

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrRELENZA

zanamivir en poudre sèche pour inhalation

à utiliser avec le dispositif d'inhalation DISKHALER

5 mg/coque

Antiviral

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
20 juillet 2018

Numéro de contrôle : 215337

© 2018 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
VIROLOGIE.....	24
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30

RELENZA

zanamivir en poudre sèche pour inhalation
à utiliser avec le dispositif d'inhalation DISKHALER

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Inhalation par voie orale	Poudre sèche 5 mg/coque	lactose <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Traitement de l'influenza

RELENZA (zanamivir en poudre sèche pour inhalation) est indiqué pour le traitement des infections aiguës non compliquées causées par les virus de l'influenza de type A et de type B chez les adultes et les enfants de 7 ans et plus qui présentent des symptômes depuis 2 jours ou moins. Aucune donnée permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité du zanamivir chez les patients traités plus de 48 heures après l'apparition des symptômes n'est disponible.

Cette indication se fonde sur des études contrôlées par placebo menées en Amérique du Nord, dans l'hémisphère sud et en Europe durant la saison de l'influenza de chacune de ces parties du monde. L'importance de l'effet du traitement variait selon les études, ce qui pourrait s'expliquer par des facteurs propres à la population étudiée, notamment la quantité de médicaments utilisés pour soulager les symptômes.

Administré tel que prescrit pour le traitement de l'influenza, RELENZA réduit la durée et la gravité des symptômes.

Prophylaxie de l'influenza

RELENZA est indiqué pour la prophylaxie de l'influenza chez les adultes et les enfants de 7 ans et plus.

Renseignements importants sur l'emploi de RELENZA

RELENZA n'est pas recommandé pour le traitement ou la prophylaxie de l'influenza chez les personnes présentant une maladie respiratoire sous-jacente telle que l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) en raison du risque de bronchospasme grave.

RELENZA ne s'est pas avéré efficace pour la prophylaxie de l'influenza dans un contexte de résidence pour personnes âgées.

RELENZA ne remplace aucunement la vaccination annuelle contre l'influenza recommandée par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Dans le cadre d'essais cliniques, le tableau d'innocuité de RELENZA n'a pas semblé varier avec le vieillissement; de même, on n'a pas observé de différences globales entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité. On peut trouver une brève discussion à ce sujet dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité de RELENZA pour le traitement de l'influenza n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 7 ans. L'innocuité et l'efficacité de RELENZA pour la prophylaxie de l'influenza n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 5 ans. Les données sur l'efficacité du médicament chez les enfants de 5 à 7 ans sont limitées.

CONTRE-INDICATIONS

RELENZA (zanamivir) est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité connue ou soupçonnée au zanamivir ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition de la poudre pour inhalation (y compris le lactose qui contient des protéines du lait).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Chez des patients traités pour l'influenza, on a fait état de bronchospasme et de diminution de la fonction respiratoire. Nombre d'entre eux, mais pas la totalité, présentaient une maladie respiratoire sous-jacente telle que l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique. Dans certains cas d'arrêt respiratoire, et même de décès, le rôle de RELENZA (zanamivir) ne peut être exclu. Le traitement par RELENZA doit être interrompu chez tout patient qui présente un bronchospasme ou une diminution de la fonction respiratoire; l'état du patient peut dicter un traitement immédiat et l'hospitalisation. Tous les patients doivent être informés du risque de bronchospasme associé à RELENZA.

RELENZA n'est généralement pas recommandé chez les patients présentant une maladie respiratoire sous-jacente sévère, car il y a un risque d'effets indésirables graves et l'efficacité du médicament n'a pas été démontrée chez cette catégorie de patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire).

Généralités

En raison du nombre limité de patients souffrant d'asthme sévère ou d'autres maladies respiratoires chroniques sévères, de patients atteints de maladies chroniques ou de sujets immunodéprimés qui ont été traités, il n'a pas été possible de démontrer l'innocuité et l'efficacité de RELENZA chez ces groupes de patients.

À l'heure actuelle, la mesure la plus efficace pour réduire les conséquences de l'influenza est la vaccination des personnes exposées à un risque élevé, chaque année avant la saison de la grippe. Selon le document « Santé Canada, Déclaration d'un comité consultatif, Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison en cours », l'utilisation du zanamivir ne doit pas influencer l'évaluation des personnes en vue de recevoir le vaccin annuel contre la grippe.

Les patients doivent être formés à l'utilisation du dispositif d'inhalation DISKHALER et recevoir en même temps une démonstration dans la mesure du possible. On doit demander aux patients de lire et de suivre attentivement les instructions à leur intention afin qu'ils utilisent efficacement le médicament en toute sécurité. On doit aussi leur conseiller de prendre le médicament pendant toute la durée du traitement ou de la prophylaxie tel que prescrit.

RELENZA (zanamivir) poudre sèche pour inhalation ne doit pas être préparée en solution extemporanée pour administration par nébulisation ou ventilation mécanique. Des rapports ont fait état de patients hospitalisés en raison d'influenza ayant reçu une solution composée de RELENZA (zanamivir) poudre sèche pour inhalation administrée par nébulisation ou ventilation mécanique, y compris un cas mortel signalant que le lactose contenu dans cette préparation a entravé le fonctionnement approprié de l'appareil. RELENZA (zanamivir) poudre sèche pour

inhalation ne doit être administré qu'avec le dispositif fourni à cet effet (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir Partie II, TOXICOLOGIE.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Les caractéristiques pharmacocinétiques du zanamivir n'ont pas été examinées chez les patients présentant une atteinte hépatique. L'administration par voie intraveineuse de doses pouvant atteindre 1 200 mg à des adultes en santé n'a pas mis en évidence de signe de métabolisme hépatique.

Immunitaire/infection

Des infections bactériennes graves peuvent se manifester d'abord sous la forme de symptômes pseudo-grippaux, coexister avec de tels symptômes ou même se présenter à titre de complications de l'influenza. Aucune étude n'a montré que RELENZA peut prévenir de telles complications.

Des réactions de type allergique, y compris l'œdème oropharyngé et facial, le bronchospasme, le laryngospasme, la dyspnée, l'urticaire, des éruptions cutanées graves et l'anaphylaxie, ont été signalées dans le cadre de la surveillance post-commercialisation. Lorsqu'une telle réaction allergique se manifeste ou est soupçonnée, le patient doit cesser de prendre RELENZA et consulter immédiatement un médecin.

Neurologique

Des rapports postcommercialisation (provenant surtout du Japon) font état de cas de délire et de comportement anormal ayant mené à des blessures chez les patients souffrant d'influenza qui prenaient des inhibiteurs de la neuraminidase, y compris RELENZA. Comme ces effets ont été rapportés volontairement durant la pratique clinique, on ne peut en estimer la fréquence bien qu'ils semblent peu courants selon les données relatives à l'utilisation de RELENZA. Ces effets, souvent d'apparition soudaine, ont été principalement signalés chez des patients pédiatriques. Le lien entre ces effets et RELENZA n'a pas été établi. Les patients aux prises avec l'influenza et qui prennent RELENZA doivent être surveillés de près pour tout signe de comportement anormal. Si des symptômes neuropsychiatriques se manifestent, les risques et les bienfaits liés à la poursuite du traitement doivent être évalués pour chaque patient.

Fait à noter, l'infection par le virus de l'influenza peut s'aggraver en se manifestant par divers symptômes neurologiques et comportementaux pouvant inclure des convulsions, des hallucinations, un délire et un comportement anormal, entraînant, dans certains cas, la mort. Ces événements peuvent survenir dans un contexte d'encéphalite ou d'encéphalopathie mais aussi sans évidence de maladie sévère.

Rénal

Le zanamivir présente une faible biodisponibilité (de 4 à 17 %) lorsqu'il est administré par

inhalation à la dose thérapeutique quotidienne de 20 mg; ainsi, l'exposition générale à RELENZA est limitée chez les patients traités. Cependant, après l'administration à des volontaires présentant une atteinte rénale soit légère ou modérée, soit sévère, d'une dose unique de 4 mg ou de 2 mg, respectivement, de zanamivir par voie intraveineuse, on a observé des diminutions significatives de la clairance rénale (et donc de la clairance totale - chez les sujets normaux : 5,3 L/h; chez les sujets présentant une atteinte rénale légère ou modérée : 2,7 L/h; chez les sujets présentant une atteinte rénale sévère : 0,8 L/h; valeurs médianes). On a aussi observé une augmentation significative de la demi-vie (sujets normaux : 3,1 h; sujets présentant une atteinte rénale légère ou modérée : 4,7 h; sujets présentant une atteinte rénale sévère : 18,5 h; valeurs médianes), ainsi que de l'exposition générale. L'innocuité et l'efficacité du zanamivir n'ont pas été établies chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale.

Respiratoire

L'innocuité et l'efficacité de RELENZA n'ont pas été démontrées chez les patients présentant une maladie respiratoire chronique sévère sous-jacente ou un asthme sévère en raison du nombre limité de patients traités. Par conséquent, RELENZA n'est généralement pas recommandé pour le traitement de ces patients. Des effets indésirables graves ont été signalés chez des patients atteints d'une maladie respiratoire chronique sous-jacente, d'une maladie pulmonaire obstructive chronique sévère ou décompensée ou encore d'asthme (voir Mises en garde et précautions importantes).

Si le médecin envisage de traiter un patient présentant une maladie respiratoire sous-jacente par RELENZA, il doit soigneusement peser les risques potentiels et les bienfaits escomptés du traitement. Les patients doivent être informés du risque de bronchospasme. Si le médecin décide de prescrire RELENZA à un tel patient, il doit s'assurer que la fonction respiratoire est surveillée étroitement, que le patient est en observation et qu'il a accès à des soins de soutien appropriés, y compris les bronchodilatateurs à action rapide. On doit avertir les patients de contacter leur médecin si les symptômes de nature respiratoire s'aggravent pendant le traitement, par exemple respiration sifflante, essoufflement ou autres signes ou symptômes de bronchospasme (voir Mises en garde et précautions importantes), et de cesser de prendre RELENZA. On doit informer les patients qui doivent prendre des bronchodilatateurs en inhalation en même temps que RELENZA de prendre d'abord le bronchodilatateur, puis RELENZA.

Dans une étude contrôlée par placebo réalisée chez des patients souffrant principalement d'asthme léger ou modéré ou de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), ou des deux, RELENZA s'est avéré efficace et bien toléré dans le traitement de l'influenza. Aucune différence n'a été notée entre RELENZA et le placebo au regard du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ou du débit expiratoire de pointe (DEP), mesuré à la fin du traitement.

Peau

Des éruptions cutanées sévères, y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique ont été signalées dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.

Populations particulières

Fertilité : L'expérimentation animale ne révèle aucun effet cliniquement significatif exercé par le zanamivir sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir la section TOXICOLOGIE).

Femmes enceintes : On dispose actuellement de données insuffisantes sur l'utilisation du zanamivir chez les femmes enceintes pour en tirer des renseignements sur les risques associés au médicament. Les données de plusieurs études n'ont pas démontré un risque accru d'issue défavorable de la grossesse par suite de l'exposition *in utero* au zanamivir pris par inhalation. Toutefois, en raison de la taille limitée des échantillons, aucune conclusion définitive ne peut être tirée des données quant à l'innocuité du zanamivir durant la grossesse. On ne dispose d'aucun renseignement permettant de déterminer si le zanamivir traverse la barrière placentaire chez l'humain.

Les études sur la reproduction menées chez le rat et le lapin ont montré que le zanamivir traverse la barrière placentaire; aucun signe de tératogénicité n'a été observé. Chez ces animaux, les concentrations de zanamivir étaient significativement moins élevées dans le sang fœtal que dans le sang maternel. Les résultats d'une étude périnatale et postnatale n'ont révélé aucune déficience développementale cliniquement significative chez la progéniture du rat. Une étude a porté sur l'effet, sur les embryons et les fœtus, de l'administration par voie sous-cutanée de zanamivir à raison de 1, de 9 ou de 80 mg/kg, trois fois par jour, du 7^e au 17^e jour de la gestation. Selon l'ASC, la dose la plus élevée administrée durant cette étude a entraîné une exposition plus de 1 000 fois supérieure à celle correspondant à la dose clinique proposée chez l'humain. Une augmentation de la fréquence de diverses malformations et variantes squelettiques mineures a été observée chez les rats nouveau-nés exposés au zanamivir. Dans bon nombre de cas, mais pas tous, la fréquence de chacune des malformations et variantes squelettiques était du même ordre que la fréquence habituelle de ces incidents notés par le passé chez les rats de cette lignée.

Les données empiriques étant limitées, RELENZA ne doit pas être employé chez les femmes enceintes, sauf si on croit que les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : Des études sur des rats ont révélé que le zanamivir est excrété dans le lait. Cependant, on doit signaler aux femmes qui allaitent qu'on ignore si le zanamivir passe dans le lait humain. Les données empiriques étant limitées, il ne faut envisager de recourir au zanamivir chez une femme qui allaite que si on croit que les bienfaits possibles du traitement pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour l'enfant.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de RELENZA pour le traitement de l'influenza n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 7 ans. L'innocuité et l'efficacité de RELENZA pour la prophylaxie de l'influenza n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 5 ans. Les données sur l'efficacité du médicament chez les enfants de 5 à 7 ans sont limitées. S'il envisage de prescrire RELENZA, le médecin doit évaluer soigneusement la capacité des jeunes enfants à utiliser le dispositif d'inhalation. Le cas échéant, RELENZA ne doit être employé que sous la supervision d'un adulte qui veillera à l'utilisation appropriée du dispositif d'administration.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Chez de jeunes adultes en santé, le zanamivir présente une faible biodisponibilité (de 10 à 20 %) lorsqu'il est administré à la dose thérapeutique quotidienne de 20 mg; ainsi, l'exposition générale au zanamivir est limitée chez les patients traités. La biodisponibilité du zanamivir chez les patients âgés n'a pas été établie. Cependant, dans les essais cliniques menés à terme, 83 patients âgés (≥ 65 ans) ont reçu du zanamivir en inhalation à une dose de 10 mg deux fois par jour ou plus pour le traitement des symptômes de l'influenza. Au nombre total de patients ayant reçu du zanamivir à raison de 10 mg une fois par jour dans le cadre de quatre essais cliniques sur RELENZA pour la prophylaxie de l'influenza dans un environnement familial ou dans la communauté, 954 étaient âgés de 65 ans ou plus. Le tableau d'innocuité n'a pas semblé varier avec le vieillissement; de même, on n'a pas observé de différences globales entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité. On doit toutefois tenir compte de la plus grande sensibilité de certains patients âgés aux médicaments en général. Dans deux autres études menées sur RELENZA pour la prophylaxie de l'influenza dans un contexte de résidence pour personnes âgées, l'efficacité n'a pas été établie. Les sujets âgés pourraient nécessiter une assistance pour utiliser le dispositif.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour obtenir des renseignements sur le risque d'effets indésirables graves, tels que le bronchospasme et les réactions de type allergique, ainsi que des données concernant l'innocuité du médicament chez les personnes présentant une maladie respiratoire sous-jacente.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Comme le placebo consistait en une poudre de lactose administrée par inhalation, qui est aussi le véhicule du principe actif administré par inhalation (zanamivir), certains effets indésirables observés à une fréquence semblable dans les différents groupes de traitement pourraient être attribuables à l'inhalation du lactose.

Traitement de l'influenza

Des essais cliniques ont été réalisés principalement chez des jeunes adultes, des enfants de 5 à 12 ans et des patients exposés à un risque élevé (surtout des patients souffrant d'une maladie respiratoire sous-jacente ou des sujets de 65 ans ou plus, ou les deux). La fréquence des effets indésirables notée dans ces études semblait similaire chez les sujets traités par RELENZA

(zanamivir) et chez ceux qui avaient reçu un placebo. Aucune différence n'a été observée entre ces groupes de patients au regard des effets indésirables.

Les effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 1,5$ % lors d'études réalisées chez des adultes et des adolescents figurent dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 Résumé des effets indésirables survenus durant le traitement à une fréquence $\geq 1,5$ % chez des adultes et des adolescents

Effet indésirable	RELENZA		Placebo (véhicule de lactose) (n = 1 520)
	10 mg 2 f.p.j. inhalation (n = 1 132)	Tous les schémas posologiques* (n = 2 289)	
Organisme dans son ensemble			
Céphalées	2 %	2 %	3 %
Digestif			
Diarrhée	3 %	3 %	4 %
Nausées	3 %	3 %	3 %
Vomissements	1 %	1 %	2 %
Respiratoire			
Signes et symptômes nasaux	2 %	3 %	3 %
Bronchite	2 %	2 %	3 %
Toux	2 %	2 %	3 %
Sinusite	3 %	2 %	2 %
Infections oto-rhino- laryngologiques	2 %	1 %	2 %
Système nerveux			
Étourdissements	2 %	1 %	< 1 %

* Comprend les études durant lesquelles RELENZA a été administré par voie intranasale (6,4 mg de 2 à 4 fois par jour en plus de la préparation pour inhalation) et/ou inhalé plus fréquemment (4 f.p.j.) qu'à la dose actuellement recommandée.

Parmi les autres effets indésirables survenus chez moins de 1,5 % des patients ayant reçu RELENZA et un placebo, citons le malaise, la fatigue, la fièvre, la douleur abdominale, la myalgie, l'arthralgie et l'urticaire. D'autres effets indésirables qui ont été signalés mais qui ne sont pas aussi courants comprennent les réactions allergiques et les éruptions cutanées.

Les effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 1,5$ % chez les enfants ayant reçu des doses thérapeutiques de RELENZA dans deux études de phase 3 sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 Résumé des effets indésirables survenus durant le traitement à une fréquence $\geq 1,5$ % chez des enfants*

Effet indésirable	RELENZA 10 mg 2 f.p.j. en inhalation (n = 291)	Placebo (véhicule de lactose) (n = 318)
Respiratoire		
Infections oto-rhino- laryngologiques	5 %	5 %
Hémorragie oto-rhino- laryngologique	< 1 %	2 %
Asthme	< 1 %	2 %
Toux	< 1 %	2 %
Digestif		
Vomissements	2 %	3 %
Diarrhée	2 %	2 %
Nausées	< 1 %	2 %

* incluant un sous-groupe de patients recevant RELENZA pour le traitement de l'influenza dans le cadre d'une étude sur la prophylaxie.

Prophylaxie de l'influenza

Études de prophylaxie dans un contexte familial : Les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence ≥ 1 % dans le cadre de deux études prophylactiques font l'objet du Tableau 3. Ce tableau fait état des effets indésirables observés chez des patients ≥ 5 ans recevant RELENZA à 10 mg ou un placebo en inhalation une fois par jour pendant 10 jours.

Tableau 3 Résumé des effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % durant les études prophylactiques de 10 jours menées chez des adultes et des enfants*

Effet indésirable	Personne contact	
	RELENZA (n = 1 068)	Placebo (n = 1 059)
Voies respiratoires inférieures		
Infections respiratoires virales	13 %	19 %
Toux	7 %	9 %
Neurologique		
Céphalées	13 %	14 %
Oto-rhino-laryngologique		
Signes et symptômes nasaux	12 %	12 %
Inconfort et douleur au niveau de la gorge et des amygdales	8 %	9 %
Inflammation nasale	1 %	2 %
Musculosquelettique		
Douleur musculaire	3 %	3 %
Douleur musculosquelettique	1 %	1 %
Endocrinien et métabolique		
Troubles de l'alimentation (diminution ou augmentation de l'appétit et anorexie)	2 %	2 %
Gastro-intestinal		
Nausées et vomissements	1 %	2 %
Diarrhée	1 %	< 1 %
Non spécifique		
Malaise et fatigue	5 %	5 %
Perturbation de la régulation de la température (fièvre ou frissons)	5 %	4 %

* Dans les études prophylactiques, les symptômes associés à la maladie évoquant l'influenza ont été enregistrés comme effets indésirables; les sujets ont été inscrits durant une saison grippale hivernale au cours de laquelle tous les symptômes ont été enregistrés comme effets indésirables.

Études prophylactiques communautaires : Les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence ≥ 1 % dans le cadre de deux études prophylactiques font l'objet du Tableau 4. Ce tableau fait état des effets indésirables survenus chez des patients de 12 ans et plus recevant RELENZA à 10 mg ou un placebo par inhalation une fois par jour pendant 28 jours.

Tableau 4 Résumé des effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % durant les études prophylactiques de 28 jours menées chez des adultes et des adolescents*

Effet indésirable	RELENZA (n = 2 231)	Placebo (n = 2 239)
Neurologique		
Céphalées	24 %	26 %
Oto-rhino-laryngologique		
Inconfort et douleur au niveau de la gorge et des amygdales	19 %	20 %
Signes et symptômes nasaux	12 %	13 %
Infections oto-rhino-laryngologiques	2 %	2 %
Infections oto-rhino-laryngologiques d'origine virale	1 %	1 %
Sinusite	1 %	1 %
Voies respiratoires inférieures		
Toux	17 %	18 %
Infections respiratoires virales	3 %	4 %
Bronchite	1 %	1 %
Asthme	< 1 %	1 %
Musculosquelettique		
Douleur musculaire	8 %	8 %
Douleur musculosquelettique	6 %	6 %
Arthralgie et rhumatisme	2 %	< 1 %
Endocrinien et métabolique		
Troubles de l'alimentation (diminution ou augmentation de l'appétit et anorexie)	4 %	4 %
Gastro-intestinal		
Nausées et vomissements	2 %	3 %
Diarrhée	2 %	2 %
Reproduction		
Symptômes menstruels	1 %	1 %
Non spécifique		
Perturbation de la régulation de la température (fièvre ou frissons)	9 %	10 %
Malaise et fatigue	8 %	8 %

* Dans les études prophylactiques, les symptômes associés à la maladie évoquant l'influenza ont été enregistrés comme effets indésirables; les sujets ont été inscrits durant une saison grippale hivernale au cours de laquelle tous les symptômes ont été enregistrés comme effets indésirables.

Résultats biochimiques et hématologiques anormaux

Les anomalies biochimiques les plus fréquentes observées lors des études de phase 3 comprenaient l'élévation des enzymes hépatiques et de la créatine kinase, la lymphopénie et la neutropénie. Ces anomalies ont été rapportées dans des proportions similaires chez les patients souffrant de maladie pseudo-grippale aiguë qui recevaient le zanamivir ou le placebo avec lactose (véhicule).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

De façon générale, on présume que les taux de déclaration, établis en fonction des effets indésirables signalés spontanément après la commercialisation d'un médicament, sous-estiment les risques associés aux pharmacothérapies.

Les effets indésirables suivants ont été signalés spontanément dans le cadre de la surveillance post-commercialisation de RELENZA administré par inhalation. Cependant, il est impossible d'établir clairement une relation causale entre RELENZA et les effets indésirables signalés spontanément.

Appareil cardiovasculaire : arythmie, syncope, tachycardie

Appareil gastro-intestinal : diarrhée, nausées, vomissements

Appareil respiratoire : bronchospasme, dyspnée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Organisme (en général) : réactions allergiques ou de type allergique, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, l'œdème oropharyngé et facial, laryngospasme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Peau : éruption cutanée, urticaire et réactions cutanées sévères, y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Système nerveux : céphalées, convulsions, étourdissements, insomnie, des réactions de type vaso-vagal ont été signalées chez des patients peu de temps suivant l'inhalation du zanamivir

État psychiatrique : délire, y compris symptômes tels altération de l'état de conscience, confusion, comportement anormal, idées délirantes, hallucinations, agitation, anxiété, cauchemars (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le zanamivir se lie aux protéines dans une proportion inférieure à 15 %. Il n'y a aucune donnée indiquant un métabolisme hépatique et le zanamivir n'est pas un substrat des isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀ (CYP 1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) et il ne les

influence pas. Le zanamivir n'est pas un substrat de la glycoprotéine P (Pgp) ni des transporteurs rénaux, et il n'exerce aucun effet sur les transporteurs humains (transporteurs d'urate, ou d'anions ou de cations organiques). *In vivo*, il est excrété dans les urines sous forme inchangée, et rien ne démontre qu'il subit un métabolisme ou une transformation hépatique. Par conséquent, d'après les résultats d'études *in vitro*, la probabilité d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives est faible. RELENZA (zanamivir), lorsqu'il a été administré pendant 28 jours (10 mg une fois par jour), n'a pas été associé à une diminution de la réponse immunitaire au vaccin antigrippal.

Interactions médicament-aliment

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Des interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Traitement de l'influenza

La dose recommandée de RELENZA (zanamivir) pour le traitement de l'influenza chez les adultes et les enfants de 7 ans ou plus est de deux inhalations (une coque de 5 mg par inhalation, soit une dose totale de 10 mg) deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle) pendant cinq jours. Le premier jour du traitement, on recommande de prendre une deuxième dose dans la mesure du possible, pourvu qu'au moins deux heures se soient écoulées depuis la première dose. Les jours suivants, on doit tâcher d'espacer les doses d'environ 12 heures (p. ex., le matin et le soir) et de les prendre vers la même heure chaque jour. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité du traitement par RELENZA quand il est amorcé plus de deux jours après l'apparition des signes ou symptômes. Pour profiter pleinement de ses bienfaits, il faut commencer le traitement dans les deux jours suivant le début des symptômes.

Prophylaxie de l'influenza

Environnement familial : La dose recommandée de RELENZA pour la prophylaxie de l'influenza chez les adultes et les enfants de 7 ans et plus dans un environnement familial est de 10 mg une fois par jour pendant 10 jours. La dose de 10 mg est fournie par deux inhalations (une coque de 5 mg par inhalation). La dose doit être administrée vers la même heure chaque jour. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité de la prophylaxie par RELENZA dans un environnement familial lorsque le traitement est amorcé plus de 1,5 jour après l'apparition des signes ou symptômes dans un cas de référence.

Éclosions communautaires : La dose recommandée de RELENZA pour la prophylaxie de l'influenza chez les adultes et les adolescents au sein de la communauté est de 10 mg une fois par jour pendant 28 jours. La dose de 10 mg est fournie par deux inhalations (une coque de 5 mg par inhalation). La dose doit être administrée vers la même heure chaque jour. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité de la prophylaxie par RELENZA dans un contexte d'écllosion communautaire lorsque le traitement est amorcé plus de 5 jours après la déclaration d'une éclosion communautaire. L'innocuité et l'efficacité de la prophylaxie par RELENZA n'ont pas été évaluées dans le cadre d'une durée supérieure à 28 jours.

Oubli d'une dose

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit prendre RELENZA dès qu'il se rend compte de son oubli sauf si la prochaine dose doit être prise dans les deux heures qui suivent. RELENZA doit ensuite être pris selon l'horaire régulier.

Administration

RELENZA ne doit être administré dans les voies respiratoires que par inhalation en utilisant le dispositif fourni à cet effet. Le contenu de chaque coque est inhalé à l'aide d'un dispositif de plastique spécialement conçu qui est activé par l'aspiration, appelé DISKHALER.

Les patients qui doivent utiliser un bronchodilatateur en inhalation en même temps que RELENZA doivent d'abord prendre le bronchodilatateur, puis RELENZA. (Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire.)

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Des rapports de pharmacovigilance font état de surdosage de RELENZA pris par inhalation. Les signes et symptômes cliniques rapportés ont été comparables à ceux observés aux doses thérapeutiques de RELENZA prises par inhalation. Des doses quotidiennes d'une solution aqueuse expérimentale (sans lactose) de RELENZA pouvant atteindre 64 mg (environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée) ont été administrées par inhalation au moyen d'un nébuliseur. De plus, l'administration générale par voie intraveineuse de zanamivir à 12 sujets adultes en santé, à des doses qui pouvaient atteindre 1 200 mg/jour pendant 5 jours, n'a pas occasionné d'effets indésirables

Traitement

Étant donné son faible poids moléculaire, sa faible liaison aux protéines et son petit volume de distribution, on s'attend à ce que le zanamivir soit éliminé par l'hémodialyse. Toute prise en charge supplémentaire doit être cliniquement indiquée ou recommandée par le centre antipoison régional.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

RELENZA (zanamivir) est un inhibiteur sélectif de la neuraminidase, une enzyme de la surface des virus de l'influenza. On croit que la neuraminidase virale favorise la libération des virions nouvellement formés depuis les cellules infectées, et pourrait, via le mucus protecteur, faciliter l'accès de ces particules virales aux cellules épithéliales, permettant ainsi à l'infection de se propager à d'autres cellules. On croit que RELENZA inhibe la neuraminidase des virus de l'influenza de type A et de type B, contrant ainsi la réplication de ceux-ci, à la fois *in vitro* et *in vivo* (chez les animaux); RELENZA agirait contre tous les sous-types connus de neuraminidase des virus de l'influenza de type A.

On croit que l'activité du zanamivir est extracellulaire. Il réduit la propagation des virus de l'influenza de type A et de type B en inhibant la libération des virions formés dans les cellules épithéliales infectées des voies respiratoires. La réplication des virus de l'influenza est essentiellement confinée à l'épithélium superficiel des voies respiratoires, et l'efficacité de l'administration topique du zanamivir à cet endroit a été confirmée par des études cliniques.

Pharmacocinétique

Absorption : Des études de pharmacocinétique menées chez l'humain ont montré que l'absorption absolue du zanamivir administré par voie orale, par comparaison avec l'administration par voie intraveineuse, était faible (2 % en moyenne). Des études du même genre ont permis de constater qu'environ 4 à 17 % d'une dose de RELENZA inhalée par la bouche était absorbée dans la circulation générale, la concentration sérique maximale du médicament étant habituellement atteinte en 1 à 2 heures. Les concentrations sériques maximales variaient de 17 à 142 ng/mL après une dose de 10 mg. L'aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps (ASC à l'infini) variait de 111 à 1 364 ng•h/mL.

Distribution : Chez l'adulte en santé, RELENZA, après son inhalation par la bouche, se dépose largement et en fortes concentrations dans les voies respiratoires, siège de l'infection par les virus de l'influenza. Les concentrations élevées de RELENZA dans le tractus respiratoire font en sorte que l'inhibition de la neuraminidase virale commence rapidement. Les deux principaux endroits où le médicament se dépose sont l'oropharynx et les poumons (proportion moyenne de 77,6 % et de 13,2 %, respectivement), d'où le zanamivir est éliminé par le tube digestif. Après l'administration du zanamivir à raison de 10 mg par inhalation orale deux fois par jour, les concentrations minimales médianes de zanamivir mesurées au niveau de la couche épithéliale des voies respiratoires (principale zone de réplication du virus de l'influenza) variaient de 326 à 891 ng/mL. Ces concentrations minimales sont plusieurs fois supérieures aux valeurs *in vitro* de la CI_{50} (de < 1 à 4 ng/mL) et de la CI_{90} (de 1,7 à 7,8 ng/mL) de la neuraminidase du virus de l'influenza pour différents sous-types d'influenza. Les concentrations élevées de zanamivir dans le tractus respiratoire font en sorte que l'inhibition de la neuraminidase virale commence rapidement.

Métabolisme : Il a été démontré que le zanamivir est excrété par voie rénale sous forme inchangée. Rien n'indique qu'il soit métabolisé lorsqu'il est inhalé par la bouche.

Excrétion : La demi-vie sérique du zanamivir inhalé par la bouche se situe entre 2,6 et 5,05 heures. Le médicament est entièrement excrété sous forme inchangée dans l'urine. Selon les estimations réalisées à partir de la clairance urinaire, sa clairance totale varie de 2,5 à 10,9 L/h. L'élimination rénale est totale dans les 24 heures suivant l'administration. Le médicament non absorbé est excrété dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Les paramètres pharmacocinétiques du zanamivir ont été évalués chez des enfants présentant des signes et des symptômes de maladie respiratoire. Seize patients, âgés de 6 à 12 ans, ont reçu une dose unique de 10 mg de zanamivir en poudre sèche administré au moyen de l'inhalateur DISKHALER. Cinq patients présentaient des concentrations sériques de zanamivir indécélables ou faibles (de 8,32 à 10,38 ng/mL), qui sont devenues indécélables après 1,5 heure. Chez onze patients, les valeurs médianes de la C_{max} et de l' ASC_{∞} s'établissaient respectivement à 43 ng/mL (de 15 à 74) et à 167 ng•h/mL (de 58 à 279). Les concentrations sériques faibles ou indécélables étaient liées au fait que le débit inspiratoire de pointe (DIP) ne pouvait être mesuré chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie).

Gériatrie : Le zanamivir présente une faible biodisponibilité (de 4 à 17 %) lorsqu'il est administré par inhalation à la dose thérapeutique quotidienne de 20 mg; ainsi, l'exposition générale à RELENZA est limitée chez les patients traités. La biodisponibilité du zanamivir chez les patients âgés n'a pas été établie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance hépatique : Les caractéristiques pharmacocinétiques du zanamivir n'ont pas été examinées chez les patients présentant une atteinte hépatique. L'administration par voie intraveineuse de doses pouvant atteindre 1 200 mg à des adultes en santé n'a pas mis en évidence de signe de métabolisme hépatique.

Insuffisance rénale : Le zanamivir présente une faible biodisponibilité (de 4 à 17 %) lorsqu'il est administré par inhalation à la dose thérapeutique quotidienne de 20 mg; ainsi, l'exposition générale à RELENZA est limitée chez les patients traités. Cependant, après l'administration à des volontaires présentant une atteinte rénale soit légère ou modérée, soit sévère, d'une dose unique de 4 mg ou de 2 mg, respectivement, de zanamivir par voie intraveineuse, on a observé des diminutions significatives de la clairance rénale (et donc de la clairance totale - chez les sujets normaux : 5,3 L/h; chez les sujets présentant une atteinte rénale légère ou modérée : 2,7 L/h; chez les sujets présentant une atteinte rénale sévère : 0,8 L/h; valeurs médianes). On a aussi observé une augmentation significative de la demi-vie (sujets normaux : 3,1 h; sujets présentant une atteinte rénale légère ou modérée : 4,7 h; sujets présentant une atteinte rénale sévère : 18,5 h; valeurs médianes), ainsi que de l'exposition générale. L'innocuité et l'efficacité du zanamivir n'ont pas été établies chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans un endroit sec, à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Utiliser les disques ROTADISK avant la date de péremption. Ne percer aucune coque du disque ROTADISK tant que vous n'êtes pas prêt à prendre une dose à l'aide du dispositif d'inhalation DISKHALER.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

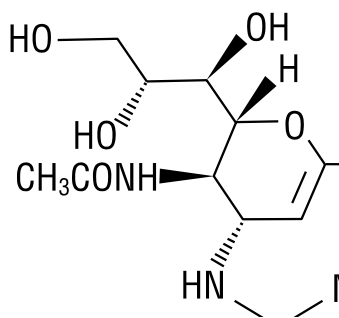
Un disque ROTADISK RELENZA (zanamivir) consiste en une plaquette ronde (disque) métallisée regroupant quatre coques espacées régulièrement qui contiennent chacune 5 mg de zanamivir et du lactose (qui renferme des protéines du lait). Un dispositif d'inhalation DISKHALER est fourni avec le médicament. Boîte de 5 disques ROTADISK.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	zanamivir
Nom chimique :	acide 5-(acétylamino)-4-[(aminoiminométhyl)-amino]-2,6-anhydro-3,4,5-tridéoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-énonique
Formule moléculaire :	$C_{12}H_{20}N_4O_7$
Masse moléculaire :	332,3
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Poudre de couleur blanche ou blanchâtre dont la solubilité dans l'eau à 20 °C est d'environ 18 mg/mL.
-------------------------------	---

ESSAIS CLINIQUES

Traitement de l'influenza

Essais chez des adultes : L'efficacité de RELENZA (zanamivir) administré par inhalation à raison de 10 mg deux fois par jour pendant cinq jours dans le traitement de l'influenza a été évaluée dans des essais contrôlés par placebo menés en Amérique du Nord, dans l'hémisphère sud et en Europe durant la saison de l'influenza de chacune de ces parties du monde. L'importance de l'effet du traitement variait selon les études, ce qui pourrait s'expliquer par des facteurs propres à la population étudiée, notamment la quantité de médicaments utilisés pour soulager les symptômes.

Quatre essais cliniques de phase 3 à double insu, à répartition aléatoire et contrôlés par placebo ont permis de recruter 2 113 patients de 12 ans et plus (âge moyen de 37 ans, 47 % d'hommes, 91 % de race blanche) parmi lesquels 1 075 ont reçu le zanamivir. En tout, 1 321 sujet étaient infectés par le virus de l'influenza de type A et 155, par celui de type B. Le traitement a été entrepris dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes chez des patients qui présentaient une atteinte non compliquée évoquant l'influenza. La présence d'influenza a été confirmée par des cultures, l'épreuve de l'inhibition de l'hémagglutination ou des épreuves expérimentales de détection. Les patients ont reçu le traitement durant 5 jours (10 mg de zanamivir 2 f.p.j. en inhalation par la bouche). Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le délai médian de soulagement des symptômes et des signes de l'influenza. Ce délai était mesuré en fonction des principales caractéristiques de l'influenza : fièvre/état fébrile, céphalée, myalgie, toux et mal de gorge. Les résultats de ces études figurent au tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 Comparaison du délai médian (en jours) de soulagement des symptômes cliniquement significatifs de l'influenza : tous les sujets (TLS) et patients ayant reçu un diagnostic d'influenza confirmé (DIC) – Essais chez des adultes

Étude	Population	Placebo	Zanamivir en inhalation 10 mg 2 f.p.j.	Écarts en jours	(IC à 95 %) valeur <i>p</i>
NAIB3001 (étude australienne)	TLS	<i>n</i> = 228 6,5	<i>n</i> = 227 5,0	1,5	(0,5 – 2,25) 0,011
	DIC	<i>n</i> = 160 6,0	<i>n</i> = 161 4,5	1,5	(0,5 – 2,5) 0,004
NAIA3002 (étude nord-américaine)	TLS	<i>n</i> = 365 6,0	<i>n</i> = 412 5,5	0,5	(-0,5 – 1,0) 0,228
	DIC	<i>n</i> = 257 6,0	<i>n</i> = 312 5,0	1	(0,0 – 1,5) 0,078
NAIB3002 (étude européenne)	TLS	<i>n</i> = 182 7,5	<i>n</i> = 174 5,0	2,5	(0,75 – 3,5) < 0,001
	DIC	<i>n</i> = 141 7,5	<i>n</i> = 136 5,0	2,5	(1,0 – 4,0) < 0,001
NAI30008 (étude risque élevé – Asthme/MPOC)	TLS	<i>n</i> = 263 7,0	<i>n</i> = 262 6,0	1	(0,0 - 2,0) 0,123
	DIC	<i>n</i> = 153 7,0	<i>n</i> = 160 5,5	1,5	(0,50 – 3,25) 0,009

Dans l'ensemble, le traitement a été moins bénéfique chez les sujets qui présentaient une température moins élevée (p. ex. 38,2 °C ou moins) ou dont les symptômes étaient moins sévères, de l'avis du chercheur, au début de l'étude.

On n'a pas observé de différence constante entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du taux de constitution des complications.

Les quatre études de phase 3 réalisées chez des adultes et des adolescents ont permis de recruter 742 patients exposés à un risque élevé (principalement des patients souffrant d'une maladie pulmonaire sous-jacente ou des personnes âgées de 65 ans ou plus, ou les deux). De ce nombre, 361 ont reçu du zanamivir. Le tableau d'innocuité du zanamivir chez ces patients, au regard des effets indésirables et des paramètres de laboratoire, a été semblable à celui du placebo. Aucun problème d'innocuité particulier n'a été relevé.

Il n'a pas été possible de démontrer l'innocuité et l'efficacité de RELENZA chez les patients souffrant d'asthme sévère ou d'autres maladies respiratoires chroniques sévères, chez les patients atteints de maladies chroniques qui ne sont pas maîtrisées ou chez les sujets immunodéprimés en raison du nombre limité de tels patients qui ont été traités.

L'innocuité et l'efficacité de plusieurs traitements administrés en série n'ont pas été étudiées.

Essais chez des enfants : L'efficacité de RELENZA à raison de 10 mg inhalé deux fois par jour pendant 5 jours pour le traitement de l'influenza a été évaluée chez des enfants dans le cadre d'une étude à double insu avec répartition aléatoire et contrôle par placebo à laquelle ont participé 471 patients de 5 à 12 ans, dont 224 ont reçu du zanamivir. Au total, 226 sujets étaient infectés par le virus de l'influenza de type A et 120 par celui de type B. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 Comparaison du délai médian (en jours) de soulagement des symptômes cliniquement significatifs de l'influenza : tous les sujets (TLS) et patients ayant reçu un diagnostic d'influenza confirmé (DIC) – Essais chez des enfants

Étude	Population	Placebo	Zanamivir en inhalation 10 mg 2 f.p.j.	Écarts en jours	(IC à 95 %) valeur de p
NAI30009 (étude chez des enfants)	TLS	n = 247 5,0	n = 224 4,5	0,5	(0,0 – 1,5) 0,011
	DIC	n = 182 5,25	n = 164 4,0	1,25	(0,5 – 2,0) < 0,001

La définition du délai d'amélioration comprenait l'absence de fièvre ainsi que l'absence ou la présence minimale des signes suivants, évalués par les parents : toux, douleurs musculaires et articulaires, mal de gorge, frissons ou sensation fébrile et céphalées. On n'a constaté aucune différence constante entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de la survenue des complications.

Bien que cette étude ait été conçue pour admettre des enfants de 5 à 12 ans, le médicament est indiqué seulement chez les enfants de 7 ans et plus. Cette évaluation se fonde sur des effets thérapeutiques qu'on estime plus faibles chez les enfants de 5 et 6 ans comparativement à

l'ensemble de la population à l'étude et sur les résultats d'une étude de pharmacocinétique montrant une inhalation inadéquate du médicament au moyen du dispositif DISKHALER (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Pédiatrie).

Prophylaxie de l'influenza

L'efficacité de RELENZA dans la prévention de l'influenza d'origine naturelle a été démontrée dans le cadre de deux études prophylactiques post-exposition en milieu familial et de deux études prophylactiques saisonnières durant des éclosions communautaires d'influenza. Le principal paramètre d'efficacité dans ces études était la fréquence d'influenza symptomatique, confirmée en laboratoire, définie par la présence d'au moins deux des symptômes suivants : température buccale ≥ 100 °F/37,8 °C ou fébricule, toux, céphalée, mal de gorge et myalgie. La confirmation en laboratoire de l'influenza de type A ou de type B a été mise en évidence par culture, PCR ou séroconversion (hausse de 4 fois les titres d'anticorps de convalescence par rapport à la valeur initiale).

Deux études ont évalué la prophylaxie chez les membres familiaux après exposition à un cas de référence. En deçà d'un jour et demi après l'apparition des symptômes chez le cas de référence, tous les membres de la famille de 5 ans et plus ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement unique quotidien en inhalation par RELENZA à raison de 10 mg ou par placebo pendant 10 jours. Dans la première étude seulement, chaque cas de référence a été réparti au hasard pour recevoir 2 fois par jour RELENZA à 10 mg ou un placebo administrés en inhalation pendant 5 jours. Dans cette étude, la proportion de familles comptant au moins un nouveau cas d'influenza symptomatique confirmé en laboratoire a baissé de 19,0 % (32 des 168 familles) pour le groupe placebo à 4,1 % (7 des 169 familles) pour le groupe sous RELENZA ($p < 0,001$, risque relatif de 0,21 [IC à 95 % : 0,11-0,43]).

Dans la deuxième étude, les cas de référence n'ont pas été traités. La fréquence d'influenza symptomatique confirmée en laboratoire a baissé de 19,0 % (46 des 242 familles) pour le groupe placebo à 4,1 % (10 des 245 familles) pour le groupe sous RELENZA ($p < 0,001$, risque relatif de 0,19 [IC à 95 % : 0,10-0,36]).

Deux études prophylactiques saisonnières ont évalué l'administration unique quotidienne de RELENZA à 10 mg ou de placebo en inhalation pendant 28 jours durant des éclosions communautaires. La première étude regroupait des sujets de 18 ans et plus (moyenne d'âge de 29 ans) provenant de deux communautés universitaires. La majorité des sujets n'avaient pas été vaccinés (86 %). Dans cette étude, la fréquence d'influenza symptomatique confirmée en laboratoire a baissé de 6,1 % (34 des 554 sujets) pour le groupe sous placebo à 2,0 % (11 des 553 sujets) pour le groupe sous RELENZA ($p < 0,001$, risque relatif de 0,33 [IC à 95 % : 0,17-0,61]).

La deuxième étude prophylactique saisonnière comptait des sujets de 12 à 94 ans (moyenne d'âge de 60 ans) dont 56 % étaient âgés de plus de 65 ans. Une proportion de 67 % des sujets avaient été vaccinés. Dans cette étude, la fréquence d'influenza symptomatique confirmée en laboratoire a

baissé de 1,4 % (23 des 1 685 sujets) pour le groupe placebo à 0,2 % (4 des 1 678 sujets) pour le groupe RELENZA ($p < 0,001$, risque relatif de 0,17 [IC à 95 % : 0,07-0,44]).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez les animaux

Les études sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du zanamivir effectuées chez les animaux dans le cadre des études de toxicité sur ce médicament ont montré que les espèces animales étudiées pouvaient permettre de prédire adéquatement l'innocuité du zanamivir chez les humains. La comparaison des données obtenues pour les espèces animales avec celles obtenues chez l'humain montre que la pharmacocinétique du zanamivir chez l'humain est entièrement prévisible à partir des données animales (tableau 7). Chez le rat et chez le chien, le zanamivir est entièrement excrété dans l'urine sous forme inchangée. Les études *in vitro* et *in vivo* sur les interactions médicamenteuses ont montré que le zanamivir n'était associé qu'à un faible potentiel d'interactions avec les médicaments susceptibles d'être pris en concomitance en contexte clinique.

Tableau 7 Données pharmacocinétiques du zanamivir

Espèce	Demi-vie (min)	Clairance plasmatique (mL/min)	Clairance rénale (mL/min)	Volume de distribution (mL)	Biodisponibilité par voie orale (%)
Rat	15	1,57	1,42	36,6	2,7
Chien	50	41,0	36,5	3 100	10,0
Humain	100	111	94,8	16 000	2

VIROLOGIE

Chez les virus de l'influenza de type A et de type B, on note la présence de deux glycoprotéines, l'hémagglutinine et la neuraminidase, qui font saillie à la surface de l'enveloppe lipidique. C'est par l'hémagglutinine que le virus s'attache aux cellules hôtes; plus précisément, l'hémagglutinine se lie aux acides sialiques des glycoconjugués présents à la surface des cellules. La neuraminidase hydrolyse les acides sialiques des glycoconjugués, détruisant ainsi les récepteurs cellulaires auxquels se fixent les virus et permettant la libération des virions matures qui propagent l'infection.

Activité *in vitro*

Le zanamivir est un inhibiteur très puissant et hautement sélectif de la neuraminidase. On a évalué l'activité antivirale *in vitro* du zanamivir à l'aide de plusieurs méthodes de dosage, dont le dosage par réduction des plages, la détermination de la production virale et l'évaluation de l'expression antigénique. Le zanamivir est d'efficacité équivalente contre les virus de l'influenza de type A et ceux de type B, la CI_{50} variant de 4 nM à 16 μ M.

Le zanamivir s'est révélé considérablement plus actif (jusqu'à 2 800 fois plus actif) que l'amantadine, la rimantadine et la ribavirine, agents antiviraux de référence, contre la plupart des virus de l'influenza étudiés (tableau 8). Selon les résultats des études sur le mode d'action du zanamivir, l'inhibition de la neuraminidase virale serait le mécanisme par lequel le médicament produit son effet antiviral.

Tableau 8 **Activité antivirale (CI₅₀) du zanamivir et de l'amantadine dans des cellules MDCK infectées par des souches des virus de l'influenza de type A et de type B adaptées pour les études de laboratoire, telle que mesurée par la méthode de dosage par réduction des plages**

CI ₅₀ – Réduction des plages		
Virus	Zanamivir	Amantadine
	CI ₅₀	CI ₅₀
Souches du virus de l'influenza A	0,004-0,014	1,1-7,3
Virus de l'influenza B/Victoria/102/85	0,005	> 26,7

Par la méthode de dosage par réduction des plages, on a déterminé *in vitro* les effets de divers médicaments susceptibles d'être pris en même temps que le zanamivir sur l'activité antivirale de celui-ci. L'aspirine, l'ibuprofène, l'acétaminophène et la codéine, l'oxymétazoline, la phényléphrine, la diphenhydramine, la prométhazine et l'amoxicilline-acide clavulanique, aux concentrations topiques ou sériques maximales obtenues dans le cadre d'un usage clinique, n'entravent pas l'activité antivirale du zanamivir.

Activité *in vivo*

L'activité antivirale *in vivo* du zanamivir a été étudiée chez la souris et chez le furet.

Chez la souris, le zanamivir, administré par voie intranasale 2 fois par jour à partir de 18 heures avant l'inoculation et pendant 4 jours en tout, a inhibé la réplication du virus de l'influenza de type A; la DE_{ASC10} (dose de médicament requise pour réduire la concentration de virus dans les poumons de 90 % en administration biquotidienne) s'établissait à 0,027 mg/kg. Cette DE_{ASC10} s'est révélée beaucoup plus faible ($p < 0,01$) que celle mesurée pour l'amantadine (3,5 mg/kg) employée selon le même schéma d'administration. Le zanamivir a montré une activité similaire contre le virus de l'influenza de type B chez la souris.

Les études effectuées chez la souris ont montré que la concentration de virus de l'influenza dans les poumons ne s'était pas mise à augmenter lorsqu'on avait arrêté d'administrer le zanamivir trois jours après l'inoculation.

L'administration intranasale de zanamivir 2 fois par jour à raison de 0,39 mg/kg et de 12,5 mg/kg – la première dose jusqu'à trois heures après l'inoculation – a permis de réduire la concentration de virus dans les poumons (ASC) de plus de 90 % chez la souris.

Chez le furet, on a observé que le zanamivir, administré par voie intranasale 2 fois par jour 26 heures avant l'inoculation et jusqu'à la cinquième journée après celle-ci, avait inhibé la réplication des virus de l'influenza de type A et de type B; les DE_{ASC10} s'établissaient à 0,32 mg/kg et à 0,59 mg/kg, respectivement.

L'administration intranasale du zanamivir à des furets à raison de 1,5 mg/kg ou de 0,3 mg/kg 2 fois par jour pendant 5 jours ayant débuté 5 heures ou 22 heures après l'inoculation a permis de réduire les concentrations de virus. Les expériences menées chez la souris et chez le furet démontrent donc que le zanamivir inhibe la réplication des virus de l'influenza de type A et de type B à la fois lorsqu'il est administré à titre prophylactique et à titre thérapeutique.

Résistance virale *in vitro*

La réplication *in vitro* de souches de virus de l'influenza dans des cellules MDCK en présence de zanamivir a mené à la sélection de virus résistants *in vitro*. L'analyse biologique et séquentielle de ces virus a montré que la résistance *in vitro* au zanamivir pouvait résulter de modifications dans la séquence d'acides aminés de l'hémagglutinine virale, de la neuraminidase virale ou de ces deux glycoprotéines à la fois. Parmi les virus résistants *in vitro*, seuls ceux qui présentaient des mutations touchant la neuraminidase ont montré une sensibilité réduite (sensibilité réduite par un facteur ne dépassant pas 10) au zanamivir *in vivo*. On n'a pas établi la pertinence clinique de la présence de génotypes résistants *in vitro*.

Une résistance croisée a été observée entre des mutants de l'influenza générés *in vitro* résistant au zanamivir et à l'oseltamivir.

Résistance virale *in vivo*

L'émergence de virus présentant une sensibilité réduite au zanamivir a été rare dans le cadre des essais cliniques.

Chez un enfant de 18 mois qui avait reçu une greffe de moelle osseuse et dont le traitement par le zanamivir avait débuté 7 jours après le diagnostic de pneumonie causée par l'influenza, on a détecté la présence d'un variant du virus dans les sécrétions rhinopharyngées deux semaines après le début du traitement par une solution expérimentale nébulisée de zanamivir. L'analyse de ce virus a permis de découvrir deux mutations : une touchant le site actif codant pour la neuraminidase (R152K), qui a réduit l'interaction entre l'enzyme et le zanamivir de 1 000 fois, et l'autre touchant la molécule d'hémagglutinine (T1981), qui a diminué significativement l'affinité du virus pour les récepteurs cellulaires humains. Compte tenu de l'état du patient et de l'instauration tardive du traitement, la portée clinique de ces changements est inconnue.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le risque d'émergence d'une résistance croisée pendant l'usage clinique. Toutefois, la mutation du zanamivir (R152K) et une des trois mutations de l'oseltamivir (R292K) induites dans la neuraminidase virale des isolats cliniques produisent une certaine résistance croisée *in vitro*. Dans le cas des deux autres mutations de l'oseltamivir (E119V et H274Y), une résistance croisée *in vitro* n'a pas été observée avec le zanamivir.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez les souris mâles et femelles, on a établi la dose orale non létale de zanamivir à 2 040 mg/kg. Chez la souris, la dose intraveineuse non létale de zanamivir s'établissait à moins de 90 mg/kg. À l'exception d'une souris mâle morte après avoir reçu une dose de 90 mg/kg, aucune manifestation clinique attribuable à l'administration de zanamivir n'a été notée parmi les autres animaux. On n'a décelé aucun effet toxique au niveau des organes cibles dans le cadre des études qui faisaient appel à l'administration d'une dose unique de zanamivir.

Pour ce qui est des rats mâles et femelles, on a établi les doses orale et intraveineuse non létales de zanamivir à plus de 1 740 mg/kg et plus de 90 mg/kg, respectivement. L'inhalation d'une seule dose de zanamivir, à partir d'une solution nébulisée, qui pouvait atteindre 56 mg/kg n'a causé aucun décès ni irritation du tractus respiratoire chez les rats.

Toxicité à long terme

On n'a observé aucun effet toxique général d'importance clinique chez le rat Wistar ni chez le chien beagle après l'administration répétée de doses de zanamivir par voie intraveineuse ayant produit des expositions générales au médicament de 345 à 552 fois plus élevées que ce qu'on observe en contexte d'utilisation clinique. Des doses quotidiennes de 864 mg/kg et plus administrées par perfusion continue pendant 14 jours à des rats ont pour leur part provoqué des altérations rénales pathologiques potentiellement sévères. À la dose sans effet observé de 432 mg/kg/jour, l'exposition générale au médicament correspond à environ 1 340 fois l'exposition produite par l'inhalation d'une dose chez l'humain. Par conséquent, l'effet de toxicité observé devient non pertinent au regard de l'utilisation clinique du zanamivir. Dans le cadre des études où le médicament a été administré par inhalation, on n'a relevé aucun effet toxique d'importance ni irritation significative des voies respiratoires chez le rat et chez le chien beagle consécutivement à l'administration de zanamivir sur une période prolongée; les concentrations plasmatiques obtenues étaient de 21 fois (rat) et de 40 fois (chien) supérieures à celles auxquelles on doit normalement s'attendre en contexte clinique. Aucun effet toxique significatif n'a en outre été relevé chez des chiens à qui on avait administré du zanamivir par voie intranasale.

Cancérogénicité et mutagénicité

Le zanamivir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une série de tests de génotoxicité effectués *in vitro*. Le zanamivir a donné des résultats négatifs lorsqu'on l'a administré à la concentration maximale requise pour chaque test (jusqu'à 5 000 µg/plaque) à la fois avant et après l'activation métabolique.

Pour ce qui est du test du micronoyau, à la dose intraveineuse maximale de zanamivir ayant pu être administrée (90 mg/kg), on n'a relevé aucune activité clastogène.

Dans des études de deux ans réalisées sur des rats et des souris, on a examiné la cancérogénicité du zanamivir en administrant par inhalation une préparation en poudre aux animaux. Il y a eu une augmentation de la fréquence des lymphomes chez les rats mâles du groupe zanamivir par rapport

à ceux du groupe témoin, mais seulement dans les cas où la dose élevée (30 à 50 mg/kg par jour) avait été administrée. On n'a pas observé de rapport dose-effet. On n'a pas observé d'augmentation de la fréquence des lymphomes chez les souris ou les rats femelles. Les expositions quotidiennes maximales chez les rats et les souris étaient d'environ 23 à 25 et 20 à 22 fois plus élevées, respectivement, que celles observées avec les doses cliniques recommandées chez l'humain, d'après des comparaisons fondées sur l'ASC.

Le zanamivir ne s'est pas révélé mutagène dans des essais *in vitro* et *in vivo* sur la génotoxicité qui englobaient des essais de mutation bactérienne de *S. typhimurium* et *E. coli*, des essais sur la mutation chez les mammifères relatifs au lymphome de la souris, des essais sur les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique humain et le test du micronoyau de la moelle osseuse réalisé *in vivo* sur des souris.

Reproduction et tératologie

Aucune malformation, toxicité maternelle, ni embryotoxicité liée au médicament n'a été observée chez les rates ou les lapines gravides ou leurs fœtus après l'administration par voie intraveineuse de zanamivir à des doses allant jusqu'à 90 mg/kg/jour. Après l'administration de zanamivir par voie sous-cutanée dans le cadre d'une autre étude sur le développement embryofœtal du rat, la fréquence de diverses malformations et variantes squelettiques et viscérales mineures chez la progéniture exposée à la dose la plus élevée de 80 mg/kg administrée trois fois par jour (240 mg/kg/jour; dose quotidienne totale) a augmenté; dans la plupart des cas, elle était du même ordre que la fréquence de base de ces incidents notés par le passé chez les rats de cette lignée. Selon l'ASC, la dose de 80 mg/kg (240 mg/kg/jour) a entraîné une exposition environ 3 et 1000 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose clinique administrée par voie intraveineuse et par inhalation, respectivement. Dans le cadre de l'étude portant sur le développement périnatal et postnatal menée chez le rat, aucune déficience développementale cliniquement significative n'a été notée chez la progéniture.

L'administration par voie intraveineuse de doses de zanamivir allant jusqu'à 90 mg/kg/jour chez des rats des deux sexes n'a eu aucun effet sur la fertilité ni la fonction reproductive des générations traitées et subséquentes.

RÉFÉRENCES

1. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG *et al.* Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infection. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(13):874-880.
2. Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, Lobo M, Esinhart JD, Hussey EK. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza. *JAMA* 1996;275(4):295-299.
3. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliott MJ, Hammond JM *et al.* Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(18):1282-1289.
4. Monto AS, Fleming DM, Henry R, de Groot R, Makela M, Klein T *et al.* Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;180(2):254-261.
5. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(1):31-35.
6. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, Ruuskanen O, Cooper C, Fleming DM *et al.* Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002;186(11):1582-1588.
7. Ryan DM, Ticehurst J, Dempsey MH. GG167 (4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid) is a potent inhibitor of influenza virus in ferrets. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(11):2583-2584.
8. Schilling M, Povinelli L, Krause P, Gravenstein M, Ambrozaitis A, Jones HH *et al.* Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks. *Vaccine* 1998 16(18):1771-1774.
9. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Lancet* 1998;352(9144):1877-1881
10. Waghorn L, Goa L. Zanamivir. *Drugs* 1998;55(5):721-725.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrRELENZA

Zanamivir en poudre sèche pour inhalation

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de RELENZA (zanamivir en poudre sèche pour inhalation) pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RELENZA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

RELENZA est un antiviral pour le traitement de l'influenza et pour réduire le risque de contracter la grippe dans des milieux communautaires et familiaux, chez les adultes et les enfants de 7 ans et plus.

RELENZA n'est pas un substitut au vaccin contre la grippe.

Vous devriez recevoir un vaccin antigrippal annuel selon les directives des pratiques d'immunisation dont peut vous parler votre médecin.

Définition de l'influenza :

La grippe, ou influenza, est une affection causée par un virus qui se loge dans les voies respiratoires. Même si le virus de la grippe demeure dans les voies respiratoires et qu'il ne circule pas dans le sang, vous pouvez vous sentir malade de la tête aux pieds.

On confond souvent l'influenza avec :

- le rhume banal (également causé par un virus);
- des infections causées par une bactérie, qui peuvent nécessiter un traitement antibiotique.

Les antibiotiques n'ont aucun effet sur les virus comme ceux qui occasionnent l'influenza ou le rhume. La « gastro », qui entraîne vomissements et diarrhées, n'a aucun rapport avec l'influenza.

Si vous avez la grippe, vous devrez peut-être garder le lit durant plusieurs jours. Vous vous sentirez sans doute très mal en point. Souvent, la fièvre et certains, voire tous les symptômes ci-dessous se manifesteront :

- Frissons
- Douleurs musculaires
- Maux de tête
- Maux de gorge
- Congestion ou écoulement nasal
- Toux sèche
- Fatigue

Ces symptômes sont attribuables au système de défense de votre corps, qui essaie de combattre le virus de la grippe dans vos voies respiratoires.

Il existe deux principaux types de virus de l'influenza : le type A et le type B, chacun se subdivisant en plusieurs sous-types. Ces virus changent, ou subissent des *mutations*, avec le temps. Le vaccin antigrippal annuel vous protège à 80-85 % contre un ou plusieurs sous-types de virus responsables des infections grippales.

Aussi étonnant que cela puisse paraître, vous pourriez tout de même attraper la grippe malgré votre vaccin annuel.

Certaines raisons expliquent pourquoi vous avez tout de même attrapé la grippe :

- Vous avez été infecté avant que le vaccin n'ait pu vous protéger.
- Le vaccin antigrippal ne vous a pas entièrement protégé contre le virus parce que :
 - le virus a changé ou subi des mutations depuis la mise au point du vaccin,
 - votre système immunitaire est peut-être affaibli.

Les effets de ce médicament :

Le virus de l'influenza infecte les cellules qui tapissent l'intérieur des voies respiratoires. Une fois inhalé, RELENZA aide à freiner la propagation du virus de l'influenza vers les cellules saines des voies respiratoires.

Au fur et à mesure que diminue la concentration du virus dans les voies respiratoires, **la maladie devrait s'atténuer parce que** votre système de défense n'a plus à réagir aussi fortement pour combattre le virus. Ainsi, les symptômes de la grippe devraient s'améliorer.

RELENZA devrait soulager vos symptômes, écourter la grippe (c'est-à-dire réduire la durée des symptômes de la grippe de un ou deux jours environ) et vous aider à vous rétablir plus rapidement.

RELENZA peut aussi contribuer à réduire le risque de grippe chez les personnes qui sont plus à risque de l'attraper parce qu'elles côtoient une personne qui en souffre. RELENZA peut également réduire le risque d'attraper la grippe dans le cas d'éclousions communautaires.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devriez pas prendre RELENZA si vous êtes allergique au zanamivir ou à l'un des ingrédients de la poudre pour inhalation (voir la section intitulée « **Les ingrédients non médicinaux importants sont :** »).

L'ingrédient médicinal est :

RELENZA contient du zanamivir, son ingrédient actif.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

RELENZA renferme du lactose (qui contient des protéines du lait).

La présentation :

RELENZA est une poudre sèche pour inhalation. Chaque coque

de RELENZA renferme un mélange de poudre sèche de zanamivir et de lactose. Le lactose sert de véhicule pour acheminer le médicament jusqu'aux voies respiratoires. La coque protège la poudre de l'air, jusqu'au moment de l'inhalation. Le dispositif d'inhalation DISKHALER vous permet d'inhaler RELENZA directement dans vos voies respiratoires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Certains patients ont présenté un bronchospasme (respiration sifflante) ou de graves problèmes respiratoires lors du traitement par RELENZA. Nombre d'entre eux, mais pas la totalité, étaient atteints d'asthme ou d'une maladie pulmonaire obstructive chronique. Il y a peu de données sur l'utilisation de RELENZA chez les patients souffrant d'asthme sévère ou d'une maladie pulmonaire obstructive chronique sévère. Par conséquent, RELENZA n'est généralement pas recommandé chez ces patients.

Si vous remarquez que les symptômes respiratoires tels que la respiration sifflante ou l'essoufflement s'aggravent, cessez de prendre RELENZA et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous êtes atteint d'une maladie respiratoire chronique comme l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique et si votre médecin vous a prescrit RELENZA, assurez-vous de garder à portée de la main un bronchodilatateur en inhalation à action rapide. Si vous devez prendre un bronchodilatateur en inhalation en même temps que RELENZA, prenez le bronchodilatateur en inhalation d'abord, puis RELENZA.

Il existe des infections qui ressemblent à l'influenza ou qui peuvent survenir en même temps que l'influenza et qui nécessitent un tout autre traitement. Communiquez avec votre médecin si vos symptômes s'aggravent ou si vous en remarquez de nouveaux, pendant ou après le traitement, ou si les symptômes de la grippe ne s'améliorent pas.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser RELENZA si :

- vous souffrez d'asthme ou d'une maladie respiratoire chronique.
Comme d'autres médicaments en poudre sèche pour inhalation qui ne comptent pas parmi les bronchodilatateurs, un bronchospasme peut survenir pendant l'utilisation de RELENZA. Vous devez avoir un bronchodilatateur à action rapide (salbutamol, p. ex.) à la portée de la main dans ce cas.
- vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir bientôt, ou encore si vous allaitez.
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, votre médecin vous aidera à décider si vous devez prendre RELENZA ou non.
- vous souffrez d'une maladie chronique quelconque, y compris une maladie respiratoire, rénale ou cardiaque.
- vous êtes allergique au lactose ou aux protéines du lait.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est peu probable que RELENZA interagisse avec les autres médicaments que vous prenez. Assurez-vous toujours d'indiquer à votre médecin tous les médicaments que vous utilisez.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Pour le traitement de l'influenza : Vous devez inhaler deux coques de médicament le matin et deux autres le soir. Vous utiliserez un disque ROTADISK chaque jour durant cinq jours. Pour un effet maximal, il faut entreprendre le traitement **aussitôt que** vous ressentez les symptômes et pas plus de deux jours après l'apparition des symptômes de la grippe. Prenez toute la quantité (les cinq disques ROTADISK) de RELENZA, **même si** votre état commence à s'améliorer avant la fin du traitement.

Pour la prévention de l'influenza : Pour réduire le risque d'attraper la grippe, la dose habituelle est de deux coques une fois par jour pendant 10 ou 28 jours, tel que prescrit par votre médecin.

Si vous devez prendre un bronchodilatateur en inhalation au même moment que l'administration de RELENZA, vous devriez prendre le bronchodilatateur en premier, puis RELENZA.

Voir aussi la section « Comment prendre RELENZA » pour des instructions sur la façon d'utiliser le dispositif pour inhalation DISKHALER.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez une dose dès que vous vous rendez compte de cet oubli, sauf si la prochaine dose doit être prise dans les deux heures qui suivent. Puis, continuez de prendre RELENZA aux heures régulières. Vous n'avez pas besoin de prendre une double dose. Si vous avez oublié plusieurs doses, informez votre médecin ou votre pharmacien et suivez les conseils que vous avez reçus.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Lors des études, les effets indésirables les plus fréquents signalés pendant le traitement par RELENZA ont été les maux de tête, la diarrhée, les nausées, les vomissements, les

problèmes d'appétit, l'irritation du nez, la bronchite, la toux, la sinusite, les infections des oreilles, du nez et de la gorge, la fièvre, les frissons, les courbatures, la fatigue et les étourdissements. D'autres effets indésirables signalés moins fréquemment comprennent les réactions allergiques et les éruptions cutanées.

Si vous ne vous sentez pas bien au moment de prendre RELENZA, vous pourriez vous évanouir ou devenir étourdi après l'avoir inhalé. Vous devez vous asseoir dans une position confortable avant d'inhaler la dose de RELENZA et vous devez retenir votre respiration le plus longtemps possible sans que cela vous incommode après avoir inhalé la dose. Si vous ne vous sentez pas bien, on vous conseille d'être accompagné d'une personne durant l'inhalation de la dose de RELENZA.

Les personnes souffrant d'influenza (grippe), particulièrement les enfants et les adolescents, peuvent présenter un risque accru de convulsions, de confusion, de délire, d'hallucinations ou de comportement anormal tôt durant la maladie. De tels effets peuvent survenir après avoir commencé à prendre RELENZA ou si la grippe n'est pas traitée. Ces effets sont peu courants, mais peuvent entraîner une blessure accidentelle au patient. Les patients doivent donc être observés pour tout signe de comportement inhabituel et un professionnel de la santé doit être consulté sans tarder si le patient montre de tels signes.

Les **mis en garde et précautions importantes** figurent ci-dessus; les effets secondaires graves, dans le tableau ci-dessous.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / Effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Très rare	Problèmes respiratoires Bronchospasme (contraction involontaire des muscles lisses des voies respiratoires) et symptômes tels que difficulté à respirer et respiration sifflante		✓	✓
Très rare	Réactions allergiques telles qu'enflure du visage, de la bouche ou de la gorge; éruptions cutanées s'accompagnant de démangeaisons et d'enflure de la peau (urticaire); difficultés à respirer (essoufflement ou respiration sifflante; collapsus)		✓	✓
Très rare	Éruption cutanée parfois vésiculeuse ayant l'apparence de petites cibles (comportant un centre formé de taches foncées, entouré d'une zone plus pâle et d'une zone périphérique foncée [érythème polymorphe])		✓	✓
Très rare	Éruption cutanée étendue accompagnée de vésicules et d'une desquamation de la peau survenant particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (Syndrome de Stevens-Johnson)		✓	✓
Très rare	Desquamation importante de la peau sur la majeure partie du corps (épidermolyse bulleuse toxique)		✓	✓

Si vous présentez un des symptômes figurant dans la liste ci-dessus, arrêtez de prendre RELENZA et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si RELENZA cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez RELENZA à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans un endroit sec. Utilisez les disques ROTADISK avant la date de péremption. Ne percez aucune coque du disque ROTADISK de RELENZA tant que vous n'êtes pas prêt à prendre une dose.

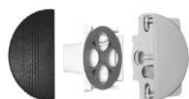
Conservez RELENZA et le dispositif d'inhalation DISKHALER dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

COMMENT PRENDRE RELENZA

Le médicament contenu dans le disque ROTADISK ne doit être inhalé qu'avec le dispositif d'inhalation DISKHALER. Suivez les directives ci-dessous. Les enfants (7 ans et plus) qui utilisent RELENZA doivent toujours le faire sous la supervision d'un adulte qui connaît bien le mode d'emploi de RELENZA. Il est important d'inhaler chaque dose, comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a montré, et non de l'avaler. Si vous avez de la difficulté à prendre votre médicament, ou que vous ne comprenez pas les instructions qui suivent, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voici les différentes composantes du dispositif d'inhalation DISKHALER :

- Rabat en demi-cercle – qu'on soulève et abaisse pour actionner l'aiguille en plastique;
- Aiguille – perce la coque, libérant le médicament;
- Roulette brune – tourne pour amener la coque suivante;
- Tiroir blanc – peut être retiré puis rentré;
- Rainures – permettent de retirer le tiroir en vue de la mise en place du disque de traitement;
- Orifices;
- Embout buccal blanc – on le place dans la bouche pour inhaler le médicament;
- Capuchon – protège le dispositif d'inhalation DISKHALER entre les inhalations;
- Disque de traitement ROTADISK – renferme 4 coques de médicament et doit être placé sur la roulette brune se trouvant à l'intérieur du dispositif d'inhalation DISKHALER;
- Coques de médicament – contiennent la poudre de médicament.



INSTRUCTIONS POUR LE PATIENT



Chaque disque contient 4 coques remplies de médicament.

- Disque ROTADISK
- Coque remplie de poudre médicamenteuse

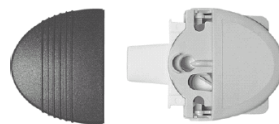
Lisez bien toutes les instructions du mode d'emploi et attendez d'être prêt à inhaler le médicament avant de perforer une coque.

Renseignements importants! Lisez ce mode d'emploi avant d'utiliser RELENZA.

Étape 1• Étape 2• Étape 3• Étape 4• POUR INHALER RELENZA

Étape 1 Mise en place du disque ROTADISK

Retirez le capuchon bleu.



Retirez le capuchon

Vérifiez que l'embout buccal est propre à l'intérieur et l'extérieur.

Ouvrez le tiroir

Tenez le tiroir blanc coulissant par les côtés de la façon illustrée et tirez-le doucement jusqu'au bout.



Tirez pour ouvrir

Repérez les 4 rainures

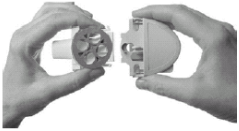
Repérez les 4 rainures (appui-doigts) qui se trouvent de chaque côté du tiroir blanc.



4 rainures

Pressez les rainures et retirez le tiroir

Appuyez simultanément sur les rainures de chaque côté et retirez complètement le tiroir du dispositif d'inhalation DISKHALER. Le tiroir blanc devrait être facile à retirer.



Pressez les rainures et retirez le tiroir

Déposez le disque ROTADISK

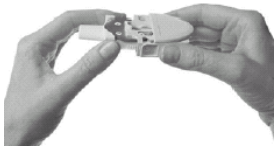
Placez un disque ROTADISK sur la roulette brune, **le côté plat vers le haut**. Assurez-vous que le côté imprimé est orienté vers le haut et que les cloques le sont vers le bas. Les 4 coques prendront place dans les 4 logements de la roulette.



Déposez le disque ROTADISK

Refermez le tiroir

Refermez le tiroir blanc en le poussant jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre. Si vous n'êtes pas prêt à inhaler immédiatement une dose, remplacez le capuchon bleu sur le dispositif d'inhalation.



Poussez pour refermer (clic!)

Étape 2 Pour perforer la coque

Repérez le rabat

Repérez le rabat en demi-cercle du dispositif DISKHALER.



Repérez le rabat

À partir de ce moment, **TENEZ TOUJOURS** le dispositif d'inhalation DISKHALER À L'HORIZONTALE. (Ce médicament est sous forme de poudre; faites attention de ne pas laisser le contenu des coques s'échapper!)

Soulevez et percez

Soulevez complètement le rabat **jusqu'à la verticale**, de sorte que l'aiguille perce la coque de part en part (dessus et dessous).



Levez le rabat **jusqu'à la verticale**

ATTENTION! Il faut bien garder le dispositif d'inhalation DISKHALER à l'horizontale. Évitez de le retourner ou de le laisser tomber, car la poudre qui se trouve dans la coque pourrait s'échapper. Si jamais la poudre s'échappait de la coque, par accident, passez à l'étape 4.

Abaissez le rabat

Abaissez le rabat; un déclic indique qu'il est bien en place.



Abaissez le rabat

Étape 3 Pour préparer la dose de médicament

Attendez pour ce faire d'être sur le point d'inhaler une dose. Asseyez-vous dans une position confortable. Avant d'introduire l'embout buccal blanc dans votre bouche, expirez à fond sans que cela vous incommode. Gardez le dispositif d'inhalation DISKHALER éloigné de votre bouche.

Placez maintenant l'embout buccal dans votre bouche en **gardant bien le dispositif d'inhalation DISKHALER à l'horizontale!**



Maintenez à l'horizontale!

Refermez bien les lèvres autour de l'embout buccal. N'obstruez pas les orifices sur le côté de l'embout buccal. Ne soufflez pas dans le dispositif d'inhalation DISKHALER (autrement, la poudre sera projetée hors du dispositif).

Inspirez rapidement et profondément.

Retenez votre respiration pendant 3 secondes ou aussi longtemps que possible, sans toutefois que cela vous incommode pour que RELENZA demeure dans vos voies respiratoires, là où il pourra exercer son action. (Votre inspiration aspirera le médicament dans vos voies respiratoires.)



Inspirez

Vous sentirez la présence de la poudre dans votre gorge. Cette sensation est normale. La poudre peut avoir un goût légèrement sucré. Vous pouvez boire un peu d'eau.

Passez à l'étape 4 pour inhaler immédiatement le contenu d'une autre coque.

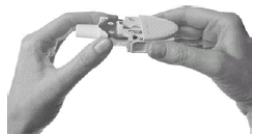
Étape 4 Deuxième coque

Pour avancer le disque ROTADISK jusqu'à la coque suivante, il suffit de **tirer** sur le tiroir blanc jusqu'au bout en le tenant par les côtés. (Ne retirez pas le tiroir.)



Tirez pour ouvrir

Repoussez ensuite le tiroir jusqu'à ce qu'un dé clic se fasse entendre. Répétez cette étape au besoin jusqu'à ce qu'une coque pleine soit positionnée sous l'aiguille de perçage.



Refermez en poussant (clic!)

Le fait de tirer et de pousser le tiroir de cette manière avance le disque ROTADISK jusqu'à la coque suivante.

Vous devez maintenant **percer** la deuxième coque en soulevant et en abaissant ensuite le rabat, tel que décrit à l'ÉTAPE 2.

Inhalez maintenant rapidement et profondément, tel que décrit à l'ÉTAPE 3.

Lorsque vous avez inhalé le contenu de 2 coques, essuyez l'embout buccal avec un papier-mouchoir et remplacez le capuchon bleu sur le dispositif d'inhalation DISKHALER pour le protéger jusqu'à votre prochaine inhalation.

Lorsque vous avez utilisé les 4 coques, installez un nouveau disque ROTADISK, tel que décrit à l'ÉTAPE 1.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- **en consultant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou**
- **en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.**

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver la version à jour de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca>

ou en communiquant avec le promoteur

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374.

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision: 20 juillet 2018

©2018 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.