

## ATU NOMINATIVE

### PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV)**

<p><b>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé</b> <b>Direction de l'Evaluation des médicaments et des produits biologiques</b> <b>Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier</b> <b>Unité ATU</b> 143/147 bd Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex Fax : 01.55.87.36.12 Tel : 01.55.87.36.11 Mail : <a href="mailto:atu@afssaps.sante.fr">atu@afssaps.sante.fr</a></p>	<p>Laboratoire GlaxoSmithKline</p> <p>100, route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex</p> <p>Tel : + 33 (0)1 39 17 84 44 (DIAM)</p> <p>Fax : + 33 (0)1 39 17 97 12</p> <p><b>Contact laboratoire 24h/24</b> <b>Tel : 01 39 17 84 44</b></p> <p>Mail : <a href="mailto:diam@gsk.com">diam@gsk.com</a></p>
--	--

## Table des matières

1	INTRODUCTION .....	3
1.1	Le médicament .....	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation.....	3
1.2.1	Généralités.....	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) .....	3
2	ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	4
2.1	Information des patients.....	4
2.2	Information des médecins prescripteurs et des pharmaciens d'établissement de santé .....	4
2.3	Information des centres régionaux de pharmacovigilance et des centres antipoison .....	4
3	INFORMATION THERAPEUTIQUE.....	5
4	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS DANS LE CADRE DES ATU .....	6
4.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur .....	6
4.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative.....	6
4.1.2	Suivi médical des patients .....	7
4.1.3	Arrêt et/ou fin de traitement .....	7
4.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé.....	8
4.3	Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).....	9
4.4	Rôle du laboratoire GlaxoSmithKline.....	9
5	PHARMACOVIGILANCE.....	10
5.1	Rôle des professionnels de santé.....	10
5.1.1	Qui déclare ?.....	10
5.1.2	Que déclarer ? .....	10
5.1.3	Comment déclarer? .....	11
5.1.4	A qui déclarer?.....	11
5.1.5	Quand déclarer ? .....	11
5.2	Rôle du laboratoire GlaxoSmithKline.....	11
5.2.1	Transmission immédiate à l'Afssaps de tous les effets indésirables dont le laboratoire GlaxoSmithKline a connaissance .....	11
5.2.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse .....	12
5.3	Rôle de l'Afssaps .....	12
5.4	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national .....	12
	ANNEXES .....	13
	Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur.....	14
	Annexe B : Note d'information destinée au patient .....	24
	Note d'information destinée au patient.....	25
	Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative.....	28
	Annexe D : Fiches de suivi médical .....	30
	Annexe E : RCP Relenza 5 mg/dose poudre pour inhalation en récipient unidose.....	48

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Le médicament

ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV ne dispose pas à ce jour d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ni en France ni à l'étranger.

Le zanamivir est le principe actif de la spécialité RELENZA 5 mg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose qui dispose d'une AMM en France depuis 1999.

Cette spécialité est indiquée en inhalation dans le traitement et la prévention de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans.

Un essai clinique de phase II<sup>1</sup> débute avec le ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV, en conséquence, ne pourront être traités dans le cadre des ATU que les patients ne pouvant être inclus dans cet essai.

Ce médicament est destiné au traitement de certaines formes graves d'infection A(H1N1)v,  
La posologie doit être adaptée en fonction de l'âge, du poids et de la clairance de la créatinine du patient

## 1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

### 1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, la mise à disposition précoce de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères de l'article L.5121-12 b) du Code de la Santé Publique (CSP) c'est à dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'Afssaps, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée par l'Afssaps à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

### 1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV ne bénéficiant pas encore d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT), établi par l'Afssaps en concertation avec le laboratoire GlaxoSmithKline.

---

<sup>1</sup> "An open label, multi-center, single arm study to evaluate the safety and tolerability of intravenous zanamivir solution in the treatment of hospitalized adult, adolescent and paediatric subjects with confirmed Influenzae infection"

Ce PUT apporte l'information pertinente sur l'utilisation du ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV afin d'en assurer un meilleur usage.

Il décrit les éléments suivants :

- Les aspects réglementaires et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. Chapitre 2) ;
- Une note d'information thérapeutique dans le cadre des ATU nominatives (cf. Chapitre 3) ;
- Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament (cf. Chapitre 4) ;
- Les modalités de suivi des patients et de recueil des données (cf. Chapitre 4) et les dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. Chapitre 5).

Un exemplaire de ce protocole est remis à chacun des médecins prescripteurs qui en fait la demande, aux pharmaciens d'établissements de santé dispensateurs du produit ainsi qu'aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRVP) et aux centres anti-poison (CAP).

Le laboratoire GlaxoSmithKline a l'obligation de transmettre à l'Afssaps et au CRPV de Saint Etienne toutes les semaines un bilan de pharmacovigilance reprenant les données d'exposition et de pharmacovigilance nationale.

Le laboratoire GlaxoSmithKline a l'obligation de transmettre à l'Afssaps, tous les mois, un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- La répartition géographique des demandes ;
- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les informations relatives à l'efficacité antivirale, voire aux résistances ;
- Les données de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'Afssaps, sera transmis par le laboratoire GlaxoSmithKline aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV ainsi qu'aux CRPV et aux CAP pour information. .

## **2 ASPECTS REGLEMENTAIRES**

### **2.1 Information des patients**

Préalablement à la mise en route d'un traitement par ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV chaque patient, ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée le cas échéant, doit être informé sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui sera remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et devra la montrer à tout médecin consulté.

### **2.2 Information des médecins prescripteurs et des pharmaciens d'établissement de santé**

Un exemplaire de ce PUT est remis par le laboratoire GlaxoSmithKline aux médecins hospitaliers prescripteurs du médicament qui en font la demande et aux pharmaciens concernés, avant toute initiation de traitement. Le PUT est également disponible sur le site de l'Afssaps ou sur le site du laboratoire GlaxoSmithKline ([www.gsk.fr](http://www.gsk.fr)).

### **2.3 Information des centres régionaux de pharmacovigilance et des centres antipoison**

Un exemplaire de ce PUT est remis par le laboratoire GlaxoSmithKline à l'ensemble des CRPV et des CAP, avant toute initiation de traitement.

### 3 INFORMATION THERAPEUTIQUE

*Les modalités pratiques d'utilisation de ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV sont décrites dans :*

- 1- une note d'information thérapeutique destinée au prescripteur (annexe A),*
- 2- la dernière version de la brochure investigateur qui vous sera adressée sur demande auprès du laboratoire GlaxoSmithKline par téléphone (01.39.17.84.44) ou par courriel (diam@gsk.com).*
- 3 - les fiches d'initiation et de suivi du traitement (annexe D).*
- 4- les recommandations de l'Afssaps sur le traitement des formes sévères de grippe H1N1.*

Pour information, le Résumé des Caractéristiques du Produit de Relenza 5 mg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose est fourni en annexe E.

## **4 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS DANS LE CADRE DES ATU**

Dans le cadre de l'ATU, ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV est réservé à l'usage hospitalier. En conséquence, seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

### **4.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur**

#### **4.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative**

Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable auprès du laboratoire GlaxoSmithKline de ce PUT ou récupérer ce PUT sur les sites internet de l'Afssaps ou de GSK ([www.gsk.fr](http://www.gsk.fr)).

Le laboratoire GlaxoSmithKline adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement le PUT.

Pour initier la demande d'ATU nominative, le médecin devra compléter :

- Le formulaire Cerfa n°10058-01 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande initiale de traitement par ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV (cf. Annexe D1) qui comprend notamment un engagement à fournir à l'Afssaps et au laboratoire GlaxoSmithKline la fiche de fin de traitement dûment complétée.

Cette demande initiale est adressée, par fax, par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire  
des Produits de Santé  
Direction de l'évaluation des médicaments et  
des produits biologiques  
Département de l'évaluation des essais  
cliniques et des médicaments à statut  
particulier.  
Unité ATU**

143-147 boulevard Anatole France  
93285 Saint Denis Cedex  
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11  
mail : [atu@afssaps.sante.fr](mailto:atu@afssaps.sante.fr)

Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation nominative, l'Afssaps envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

## 4.1.2 Suivi médical des patients

### 4.1.2.1 Initiation du traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'Afssaps, le médecin hospitalier prescripteur planifie le début du traitement en fonction de la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Avant l'initiation du traitement, le médecin hospitalier prescripteur :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée, la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- évalue la fonction rénale de son patient afin d'adapter la posologie,
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV.

### 4.1.2.2 Renouvellement de l'ATU nominative

A échéance de l'ATU nominative, le médecin prescripteur peut éventuellement poursuivre le traitement par ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV pendant 5 jours supplémentaires, notamment si une amélioration partielle mais insuffisante est observée. Il devra alors, pour justifier sa demande, remplir et retourner à l'Afssaps:

- La fiche de demande de poursuite du traitement (cf. annexe D2)
- Un formulaire Cerfa n°10058-01 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C)

Cette demande est adressée, par fax, par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**  
**Direction de l'évaluation des médicaments et des produits**  
**biologiques**  
**Département de l'évaluation des essais cliniques et des**  
**médicaments à statut particulier.**  
**Unité ATU**  
143-147 boulevard Anatole France  
93285 Saint Denis Cedex  
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11  
mail : atu@afssaps.sante.fr

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'Afssaps adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

Le cas échéant, le médecin remplira la fiche de déclaration d'effet indésirable ou la fiche de déclaration de grossesse.<sup>2</sup>

### 4.1.3 Arrêt et/ou fin de traitement

En cas d'arrêt de traitement ou à la fin du traitement par ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV, la fiche de recueil des données (cf. Annexe D5) devra être retournée à l'Afssaps et au laboratoire GlaxoSmithKline.

Cette fiche permet notamment de recueillir des informations suivantes :

- ◆ les antécédents médicaux du patient ;
- ◆ l'état clinique du patient ;
- ◆ le diagnostic de l'infection grippale ;
- ◆ le traitement administré (dose, fréquence) ;
- ◆ l'évolution clinique et virologique du patient ainsi que la tolérance du traitement instauré.

Si l'arrêt du traitement est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie (cf. Annexes D3 et D4). Ces fiches sont adressées sans délai à:

Laboratoire GlaxoSmithKline Service de pharmacovigilance  100, route de Marly 78163 Marly-le-Roi cedex <b>Tel : 33 (0)1 39 17 83 13</b> <b>Fax : 33 (0)1 39 17 86 83</b> <b>Mail : eqq3855@gsk.com</b>
---

## 4.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT du ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire GlaxoSmithKline tout effet indésirable qui lui serait rapporté par un patient lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'Afssaps valide avant toute dispensation de ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV.

Les commandes et la gestion du stock constituant le traitement sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.
--

### **Le médicament est exclusivement réservé au patient ayant motivé la demande d'ATU.**

Le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV au laboratoire GlaxoSmithKline accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexe D1)

Pour tout renouvellement d'une ATU nominative, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, en sus du formulaire Cerfa n°10058-01, la copie de l'ATU et une copie de la fiche de demande de poursuite du traitement dûment complétée (cf. Annexe D2).

**L'expédition de ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV par le laboratoire GlaxoSmithKline sera conditionnée à la réception de ces documents.**

Toutes les commandes devront être adressées à :

Laboratoire GlaxoSmithKline Affaires Réglementaires 100, route de Marly 78163 Marly-le-Roi cedex Tel : 33 (0)1 39 17 84 44 (DIAM) Fax : 33 (0)1 39 17 97 12 <b>Contact laboratoire 24h/24 Tel : 01 39 17 84 44</b>
---

### **4.3 Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)**

L'Afssaps a mis en place avec le laboratoire GlaxoSmithKline ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'Afssaps réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'Afssaps évaluera tous les mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par le laboratoire GlaxoSmithKline. Après validation par l'Afssaps, un résumé de ce rapport sera transmis tous les 3 mois par le laboratoire GlaxoSmithKline aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

### **4.4 Rôle du laboratoire GlaxoSmithKline**

Le laboratoire GlaxoSmithKline fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins et pharmaciens hospitaliers qui en font la demande.

Le laboratoire GlaxoSmithKline honore 24 heures/24 les commandes de médicaments émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

1. Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
  - Le bon de commande (cf. Annexe F),
  - La copie de l'ATU octroyée,
  - La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexe D1).
  
2. La première livraison correspondra à 5 jours de traitements, maximum. Pour les éventuelles commandes supplémentaires, dans le cas où l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande sera honorée sur la base des documents suivants :
  - Le bon de commande (cf. Annexe F),
  - La copie de l'ATU initiale octroyée,
  - La fiche de demande de poursuite du traitement dûment complétée (cf. Annexe D2)
  
3. Pour une ATU renouvelée par l'Afssaps, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
  - Le bon de commande (cf. Annexe F),
  - La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
  - La copie de la fiche de demande de poursuite du traitement dûment complétée (cf. Annexe D2).

Le laboratoire GlaxoSmithKline:

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Saint-Etienne chargé du suivi national de ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV.
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, de synthèse tous les mois, à l'Afssaps ainsi qu'au CRPV de Saint-Etienne.
- diffuse, tous les 3 mois, le résumé de ces rapports, validé par l'Afssaps, aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.
- honore les commandes au vu des documents adressés.

## **5 PHARMACOVIGILANCE**

### **5.1 Rôle des professionnels de santé**

#### **5.1.1 Qui déclare ?**

Tout médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, sage-femme ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû au ZANAMIVIR solution à diluer pour perfusion IV doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

#### **5.1.2 Que déclarer ?**

- ✓ Tous les effets indésirables,
- ✓ Tout arrêt de traitement,
- ✓ Tout décès (quelle que soit la cause),
- ✓ Toute exposition au cours de la grossesse,
- ✓ Tout mésusage

Il est vivement recommandé de déclarer tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé et tout effet que le professionnel de santé juge pertinent de déclarer (cf. bonnes pratiques de pharmacovigilance publié au JO du 26 mai 2005).

Aux termes de l'article R.5121-153 du CSP, les différentes définitions sont les suivantes :

#### **EFFET INDÉSIRABLE**

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

#### **EFFET INDÉSIRABLE GRAVE**

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

#### **EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU**

Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans la note d'information thérapeutique.

#### **MESUSAGE :**

Une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit.

**ABUS :**

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives

**5.1.3 Comment déclarer?**

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de déclaration d'effets indésirables fourni en annexe D4 en précisant toujours le numéro de l'ATU.

En cas d'arrêt de traitement, remplir la « **Fiche d'arrêt de traitement** ».

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse.

**5.1.4 A qui déclarer?**

Déclarer au service pharmacovigilance du laboratoire GlaxoSmithKline :

Laboratoire GlaxoSmithKline Service de pharmacovigilance  100, route de Marly 78163 Marly-le-Roi cedex  <b>Tel : 33 (0)1 39 83 13</b> <b>Fax : 33 (0)1 39 17 86 83</b>
---

**5.1.5 Quand déclarer ?**

Immédiatement pour tous les effets indésirables quelle que soit leur gravité.

**5.2 Rôle du laboratoire GlaxoSmithKline**

Le laboratoire GlaxoSmithKline collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

**5.2.1 Transmission immédiate à l'Afssaps de tous les effets indésirables dont le laboratoire GlaxoSmithKline a connaissance**

Le laboratoire GlaxoSmithKline a l'obligation de transmettre :

- ✓ immédiatement (au plus tard dans les 15 jours calendaires après sa date de réception), tous les effets indésirables dont il a eu connaissance (à l'Afssaps et copie au CRPV de Saint Etienne),
- ✓ tous les mois, un rapport de synthèse de toutes les informations relatives à l'ensemble des effets indésirables et à l'évaluation du rapport bénéfice/risque du ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV.
- ✓ à l'Afssaps et au CRPV de Saint Etienne, toutes les semaines, un bilan de pharmacovigilance reprenant les données d'exposition et de pharmacovigilance nationale.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs de ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV dans le cadre des ATU (médecins, pharmaciens, patients), il est impératif de contacter et de transmettre tout document utile à l'Afssaps (unité ATU, unité de pharmacovigilance et unité essais cliniques, le cas échéant).

### **5.2.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse**

Le laboratoire GlaxoSmithKline établit selon une périodicité mensuelle, un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV et une partie relative à la pharmacovigilance. Après validation par l'Afssaps, le laboratoire GlaxoSmithKline transmet tous les 3 mois un résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

### **5.3 Rôle de l'Afssaps**

L'Afssaps prend connaissance des informations qui lui sont transmises par le laboratoire GlaxoSmithKline ainsi que par le CRPV de Saint Etienne et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage de ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV. L'Afssaps informe le laboratoire GlaxoSmithKline de tout effet indésirable qui lui aurait été notifié ou déclaré directement.

Par ailleurs, l'Afssaps valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établis par le laboratoire GlaxoSmithKline avant sa diffusion par ce dernier.

### **5.4 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national**

Le CRPV de Saint Etienne a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV.

Il est destinataire (via le laboratoire GlaxoSmithKline) de effets indésirables transmis à l'Afssaps, des rapports périodiques de synthèse et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

## **ANNEXES**

**Annexe A: Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur**

**Annexe B : Note d'information destinée au patient**

**Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-01**

**Annexe D : Fiches de suivi médical :**

- D1 - Fiche de demande initiale de traitement
- D2 - Fiche de demande de poursuite de traitement
- D3 - Fiche de déclaration d'effet indésirable
- D4 - Fiche de signalement de grossesse
- D5 - Fiche de recueil des données en cas d'arrêt ou en fin de traitement

**Annexe E : RCP RELENZA 5 mg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose**

**Annexe F : Bordereau de commande**

**Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur**  
**ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV**

## AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV

### **NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR**

ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV est destiné au traitement de certaines formes graves d'infection par le virus A(H1N1)v, et pour les patients ne pouvant être inclus dans l'essai clinique<sup>1</sup>.

Le zanamivir est un inhibiteur de la neuraminidase.

ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV se présente en flacon de 20 ml. Chaque flacon contient 200 mg de zanamivir.

### **1. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

#### ***1.1 Mode et voie d'administration***

Voie intraveineuse

#### **Solution à diluer pour perfusion IV**

Ne pas administrer en IV directe.

La perfusion de ZANAMIVIR doit être administrée à une vitesse constante sur une période d'environ 30 minutes (c'est-à-dire une vitesse de perfusion de 500 ml par heure pour un volume perfusé de 250 ml). Les perfusions doivent être administrées à environ 12 heures d'intervalle.

Pour les patients dialysés, se reporter à la section correspondante intitulée "Recommandations spécifiques pour les patients dialysés », en fin de document.

Concernant les modalités de préparation et d'administration, se reporter à la rubrique 5.

#### ***1.2 Durée de traitement, posologie et schéma d'administration du ZANAMIVIR***

##### ***a) Durée de traitement***

La durée du traitement par ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV est de 5 jours.

Le médecin peut envisager un prolongement du traitement initial pendant 5 jours supplémentaires si une excrétion virale est encore détectée ou si des symptômes cliniques le justifient.

##### ***b) Posologie et schéma d'administration***

###### **◆ Adulte et adolescent de plus de 13 ans :**

La posologie est de 600 mg deux fois par jour.

###### **◆ Enfant de plus de 6 mois et de moins de 13 ans :**

La posologie varie de 16 à 24 mg/kg deux fois par jour en fonction du poids corporel (cf. Tableau 2).

###### **◆ Insuffisants rénaux**

---

<sup>1</sup> "An open label, multi-center, single arm study to evaluate the safety and tolerability of intravenous zanamivir solution in the treatment of hospitalized adult, adolescent and paediatric subjects with confirmed Influenzae infection"

Le zanamivir est excrété par voie rénale sous forme inchangée. En conséquence, les sujets présentant une insuffisance rénale doivent recevoir une dose ajustée de ZANAMIVIR par voie IV basée sur la clairance de la créatinine calculée (CLcr) ou si le patient est sous épuration extrarénale continue (EERC) à partir de la clairance estimée du zanamivir (CL<sub>EERC</sub>) selon les modalités spécifiques de la circulation extra rénale continue (cf. Tableau 1 pour les adultes, Tableau 2 pour les enfants).

Le schéma d'administration consiste en l'administration :

- d'une dose initiale
- de doses biquotidiennes d'entretien démarrant 12 heures après le début de la perfusion de la dose initiale **sauf pour :**

- les patients ayant une CLcr ou une CL<sub>EERC</sub> ≤ 15 ml/min : le schéma d'administration de doses biquotidiennes d'entretien doit commencer 48 heures après le début de la perfusion de la dose initiale.

- les patients ayant une CLcr ou une CL<sub>EERC</sub> comprise entre 15 et 30 ml/min, le schéma d'administration de doses biquotidiennes d'entretien doit commencer 24 heures après le début de la perfusion de la dose initiale.

- **Adulte ou adolescent :**

**Tableau 1. Schéma posologique de ZANAMIVIR chez l'adulte, l'adolescent en fonction de la clairance de la créatinine (voir Rubrique 5 « Modalités de préparation et d'administration » pour des détails complémentaires)**

Adultes et adolescents ≥13 ans	Dose initiale quelque soit la clairance à la créatinine	Dose d'entretien				
		CLcr (ml/min)				
		≥ 80	50 à < 80	30 à < 50	15 à < 30	< 15
600 mg	600 mg deux fois par jour	400 mg deux fois par jour	250 mg deux fois par jour	150 mg deux fois par jour	60 mg deux fois par jour	

- **Enfant (âgé de ≥ 6 mois) :**

**Il n'y a pas actuellement de donnée sur l'utilisation de ce médicament par voie intra veineuse chez l'enfant.**

**La posologie pédiatrique est basée sur deux modèles mathématiques.**

En se basant sur la détermination de la CLcr et le poids corporel (PC), les posologies de ZANAMIVIR (mg/kg) sont comprises entre 1,5 et 24 mg/kg deux fois par jour, selon le tableau suivant :

**Tableau 2. Schéma posologique de ZANAMIVIR chez l'enfant, en fonction du poids et de la clairance de la créatinine (voir Rubrique 5 « Modalités de préparation et d'administration » pour des détails complémentaires)**

Enfants ≥ 6 mois < 13 ans Poids corporel	Dose initiale quelque soit la clairance à la créatinine	Dose d'entretien				
		CLcr (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )				
		≥ 80	50 à < 80	30 à < 50	15 à < 30	< 15
19 à 37 kg <sup>1</sup>	16 mg/kg	16 mg/kg deux fois par jour	11 mg/kg deux fois par jour	6,5 mg/kg deux fois par jour	4 mg/kg deux fois par jour	1,5 mg/kg deux fois par jour
11 à < 19 kg	20 mg/kg	20 mg/kg deux fois par jour	13 mg/kg deux fois par jour	8 mg/kg deux fois par jour	5 mg/kg deux fois par jour	2 mg/kg deux fois par jour
< 11 kg	24 mg/kg	24 mg/kg deux fois par jour	16 mg/kg deux fois par jour	10 mg/kg deux fois par jour	6 mg/kg deux fois par jour	2,5 mg/kg deux fois par jour

<sup>1</sup> Les enfants âgés de moins de 13 ans et pesant plus de 37 kg doivent recevoir la dose recommandée pour les adultes et les adolescents

◆ **Patients dialysés :**

**Se reporter à la section 6 intitulée « Recommandations spécifiques pour les patients dialysés ».**

◆ **Patients obèses**

Pour les patients pesant plus de 100 kg ou ayant un BMI >30kg/m<sup>2</sup>, le poids utilisé pour calculer la clairance est le poids maigre et non le poids réel.

$$\text{Poids maigre}_{(\text{homme})} = \frac{9270 \times \text{poids}}{6680 + 216 \times \text{BMI}}$$

$$\text{Poids maigre}_{(\text{femme})} = \frac{9270 \times \text{poids}}{8780 + 244 \times \text{BMI}}$$

◆ **Patientes enceintes**

Le poids avant la grossesse doit être utilisé pour le calcul de la clairance à la créatinine.

**c) Ajustement de la dose**

Les doses devront être ajustées si nécessaire en fonction des modifications de la CLcr, ou des changements effectués sur les débits d'ultrafiltration et de dialysat affectant la CL<sub>EERC</sub>, ou par l'instauration ou la fin d'hémodialyse prolongée et d'épuration extrarénale continue.

► Se reporter à la rubrique 5 « Modalités de préparation et d'administration » pour déterminer le nombre de flacons nécessaires.

**1.3 Contre-indications**

Allergie au zanamivir ou à l'un des composants du médicament.

## **2. RESUMES DES DONNEES RELATIVES A ZANAMIVIR IV**

Les données et recommandations présentées dans cette note d'information sont basées sur les données pré-cliniques et le profil de tolérance observé dans les études cliniques réalisées à ce jour avec zanamivir IV.

### **Données pré-cliniques :**

Le zanamivir a été bien toléré, quelles que soient les espèces, les doses et les voies d'exposition.

Suite à une administration intraveineuse répétée sur 14 jours, aucune toxicité systémique n'a été observée à des expositions systémiques d'environ 4,6 fois (rat) et 1,9 fois (chien) supérieure à la dose envisagée de zanamivir IV chez l'homme, soit 600 mg deux fois par jour.

### **Données cliniques :**

ZANAMIVIR IV a fait l'objet de sept études de Phase I.

63 sujets adultes ont reçu des doses uniques de zanamivir, allant de 1 mg à 600 mg, et 57 sujets adultes ont reçu des doses multiples de zanamivir (deux doses de 100, 200 ou 600 mg IV, 600 mg IV deux fois par jour pendant cinq jours, ou une perfusion pendant 12 heures).

Les effets indésirables associés au médicament les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête.

Aucune modification cliniquement significative des valeurs biologiques, des électrocardiogrammes, ni des signes vitaux n'ont été identifiés lors de ces essais cliniques ;

Concernant les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du zanamivir par voie inhalée se reporter au RCP de la spécialité RELENZA 5 mg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose (Annexe E). Il est cependant à noter que l'exposition au zanamivir (AUC, C<sub>max</sub>) en zanamivir après administration intraveineuse est supérieure à celle obtenue avec la forme inhalée. Les effets indésirables rapportés avec zanamivir en intraveineux pourraient être différents de ceux rapportés avec la forme inhalée.

Pour plus d'information sur l'utilisation du zanamivir chez l'animal et chez l'homme, vous pouvez vous reporter à la brochure investigateur.

Il n'y a pas de données chez l'enfant, la posologie pédiatrique est basée sur deux modèles mathématiques.

### **Insuffisance rénale**

Zanamivir est excrété de manière inchangée dans les urines. Des études de pharmacocinétique réalisées avec l'administration d'une dose unique de zanamivir chez des sujets présentant différents degrés d'insuffisance rénale, ont permis d'observer une diminution cliniquement significative de la clairance totale et de la clairance rénale de zanamivir, une augmentation de la demi-vie et une augmentation des taux systémiques de zanamivir, en cas de diminution de la fonction rénale.

Un ajustement posologique du zanamivir IV est donc nécessaire chez les sujets ayant une fonction rénale significativement altérée (cf. rubrique « 1.2 Posologie »).

### **Interactions médicamenteuses**

Aucune étude d'interaction formelle n'a été réalisée avec la forme IV de zanamivir. Il est cependant à noter que l'imprégnation plasmatique (AUC, C<sub>max</sub>) en zanamivir après administration IV est supérieure à celle obtenue avec la forme inhalée. Les interactions médicamenteuses pourraient être différentes de celles rapportées avec la forme inhalée.

Zanamivir ne se lie pas aux protéines et n'est pas métabolisé par le foie.

### **Grossesse**

L'utilisation de zanamivir IV pendant la grossesse n'a pas été étudiée. En conséquence, il ne peut être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice espéré est supérieur au risque encouru par le fœtus.

### **Allaitement**

Chez la femme, on ne dispose d'aucune information sur le passage de zanamivir dans le lait. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

### **3. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV se présente sous forme d'une préparation stérile, translucide, incolore ou jaune pâle, constituée d'une solution rendue isotonique par adjonction de chlorure de sodium, et présenté dans des flacons de verre translucide de 20 ml et munis de bouchons en caoutchouc.

Chaque flacon contient 200 mg de zanamivir.

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

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

### **4. AUTRES INFORMATIONS**

Pour plus d'informations relatives à la sécurité d'emploi du zanamivir, vous pouvez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de Relenza (zanamivir) 5mg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose joint en annexe E ou à la brochure investigateur du zanamivir IV.

### **5. MODALITES DE PREPARATION ET D'ADMINISTRATION du ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV**

#### ***Détermination du volume de ZANAMIVIR***

► Détermination du volume de ZANAMIVIR à administrer chez l'adulte et l'adolescent :

- Le volume total de solution de ZANAMIVIR nécessaire par administration est :

$$V = \text{Dose (mg)} \times 1 \text{ ml/10 mg}$$

La dose est celle déterminée dans le tableau 1 de la rubrique « Posologie »

Ce volume (V) de ZANAMIVIR nécessaire pour une administration est celui pris en compte dans la rubrique 5 « Modalités de préparation et d'administration » décrivant la préparation de la solution à diluer pour perfusion IV.

- Selon la fonction rénale, le nombre de flacons de ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV nécessaire pour un traitement de 5 jours chez l'adolescent ou l'adulte est indiqué dans le tableau ci-dessous :

<b>CLcr (ml/mn)</b>	<b>Volume (V) nécessaire de ZANAMIVIR = Dose (mg) × 1 ml/10 mg par administration</b>	<b>Nombre de flacons de 20 ml nécessaires pour un traitement de 5 jours<sup>a</sup></b>
< 15	6 ml	6
15 à < 30	15 ml	11
30 à < 50	25 ml	15
50 à < 80	40 ml	21
≥ 80	60 ml	30

<sup>a</sup> Le nombre de flacons spécifié tient compte du fait qu'il est nécessaire d'utiliser au moins un nouveau flacon par jour et, par conséquent, est supérieur au nombre strictement nécessaire.

► Détermination du volume de ZANAMIVIR à administrer chez l'enfant (âgé de ≥ 6 mois) :

- Le volume total de solution de ZANAMIVIR nécessaire par administration est :

$$V = \text{Dose (mg/kg)} \times \text{Poids (kg)} \times 1 \text{ ml/10 mg}$$

La dose est celle déterminée dans le tableau 2 de la rubrique « Posologie »

Ce volume de ZANAMIVIR (V) nécessaire pour une administration est celui pris en compte dans la rubrique 5 « Modalités de préparation et d'administration » décrivant la préparation de la solution à diluer pour perfusion.

Selon la fonction rénale et le poids corporel, le nombre de flacons de ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV nécessaire pour un traitement de 5 jours chez l'enfant est indiqué dans le tableau ci-dessous :

CLcr or CL <sub>ERC</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Poids (kg)	# Flacons
<15	6 - 8	4
	9 - 25	5
	26 - 37	6
15-<30	6 - 8	5
	9 - 25	6
	26 - 37	9
30 - <50	6 - 12	6
	13 - 16	8
	17 - 23	9
	24 - 26	10
	27 - 29	11
	30 - 32	12
	33 - 34	13
	35 - 37	14
50 - <80	6	6
	7-8	7
	9	8
	10 - 13	9
	14	10
	15 - 16	11
	17	12
	18 - 22	13
	23 - 24	14
	25 - 26	15
	27	16

CLcr or CL <sub>ERC</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Poids (kg)	# Flacons
≥ 80	6	8
	7	9
	8	10
	9	11
	10 - 12	12
	13	13
	14	14
	15	15
	16	16
	17	17
	18 - 22	18
	23	19
	24 - 25	20
	26	21
	27	22
	28	23
	29 - 30	24
	31	25
	32	26
33	27	
34 - 35	28	
36	29	
37	30	

	28 - 29	17
	30 - 31	18
	32 - 33	19
	34	20
	35 - 37	21

<sup>a</sup> Le nombre de flacons spécifié tient compte du fait qu'il est nécessaire d'utiliser au moins un nouveau flacon par jour et, par conséquent, est supérieur au nombre strictement nécessaire.

**ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV doit être dilué dans une solution de NaCl 0.9% avant administration.**

Il est nécessaire d'utiliser des techniques aseptiques pour la préparation de la dose.

1. Afin d'éviter une trop grande dilution du volume à administrer dans la poche de perfusion contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, retirer et jeter une quantité de solution saline équivalente au volume V (c'est-à-dire le volume de ZANAMIVIR nécessaire pour une dose de traitement déterminé selon l'une des formules encadrées dans la rubrique 1.2 b) « détermination du volume de ZANAMIVIR pour une administration IV). Attention, les poches peuvent également contenir un volume de solution saline excédentaire, qui doit également être éliminé si cela s'avère nécessaire.
2. Utiliser une seringue stérile pour prélever des flacons de 20 ml de solution de ZANAMIVIR, le volume V et injecter ce volume dans la poche de solution saline.

A titre indicatif, le volume total de perfusion est de 250 ml pour une administration standard chez l'adulte et l'adolescent présentant une fonction rénale normale. Des ajustements du volume pour les patients pédiatriques et les insuffisants rénaux peuvent s'avérer nécessaires sur la base de la dose totale et du volume de ZANAMIVIR administré.

***Il est important que la concentration finale de zanamivir administrée ne soit PAS inférieure à 0,2 mg/ml.***

Après ouverture du flacon, la solution restante peut être conservée pendant 24 heures au réfrigérateur. Au-delà de 24 heures, toute solution restant dans le flacon doit être éliminée selon les recommandations en vigueur.

3. Après avoir ajouté la solution de ZANAMIVIR à la poche de solution de NaCl 0.9%, le contenu doit être agité doucement afin de bien mélanger le produit.
4. La dose doit ensuite être administrée au patient dans les 24 heures suivant la préparation de la poche. Si le contenu de la poche n'est pas administré immédiatement après la préparation, elle doit être réfrigérée afin de minimiser le risque de prolifération microbienne.
5. La perfusion de ZANAMIVIR doit être administrée à une vitesse constante sur une période d'environ 30 minutes (c'est-à-dire une vitesse de perfusion de 500 ml par heure pour un volume perfusé de 250 ml). Les perfusions doivent être administrées à environ 12 heures d'intervalle.

Pour les patients dialysés, se reporter au document spécifique intitulé « Recommandations spécifiques pour les patients dialysés » correspondant en fin de note d'information.

## 6 RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES POUR LES PATIENTS DIALYSES

- Pour les patients **sous procédure de dialyse intermittente**, la posologie de Zanamivir est déterminée à partir de la CLcr.
  - Pour les patients sous hémodialyse intermittente ou sous dialyse péritonéale intermittente, il est recommandé d'administrer les doses biquotidiennes de zanamivir déterminée sur la CLcr calculée, après la séance complète de dialyse.
  - Pour les patients sous hémodialyse prolongée, hémodialyse quotidienne prolongée, ou hémodialyse quotidienne prolongée à efficacité réduite :
    - pendant la dialyse, la dose correspondant à une fonction rénale normale ( $CLcr \geq 80$ ) doit être administrée (cf. tableau 3)
    - en dehors de la procédure de dialyse, la dose à administrer doit être déterminée en se basant sur la CLcr calculée (cf. tableau 3).

**Tableau 3. Schéma posologique de ZANAMIVIR chez l'adulte, l'adolescent en fonction de la clairance de la créatinine (voir Rubrique 5 « Modalités de préparation et d'administration » pour des détails complémentaires)**

Adultes et adolescents ≥13 ans	Dose initiale quelque soit la clairance à la créatinine	Dose d'entretien				
		CLcr ou CL <sub>EERC</sub> (ml/mn)				
		≥ 80	50 à < 80	30 à < 50	15 à < 30	< 15
600 mg	600 mg deux fois par jour	400 mg deux fois par jour	250 mg deux fois par jour	150 mg deux fois par jour	60 mg deux fois par jour	

- Pour les patients insuffisants rénaux sévères **sous épuration extrarénale continue (EERC)**, la dose de zanamivir doit être déterminée selon le tableau 1 ci-dessus, en utilisant la clairance de la technique d'EERC appropriée (CL<sub>EERC</sub>) à la place de la Clcr calculée.

Pour l'ultrafiltration continue lente ou

$$CL_{EERC} = Qf$$

Pour l'hémofiltration artério-veineuse continue ou

$$(Qf = \text{débit d'ultrafiltration en ml/min})$$

Pour l'hémofiltration veino-veineuse continue :

Pour l'hémodialyse artério-veineuse continue ou

$$CL_{EERC} = Qd$$

Pour l'hémodialyse veino-veineuse continue :

$$(Qd = \text{débit du dialysat en ml/min.})$$

Pour l'hémodiafiltration artério-veineuse continue ou

$$CL_{EERC} = Qf + Qd$$

Pour l'hémodiafiltration veino-veineuse continue :

3. Pour les **nourrissons et les enfants sous épuration extrarénale continue (EERC)**, la valeur de la  $CL_{EERC}$  (en ml/min) déterminée comme indiqué plus haut doit être multipliée par 1.73/surface corporelle (à convertir en ml/min/1.73m<sup>2</sup>) avant la sélection de la dose à partir du Tableau 4,

**Tableau 4. Schéma posologique de ZANAMIVIR chez l'enfant, en fonction du poids et de la clairance de la créatinine (voir Rubrique 5 « Modalités de préparation et d'administration » pour des détails complémentaires)**

Enfants ≥ 6 mois < 13 ans Poids corporel	Dose initiale <i>quelque soit la clairance à la créatinine</i>	Dose d'entretien				
		CLcr ou $CL_{EERC}$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )				
		≥ 80	50 à < 80	30 à < 50	15 à < 30	< 15
19 à 37 kg <sup>1</sup>	16 mg/kg	16 mg/kg deux fois par jour	11 mg/kg deux fois par jour	6,5 mg/kg deux fois par jour	4 mg/kg deux fois par jour	1,5 mg/kg deux fois par jour
11 à < 19 kg	20 mg/kg	20 mg/kg deux fois par jour	13 mg/kg deux fois par jour	8 mg/kg deux fois par jour	5 mg/kg deux fois par jour	2 mg/kg deux fois par jour
< 11 kg	24 mg/kg	24 mg/kg deux fois par jour	16 mg/kg deux fois par jour	10 mg/kg deux fois par jour	6 mg/kg deux fois par jour	2,5 mg/kg deux fois par jour

<sup>1</sup> Les enfants âgés de moins de 13 ans et pesant plus de 37 kg doivent recevoir la dose recommandée pour les adultes et les adolescents

## **Annexe B : Note d'information destinée au patient**

## Note d'information destinée au patient

### ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV.

A remettre au patient avant toute prescription

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

#### AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

Votre médecin vous a proposé un traitement par **ZANAMIVIR, solution à diluer pour perfusion IV**. Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est **indispensable que vous ou une personne de confiance lisiez attentivement la notice** dont le texte est reproduit ci-après.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en vue de sa mise à disposition précoce en France avant sa mise sur le marché. Ce médicament n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.

Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

#### **Confidentialité**

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire GlaxoSmithKline et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Saint Etienne.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

### **1. QU'EST-CE QUE ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

Le zanamivir est un inhibiteur de la neuraminidase et appartient à la classe des médicaments antiviraux.

Le zanamivir est déjà commercialisé en France sous le nom de Relenza<sup>®</sup> pour une utilisation par voie inhalée dans le traitement et la prophylaxie de la grippe non compliquée chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 5 ans.

Le **ZANAMIVIR par voie injectable** est destiné au traitement de la grippe sévère, notamment la grippe A(H1N1)v.

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV?**

**Ne pas prendre ZANAMIVIR 10mg/ml solution à diluer pour perfusion IV:**

Si vous êtes allergique au zanamivir ou à l'un des composants du produit.

#### **Prise / Utilisation d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Grossesse**

L'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse, à moins que votre médecin ne juge que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus par le fœtus.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### **Allaitement**

Le passage du zanamivir dans le lait maternel n'est pas connu, en conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **3. COMMENT PRENDRE ZANAMIVIR 10mg/ml solution à diluer pour perfusion?**

#### **Posologie**

La posologie sera déterminée par votre médecin.

#### **Durée du traitement :**

Le traitement vous sera administré par voie intraveineuse deux fois par jour pendant 5 jours. Votre médecin pourra également décider de prolonger pendant 5 jours supplémentaires votre traitement, s'il le juge nécessaire.

#### **Adulte et adolescent ( ≥ 13 ans):**

La dose sera fixée en fonction de l'état de fonctionnement de vos reins.

#### **Enfants ( 6 mois – 13 ans) :**

La dose qui sera administrée sera fixée en fonction du poids et de l'état de fonctionnement des reins de l'enfant.

#### **Mode d'administration :**

Le ZANAMIVIR sera administré lentement deux fois par jour, dans une veine, par l'intermédiaire d'un cathéter. Chaque injection durera environ 30 minutes, ce type d'administration est appelé perfusion intraveineuse.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Les effets indésirables liés au ZANAMIVIR en intraveineux ne sont pas encore connus. Comme tous les médicaments il est susceptible d'entraîner des effets indésirables dont certains peuvent être graves. Il est donc indispensable que vous informiez votre médecin de tout effet indésirable.

Informez votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessous (qui ont été observés avec le zanamivir inhalé et ce très rarement) :

- sensation d'oppression au niveau de la gorge ou de la poitrine,
- gonflement du visage, de la bouche ou de la gorge
- éruption cutanée ou urticaire (boutons qui démangent sur la peau)
- éruption cutanée grave avec décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps.

La grippe peut entraîner des modifications soudaines du comportement, telles qu'une confusion ou une absence de réaction. Des personnes peuvent également avoir des hallucinations (le fait de voir, entendre ou ressentir des choses inexistantes) ou des convulsions pouvant entraîner une perte de connaissance. Ces symptômes peuvent être observés, que vous soyez traité(e) par zanamivir ou non.

*Prévenez votre médecin si :*

- vous ressentez des douleurs à l'estomac, des nausées ou un manque d'appétit,
- des bleus apparaissent facilement ou si vous avez des démangeaisons,
- vous avez une coloration jaune de la peau ou des yeux, ou des urines foncées,
- si vous devenez confus(e).

N'hésitez pas à interroger votre médecin pour toute question sur les événements indésirables.

#### 5. COMMENT CONSERVER ZANAMIVIR 10mg/ml solution à diluer pour perfusion IV?

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

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

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

#### 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

##### Que contient ZANAMIVIR 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion IV?

##### La substance active est :

Zanamivir ..... 200 mg  
Pour un flacon de 20 ml

Les autres composants sont :

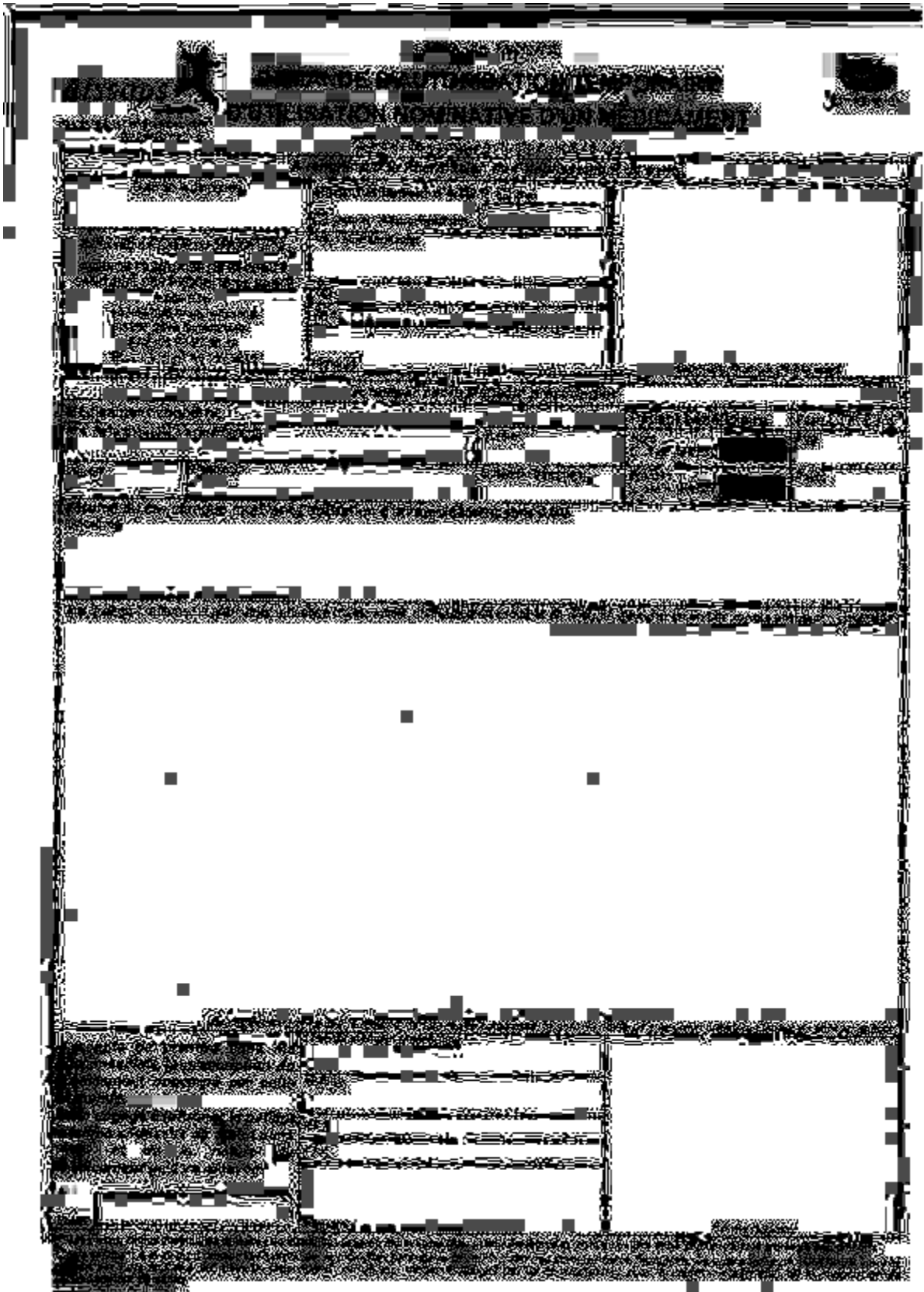
Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

##### **Qu'est-ce que ZANAMIVIR solution à diluer pour perfusion IVet contenu de l'emballage extérieur ?**

Le zanamivir en solution à diluer pour perfusion IV à 10 mg/ml est fourni sous forme de préparation stérile, translucide, incolore ou jaune pâle, constituée d'une solution rendue isotonique par adjonction de chlorure de sodium, et présenté dans des flacons de verre translucide de 20 ml et munis de bouchons en caoutchouc.

**Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative**

Cerfa n°10058-01 Disponible sur le site internet de l'afssaps : [WWW. Afssaps.sante.fr](http://WWW.Afssaps.sante.fr) Note d'information destinée



## **Annexe D : Fiches de suivi médical**

**D1 - Fiche de demande initiale de traitement**

**D2 - Fiche de demande de poursuite du traitement**

**D3 - Fiche de déclaration d'effet indésirable**

**D4 - Fiche de signalement de grossesse**

**D5 - Fiche de recueil des données en cas de fin ou d'arrêt du traitement**

**D1 - Fiche de demande initiale de traitement**



**Initiales patient :** | | | | - | | | |

<p><b>5. Examens virologiques</b> (si vous êtes en mesure de réaliser ces examens)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Charge virale alvéolaire (avec mesure du virus grippal)  <i>Alveolar viral load (with measurement of flu virus) :</i></li> <li>- LBA / BAL : .....</li> <li>- mini lavage / mini lavage : .....</li> <li>- aspiration endotrachéale / endotracheal aspiration : .....</li> <li style="padding-left: 20px;">- Date : / / /</li> <li style="padding-left: 20px;">- Résultat (si disponible) / <i>Result (if available) :</i> .....</li> <li>▪ Autres (à décrire)                  .....                  .....</li> </ul> <p><b>6. Examens nécessaires à la détermination de la dose</b>  <i>Examinations needed for the determination of the dose:</i></p> <p>Créatininémie .....</p> <p>Clairance de la créatinine Clcr .....</p> <p>Poids /<i>Weight :</i></p>	<p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p> <p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p> <p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p> <p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p>
<p><b>TRAITEMENT PAR ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV</b>  <i>TREATMENT WITH ZANAMIVIR 10 mg/ml IV:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Adaptation en fonction de la CI Creat : .....</li> <li style="padding-left: 20px;">▪ <i>Adjustment according to creatinine clearance</i></li> <li>○ Adaptation en fonction de l'âge et du poids : .....</li> <li style="padding-left: 20px;">▪ <i>Adjustment according to age and weight</i></li> <li>○ Dose : .....</li> <li>○ Durée de traitement/<i>duration of treatment :</i> .....</li> <li>○ Traitements associés (doses, durée de traitement) / <i>Concomitant treatments :</i>                  .....                  .....</li> </ul> <p>Patient incluable dans l'essai clinique* actuellement en cours :                  Si non préciser : .....</p>	<p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p> <p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p> <p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Je soussigné Dr _____ m'engage à fournir à l'Afssaps et au laboratoire GlaxoSmithKline à l'issue du traitement la fiche de fin et/ou d'arrêt de traitement et TOUTE INFORMATION disponible sur :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'efficacité clinique du traitement</li> <li>- L'évolution de la charge virale sanguine</li> <li>- L'évolution de la charge virale alvéolaire</li> <li>- La tolérance du traitement instauré</li> </ul>	

Date

Signature

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**  
 Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques  
 Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier  
 Unité ATU  
 143-147 boulevard Anatole France  
 93285 Saint Denis Cedex  
 Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

**Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à GlaxoSmithKline. avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS**

\* "An open label, multi-center, single arm study to evaluate the safety and tolerability of intravenous zanamivir solution in the treatment of hospitalized adult, adolescent and paediatric subjects with confirmed Influenzae infection"

**D2 - Fiche de demande de poursuite du traitement**

**ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV**  
 Autorisation Temporaire d'Utilisation  
**Fiche de demande de poursuite du traitement**

**RENSEIGNEMENTS PATIENT**

- ◆ Initiales du patient .....  
 3 premières lettres du nom    2 premières lettres du prénom
- ◆ N° d'ATU précédente.....

**RENSEIGNEMENTS SUR LE TRAITEMENT**

- ◆ Date de début de traitement par zanamivir ..... / ..... / .....  
*Date of beginning of the treatment:*
- ◆ *Bilan rénal (nécessaire pour déterminer la posologie donc le nombre de flacons) :*  
 Créatininémie / *Creatininaemia* .....  
 Clairance de la créatinine / *Creatinine clearance* .....
- ◆ Posologie de zanamivir / *zanamivir dose*

Jour/Day	Date jj mmm aa dd mmm yy	Dose	Unités/Units	Fréquence/Frequency
D1				
D2				
D3				
D4				
D5				

- ◆ Le patient a-t-il présenté un effet indésirable pendant le traitement par zanamivir ?     Oui/Y     Non/N

*Did the patient experience a adverse event during the treatment?*  
 Si oui, merci de compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable (cf. Protocole d'Utilisation Thérapeutique)

- ◆ L'état du patient s'est-il stabilisé ou amélioré lors du traitement par zanamivir ?  Oui/Y     Non/N  
*Stabilisation or improvement of the patient during zanamivir treatment?*

- Evolution de la pathologie justifiant la demande de renouvellement / *Medical rationale for resupply* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- Evolution            de la charge virale alvéolaire / *Alveolar viral load:*

- ◆ Excrétion du virus ? / *Viral excretion?* .....  Oui/Y     Non /N  
 Inconnu/Unknown

**MEDECIN**

- ◆ Nom : .....    ◆ Signature : .....
- ◆ Service : .....    ◆ Date : .....
- ◆ Hôpital / Adresse : .....
- ◆ Téléphone .....    ◆ Fax :

<p><b>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé</b>                  Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques                  Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier                  Unité ATU                  143-147 boulevard Anatole France                  93285 Saint Denis Cedex                  Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11</p>
---

Pour la commande de produit dans le cas d'un réapprovisionnement, une copie de cette fiche devra être adressée à GlaxoSmithKline, avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS

### **D3 - Fiche de déclaration d'effet indésirable**

# DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE



A compléter par un professionnel de santé et à envoyer par télécopie au 01 39 17 86 83

**IMMÉDIATEMENT POUR TOUT EFFET INDÉSIRABLE**

**Suivi de l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) nominative Zanamivir  
Laboratoire GlaxoSmithKline**

MEDECIN / PHARMACIEN						
◆ Nom : .....		◆ Signature : .....				
◆ Service : .....						
◆ Hôpital / Adresse : .....						
◆ Téléphone .....		◆ Fax : .....				
PATIENT						
Initiales du patient .....			.....		Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
3 premières lettres du nom			2 premières lettres du prénom			
Taille (m) : ..... poids (kg) : ..... date de naissance : ..... âge : .....						
ANTECEDENTS / FACTEURS DE RISQUE						
MEDICAMENT						
nom	voie d'administration	posologie ... mg/jour sur ... jour(s)	date début	date fin	Traitement(s) suspect(s)*	Indication
1 Zanamivir	Voie IV					
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
EFFET(S) INDESIRABLE (S)						
					Effet indésirable	Effet indésirable

	Effet indésirable		
Diagnostic			
Signes/symptômes associés			
Date de survenue du 1 <sup>er</sup> signe/symptôme (jour / mois / année)	/ /	/ /	/ /
Evolution	<input type="checkbox"/> guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> guérison avec séquelle(s) précisez : ..... <input type="checkbox"/> amélioration <input type="checkbox"/> patient non rétabli <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/> décès sans rapport avec les faits <input type="checkbox"/> décès du à de l'effet ou auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> inconnue  Date du décès : .... / .... / ....  Cause du décès ..... ..... ...	<input type="checkbox"/> guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> guérison avec séquelle(s) précisez : ..... <input type="checkbox"/> amélioration <input type="checkbox"/> patient non rétabli <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/> décès sans rapport avec les faits <input type="checkbox"/> décès du à de l'effet ou auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> inconnue  Date du décès : .... / .... / ....  Cause du décès ..... ..... ...	<input type="checkbox"/> guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> guérison avec séquelle(s) précisez : ..... <input type="checkbox"/> amélioration <input type="checkbox"/> patient non rétabli <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/> décès sans rapport avec les faits <input type="checkbox"/> décès du à de l'effet ou auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> inconnue  Date du décès : .... / .... / ....  Cause du décès ..... ..... ...
Relation avec le Zanamivir	<input type="checkbox"/> certaine <input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> exclue <input type="checkbox"/> inconnue	<input type="checkbox"/> certaine <input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> exclue <input type="checkbox"/> inconnue	<input type="checkbox"/> certaine <input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> exclue <input type="checkbox"/> inconnue
Autres causes possibles	..... ..... .....	..... ..... .....	..... ..... .....
Si arrêt du Zanamivir, préciser :	Posologie au moment de l'arrêt : ..... mg par .... jour		

	Disparition de l'effet indésirable : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non  Si oui, préciser le délai de disparition, le traitement correcteur éventuel ..... .....
--	--

**GRAVITE**

Non grave  
 Décès  
 Mise en jeu du pronostic vital  
 Incapacité ou invalidité importantes ou durables  
 Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation  
 Anomalie/ malformation congénitale  
 Effet que vous jugez pertinent de déclarer

**DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE/ COMMENTAIRES**  
 Tout document utile peut être joint (comptes-rendus, résultats d'examens complémentaires)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

**EXAMENS DE LABORATOIRE** dans le cas d'anomalie(s) biologique(s)

Date	Type d'examen	Résultat

D4 - Fiche de signalement de grossesse

## FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

*A compléter par un professionnel de santé et à envoyer par télécopie au 01 39 17 86 83*

**Suivi de l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) nominative  
zanamivir solution à diluer pour perfusion IV  
Laboratoire GlaxoSmithKline**

### MEDECIN / PHARMACIEN NOTIFICATEUR

- ◆ Nom : ..... ◆ Signature : .....
- ◆ Service : .....
- ◆ Hôpital / Adresse : .....
- ◆ Téléphone ..... ◆ Fax : .....

### PATIENTE EXPOSEE OU PARTENAIRE DU PATIENT EXPOSE

#### Patient(e)

- ◆ Sexe : M  F
- ◆ Initiales du patient .....  

3 premières lettres du nom
2 premières lettres du prénom
- ◆ Taille (m) : ..... poids (kg) : .....
- ◆ Date de naissance : ..... / ..... / ..... âge : .....
- ◆ Date de début de traitement ..... / ..... / .....
- ◆ Posologie .....
- ◆ Si patiente : date de fin de traitement ..... / ..... / .....

#### Patiente ou partenaire du patient

- ◆ Date des dernières règles ..... / ..... / .....
- ◆ Date présumée de l'accouchement ..... / ..... / .....
- ◆ Issue de la grossesse .....

### COORDONNEES DU MEDECIN pour le suivi de la grossesse

- ◆ Nom : ..... ◆ Signature : .....
- ◆ Adresse : .....
- ◆ Téléphone ..... ◆ Fax : .....

D5 - Fiche de recueil des données en cas d'arrêt et/ou de fin de traitement



**A RETOURNER EN FIN DE TRAITEMENT ET/OU EN CAS D'ARRET DU TRAITEMENT (TO BE RETURNED AT THE END OF TREATMENT AND/OR IN THE CASE OF A STOP)**

**MALADIE CHRONIQUE (CHRONIC ILLNESS)**

✓ cochez les cases appropriées / ✓all that apply

**Respiratoire (Respiratory)**

- [1]  Tabagisme (*Tobacco use*)
- [2]  Asthme (*Asthma*)
- [3]  BPCO (*Chronic obstructive pulmonary disease*)
- [4]  Pathologie pulmonaire  
(*Chronique Chronic lung disease*)
- [5]  Sarcoidose (*Sarcoidosis*)
- [6]  Cancer du poumon (*Lung Cancer*)
- [7]  Oxygénothérapie chronique (*Chronic supplementary oxygen*)

**Maladies rhumatologiques et auto-immunes**

**(Maladie Rheumatology and Immunology Disease)**

- [1]  HIV (*AIDS*)
- [2]  Leucémie/lymphome (*Leukemia/Lymphoma*)
- [3]  Polyarthrite rhumatoïde (*Rheumatoid Arthritis*)
- [4]  Transplantation d'organe ou moëlle osseuse  
(*Organ/Bone marrow transplantation*)
- [5]  Vascularite (*Vasculitis*)
- [6]  Lupus
- [7]  Immunodépression de toutes origines (y compris traitement immunosuppresseur) (*Any immunocompromise (including use of immunosuppressive medications)*)

**Cardiovascular**

- [1]  Coronaropathie (*Coronary Artery Disease*)
- [2]  Cardiomyopathie (*Cardiomyopathy*)
- [3]  Insuffisance cardiaque (*Congestive Heart Failure*)
- [4]  Arythmie (*Arrythmia*)
- [5]  Pacemaker/défibillateur (*Pacemaker/Defibrillator*)

**Oncology**

- [1]  Cancer actuel ou traitement du cancer au cours de l'année précédente (*current cancer or cancer treatment within the previous year*)

**Renal disease**

- [1]  Insuffisance rénale chronique (*Chronic renal insufficiency*)
- [2]  Insuffisance rénale terminale : hémodialyse (*End stage renal disease: Hemodialysis*)
- [3]  Insuffisance rénale terminale : dialyse péritonéale (*End stage renal disease: Peritoneal dialysis*)

**Neurology**

- [1]  Epilepsie (*Seizure disorder*)
- [2]  Accès de démence (*Dementia*)
- [3]  Accident vasculaire cérébral/maladie vasculaire cérébrale (*Stroke/Cerebral Vascular Disease*)
- [4]  Maladie de Parkinson (*Parkinsons disease*)
- [5]  Sclérose en plaques (*Multiple sclerosis*)
- [6]  Personne en institution médicalisée (*Nursing home resident*)

**Gastrointestinal Disease**

- [1]  Malnutrition
- [2]  Maladie de Crohn, maladie inflammatoire chronique intestinale (*Crohns Disease/Inflammatory Bowel Disease*)
- [3]  Cirrhose/hépatopathie chronique (*Cirrhosis/Chronic liver disease*)
- [4]  Obésité morbide (IMC >40) (*Morbid Obesity (BMI > 40)*)

**Endocrine disease**

- [1]  Diabète (*Diabetes Mellitus*)
- [2]  Maladie surrénalienne (*Adrenal disease*)

**Newborn Prematurity / Prématurité**

- [1]  Entérocolite nécrosante (*Necrotizing enterocolitis*)
- [2]  Cardiopathie congénitale (*Congenital heart disease*)
- [3]  Maladie pulmonaire (*Lung disease*)
- [4]  Maladie neurologique (*CNS disease*)
- [5]  Petit poids à la naissance (*low birthweight*)

### **HISTORIQUE DE LA VENTILATION (VENTILATION SUMMARY)**

✓ Cochez les cases appropriées et indiquer le nombre de jours pendant lequel le patient a reçu une ventilation mécanique

✓all that apply and record number of days patient on mechanical ventilation.

[1] <input type="checkbox"/>	Ventilation non invasive sous pression positive continue ( <i>Non-invasive CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)</i> )	<input type="text"/> <input type="text"/>	Nombre de jours/N days
[2] <input type="checkbox"/>	Ventilation non invasive sous pression positive à deux niveaux ( <i>Non-invasive: BiPAP (Bi-level Positive Airway Pressure)</i> )	<input type="text"/> <input type="text"/>	Nombre de jours/N days
[3] <input type="checkbox"/>	Oxygénation à membrane extracorporelle ECMO ( <i>Extracorporeal Circulation Membrane Oxygenation</i> )	<input type="text"/> <input type="text"/>	Nombre de jours/N days
[4] <input type="checkbox"/>	Ventilation mécanique endotrachéale ( <i>Endotracheal mechanical ventilation</i> )	<input type="text"/> <input type="text"/>	Nombre de jours/N days

### **RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA GRIPPE (INFLUENZA DETAILS)**

Date de déclaration des premiers symptômes (*Date of first influenza symptoms onset*) :

Confirmation du diagnostic de grippe H1N1 par les analyses biologiques (*Laboratory confirmation of H1N1*) .....  Oui/Yes  Non/No

Confirmation d'un autre type de virus grippe par les analyses biologiques (*Laboratory confirmation of other influenza virus*) .....  Oui/Yes  Non/No

Si oui, merci de détailler (*If yes, record details*) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

✓ Cochez les cases appropriées / ✓ all that apply

- |  |      |                          |   |
|--|------|--------------------------|---|
| Symptômes de grippe<br>( <i>Influenza symptoms</i> ) | [1]  | <input type="checkbox"/> | Toux ( <i>Cough</i> )   |
|  | [2]  | <input type="checkbox"/> | Mal de gorge ( <i>Sore throat</i> )   |
|  | [3]  | <input type="checkbox"/> | Fièvre ( <i>Fever</i> )   |
|  | [4]  | <input type="checkbox"/> | Céphalées ( <i>Headache</i> )   |
|  | [5]  | <input type="checkbox"/> | Symptômes au niveau nasal (rhinite, congestion nasale) ( <i>Nasal symptoms (rhinorrhea, congestion)</i> ) |
|  | [6]  | <input type="checkbox"/> | Myalgies ( <i>Myalgias</i> )  |
|  | [7]  | <input type="checkbox"/> | Fatigue/malaise   |
|  | [8]  | <input type="checkbox"/> | Anorexie ( <i>Anorexia</i> )  |
|  | [9]  | <input type="checkbox"/> | Vomissements ( <i>Vomiting</i> )  |
|  | [10] | <input type="checkbox"/> | Dyspnée ( <i>Dyspnea</i> )  |
|  | [11] | <input type="checkbox"/> | Nausée ( <i>Nausea</i> )  |
|  | [12] | <input type="checkbox"/> | Diarrhée ( <i>Diarrhea</i> )  |

## ZANAMIVIR I.V.

Jour/Day	Date jj mmm aa dd mmm yy	Dose	Unités/Units	Fréquence/Frequency
<i>Ex: J/D1</i>	<i>05 nov 09</i>	<i>600</i>	<i>mg</i>	<i>2 fois par jour</i>
D1				
D2				
D3				
D4				
D5				
D6				
D7				
D8				
D9				
D10				

### EFFETS INDÉSIRABLES ( ADVERSE EVENT (AE))

Le patient a-t-il présenté des effets indésirables pendant le traitement ?

(*Did the patient experience an adverse event during the treatment?*)  Oui/Yes  Non/No

Si oui, complétez la fiche D3 de déclaration d'effets indésirables et envoyez-la au laboratoire GlaxoSmithKline tel que précisé dans le PUT (*If yes, please complete the adverse events notification form and send it to GlaxoSmithKline Laboratories as indicated in the protocol*).

### EVOLUTION DE L'ETAT CLINIQUE ET DE LA CHARGE VIRALE

✓ Evolution de l'état clinique et conséquences (*clinical progression of disease and outcome*)

[1]  Guérison (sortie de l'hôpital) (Recovered/Resolved (i.e., discharged from hospital))

[2]  Absence de guérison (séjour prolongé à l'hôpital, à compléter ci-dessous) (*Not recovered/Not resolved (i.e., remains in hospital and record details below)*)

[3]  Décès - compléter la fiche de recueil d'effets indésirables (*Death - complete the adverse events collection form*)

Depuis le début du traitement, une altération de la fonction rénale ou des effets indésirables se sont-ils manifestés dans les domaines suivants (*Since the initiation of treatment with zanamivir solution, were there emerging signs of impairment of function or of significant toxicities in the following areas?*)

Cardiovasculaire (*Cardiovascular*)  Oui/Yes\*  Non/No

Hépatique (*Hepatic*)  Oui/Yes\*  Non/No

Rénal (*Renal*)  Oui/Yes\*  Non/No

Gastro-intestinal (*Gastrointestinal*)  Oui/Yes\*  Non/No

Neurologie (*Neurology*)  Oui/Yes\*  Non/No

Hématologie (*Haematology*)  Oui/Yes\*  Non/No

Autre (*other*)  Oui/Yes\*  Non/No *préciser*

\* Si oui remplir la fiche D3 de déclaration d'effets indésirables.

✓ Evolution de la charge virale : sanguine : .....  
alvéolaire : .....



Annexe E : RCP Relenza 5 mg/dose poudre pour inhalation en récipient unidose

# ANNEXE I

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

**RELENZA 5 mg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose.**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zanamivir ..... 5,00 mg

Pour un récipient unidose

La quantité de principe actif délivrée par l'embout buccal est de 4 mg.

Excipients : Lactose monohydraté (environ 20 mg, contenant des protéines de lait).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en récipient unidose.

Poudre de couleur blanc à blanc cassé.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Traitement de la grippe

RELENZA est indiqué dans le traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant ( $\geq 5$  ans) présentant les symptômes grippaux typiques, en période de circulation du virus.

##### Prévention de la grippe

RELENZA est indiqué dans la prophylaxie post exposition de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant ( $\geq 5$  ans) après contact avec un cas cliniquement diagnostiqué dans l'entourage familial (voir rubrique 5.1 pour les enfants âgés de 5 à 11 ans). Dans des situations exceptionnelles, RELENZA peut être envisagé dans la prophylaxie saisonnière de la grippe A et B pendant une période épidémique (par exemple dans le cas d'une inadéquation entre les souches virales circulantes et vaccinales et en situation pandémique).

RELENZA n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. L'utilisation appropriée de RELENZA dans la prévention grippale doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger.

L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prévention de la grippe doit prendre en considération les recommandations officielles, l'épidémiologie et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Les médicaments administrés par inhalation, par exemple les médicaments anti-asthmatiques, doivent être pris avant l'administration de RELENZA (voir rubrique 4.4).

##### **Traitement de la grippe**

Le traitement doit débuter dès que possible, dans les 48 heures après l'apparition des symptômes chez l'adulte, et dans les 36 heures après l'apparition des symptômes chez l'enfant.

RELENZA doit être administré, uniquement par inhalation orale, à l'aide du système Diskhaler. Un récipient unidose doit être utilisé pour chaque inhalation.

La posologie recommandée de RELENZA pour le traitement de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 5 ans est de deux inhalations (2 x 5 mg) deux fois par jour pendant 5 jours, soit une dose quotidienne totale inhalée de 20 mg.

Les médicaments administrés par inhalation par exemple les médicaments anti-asthmatiques, doivent être pris avant RELENZA (voir rubrique 4.4).

##### **Prévention de la grippe**

Prophylaxie post - exposition

La posologie recommandée de RELENZA pour la prévention de la grippe, après un contact étroit avec une personne infectée, est de deux inhalations (2 x 5 mg) une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible et dans les 36 heures suivant le contact avec un sujet infecté.

Prophylaxie saisonnière

La posologie recommandée de RELENZA pour la prévention de la grippe, pendant une période épidémique est de 2 inhalations (2 x 5 mg) une fois par jour pour une durée allant jusqu'à 28 jours.

**Insuffisance rénale ou hépatique :** aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

**Sujet âgé :** aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

En raison d'un nombre limité de patients traités, il n'a pas été possible de démontrer l'efficacité et la tolérance de RELENZA chez les patients présentant un asthme sévère ou présentant d'autres pathologies chroniques respiratoires, ou chez les patients immunodéprimés ou présentant des maladies chroniques non stabilisées (voir rubrique 5.1). En raison de données limitées et non concluantes, l'efficacité de RELENZA dans la prévention de la grippe dans le cadre d'une résidence pour les personnes âgées n'a pas été démontrée. L'efficacité du zanamivir pour le traitement des patients âgés de 65 ans ou plus n'a également pas été établie (voir rubrique 5.1).

De très rares cas de bronchospasme et/ou d'altération des fonctions respiratoires parfois brutales et/ou graves ont été rapportés après utilisation de RELENZA. Certains de ces patients ne présentaient aucun antécédent de maladie respiratoire. Tout patient présentant de telles réactions, doit arrêter le traitement par RELENZA et demander immédiatement un avis médical.

En raison d'une expérience limitée chez les patients présentant un asthme sévère, une évaluation du risque par rapport au bénéfice attendu est nécessaire. RELENZA ne devra être administré que si une surveillance médicale et des moyens médicaux sont disponibles en cas de bronchoconstriction. La prise en charge de la pathologie sous-jacente doit être optimisée lors du traitement par RELENZA chez les patients présentant un asthme persistant ou une Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) sévère.

Si un traitement par RELENZA est jugé nécessaire pour les patients présentant un asthme ou une bronchopneumopathie chronique obstructive, ceux-ci devront être informés du risque potentiel de bronchospasme lors de l'utilisation de RELENZA et de la nécessité de disposer d'un bronchodilatateur d'action rapide. Les patients traités par bronchodilatateur au long cours, doivent prendre le traitement bronchodilatateur avant RELENZA (voir rubrique 4.2).

Ce médicament contient du lactose. Les patients avec des maladies héréditaires rares graves d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

RELENZA n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale et l'utilisation de RELENZA ne doit pas influencer sur la décision de vaccination annuelle contre la grippe. La protection contre la grippe ne dure que pendant la période de traitement par RELENZA. RELENZA doit être utilisé pour le traitement et la prévention de la grippe seulement si des données épidémiologiques fiables indiquent que la grippe est en circulation.

RELENZA est efficace uniquement dans les maladies causées par les virus grippaux. Il n'existe pas de preuve de l'efficacité de RELENZA dans des maladies provoquées par d'autres agents que les virus grippaux.

Des effets neuropsychiatriques ont été rapportés pendant l'administration de RELENZA chez des patients atteints de grippe, en particulier chez des enfants et adolescents. Par conséquent, les patients doivent être suivis étroitement afin de détecter des modifications comportementales, et les bénéfices et risques de la poursuite du traitement devront être soigneusement évalués pour chaque patient (voir rubrique 4.8).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Zanamivir ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Il n'est pas métabolisé au niveau hépatique. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives sont peu probables. L'administration de zanamivir pendant 28 jours n'a pas entraîné d'altération de la réponse immunitaire à une vaccination anti-grippale.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

L'innocuité de RELENZA au cours de la grossesse n'a pas été établie.

Chez le rat et le lapin, zanamivir passe la barrière placentaire. Chez ces deux espèces animales, l'administration de fortes doses de zanamivir n'a pas été associée à des malformations, et seules quelques altérations mineures ont été observées. Le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu. RELENZA ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus.

## **Allaitement**

Chez le rat, zanamivir passe dans le lait.

Chez la femme, on ne dispose d'aucune information sur le passage de zanamivir dans le lait. L'utilisation de zanamivir n'est pas recommandée chez les mères qui allaitent leur enfant.

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

Zanamivir n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

De rares cas de bronchospasme aigu et/ou de diminution grave de la fonction respiratoire ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents de maladie respiratoire (asthme, BPCO) après utilisation de RELENZA. De très rares cas ont été également observés chez des patients n'ayant aucun antécédent de maladie respiratoire (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables pouvant être liés au traitement sont listés ci-dessous par système organe et fréquence absolue.

Les fréquences sont définies comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

#### **Affections du système immunitaire :**

Très rare : Réaction de type allergique dont œdème facial et oropharyngé.

#### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :**

Très rares : bronchospasme, dyspnée, sensation d'oppression ou constriction au niveau de la gorge.

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

Très rares : éruptions cutanées, urticaire.

#### **Affections psychiatriques et du système nerveux :**

Des convulsions et des effets psychiatriques tels qu'une diminution du niveau de conscience, un comportement anormal, des hallucinations et délire ont été rapportés pendant l'administration de RELENZA chez des patients atteints de grippe. Les symptômes ont été rapportés principalement chez des enfants et adolescents. Des convulsions et des symptômes psychiatriques ont été également rapportés chez des patients atteints de grippe et ne prenant pas RELENZA.

### **4.9 Surdosage**

Le risque de surdosage accidentel est peu probable étant donné le dispositif, la voie d'administration ainsi que la faible biodisponibilité orale de zanamivir (2 à 3 %). Des doses de zanamivir allant jusqu'à 64 mg/jour (soit environ 3 fois la dose maximale journalière recommandée) ont été administrées par inhalation orale (nébuliseur) sans entraîner d'effets indésirables. Aucun effet indésirable n'est survenu après administration intraveineuse de doses atteignant 1200 mg/jour pendant cinq jours.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral, inhibiteur de la neuraminidase  
Code ATC : J05AH01

### *Mécanisme d'action*

Zanamivir est un inhibiteur sélectif de la neuraminidase, une des enzymes de surface du virus de la grippe. *In vitro*, de très faibles concentrations de zanamivir permettent l'inhibition de la neuraminidase (concentration inhibitrice 50 % (CI<sub>50</sub>) des souches A et B du virus de la grippe : 0,64 nM – 7,9 nM).

La neuraminidase virale permet la libération des particules virales nouvellement formées à partir de cellules infectées. Cette enzyme virale peut faciliter l'infection des autres cellules en permettant au virus de se propager à travers le mucus jusqu'à leur surface épithéliale. L'inhibition de cette enzyme se traduit par une activité tant *in vitro* qu'*in vivo* sur la réplication des virus de la grippe A (incluant tous les sous types connus) et de la grippe B.

Zanamivir est actif au niveau extracellulaire. Il réduit la propagation des virus de la grippe A et B en inhibant la libération des virions grippaux infectieux par les cellules épithéliales des voies respiratoires. La réplication du virus grippal est limitée à l'épithélium de surface des voies respiratoires. L'efficacité d'une administration locale de zanamivir au niveau des voies respiratoires a été confirmée lors des études cliniques.

Jusqu'à présent, aucune souche virale de sensibilité réduite au zanamivir n'a été détectée parmi les prélèvements réalisés au cours des études cliniques avant et après traitement.

Une résistance croisée a été observée chez certains virus de la grippe mutants résistants au zanamivir et certains virus de la grippe mutants résistants à l'oseltamivir, produits *in vitro*. Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer le risque d'émergence de résistance croisée pendant l'utilisation clinique.

### *Expérience clinique*

#### **Traitement de la grippe**

RELENZA améliore les symptômes grippaux et diminue leur durée moyenne de 1,5 jours (extrêmes : 1,0 à 2,5 jours) chez les adultes comme le montre le tableau ci-après. Le délai médian d'amélioration des symptômes grippaux chez des patients âgés ( $\geq 65$  ans) et chez les enfants âgés de 5 à 6 ans, n'était pas significativement réduit.

L'efficacité de RELENZA a été démontrée chez des adultes par ailleurs sains, lorsque le traitement est débuté dans les 48 heures et chez les enfants par ailleurs sains, lorsque le traitement est débuté dans les 36 heures suivant l'apparition des symptômes. Aucun bénéfice thérapeutique n'a été documenté chez les patients apyrétiques ( $< 37,8^{\circ}\text{C}$ ).

Six études multicentriques pivots de phase III, randomisées, versus placebo, en groupes parallèles (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 et NAI30009) ont été réalisées avec zanamivir dans le traitement de la grippe A et B. L'étude NAI30008 a inclus uniquement des patients asthmatiques (n=399), atteints de BPCO (n=87) ou asthmatiques et atteints de BPCO (n=32), l'étude NAI30012 a inclus uniquement des patients âgés de plus de 65 ans (n=358) et l'étude NAI30009 (n=471) a inclus des enfants âgés de 5 à 12 ans. La population en intention de traiter de ces six études comprenait 2942 patients, parmi lesquels 1490 ont reçu 10 mg de zanamivir deux fois par jour par inhalation orale.

Le critère principal d'efficacité de ces six études de phase III était le délai nécessaire pour observer une amélioration cliniquement significative des signes et symptômes grippaux. Pour toutes ces six études de phase III, l'amélioration était définie par l'absence de fièvre (c'est-à-dire température  $< 37,8^{\circ}\text{C}$ ), ou de sensatio n fébrile (considérée comme normale /

absente dans l'étude NAI30012), et céphalées, myalgies, toux, maux de gorge absents (considéré comme normal / absent dans l'étude NAI30012) ou d'intensité légère pendant plus de 24 heures.

**Comparaison du délai médian d'amélioration des symptômes grippaux (jours) :  
Population avec infection grippale confirmée**

Etude	Placebo	Zanamivir 10mg inhalés 2 fois par jour	Différence en Jours	(IC 95 %) p
NAIB3001	6,0 n = 160	4,5 n = 161	1,5	(0,5 – 2,5) 0,004
NAIA3002	6,0 n = 257	5,0 n = 312	1,0	(0,0 – 1,5) 0,078
NAIB3002	7,5 n = 141	5,0 n = 136	2,5	(1,0 – 4,0) < 0,001
Analyse combinée : Études NAIB3001, NAIA3002 et NAIB3002	6,5 n = 558	5,0 n = 609	1,5	(1,0 – 2,0) < 0,001

Etude Asthme/BPCO

NAI30008	7,0 n = 153	5,5 n = 160	1,5	(0,5 – 3,25) 0,009
----------	----------------	----------------	-----	-----------------------

Etude sujets âgés

NAI30012	7,5 n = 114	7,25 n = 120	0,25	(-2,0 – 3,25) 0,609
----------	----------------	-----------------	------	------------------------

Etude enfants

NAI30009	5,0 n = 182	4,0 n = 164	1,0	(0,5 - 2,0) < 0,001
----------	----------------	----------------	-----	------------------------

Dans la population en intention de traiter, la différence, en terme de délai d'amélioration des symptômes, était de 1 jour (IC95% [0,5 à 1,5 j]) dans l'analyse globale des études NAIB3001, NAIA3002 et NAIB3002, de 1 jour (IC95% [0 à 2 j]) dans l'étude NAI30008, de 1 jour (IC95% [-1 à 3 j]) dans l'étude NAI30012 et de 0,5 jour (IC95% [0 à 1,5 j]) dans l'étude NAI30009. Les données chez les enfants à haut risque sont limitées.

L'analyse combinée, chez les patients infectés par le virus de la grippe B, (n = 163, dont 79 traités par zanamivir) montre un bénéfice thérapeutique de 2 jours (IC95% [0,50 à 3,50 j]).

Dans l'analyse combinée des 3 études de phase III effectuées principalement chez l'adulte sain, l'incidence des complications chez les patients avec grippe confirmée était de 152/558 (27%) dans le groupe placebo et de 119/609 (20%) dans le groupe zanamivir (risque relatif zanamivir/placebo = 0,73 ; IC95% [0,59 à 0,90] ; p=0,004).

Dans l'étude NAI30008 effectuée chez le patient asthmatique et/ou atteint de BPCO, l'incidence des complications, chez le patient ayant une grippe confirmée, était de 56/153 (37%) dans le groupe placebo et de 52/160 (33%) dans le groupe zanamivir (risque relatif zanamivir/placebo = 0,89 ; IC95% [0,65 à 1,21] ; p=0,520).

Dans l'étude NAI30012 effectuée chez les sujets âgés, l'incidence des complications, chez le patient ayant une grippe confirmée, était de 46/114 (40 %) dans le groupe placebo et de 39/120 (33 %) dans le groupe zanamivir (risque relatif zanamivir/placebo = 0,80 ; IC95% [0,57 à 1,13] ; p=0,256).

Dans l'étude NAI30009 chez l'enfant, l'incidence des complications, chez le patient ayant une grippe confirmée, était de 41/182 (23%) dans le groupe placebo et de 26/164 (16%) dans le groupe zanamivir (risque relatif zanamivir/placebo = 0,70 ; IC95% [0,45 à 1,10] ; p=0,151).

Lors d'une étude contrôlée zanamivir versus placebo chez des patients présentant pour la plupart un asthme léger à modéré et/ou une BPCO, aucune différence cliniquement significative du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) ou du Débit Expiratoire de Pointe (DEP) n'a été observée entre les deux groupes au cours et en fin de traitement.

### **Prévention de la grippe**

L'efficacité de RELENZA dans la prophylaxie de la grippe contractée naturellement a été démontrée dans deux études de prophylaxie post exposition en milieu familial et dans deux études de prophylaxie saisonnière en période épidémique. Le critère principal d'efficacité pour ces études était l'incidence de la grippe symptomatique, confirmée par le laboratoire, définie par la présence de deux ou plus des symptômes suivants : température buccale de 37,8°C ou sensation fébrile, toux, céphalées, maux de gorge et myalgies ; et confirmation de la grippe par le laboratoire par culture, PCR, ou séroconversion (définie par un taux d'anticorps 4 fois supérieur en période de convalescence par rapport aux valeurs de base).

#### Prophylaxie post - exposition

Deux études ont évalué la prophylaxie post-exposition chez des sujets de l'entourage familial (cas contacts) d'un cas index. Dans un délai de 1,5 jours à partir du début des symptômes chez un cas index, chaque membre de la famille (à partir de 5 ans) était randomisé soit dans le bras RELENZA 10 mg soit dans le bras placebo, inhalés une fois par jour pendant 10 jours.

Dans la première étude seulement, chaque cas index était randomisé dans le même bras de traitement (RELENZA ou placebo) que les autres membres de la famille. Dans cette étude, le pourcentage de famille avec au moins un nouveau cas de grippe symptomatique était réduit de 19 % (32 des 168 familles) sous placebo à 4 % (7 des 169 familles) sous RELENZA (79 % de protection efficace ; IC95% [57 à 89 %] ; p < 0,001). Dans la seconde étude, les cas index n'étaient pas traités et l'incidence de la grippe symptomatique était réduite de 19 % (46 des 242 familles) sous placebo à 4 % (10 des 245 familles) sous RELENZA (81% de protection efficace ; IC95% [64 à 90 %] ; p < 0,001). Les résultats étaient similaires dans les deux sous groupes A ou B de la grippe. Dans ces études, qui incluaient un total de 2 128 cas contacts, 553 enfants étaient âgés de 5 à 11 ans, dont 123 enfants de 5 à 6 ans. L'incidence de la grippe symptomatique confirmée par le laboratoire dans le groupe âgé de 5 à 6 ans était de 4/33 (12 %) avec le placebo versus 1/28 (4 %) avec le zanamivir dans la première étude et de 4/26 (15 %) avec le placebo versus 1/36 (3 %) avec le zanamivir dans la deuxième étude, ce qui est cohérent avec les catégories plus âgées. Cependant, comme les études n'ont pas établi l'efficacité de la protection chez les catégories individuelles d'âge, une analyse formelle en sous-groupes n'a pas été réalisée.

#### Prophylaxie saisonnière

Deux études de prophylaxie saisonnière ont évalué RELENZA 10 mg versus placebo, inhalés une fois par jour pendant 28 jours en période épidémique. Dans la première étude qui impliquait des adultes par ailleurs sains âgés de 18 ans et plus, non vaccinés, l'incidence de la grippe symptomatique était réduite de 6,1 % (34 des 554) sous placebo à 2 % (11 des 553) sous RELENZA (67% de protection efficace ; IC95% [39 à 83 %] ; p < 0,001). La seconde étude impliquait des sujets de la population générale, âgés de 12 ans et plus, à haut risque de complications de la grippe, dans laquelle 67 % des participants avaient été vaccinés au cours de la saison de l'étude.

Un haut risque était défini comme des sujets âgés de 65 ans et plus et des sujets présentant des maladies chroniques pulmonaires ou cardiovasculaires ou avec un diabète sucré.

Dans cette étude, l'incidence de la grippe symptomatique était réduite de 1,4 % (23 sur 1 685) sous placebo à 0,2 % (4 sur 1 678) sous RELENZA (83 % de protection efficace ; IC95% [56 à 93 %] ; p < 0,001).

En raison de données limitées et non concluantes, l'efficacité de RELENZA dans la prévention de la grippe dans le cadre d'une résidence pour les personnes âgées n'a pas été établie.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

**Absorption** : les études pharmacocinétiques réalisées chez l'Homme ont mis en évidence une faible biodisponibilité orale absolue du produit (moyenne [extrêmes] = 2% [1 – 5%]). Des études similaires avec zanamivir inhalé par voie orale indiquent qu'environ 10 à 20% de la dose sont absorbés par voie générale. Les pics des concentrations plasmatiques sont atteints généralement en 1 à 2 heures.

La faible absorption du produit se traduit par de faibles concentrations dans la circulation générale. Par conséquent, il n'existe pas d'exposition systémique significative au zanamivir après inhalation orale. Aucune modification de la cinétique du produit après administrations répétées par inhalation orale n'a été observée.

**Distribution** : après inhalation orale, zanamivir se dépose de manière importante, à des concentrations élevées dans l'ensemble des voies respiratoires, libérant ainsi le produit au site de l'infection grippale. Après une prise unique de 10 mg, les concentrations en zanamivir mesurées au niveau de l'expectoration, à 12 et 24 heures ont été respectivement 337 fois (extrêmes : 58 – 1 593) et 52 fois (extrêmes : 17 – 286) au-dessus de la valeur médiane de l'IC50 de la neuraminidase virale. Ces fortes concentrations de zanamivir au niveau des voies respiratoires permettent une inhibition rapide de la neuraminidase virale. Zanamivir se dépose principalement et rapidement au niveau de l'oropharynx (78 % en moyenne) d'où il est rapidement éliminé par voie digestive. Immédiatement après inhalation, le dépôt au niveau pulmonaire est de 8 à 21 %.

**Métabolisme** : zanamivir est éliminé par voie rénale sous forme inchangée et n'induit pas de métabolisme. Des études *in vitro* ont montré que zanamivir ne modifiait pas le métabolisme de toute une gamme de substrats spécifiques des isoenzymes (CYP1A/2, 1A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) du cytochrome P450 au niveau des microsomes hépatiques humains. Chez le rat, zanamivir n'induit pas l'expression du cytochrome P450. Par conséquent, aucune interaction métabolique entre zanamivir et d'autres médicaments n'est probable *in vivo*.

**Élimination** : la demi-vie plasmatique du zanamivir après inhalation orale est comprise entre 2,6 et 5,05 heures. Zanamivir est entièrement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Sa clairance totale (comprise entre 2,5 et 10,91/h), est approximativement égale à la clairance rénale. L'élimination rénale est complète en 24 heures.

**Insuffisant rénal** : la quantité de zanamivir absorbée correspond à environ 10% - 20% de la dose administrée par inhalation orale. Lors d'une étude réalisée chez un groupe de patients insuffisants rénaux sévères, traités par une dose unique de 2 mg en IV, l'imprégnation plasmatique en zanamivir a été 3 à 4 fois supérieure à celle obtenue après inhalation. Pour la posologie normalement utilisée (10 mg x 2/jour), l'exposition attendue après 5 jours de traitement est 40 fois plus faible que celle tolérée chez les volontaires sains après administration intraveineuse répétée. Étant donné l'importance des concentrations locales, la faible exposition systémique et la tolérance préalablement décrite après expositions élevées, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

**Insuffisant hépatique** : zanamivir n'est pas métabolisé au niveau hépatique. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

**Patient âgé** : à la dose thérapeutique quotidienne de 20 mg, la biodisponibilité est faible (10 à 20 %). Par conséquent, il n'y a pas d'exposition systémique significative des patients sous zanamivir. Il est peu probable qu'une altération quelconque de la pharmacocinétique due à l'âge, ait des conséquences cliniques. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

**Enfant** : Dans le cadre d'une étude en ouvert, de prise unique, les paramètres pharmacocinétiques du zanamivir utilisé sous forme inhalée de poudre sèche (10 mg) (système Diskhaler) ont été évalués chez 16 enfants, âgés de 6 à 12 ans. L'exposition systémique était similaire à celle observée chez l'adulte avec 10 mg de poudre inhalée, mais la variabilité était grande dans tous les groupes d'âge et plus marquée chez les enfants les plus jeunes. Cinq patients ont été exclus à cause de concentrations sériques indétectables à chaque point ou 1,5 heures après la dose, suggérant une délivrance du médicament inadéquate.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Lors des études de toxicité générale, aucun effet toxique significatif n'a été mis en évidence après administration de zanamivir. Aucune génotoxicité n'a été observée après administration de zanamivir. Aucune observation cliniquement pertinente n'a été observée lors des études de carcinogénicité à long terme menées chez le rat et la souris.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté (contenant des protéines de lait).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

7 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

RELENZA – poudre pour inhalation, est conditionné sous forme de 1 ou 5 disques (Rotadisk) comprenant 4 récipients unidoses régulièrement espacés recouverts d'un feuillet circulaire en aluminium.

Un système en plastique permettant l'inhalation du produit par inspiration, encore appelé Diskhaler, est également fourni afin de permettre l'administration des doses de produit à partir du disque (1 prise = 2 récipients unidoses).

La boîte contient 1 ou 5 Rotadisks et un Diskhaler.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Le système d'inhalation (Diskhaler) doit être chargé avec un disque contenant la poudre pour inhalation conditionnée à l'intérieur de récipients unidoses individuels. Chaque récipient unidose doit être percé lors de l'utilisation de l'appareil. C'est avec une profonde inhalation que la poudre peut être inhalée par l'embout buccal jusqu'au tractus respiratoire.

Le détail des instructions d'utilisation est fourni dans la boîte.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE**

100, route de Versailles  
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

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

- 351 974-8 : 20 (5 x 4) récipients unidoses sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC – Aluminium-Polyamide), avec système pour inhalation (DISKHALER).
- 351 975-4 : 4 récipients unidoses sous plaquette thermoformée (Aluminium/PVC – Aluminium-Polyamide), avec système pour inhalation (DISKHALER).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**Annexe F : Bordereau de commande**

## Bordereau de commande de zanamivir

*A envoyer par télécopie au 01 39 17 97 12 accompagné de la copie de l'ATU et de la fiche de suivi correspondante.*

RENSEIGNEMENTS / DEMANDEUR										
Nom du demandeur										
Service demandeur										
Nom de l'hôpital										
Adresse										
Tél										
Fax										
RENSEIGNEMENTS / PATIENT										
<b>Nom du médecin</b>										
<b>Initiales du patient</b>	..... / .....	Date de naissance :	D	D	M	M	M	Y	Y	Y
Poids (kg) :	Sexe :      Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/>									
<b>Type de demande</b>	Demande initiale <input type="checkbox"/> Poursuite du traitement <input type="checkbox"/>									
<b>Quantité demandée (Nombre de flacons) : .....</b> correspondant à 5 jours de traitement										
Date demandée .....										
Nom du pharmacien										
<b>Signature du pharmacien</b>					<b>Date</b>					