

MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

RELENZA[®] 5 mg/dose *Zanamivir* Poudre pour inhalation en récipient unidose

COMPOSITION :

Zanamivir5,00 mg
Pour un récipient unidose
Excipient : lactose monohydraté (environ 20 mg, contenant des protéines de lait).
La quantité de principe actif délivrée par l'embout buccal est de 4 mg.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Poudre pour inhalation en récipient unidose.
Poudre de couleur blanc à blanc cassé.

DONNÉES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Traitement de la grippe : Relenza[®] est indiqué dans le traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant (≥ 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 (≥ 5 ans) après contact avec un cas cliniquement diagnostiqué dans l'entourage familial (cf Propriétés pharmacodynamiques 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.

Posologie et mode d'administration :

Les médicaments administrés par inhalation, par exemple les médicaments anti-asthmatiques, doivent être pris avant l'administration de Relenza[®] (cf. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

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.

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 deux 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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Sujet âgé : aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Contre-indication :

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

Mises en garde spéciales et précautions particulières 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 (cf. Propriétés pharmacodynamiques). 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 (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

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® (cf. Posologie et mode d'administration).

Ce médicament contient du lactose. Les patients avec des maladies héréditaires rares 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 (cf. Effets indésirables).

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

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.

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.

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.

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. (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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 ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

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 oedème 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 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[®].

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 1 200 mg/jour pendant cinq jours.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

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% (CI₅₀) 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 médiane 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 (≥ 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°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 2 942 patients, parmi lesquels 1 490 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°C), ou de sensation 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 10 mg 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 1,5j]) 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 jour 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.

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 10,9 l/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 heure après la dose, suggérant une délivrance du médicament inadéquate.

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.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation :

7 ans.

Précautions particulières de conservation :

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

Nature et contenu de l'emballage extérieur :

Relenza[®] - poudre pour inhalation, est conditionné sous forme de 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 5 Rotadisks[®] et un Diskhaler[®].

Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination :

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 unidosé 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.

PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

CIP 3400935197481 (1999) : 20 (5 x 4) récipients unidoses sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC – Aluminium-Polyamide), avec système pour inhalation (Diskhaler[®]).

Prix : 20.33 euros.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Liste I.

Remb. Séc. Soc. à 35 % dans l'indication suivante : prophylaxie de la grippe postcontact pour les sujets à risque, à la posologie de l'AMM :

- personnes de plus de 65 ans ;
- personnes de 5 à 65 ans ayant l'une des 9 ALD ouvrant droit à la prise en charge du vaccin contre la grippe ;
- personnes à partir de 5 ans atteintes d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive ;
- enfants et adolescents (de 5 à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique : essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile ;

- personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quel que soit leur âge.
Collect.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

Laboratoire GlaxoSmithKline. 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00. Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45.

DATE D'APPROBATION / RÉVISION :

juin 2009.

Version n° RELEC3_09