comprenant des médicaments néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (par exemple, pentamidine, dapsone, pyriméthamine, cotrixomazole, amphotéricine, flucytosine, ganciclovir, interféron, vincristine, vinblastine et doxorubicine par voie systémique) est également susceptible d'accroître le risque d'effets indésirables de la zidovudine. Si un traitement concomitant par l'un de ces médicaments s'avère nécessaire, une attention particulière devra dès lors être portée à la surveillance de la fonction rénale et des paramètres hématologiques et, si nécessaire, la posologie de l'un ou plusieurs des agents devra être réduite.

Certains patients ayant reçu de la zidovudine peuvent continuer à souffrir d'infections opportunistes. L'utilisation concomitante d'un traitement antimicrobien prophylactique doit, dès lors, être envisagée. Cette prophylaxie repose sur l'administration de cotrimoxazole, de pentamidine en aérosol, de pyriméthamine et d'aciclovir. Les informations limitées issues des essais cliniques n'indiquent pas d'accroissement significatif du risque d'effets indésirables dus à l'utilisation concomitante de zidovudine et de ces médicaments aux posologies couramment administrées dans le cadre d'une prophylaxie. Les comprimés de clarithromycine réduisent l'absorption de la zidovudine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse:

Des cultures virales pratiquées sur des cellules de nouveaux-nés ont démontré que l'utilisation de zidovudine en solution buvable chez la femme enceinte après 14 semaines de grossesse, avec traitement consécutif du nouveau-né, réduit de manière significative le taux de transmission materno-fœtale du VIH.

Les résultats des études pivotales américaines contrôlées par placebo indiquent que la zidovudine réduit le taux de transmission materno-fœtale d'environ 70%. La numération des cellules CD4 des femmes enceintes de cette étude se situait entre 200 et 1818/mm3 (moyenne du groupe traité: 560/mm3) et leur traitement a commencé entre 14 et 34 semaines de grossesse. Aucune indication clinique n'avait été formulée pour un traitement par zidovudine, et leurs nouveaux-nés ont reçu un traitement jusqu'à 6 semaines.

La décision de réduire le risque de transmission materno-fœtale du VIH devrait s'appuyer sur une évaluation des avantages et des risques potentiels. Il convient d'avertir les femmes enceintes qui envisagent de suivre un traitement par zidovudine en solution buvable lors de leur grossesse afin de prévenir la transmission du VIH à leur enfant que, dans certains cas, la transmission peut survenir malgré le traitement.

L'efficacité de la zidovudine dans la réduction de la transmission materno-fœtale chez les femmes ayant préalablement suivi un traitement prolongé par zidovudine ou d'autres agents antirétroviraux ou chez les femmes infectées par des souches de VIH dont la sensibilité réduite à la zidovudine a été établie demeure inconnue.

Les éventuelles conséquences sur le long terme d'une exposition in utero et du nouveau-né à la zidovudine demeurent inconnues.

Sur la base de la cancérogenèse / mutagenèse animale, le risque de cancérogénicité chez homme ne saurait être exclu (Cf. 5.3 Données de sécurité précliniques). La pertinence de ces observations chez l'enfant infecté et non infecté exposé à la zidovudine est inconnue. Il convient toutefois d'informer de ces observations les femmes enceintes qui envisagent de prendre zidovudine en solution buvable pendant leur grossesse.

Compte tenu du nombre limité des données disponibles sur l'utilisation générale de zidovudine en solution buvable chez les femmes enceintes, zidovudine en solution buvable ne devrait être utilisée avant la 14e semaine de grossesse que lorsque les avantages potentiels pour la mère et le fœtus sont plus importants que les risques potentiels. Les études réalisées sur des rats et des lapins gravides recevant un traitement par zidovudine en solution buvable à des doses de 450 et 500 mg/kg/jour respectivement pendant la majeure partie de l'organogenèse n'ont révélé aucune tératogénicité. Une augmentation statistiquement significative de la résorption fœtale chez les rats recevant 150 à 450 mg/kg/jour et chez les lapins recevant 500 mg/kg/jour a cependant été observée.

Une étude distincte, dont les résultats ont été rapportés par la suite, a démontré que l'administration de 3000 mg/kg/jour, une dose très proche de la dose orale létale moyenne (3683 mg/kg), provoquait chez le rat une toxicité maternelle marquée ainsi qu'une augmentation des malformations fœtales. Lors de cette étude, aucune tératogénicité n'a été observée pour les doses les plus faibles (600 mg/kg/jour ou moins).

Fertilité:

Zidovudine n'a pas porté atteinte à la fertilité des rats mâles ou femelles ayant reçu jusqu'à 450 mg/kg/jour. Il n'existe aucune donnée sur les effets sur la fertilité féminine de zidovudine en solution buvable. Chez l'homme, aucun effet de zidovudine en solution buvable sur la numération, la morphologie ou la mobilité des spermatozoïdes n'a été établi.

Allaitement:

Les experts de la santé recommande que les femmes infectées par le VIH n'allaitent pas leurs enfants afin d'éviter la transmission du VIH. Après l'administration d'une seule dose de 200 mg de zidovudine à des femmes séropositives, la concentration moyenne de zidovudine était la même dans le lait et dans le sérum maternel. Le médicament et le virus passant dans le lait maternel, il est dès lors recommandé aux mères prenant zidovudine en solution buvable de ne pas allaiter leur enfant.

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

Les effets de zidovudine en solution buvable sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En outre, l'effet délétère sur ces activités ne peut être prévu à partir de la pharmacologie du médicament. Néanmoins, il convient de garder à l'esprit l'état clinique du patient ainsi que le profil des effets indésirables de zidovudine en solution buvable avant de juger de l'aptitude du patient à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables:

Le profil des effets indésirables semble être le même chez les adultes et chez les enfants. Les effets indésirables les plus graves sont l'anémie (qui peut nécessiter la réalisation de transfusions), la neutropénie et la leucopénie. Ces effets apparaissent plus fréquemment aux posologies les plus élevées (1200-1500 mg/jour) et chez les patients à un stade avancé du VIH (plus particulièrement en cas d'appauvrissement de la moelle osseuse avant le traitement) et, plus spécifiquement, chez les patients dont la numération des cellules CD4 est inférieur à 100/mm3. La réduction de la posologie ou l'interruption du traitement peut s'avérer nécessaire (Cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

L'incidence de la neutropénie a également augmenté chez les patients dont le niveau de neutrophiles, d'hémoglobine et de vitamine B12 sérique étaient faibles au début du traitement par zidovudine en solution buvable.

Des cas d'acidose lactique, parfois mortels, généralement associés à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique sévères, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues de nucléosides (Cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

La multithérapie antirétrovirale a été associée à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie) chez les patients séropositifs et, notamment, à la perte de la graisse sous-cutanée périphérique et du visage, l'augmentation de la graisse intra-abdominale et viscérale, l'hypertrophie des seins et l'accumulation de la graisse dorsocervicale («bosse de bison»).

La multithérapie antirétrovirale a été associée à des anomalies métaboliques telles que hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (Cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Les effets suivants ont été rapportés chez les patients traités par zidovudine en solution buvable. Ils peuvent également survenir dans le cadre de la maladie sous-jacente ou en association avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement du VIH. C'est la raison pour laquelle il est difficile d'évaluer le rapport entre ces effets et l'utilisation de zidovudine en solution buvable, particulièrement dans le cadre de situations médicalement complexes à un stade avancé du VIH. La réduction de la posologie ou une interruption du traitement par zidovudine en solution buvable peut être justifiée dans le cadre de la gestion de ce type de situations.

Les effets indésirables considérés comme au moins susceptibles d'être liés au traitement sont repris dans la liste suivante, par système, par catégorie d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit: Très fréquent (supérieur à 10%), Fréquent (1 à 10%), Peu fréquent (0,1 à 1%), Rare (0,01 à 0,1%) et Très rare (inférieur à 0,01%).

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Fréquents: Anémie, neutropénie et leucopénie.

Peu fréquents: Thrombocytopénie et pancytopénie avec hypoplasie de la moelle

Rares: Erythroblastopénie chronique acquise

Très rares: Anémie aplastique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rares: Anorexie et acidose lactique en l'absence d'hypoxémie

Troubles psychiatriques

Rares: Anxiété et dépression

Troubles du système nerveux

Très fréquents: Maux de tête

Fréquents: Vertiges

Rares: Insomnie, paresthésie, somnolence, baisse de vigilance, convulsions

Troubles cardiaques

Rares: Cardiomyopathie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu fréquents: Dyspnée

Rares: Toux

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents: Nausées

Fréquents: Vomissements, douleurs abdominales et diarrhée

Peu fréquent: Flatulences

Rares: Pigmentation des muqueuses buccales, altération du goût et dyspepsie. Pancréatite.

Troubles hépatobiliaires

Fréquents: Augmentation des niveaux des enzymes hépatiques et de la bilirubine

Rares: Troubles hépatiques tels qu'hépatomégalie sévère avec stéatose

Anomalies de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquents: Erythème et prurit

Rares: Pigmentation des ongles et de la peau, urticaire et sudation

Troubles musculo-squelettiques

Fréquents: Myalgie

Peu fréquents: Myopathie

Troubles rénaux et urinaires

Rares: Fréquence des mictions

Troubles de l'appareil reproducteur et anomalies mammaires

Rares: Gynécomastie

Troubles d'ordre général et liés au site d'administration

Fréquents: Malaise

Peu fréquents: Fièvres, douleurs généralisées et asthénie

Rares: Frissons, douleurs à la poitrine et syndrome pseudo-grippal

Les données disponibles à partir des études contrôlées par placebo et les études ouvertes indiquent que l'incidence des nausées et autres effets indésirables fréquemment rapportés décroissent de manière régulière au cours des premières semaines du traitement par zidovudine.

Effets indésirables de zidovudine en solution buvable dans le cadre de la prévention de la transmission materno-fœtale:

Dans le cadre d'une étude contrôlée sous placebo, l'ensemble des effets cliniques indésirables et des anomalies constatées en laboratoire étaient les mêmes chez les femmes des groupes zidovudine et placebo. Cependant, une anémie comprise entre bénigne et modérée a été observée plus fréquemment avant le terme chez les femmes traitées par zidovudine.

Dans le cadre de la même étude, les concentrations d'hémoglobine des nouveaux-nés exposés à zidovudine en solution buvable pour cette indication étaient très légèrement inférieures à celles des nourrissons du groupe placebo, sans qu'une transfusion ne s'avère toutefois nécessaire. L'anémie est résorbée dans les 6 semaines après la fin du traitement par zidovudine en solution buvable. D'autres effets cliniques indésirables et anomalies constatées en laboratoire étaient similaires dans les groupes zidovudine en solution buvable et placebo. Les éventuelles conséquences sur le long terme d'une exposition *in utero* et du nouveau-né à zidovudine en solution buvable demeurent inconnues.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes:

Aucuns symptômes ni signes spécifiques n'ont été identifiés à la suite d'un surdosage aigu de zidovudine en dehors des symptômes et signes figurant dans la liste des effets indésirables tels que fatigue, maux de tête, vomissements et troubles hématologiques occasionnels. Après qu'un patient a pris une quantité non déterminée de zidovudine avec un niveau de sérum correspondant à un surdosage de plus de 17 grammes, aucune séquelle clinique, biochimique ou hématologique n'a été constatée à court terme.

Traitement:

Il convient de surveiller attentivement tout signe de toxicité chez les patients (Cf. 4.8 Effets indésirables) et de leur administrer une thérapie de soutien.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont démontré un effet limité sur l'élimination de la zidovudine, mais contribuent à améliorer l'élimination des métabolites glucuroconjugués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique – analogue de nucléoside – Code ATC J05A F01

Mode d'action:

La zidovudine est un agent antirétroviral très actif *in vitro* contre les rétrovirus, dont le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La zidovudine est phosphorylée dans les cellules infectées et non infectées en dérivé monophosphate (MP) par thymidine kinase cellulaire. La phosphorylation subséquente de la zidovudine–MP en dérivé diphosphate (DP), puis triphosphate (TP), est catalysée par la thymidylate kinase cellulaire et les kinases non spécifiques respectivement.

La zidovudine-TP agit en tant qu'inhibiteur et substrat de la transcriptase inverse virale. La formation d'ADN provirale supplémentaire est bloquée par l'incorporation de la zidovudine–MP dans la chaîne et l'arrêt consécutif de la chaîne. La compétition pour la transcriptase inverse par la zidovudine-TP est approximativement 100 fois plus importante que pour l'ADN polymérase alpha cellulaire.

Virologie clinique:

La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la zidovudine et la réponse clinique au traitement font toujours l'objet de recherches. Les essais portant sur la sensibilité *in vitro* n'ont pas été standardisés et c'est la raison pour laquelle les résultats peuvent varier en fonction des facteurs méthodologiques. Une diminution de la sensibilité *in vitro* à la zidovudine a été rapportée pour les isolats du VIH chez les patients ayant reçu un traitement prolongé par zidovudine. Les informations disponibles indiquent que dans le cadre du traitement du VIH à un stade précoce, la fréquence et le degré de réduction de la sensibilité *in vitro* sont notoirement inférieurs aux valeurs obtenues dans le cadre du traitement de la maladie à un stade avancé.

La réduction de la sensibilité avec l'émergence de souches résistant à la zidovudine limite l'utilité clinique de la monothérapie par zidovudine. Les données cliniques obtenues dans le cadre d'études cliniques indiquent que la zidovudine, particulièrement en association avec la lamivudine ainsi qu'avec la didanosine ou la zalcitabine ont pour effet une réduction significative du risque de progression de la maladie et de mortalité. Il a été établi que, comparé au traitement à deux composantes utilisé de manière autonome, l'utilisation d'un inhibiteur de protéase associé à la zidovudine et à la lamivudine contribue également à retarder la progression de la maladie et améliore le taux de survie.

L'efficacité antivirale *in vitro* des associations d'antirétroviraux fait l'objet de recherches. Les études cliniques et *in vitro* portant sur l'association de la zidovudine et de la lamivudine indiquent que les isolats de virus résistant à la zidovudine peuvent devenir sensibles à la zidovudine lorsqu'ils deviennent simultanément résistants à la lamivudine. En outre, il a été cliniquement établi que la zidovudine associée à la lamivudine retarde l'émergence de la résistance à la zidovudine chez les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux.

Dans certaines études *in vitro*, il a été établi que la zidovudine agit en complémentarité ou en synergie avec un certain nombre d'agents anti-VIH tels que la lamivudine, la didanosine et l'interféron alpha, inhibant la réplication du VIH en culture cellulaire. Les études *in vitro* sur les trithérapies par analogues de nucléosides ou deux analogues de nucléosides et un inhibiteur de protéase ont cependant démontré une plus grande efficacité, dans le cadre de l'inhibition des effets cytopathiques induits par le VIH-1, que les monothérapies et les bithérapies.

La résistance aux analogues de thymidine (dont la zidovudine fait partie) est très caractéristique et apparaît par l'accumulation successive de jusqu'à six mutations spécifiques de la transcriptase inverse du VIH aux codons 41, 67, 70, 210, 215 et 219. Les virus acquièrent une résistance phénotypique aux analogues de thymidine par l'association de mutations aux codons 41 et 215 ou par l'accumulation d'au moins quatre des six mutations. Ces seules mutations des analogues de thymidine ne provoquent pas de forte résistance croisée à l'un des autres nucléosides, permettant ainsi l'utilisation consécutive de tout autre inhibiteur de transcriptase inverse approuvé.

Il existe deux profils de mutations de résistance aux multithérapies: le premier est caractérisé par des mutations de la transcriptase inverse du VIH aux codons 62, 75, 77, 116 et 151 et le second présente une mutation T69S avec insertion de six paires de bases à la même position, entraînant une résistance phénotypique à l'AZT ainsi qu'aux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Chacun de ces deux profils de mutations de résistance à plusieurs analogues de nucléosides limite de manière significative les futures options thérapeutiques.

Lors de l'étude US ACTG076, il a été constaté que la zidovudine est efficace dans la réduction du taux de transmission materno-fœtale du VIH-1 (taux d'infection de 23% dans le groupe placebo versus 8% dans le groupe zidovudine) en cas d'administration (100mg cinq fois par jour) aux femmes enceintes séropositives (de la 14e à la 34e semaine de la grossesse) et à leurs nouveaux-nés (2mg/kg toutes les 6 heures) jusqu'à 6 semaines après leur naissance. Dans le cadre de l'étude 1998 Thailand CDC, réalisée sur une durée plus courte, un traitement par zidovudine seule (300mg deux fois par jour), réalisé de la 36e semaine de la grossesse jusqu'à son terme, le taux de transmission materno-fœtale avait également été réduit (taux d'infection de 19% dans le groupe placebo versus 9% dans le groupe zidovudine). Ces données et les données obtenues à partir d'une étude publiée comparant divers traitements par zidovudine destinés à prévenir la transmission materno-fœtale du VIH démontrent que les traitements réalisés sur une courte durée (à partir de la 36e semaine de grossesse) sont moins efficaces que les traitements maternels réalisés sur le long terme (de la 14e à la 34e semaine de la grossesse) dans la réduction de la transmission périnatale du VIH.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Données pharmacocinétiques chez les adultes:

La zidovudine est bien absorbée au niveau des intestins et, à toutes les posologies étudiées, la biodisponibilité était de 60-70%. D'après une étude de bioéquivalence, les valeurs moyennes de patients stables (CV%) C[ss]max, C[ss]min, et AUC[ss] chez 16 patients ayant reçu 300 mg de zidovudine deux fois par jour étaient de 8,57 (54%) microM (2,29 µg/ml), 0,08 (96%) microM (0,02 µg/ml), et 8,39 (40%) h*microM (2,24 h µg/ml) respectivement.

La clairance rénale de la zidovudine est très nettement supérieure à la clairance de la créatinine, indiquant l'apparition d'une importante sécrétion tubulaire.

La zidovudine est tout d'abord éliminée par conjugaison hépatique à un métabolite glucuroconjugué. Le métabolite 5 glucuroconjugué de la zidovudine est le principal métabolite du plasma et de l'urine, responsable de l'élimination de 50 à 80% de la dose administrée par excrétion rénale. Le 3'-amino-3'-déoxythymidine (AMT) a été identifié comme un métabolite de la zidovudine après administration par voie intraveineuse.

Les données disponibles sur les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine chez les patients atteints d'insuffisances rénales ou hépatiques sont limitées (Cf. 4.2 Posologie et mode d'administration). Aucune donnée spécifique n'est disponible sur les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine chez les personnes âgées.

Propriétés pharmacocinétiques chez les enfants:

Chez les enfants âgés de 5 à 6 mois, le profil pharmacocinétique de la zidovudine est similaire au profil observé chez les adultes. La zidovudine est bien absorbée au niveau des intestins et, à toutes les posologies étudiées, sa biodisponibilité était de 60-74%, avec une moyenne de 65%. Les niveaux Cssmax étaient de 4,45µM (1,19µg/ml) pour une posologie de 120mg de zidovudine/m2 de surface corporelle et de 7,7µM (2,06µg/ml) à 180mg/m2 de surface corporelle. Chez des enfants, des posologies de 180 mg/m² administrés quatre fois par jour ont produit une exposition systémique similaire (AUC à 24 heures 40,0 hr µM ou 10.7 hr µg/ml) à celle observée pour une posologie de 200 mg administrés six fois par jour à des adultes (40,7 hr µM ou 10,9 hr µg/ml). Le principal métabolite est le 5'-glucuroconjugué. La clairance rénale de la zidovudine est très nettement supérieure à la clairance de la créatinine, indiquant l'apparition d'une importante sécrétion tubulaire.

Les données disponibles sur les propriétés pharmacocinétiques chez les nouveaux-nés et les jeunes enfants indiquent une réduction de la glucuroconjugaison de la zidovudine ainsi qu'une augmentation constante de la biodisponibilité, une réduction de la clairance et une augmentation de la demi-vie chez les enfants de moins de 14 jours et les propriétés pharmacocinétiques, par la suite, sont apparues comme similaires aux propriétés observées chez les adultes.

Propriétés pharmacocinétiques pendant la grossesse:

Les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine ont été étudiées chez huit femmes au cours du troisième trimestre de leur grossesse. Aucune preuve de l'accumulation du médicament n'a été constatée au cours de la progression de la grossesse. Les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine étaient similaires aux propriétés observées chez les femmes non enceintes et chez les hommes. En raison de la transmission passive du médicament à travers le placenta, les concentrations de zidovudine dans le plasma de l'enfant à la naissance étaient relativement égales aux concentrations observées dans le plasma de la mère à l'accouchement.

Distribution:

Chez les adultes, le ratio liquide céphalo-rachidien/concentration plasmatique de la zidovudine moyen obtenu 2 à 4 heures après l'administration, a été estimé à environ 1,5. Les données indiquent que la zidovudine traverse le placenta et est présente dans le liquide amniotique et le sang du fœtus. La zidovudine a également été détectée dans le sperme et dans le lait maternel.

Chez les enfants, le ratio moyen liquide céphalo-rachidien/concentration plasmatique de la zidovudine était compris entre 0,52 et 0,85 après 0,5 à 4 heures de traitement oral. La fixation protéique dans le plasma est relativement faible (34 à 38%) et les interactions des médicaments impliquant un déplacement du site de liaison ne sont pas anticipées.

5.3 Données de sécurité précliniques

Mutagenèse:

Aucun signe de mutagenèse n'a été observé lors du test d'Ames. La zidovudine s'est cependant avérée faiblement mutagène dans un test sur cellules de lymphome de souris et positive lors d'un test sur la transformation cellulaire *in vitro*. Des effets clastogènes ont été observés dans le cadre d'un test *in vitro* sur des lymphocytes humains et dans des tests *in vivo* sur le micronucléus du rat et de la souris après administration orale de doses répétées. Des tests cytogénétiques réalisés *in vivo* sur des rats n'ont révélé aucun dommage chromosomique. Une étude sur les lymphocytes du sang périphérique de onze patients atteints du SIDA a démontré une hausse de la fréquence des ruptures chromosomiques chez les patients ayant reçu de la zidovudine par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu. Une étude pilote a démontré l'incorporation de la zidovudine à l'ADN nucléaire des leucocytes chez les adultes, y compris chez la femme enceinte, traités par zidovudine pour une infection par le VIH-1, ou pour la prévention de la transmission materno-fœtale. La zidovudine a également été incorporée à l'ADN à partir des leucocytes du sang du cordon ombilical des nouveaux-nés dont la mère a été traitée par zidovudine. La signification clinique de ces observations n'a pas été établie.

Cancérogenèse:

Lors d'études sur la cancérogenèse après administration orale de zidovudine chez la souris et chez le rat, l'apparition tardive de tumeurs épithéliales du vagin ont été observées. Une étude consécutive sur la cancérogenèse intravaginale a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition de longue durée de l'épithélium vaginal des rongeurs à de fortes concentrations de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur liée au médicament n'a été observée chez les mâles ou les femelles des deux espèces.

En outre, deux études sur la cancérogenèse transplacentaire ont été réalisées chez la souris. Dans une étude réalisée par le US National Cancer Institute, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12e au 18e jour de gestation. Un an après la naissance, une incidence accrue de tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle a été observée chez les souriceaux exposés à la posologie la plus forte (420 mg/kg de poids corporel à terme).

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 10e jour de gestation. Les observations liées au traitement se limité à des tumeurs épithéliales du vagin d'apparition tardive, observées avec une incidence et une période d'apparition semblables à celles observées dans le cadre de l'étude de cancérogenèse orale standard. Ainsi la seconde étude ne permet-elle pas d'établir que la zidovudine agit comme un agent cancérigène transplacentaire.

Il est établi que les données sur la cancérogenèse transplacentaire obtenues dans le cadre de la première étude révèlent un risque hypothétique, tandis que la réduction du risque de transmission materno-fœtale du VIH par l'administration de zidovudine lors de la grossesse a clairement été établie.

6 PROPRIETES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose, glycérine, acide citrique, benzoate de sodium, arôme fraise et eau purifiée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

24 mois

Après la première ouverture du flacon: 30 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C. Conserver le récipient bien fermé. Conserver le flacon dans son emballage original.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc opaque en polyéthylène haute densité contenant 240ml de solution buvable avec bouchon en plastique et joint en polyéthylène. Une seringue doseuse avec un adaptateur est inclus dans le paquet.

6.6 Précautions particulières d'emploi et manipulation

Pas d'exigences particulières

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

AUROBINDO

M/s Aurobindo Pharma Ltd
Plot No.: 2, Maitrivihar
Ameerpet, Hyderabad-500 038
India

8 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE ; 21.03.2016

NDC No.: 65862-048-24

Botswana Reg. No. :	**BOT 0700905**
NAFDAC Reg. No. :	**04-8376**
Tanzania Reg. No. :	**TAN 06, 248 J05A AUR**
Zambia Reg. No. :	**127/033**

POM

P1518724

DETACH BEFORE DISPENSING