

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution pour perfusion intraveineuse
(zanamivir)**

Août 2019 - Version 7

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 44 88 Fax: 33 (0)1 55 87 36 12 mail : atu@ansm.sante.fr</p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation</p> <p>Laboratoire GlaxoSmithKline</p> <p>23, rue François Jacob 92500 Rueil-Malmaison</p> <p>Contact laboratoire Tel : 01 39 17 84 44</p> <p>Courriel : atu.zanamivir@gsk.com</p>
---	---

1. INTRODUCTION	3
1.1 Le médicament	3
1.2 Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1 Généralités	3
1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
1.3 Information des patients	4
2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	4
2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative.....	5
2.1.2 Suivi médical des patients.....	5
2.1.3 Arrêt de traitement	6
2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé	7
2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	7
2.4 Rôle du laboratoire GlaxoSmithKline	7
3 PHARMACOVIGILANCE	8
3.1 Rôle des professionnels de santé	8
3.1.1 Qui déclare ?	8
3.1.2 Que déclarer ?	8
3.1.3 Quand déclarer ?	8
3.1.4 Comment déclarer ?	8
3.1.5 A qui déclarer ?	8
3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients	8
3.3 Rôle du laboratoire GlaxoSmithKline	9
3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont le laboratoire GlaxoSmithKline a connaissance.....	9
3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	9
3.4 Rôle de l'ANSM	9
3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	9
ANNEXES	11
<i>Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l'ATU</i>	<i>12</i>
<i>Annexe B : Note d'information destinée au patient</i>	<i>25</i>
<i>Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative</i>	<i>34</i>
<i>Annexe D : Fiches de suivi médical</i>	<i>35</i>
<i>Annexe E : Bordereau de commande</i>	<i>53</i>

1. INTRODUCTION

1.1 Le médicament

Dectova (zanamivir) est un inhibiteur de la neuraminidase du virus de la grippe bloquant la libération des particules virales de la membrane plasmique des cellules infectées limitant ainsi la propagation du virus dans les voies respiratoires.

Le 30 avril 2019, la Commission Européenne a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) « sous circonstances exceptionnelles » de DECTOVA (zanamivir) 10 mg/ml, avec l'indication suivante :

« Dectova (zanamivir) est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 6 mois et plus dans le traitement de l'infection grippale compliquée (virus de la grippe A ou B) et pouvant mettre en jeu le pronostic vital lorsque :

- Le virus de la grippe du patient infecté présente une résistance connue ou suspectée aux médicaments antigrippaux autres que zanamivir, et/ou
- Les autres médicaments antiviraux indiqués dans le traitement de la grippe, y compris le zanamivir par voie inhalée, ne sont pas appropriés pour le patient.

Dectova (zanamivir) doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

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

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

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

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

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

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire GlaxoSmithKline. Le protocole permet :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire GlaxoSmithKline et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Le laboratoire GlaxoSmithKline a l'obligation de transmettre à l'ANSM tous les ans après la saison grippale, un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les informations relatives à l'efficacité antivirale, voire aux résistances ;

- Les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.anism.sante.fr).

2. l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU

3. la définition des critères d'utilisation et de dispensation du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités,

4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par le laboratoire GlaxoSmithKline à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.anism.sante.fr - rubrique ATU).

Le Laboratoire GlaxoSmithKline, responsable de traitements, met en œuvre des traitements de données à caractère personnel ayant pour finalités la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt de prescription de spécialités pharmaceutiques ainsi que la gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs d'un médicament sous ATU ou RTU. Les données sont collectées afin de nous permettre de respecter nos obligations légales. Conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données, les personnes concernées disposent d'un droit d'accès, de rectification, de suppression et d'opposition pour motif légitime pour l'ensemble des données les concernant. Ces droits s'exercent, pour un patient auprès de son médecin prescripteur, pour les professionnels de santé auprès du délégué à la protection des données par courrier électronique à fr.cpa@gsk.com ou par courrier postal à Laboratoire GlaxoSmithKline – Délégué à la protection des données – 23, rue François Jacob – 92500 Reuil-Malmaison. Vous pouvez en apprendre davantage sur les données que nous pouvons traiter à votre sujet, et comment nous les utilisons à l'adresse suivante <http://fr.gsk.com/fr-fr/notices/lnratu/>.

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (annexe A) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication dans le cadre de l'ATU :

« Dectova (zanamivir) est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 6 mois et plus dans le traitement de l'infection grippale compliquée (virus de la grippe A ou B) et pouvant mettre en jeu le pronostic vital lorsque :

- Le virus de la grippe du patient infecté présente une résistance connue ou suspectée aux médicaments antigrippaux autres que zanamivir, et/ou
- Les autres médicaments antiviraux indiqués dans le traitement de la grippe ne sont pas appropriés pour le patient.

Dectova (zanamivir) doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (Annexe A).

Dans le cadre de l'ATU, ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution pour perfusion est réservé à l'usage hospitalier.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire ZANAMIVIR 10 mg/ml solution pour perfusion IV dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable de ce PUT auprès du laboratoire GlaxoSmithKline ou le télécharger sur les sites internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) et prendre connaissance de ce PUT.

GlaxoSmithKline l'adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.

A) Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin :

- :

- ✓ Vérifie préalablement sur le site de l'ANSM (Référentiel des ATU nominatives / ZANAMIVIR les critères d'octroi d'ATU nominative par l'ANSM tels que repris ci-après ;
 - Infection grippale compliquée (virus de la grippe A ou B) et pouvant mettre en jeu le pronostic vital, lorsque :
 - Le virus de la grippe du patient infecté présente une résistance connue ou suspectée aux médicaments antigrippaux autres que zanamivir, et/ou
 - Les autres médicaments antiviraux indiqués dans le traitement de la grippe ne sont pas appropriés pour le patient.
- Dectova (zanamivir) doit être utilisé conformément aux recommandations officielles
- ✓ Joint la fiche d'accès au traitement du PUT
 - ✓ Se connecte via un poste informatique équipé d'un lecteur de carte CPS à la plateforme **e-Saturne** mise en place par l'ANSM pour faire sa demande d'ATU nominative.

Le pharmacien est invité à se connecter via un poste informatique équipé d'un lecteur de carte CPS à la plateforme **e-Saturne** pour compléter la demande.

Si la demande est conforme aux critères d'octroi, la décision de l'ANSM peut être rapide (24 à 48 h en moyenne).

B) Si le médecin ne dispose pas de l'outil nécessaire pour faire sa demande via l'application **e-Saturne**, il aura la possibilité d'adresser à son pharmacien d'établissement de santé l'élément suivant, dûment rempli :

- ✓ Le formulaire en vigueur de demande d'ATU nominative disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr , rubrique ATU. Cette fiche est adressée par fax à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ATU 143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex Fax: 33 (0)1 55 87 36 12
--

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

2.1.2 Suivi médical des patients

Le calendrier de suivi des patients est établi comme suit :

Visites et examens	Visite d'initiation : JO	Renouvellement du traitement : J5/J10/J15	Fin ou arrêt du traitement
Evaluation clinique	OUI		OUI
Virologie : – Type de virus – Charge virale alvéolaire	OUI	OUI	OUI
Fonction rénale : Cl créatinine	OUI	OUI	
Fonction hépatique : (ASAT, ALAT, bilirubine totale, phosphatases alcalines)	OUI	OUI	
Recueil posologie du DECTOVA	OUI	OUI	OUI
Evaluation de la tolérance		OUI	OUI
Historique de la ventilation			OUI

2.1.2.1 Visite J0 de début de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite de début de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite, le médecin :

- confirme l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement,
- remet au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe D) et de la notice d'information, également fournie dans chaque conditionnement de médicament,
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient,
- établit une ordonnance de ZANAMIVIR 10 mg/ml
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexes D) et la transmet au pharmacien de l'établissement qui l'envoie au laboratoire GlaxoSmithKline.

2.1.2.2 Visites de suivi et renouvellement de l'ATU

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement
- recherche la survenue d'effets indésirables, remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Annexes D), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexes D), le cas échéant,
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexes D),
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexes D), le cas échéant.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission au laboratoire GlaxoSmithKline.

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

- La fiche de demande de poursuite du traitement (cf. annexe D2)
- Le formulaire de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C)

Ces fiches sont adressées à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé selon les modalités décrites au 2.1.1 ci-dessus.

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

2.1.2.3 Visite de fin de traitement

Au cours de la visite de fin de traitement, le prescripteur :

- recherche la survenue d'effets indésirables, remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Annexes D), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexes D), le cas échéant,
- établit une ordonnance de renouvellement le cas échéant
- remplit la fiche de fin de traitement correspondante (Annexes D).

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission au laboratoire GlaxoSmithKline.

Laboratoire GlaxoSmithKline

Service de pharmacovigilance

Tel : 33 (0)1 39 17 84 44

Mail : eqq3855@gsk.com

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé au laboratoire GlaxoSmithKline à l'aide de la fiche d'arrêt de

traitement (cf. Annexes D). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie.

Ces fiches sont adressées sans délai au laboratoire GlaxoSmithKline.

Laboratoire GlaxoSmithKline

Mail : atu.zanamivir@gsk.com

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande au laboratoire GlaxoSmithKline un PUT de ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution pour perfusion, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire.

La fiche de déclaration d'effets indésirables doit lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

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

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

Pour l'initiation du traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament au laboratoire GlaxoSmithKline accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D1).

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

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

Toutes les commandes devront être adressées à :

Laboratoire GlaxoSmithKline

Tel : 33 (0)1 39 17 84 44

Courriel : atu.zanamivir@gsk.com

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

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

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

L'ANSM évalue tous les ans après la saison grippale le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par le Laboratoire GlaxoSmithKline. Après validation par l'ANSM, un résumé de ce rapport sera transmis une fois par an après la saison grippale par le Laboratoire GlaxoSmithKline aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr)

2.4 Rôle du laboratoire GlaxoSmithKline

Le laboratoire GlaxoSmithKline :

- fournit un exemplaire de ce PUT aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place.
- réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par ZANAMIVIR dans le cadre de l'ATU.

- honore, dès réception, les commandes émanant du pharmacien hospitalier pour les patients pouvant être inclus dans l'ATU après réception de l'ATU nominative accordée par l'ANSM.
- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance
- respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de St Etienne chargé du suivi national,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse, tous les ans, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- rédige tous les ans, un résumé de ces rapports et le diffuse, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.
Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables graves et non graves, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.
Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes D).
En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes D).
En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D).

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à :

Laboratoire GlaxoSmithKline
Service de pharmacovigilance
Tel : 33 (0)1 39 17 84 44
eqq3855@gsk.com

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables :

- compléter le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement* (cf. Annexe B)

Ou déclarer le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables sur le site de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique Déclarer un effet indésirable.

3.3 Rôle du laboratoire GlaxoSmithKline

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

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont le laboratoire GlaxoSmithKline a connaissance

Le laboratoire GlaxoSmithKline a l'obligation de transmettre à l'ANSM (par voie électronique directement ou via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables graves ayant été portés à sa connaissance et survenus :

- en France
- dans un pays hors Union Européenne
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue

Le laboratoire et le CRPV en charge du suivi national définissent ensemble les modalités pratiques de transmission de ces cas. Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), le laboratoire GlaxoSmithKline contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Le laboratoire GlaxoSmithKline établit une fois par an, un rapport de synthèse et un résumé comprenant la description des modalités d'utilisation de ZANAMIVIR 10 mg/ml solution pour perfusion, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

Ce rapport de synthèse intègre dans ses annexes un tableau récapitulatif des caractéristiques des patients traités par Zanamivir dans le cadre de l'ATU nominative sur la période du rapport. Ce tableau mentionne les caractéristiques suivantes : âge, sexe, schéma posologique et durée de traitement du Zanamivir, traitement antérieur ou pas par oseltamivir, antécédents du patient, clinique actuelle, facteurs de risque de complication grippale et évolution. Un tableau récapitulatif des cas de décès et des cas graves rapportés est également ajouté.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par le laboratoire GlaxoSmithKline tous les ans après la saison grippale à l'ANSM par courrier et par mail (atu@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national de cette ATU.

Après validation par l'ANSM, le laboratoire GlaxoSmithKline transmet une fois par an après la saison grippale le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP. Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par le laboratoire GlaxoSmithKline ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament.
- informe le laboratoire GlaxoSmithKline de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par le laboratoire GlaxoSmithKline avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le RCP, la notice destinée aux patients, le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

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

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

Il peut demander au le laboratoire GlaxoSmithKline de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l'ATU

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative

Annexes D : Fiches de suivi médical :

- D1 – Fiche de demande d'accès au traitement
- D2 – Fiche de demande de poursuite de traitement
- D3 – Fiche de déclaration d'effet indésirable
- D4 – Fiche de signalement de grossesse
- D5 – Fiche d'arrêt de traitement ou de fin de traitement

Annexe E : Bordereau de commande

Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l'ATU

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dectova 10 mg/mL solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 10 mg de zanamivir (sous forme d'hydrate).

Chaque flacon contient 200 mg de zanamivir (sous forme d'hydrate) dans 20 mL de solution.

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon contient 3,08 mmol (70,8 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide et incolore pour perfusion.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dectova est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 6 mois et plus dans le traitement de l'infection grippale compliquée (virus de la grippe A ou B) et pouvant mettre en jeu le pronostic vital lorsque :

- Le virus de la grippe du patient infecté présente une résistance connue ou suspectée aux médicaments antigrippaux autres que zanamivir, et/ou
- Les autres médicaments antiviraux indiqués dans le traitement de la grippe ne sont pas appropriés pour le patient.

Dectova doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par Dectova doit commencer dès que possible et habituellement dans les 6 jours suivant l'apparition des symptômes de la grippe (voir rubrique 5.1).

Adultes

La dose recommandée est de 600 mg deux fois par jour pendant 5 à 10 jours, administrés par perfusion intraveineuse.

Population pédiatrique

Chez les adolescents, les enfants et les nourrissons, le traitement doit être administré pendant 5 à 10 jours, selon une posologie adaptée en fonction du poids (tableau 1).

Tableau 1 : Schéma posologique, en fonction du poids et de l'âge, chez les nourrissons, les enfants et les adolescents présentant une fonction rénale normale

Tranche d'âge	Schéma posologique en fonction du poids
6 mois à < 6 ans	14 mg/kg deux fois par jour
≥ 6 ans à < 18 ans	12 mg/kg deux fois par jour jusqu'à un maximum de 600 mg deux fois par jour

La sécurité et l'efficacité de Dectova chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique en fonction de l'âge n'est requis.

Insuffisance rénale

Les adultes et les enfants (âgés de 6 ans et plus et d'un poids corporel égal ou supérieur à 50 kg) dont la clairance de la créatinine (CL_{Cr}) ou la clairance par thérapie continue de remplacement rénal (CL_{CRRT}) est inférieure à 80 mL/min doivent recevoir une dose initiale de 600 mg, suivie d'une dose d'entretien adaptée à leur fonction rénale deux fois par jour (tableau 2).

Tableau 2 : Schémas posologiques initiaux et d'entretien chez les insuffisants rénaux adultes et enfants (âgés de 6 ans et plus et d'un poids corporel égal ou supérieur à 50 kg)

CL _{Cr} ou CL _{CRRT} (mL/min ou mL/min/1,73 m ²)*	Dose initiale	Dose d'entretien	Schéma posologique d'entretien
50 à < 80	600 mg	400 mg deux fois par jour	Commencer l'administration de la dose d'entretien 12 heures après la dose initiale
30 à < 50	600 mg	250 mg deux fois par jour	
15 à < 30	600 mg	150 mg deux fois par jour	Commencer l'administration de la dose d'entretien 24 heures après la dose initiale
< 15	600 mg	60 mg deux fois par jour	Commencer l'administration de la dose d'entretien 48 heures après la dose initiale

*Valeur de la CL_{Cr} ou CL_{CRRT} en mL/min chez les adolescents âgés de 13 ans à moins de 18 ans, ou en mL/min/1,73 m² chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 13 ans.

Les enfants et adolescents (âgés de 6 ans à moins de 18 ans, avec un poids corporel inférieur à 50 kg) et les nourrissons et enfants (âgés de 6 mois à moins de 6 ans) dont la clairance de la créatinine (CL_{Cr}) ou la clairance par thérapie continue de remplacement rénal (CL_{CRRT}) est inférieure à 80 mL/min doivent recevoir une dose initiale suivie d'une dose d'entretien appropriée deux fois par jour comme indiqué dans les tableaux 3, 4 et 5.

Tableau 3 : Schémas posologiques initiaux et d'entretien chez les insuffisants rénaux enfants et adolescents (âgés de 6 ans à moins de 18 ans et de poids corporel inférieur à 50 kg)

CL _{Cr} ou CL _{CRRT} (mL/min ou mL/min/1,73 m ²)*	Dose initiale	Dose d'entretien	Schéma posologique d'entretien
50 à < 80	12 mg/kg	8 mg/kg deux fois par jour	Commencer l'administration deux fois par jour de la dose d'entretien 12 heures après la dose initiale
30 à < 50	12 mg/kg	5 mg/kg deux fois par jour	
15 à < 30	12 mg/kg	3 mg/kg deux fois par jour	Commencer l'administration deux fois par jour de la dose d'entretien 24 heures après la dose initiale
< 15	12 mg/kg	1,2 mg/kg deux fois par jour	Commencer l'administration deux fois par jour de la dose d'entretien 48 heures après la dose initiale

*Valeur de la CL_{Cr} ou CL_{CRRT} en mL/min chez les adolescents âgés de 13 ans à moins de 18 ans, ou en mL/min/1,73 m² chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 13 ans.

Tableau 4 : Schémas posologiques initiaux et d'entretien chez les insuffisants rénaux nourrissons et enfants (âgés de 6 mois à moins de 6 ans et de poids corporel égal ou supérieur à 42,8 kg)

CLcr ou CL _{CRRT} (mL/min/1,73 m ²)	Dose initiale	Dose d'entretien	Schéma posologique d'entretien
50 à < 80	600 mg	400 mg deux fois par jour	Commencer l'administration deux fois par jour de la dose d'entretien 12 heures après la dose initiale
30 à < 50	600 mg	250 mg deux fois par jour	
15 à < 30	600 mg	150 mg deux fois par jour	Commencer l'administration deux fois par jour de la dose d'entretien 24 heures après la dose initiale
< 15	600 mg	60 mg deux fois par jour	Commencer l'administration deux fois par jour de la dose d'entretien 48 heures après la dose initiale

Tableau 5 : Schémas posologiques initiaux et d'entretien chez les insuffisants rénaux nourrissons et les enfants (âgés de 6 mois à moins de 6 ans et de poids corporel inférieur à 42,8 kg)

CLcr ou CL _{CRRT} (mL/min/1,73 m ²)	Dose initiale	Dose d'entretien	Schéma posologique d'entretien
50 à < 80	14 mg/kg	9,3 mg/kg deux fois par jour	Commencer l'administration deux fois par jour de la dose d'entretien 12 heures après la dose initiale
30 à < 50	14 mg/kg	5,8 mg/kg deux fois par jour	
15 à < 30	14 mg/kg	3,5 mg/kg deux fois par jour	Commencer l'administration deux fois par jour de la dose d'entretien 24 heures après la dose initiale
< 15	14 mg/kg	1,4 mg/kg deux fois par jour	Commencer l'administration deux fois par jour de la dose d'entretien 48 heures après la dose initiale

Pour les patients sous hémodialyse intermittente ou dialyse péritonéale intermittente, la dose doit être administrée une fois la séance de dialyse terminée.

Pour les patients sous thérapie continue de remplacement rénal, la dose doit être adaptée à la clairance CRRT (CL_{CRRT} en mL/min).

Insuffisance hépatique

Aucune modification posologique n'est requise (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie intraveineuse

Dectova est administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

Le zanamivir étant éliminé par clairance rénale, la dose de Dectova administrée par voie intraveineuse doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). La fonction rénale doit

être évaluée chez tous les patients avant le début du traitement ainsi que régulièrement pendant le traitement.

Réactions d'hypersensibilité graves

Des réactions anaphylactiques et des réactions cutanées graves (y compris érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportées avec le zanamivir (voir rubrique 4.8). En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité pendant la perfusion de Dectova, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et une prise en charge appropriée doit être instaurée.

Événements neuropsychiatriques

La grippe peut être accompagnée de divers symptômes neurologiques et comportementaux. Des événements neuropsychiatriques incluant : convulsions, délire, hallucinations et comportement anormal ont été signalés pendant l'administration de zanamivir chez des patients atteints de la grippe, en particulier chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une attention particulière afin de détecter un éventuel changement du comportement et, pour chaque patient, le bénéfice escompté de la poursuite du traitement devra être soigneusement évalué par rapport aux risques encourus (voir rubrique 4.8).

Résistance chez les patients immunodéprimés

L'apparition d'une résistance en cours de traitement est rare avec le zanamivir (voir rubrique 5.3). La sélection de virus de la grippe résistants est plus susceptible de survenir après un traitement par médicaments antiviraux chez des patients immunodéprimés, y compris après un traitement par Dectova ; il est par conséquent important de surveiller l'apparition d'une résistance et d'envisager le passage à d'autres traitements le cas échéant.

Limites des données cliniques

L'efficacité de Dectova dans le traitement de l'infection compliquée par le virus de la grippe A ou B chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois a été évaluée par rapport à :

- l'activité *in vitro* du zanamivir ;
- l'activité clinique et virologique du zanamivir par rapport à un placebo dans une étude d'infection expérimentale par la grippe humaine ;
- les concentrations de zanamivir dans le liquide épithélial bronchique et les concentrations sériques de zanamivir résultant d'une étude de lavage bronchoalvéolaire ;
- les concentrations sériques de zanamivir chez les patients atteints de grippe compliquée (voir rubrique 5.1).

Risque d'infections bactériennes

Dectova n'a pas montré d'effet sur la réduction du risque de complications bactériennes associées à l'infection grippale.

Excipients

Ce médicament contient 70,8 mg de sodium par flacon, ce qui correspond à 3,54 % de la dose journalière maximale recommandée par l'OMS (soit 2 g) chez l'adulte.

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

Le risque d'interactions avec d'autres médicaments est faible, en raison de la voie d'élimination connue du zanamivir.

Aux concentrations cliniquement significatives, le zanamivir n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 ; il n'est pas non plus un substrat ou un inhibiteur des transporteurs rénaux et hépatiques (voir rubrique 5.2).

Aucune preuve d'interaction avec l'oseltamivir par voie orale n'a été mise en évidence lors d'une étude clinique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du zanamivir chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les études sur la reproduction réalisées chez le rat et le lapin ont indiqué que le zanamivir traversait la barrière placentaire sans mettre en évidence d'effet tératogène. Les résultats d'une étude péri- et post-natale chez le rat n'ont montré aucun impact cliniquement significatif du développement de la portée. Toutefois, aucune information n'est disponible concernant le passage de la barrière placentaire chez l'Homme.

L'expérience étant limitée, l'utilisation de Dectova pendant la grossesse ne doit être envisagée que si le bénéfice potentiel du traitement pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel encouru par le fœtus.

Allaitement

Le passage de zanamivir dans le lait maternel n'est pas connu. Chez le rat, de faibles quantités de zanamivir ont été retrouvées dans le lait.

L'expérience étant limitée, l'utilisation de zanamivir chez la femme qui allaite ne doit être envisagée que si le bénéfice potentiel du traitement pour la mère l'emporte sur le risque potentiel encouru par l'enfant.

Fertilité

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effet cliniquement significatif du zanamivir sur la fertilité des mâles ou des femelles.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de Dectova est essentiellement basé sur des données issues d'une seule étude de phase II et d'une seule étude de phase III, complétées par des études de phase I, un programme d'usage compassionnel ainsi que sur les effets indésirables rapportés avec le zanamivir administré par voie inhalée. La fréquence des effets indésirables est calculée sur la base du nombre de cas rapportés au sein de la population adulte ayant reçu 600 mg de zanamivir deux fois par jour par voie intraveineuse au cours des études de phase II et de phase III. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes selon la terminologie MedDRA.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés considérés comme possiblement ou probablement associés à Dectova sont : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (2 %), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (1 %), lésion hépatocellulaire (1%), diarrhée (1%) et éruption cutanée (1%). Les effets indésirables les plus graves étaient les lésions hépatocellulaires, observées chez deux patients (< 1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Œdème oropharyngé Œdème facial Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes	Inconnu
Affections psychiatriques	Comportement anormal Hallucinations Délire	Inconnu
Affections du système nerveux	Convulsions Diminution du niveau de conscience	Inconnu
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) Lésion hépatocellulaire	Fréquent
	Augmentation de la phosphatase alcaline	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée (rash)	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
	Érythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique	Inconnu

Population pédiatrique

Le profil d'effets indésirables dans la population pédiatrique est basé sur les données issues d'une étude de Phase II conduite chez 71 patients âgés de 6 mois ou plus et de moins de 18 ans. Le profil de sécurité de Dectova dans la population pédiatrique était globalement similaire à celui observé dans les études cliniques réalisées chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe D du PUT).

4.9 Surdosage

Les données concernant le surdosage de Dectova sont limitées. Il n'existe aucun antidote spécifique pour traiter un surdosage de ce médicament. Le traitement d'un surdosage consiste en une prise en charge globale du patient, incluant la surveillance des signes vitaux et l'observation de son état clinique. Le zanamivir est éliminé par voie rénale et doit normalement être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviral pour usage systémique, inhibiteurs de la neuraminidase

Code ATC : J05AH01

Mécanisme d'action

Le zanamivir est un inhibiteur de la neuraminidase du virus de la grippe, une enzyme qui libère des particules virales de la membrane plasmique des cellules infectées et favorise la propagation du virus dans les voies respiratoires.

Activité *in vitro*

L'inhibition de la neuraminidase a été observée *in vitro* à de très faibles concentrations de zanamivir, avec des valeurs inhibitrices médianes (CI₅₀) de 0,33 nM à 5,77 nM contre les souches de la grippe A et B, respectivement.

Résistance

La sélection de résistance pendant le traitement par zanamivir est rare. Une sensibilité réduite au zanamivir est associée à des mutations entraînant des modifications des acides aminés dans la neuraminidase virale et/ou l'hémagglutinine virale. Des substitutions dans la neuraminidase entraînant une diminution de la sensibilité au zanamivir sont survenues pendant le traitement par zanamivir dans des virus humains, notamment ceux à potentiel zoonotique : E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1) ; N294S, T325I (A/H3N2) ; R150K (B) ; R292K (A/H7N9). La substitution Q136K dans la neuraminidase (A/H1N1 et A/H3N2) confère un haut niveau de résistance au zanamivir, mais elle est sélectionnée pendant l'adaptation pour la culture cellulaire et non pendant le traitement.

L'impact clinique d'une réduction de la sensibilité de ces virus n'est pas connu, et les effets de substitutions spécifiques sur la sensibilité des virus au zanamivir peuvent être variables selon les souches.

Résistance croisée

Une résistance croisée entre le zanamivir et l'oseltamivir ou le peramivir a été observée lors de tests d'inhibition de la neuraminidase. Un certain nombre de substitutions d'acides aminés dans la neuraminidase survenant pendant un traitement par oseltamivir ou peramivir entraînent une réduction de la sensibilité au zanamivir. L'impact clinique des substitutions liées à une réduction de la sensibilité au zanamivir et à d'autres inhibiteurs de la neuraminidase est variable et peut être dépendant de la souche.

La substitution H275Y dans la neuraminidase est la plus fréquente des substitutions conduisant à une résistance. Elle est associée à une réduction de la sensibilité au peramivir et à l'oseltamivir. Cette substitution n'a aucun effet sur le zanamivir ; la sensibilité au zanamivir est par conséquent intégralement préservée pour les virus porteur de la substitution H275Y.

Efficacité clinique

Etude d'infection expérimentale humaine

Une étude en double aveugle randomisée a été réalisée afin d'étudier l'activité et l'efficacité prophylactique antivirale d'une dose répétée de 600 mg de zanamivir toutes les 12 heures par voie intraveineuse versus placebo chez des volontaires sains de sexe masculin inoculés avec le virus de la grippe A/Texas/91 (H1N1). Un effet prophylactique cliniquement significatif du zanamivir sur une infection expérimentale par le virus de la grippe A a été démontré par le faible taux d'infection (sérologie positive à 14 % versus 100 % dans le groupe placebo, $p < 0,005$), par la mise en culture permettant d'isoler le virus (0 % versus 100 % dans le groupe placebo, $p < 0,005$), ainsi que par les réductions de la fièvre (14 % versus 88 % dans le groupe placebo, $p < 0,05$), des maladies des voies aériennes supérieures (0 % versus 100 % dans le groupe placebo, $p < 0,005$) et les scores de symptômes totaux (score médian de 1 versus 44 dans le groupe placebo, $p < 0,001$).

Etude de lavage bronchoalvéolaire

Une étude de phase I en ouvert a été réalisée afin d'évaluer la pharmacocinétique du zanamivir dans les voies aériennes basses (à l'aide de liquide de lavage bronchoalvéolaire) et dans le sérum, après administration par voie intraveineuse et inhalée à des sujets adultes sains. La dose de 600 mg administrée par voie intraveineuse a permis de s'approcher au mieux des concentrations obtenues au niveau du liquide épithélial avec la dose approuvée de 10 mg de zanamivir poudre pour inhalation, ayant démontré son efficacité lors des études cliniques à grande échelle dans le traitement de la grippe non compliquée.

Etude de phase III chez des patients atteints de grippe compliquée

Une étude de phase III en double aveugle a été menée pour évaluer l'efficacité, l'activité antivirale et la sécurité chez des patients hospitalisés (âgés de > 16 ans) atteints de la grippe, d'une dose de 600 mg de zanamivir administrée par voie intraveineuse deux fois par jour, par rapport à 75 mg d'oseltamivir administrés par voie orale deux fois par jour et par rapport à 300 mg de zanamivir administrés par voie

intraveineuse deux fois par jour. L'âge médian des patients était de 57 ans et 35% (218/615) des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, parmi lesquels 17% (n = 103) étaient âgés de 65 à moins de 75 ans; 14% (n = 84) étaient âgés de 75 à moins de 85 ans et 5% (n = 31) étaient âgés de 85 ans et plus. Les patients ont été stratifiés lors de la randomisation en fonction du délai entre l'apparition des symptômes et l'instauration du traitement (≤ 4 jours et 5 à 6 jours). Les patients admissibles ne devaient pas avoir reçu plus de 3 jours de traitement antiviral au préalable. La durée initiale de traitement de 5 jours pouvait être prolongée de 5 jours supplémentaires maximum si les symptômes cliniques ou les caractéristiques du patient justifiaient une prolongation du traitement. Le critère principal d'évaluation était le Délai de Réponse Clinique (DRC), la réponse clinique étant définie par une combinaison de facteurs de stabilisation des signes vitaux (température, saturation en oxygène, état respiratoire, fréquence cardiaque et pression artérielle systolique) ou la sortie de l'hôpital. L'analyse principale a été réalisée sur la Population Positive à la Grippe (PPG), composée de 488 patients. L'étude n'a pas atteint son objectif principal prédéfini, à savoir démontrer en termes de délai de réponse clinique, la supériorité d'une dose de 600 mg de zanamivir par rapport à l'oseltamivir par voie orale ou à une dose de 300 mg de zanamivir. Aucune différence significative de DRC n'a été observée lors de la comparaison des traitements dans l'ensemble de la PPG ni dans deux sous-groupes prédéfinis (tableau 6).

Tableau 6 : Comparaisons statistiques du DRC entre le groupe recevant 600 mg de zanamivir et chacun des autres groupes (PPG)

	Zanamivir solution pour perfusion 300 mg	Zanamivir solution pour perfusion 600 mg	Oseltamivir 75 mg
Population positive à la grippe, N	163	162	163
DRC médian, jours	5,87	5,14	5,63
Différence médiane entre les traitements, jours (IC à 95 %)	-0,73 (-1,79, 0,75)		-0,48 (-2,11, 0,97)
Valeur p du test bilatéral de la somme des rangs de Wilcoxon	0,25		0,39
Sous-groupe en soins intensifs/sous ventilation mécanique, N	68	54	68
DRC médian, jours	11,26	12,79	14,58
Différence médiane entre les traitements, jours (IC à 95 %)	1,53 (-4,29, 8,34)		-1,79 (-11,1, 6,92)
Valeur p du test bilatéral de la somme des rangs de Wilcoxon	0,87		0,51
Sous-groupe d'apparition des symptômes ≤ 4 jours, N	127	131	121
DRC médian, jours	5,63	4,80	4,80
Différence médiane entre les traitements, jours (IC à 95 %)	-0,83 (-1,98, 0,56)		0,00 (-1,05, 0,97)
Valeur p du test bilatéral de la somme des rangs de Wilcoxon	0,09		0,82

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que pour des raisons scientifiques il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Dectova sur un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique concernant le traitement et la prévention de la grippe (voir la section 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation en pédiatrie).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique sérique du zanamivir administré par voie intraveineuse a été étudiée chez des volontaires sains recevant des doses uniques progressives de 1 à 1 200 mg et des doses répétées de

600 mg deux fois par jour pendant 5 jours. Des patients hospitalisés atteints de la grippe ont également reçu 300 mg ou 600 mg deux fois par jour pendant 5 à 10 jours.

Les valeurs de C_{max} et d'aire sous la courbe (ASC) du zanamivir étaient proportionnelles à la dose, et aucune accumulation de zanamivir dans le sérum n'a été mise en évidence à la suite de l'administration de doses intraveineuses répétées allant jusqu'à 600 mg.

Distribution

La liaison du zanamivir aux protéines plasmatiques est très faible (moins de 10 %). Le volume de distribution du zanamivir chez l'adulte est d'environ 16 litres, ce qui est proche du volume d'eau extracellulaire.

Après une administration de zanamivir solution pour perfusion deux fois par jour, les concentrations dans le liquide épithélial pulmonaire correspondaient à 60-65 % des concentrations sériques au même moment de prélèvement réalisé 12 heures après l'administration. Après une administration de 600 mg de zanamivir solution pour perfusion deux fois par jour, les concentrations résiduelles médianes de zanamivir dans le liquide épithélial étaient comprises entre 419 ng/mL à 584 ng/mL et correspondaient à 47-66 % des concentrations mesurées dans l'échantillon bronchoalvéolaire initial prélevé après l'administration par voie orale de 10 mg de zanamivir poudre pour inhalation deux fois par jour.

Biotransformation

La métabolisation du zanamivir n'a pas été mise en évidence.

Élimination

Le zanamivir est éliminé sous forme inchangée dans les urines par filtration glomérulaire. Chez l'adulte avec fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination est d'approximativement 2 à 3 heures.

Sujets âgés

La pharmacocinétique chez le patient âgé était similaire à celle observée chez les jeunes adultes. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge n'avait aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du zanamivir.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du zanamivir après l'administration d'une dose intraveineuse de 14 mg/kg deux fois par jour chez des patients pédiatriques âgés de 6 mois à < 6 ans et de 12 mg/kg chez ceux âgés de 6 ans à < 18 ans était semblable à celle observée chez des adultes recevant 600 mg deux fois par jour par voie intraveineuse. La pharmacocinétique du zanamivir chez les patients âgés de 6 mois à < 18 ans (dose standard administrée de 12 mg/kg, 14 mg/kg ou 600 mg selon l'âge et le poids corporel) et chez les patients adultes (dose standard administrée de 600 mg) était similaire (tableau 7).

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques et adultes

Tranche d'âge	Dose	N	C _{max} (µg/mL)		ASC(0-∞) (µg.h/mL)		C _{min} (µg/mL)		T _{1/2} (h)	
			MG	%CV	MG	%CV	MG	Intervalle	MG	%CV
6 mois - < 1 an	14 mg/kg	7	36,2	21	75,3	23	ND	ND	1,84	19
1 - < 2 ans	14 mg/kg	6	37,8	24	72,4	14	0,305	ND	2,49	118
2 - < 6 ans	14 mg/kg	12	41,5	23	80,3	38	0,277	0,133 – 0,984	1,60	34
6 - < 13 ans	12 mg/kg	16	44,2	47	107	41	0,564	0,111 – 2,31	2,57	55
13 - < 18 ans	600 mg	13	34,5	27	91,1	27	0,211	0,104 – 0,428	2,06	47
> 18 ans	600 mg	67	32,8	34	82,9	36	0,82	0,1 – 11,4	2,39	31

%CV = pourcentage de coefficient de variation, MG = Moyenne Géométrique, ND = non disponible

Insuffisance rénale

La demi-vie sérique du zanamivir augmente pour atteindre environ 12-20 heures chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Dectova n'a pas été étudié chez les patients en insuffisance rénale de stade terminal.

Les données sur l'exposition au zanamivir concomitamment à une thérapie de remplacement du rein en continu sont limitées ; elles sont très limitées en cas de dialyse.

Insuffisance hépatique

Le zanamivir n'étant pas métabolisé, aucun effet d'une insuffisance hépatique n'est attendu.

Origine ethnique

Des études pharmacocinétiques réalisées chez des patients sains thaïlandais, chinois et japonais n'ont mis en évidence aucune différence cliniquement significative au niveau de la pharmacocinétique du zanamivir entre ces populations et les patients caucasiens.

Interactions médicamenteuses

Des études in vitro ont montré que le zanamivir n'est ni un inhibiteur ni un substrat de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), de la glycoprotéine P, des protéines (MATE)1 et MATE2-K (Multidrug And Toxic Extrusion protein), du transporteur d'anions organiques (OAT)1 et OAT3, des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3 et des transporteurs de cations organiques (OCT)2 ; le zanamivir n'est pas non plus un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP) CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4.

Le zanamivir n'est pas un inducteur des CYP1A2 et 2B6 et, bien qu'une induction in vitro du CY3A4 ait été observée à des concentrations 50 fois supérieures aux concentrations cliniquement significatives, aucune interaction avec les substrats du CYP3A4 n'est attendue d'après la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, à l'exception d'une étude de

développement embryo-fœtal chez le rat (administration sous-cutanée). Lors de cette étude, une augmentation des incidences de diverses altérations viscérales et squelettiques mineures a été observée, dont la plupart sont restées conformes aux taux habituels précédemment rapportés pour la souche étudiée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Dectova ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Dectova ne doit pas être administré simultanément avec un autre médicament par voie intraveineuse ou préparé dans des solutions contenant du glucose ou d'autres électrolytes (voir rubrique 6.6).

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

5 ans.

Après dilution

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de conservation.
Pour les conditions de stockage du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon transparent de 26 mL (verre de type I) avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle scellé par un dispositif d'inviolabilité en aluminium et recouvert d'une capsule amovible en plastique.

Taille d'emballage : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation de Dectova

- Le volume de Dectova et le volume total pour perfusion dépendront de l'âge, du poids et de l'état de la fonction rénale du patient (voir rubrique 4.2).
- La dose peut être perfusée telle quelle ou diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à une concentration supérieure ou égale à 0,2 mg/mL.
- Chaque flacon est à usage unique. Une fois le dispositif d'inviolabilité ôté, le volume restant dans le flacon doit être jeté.

Comment préparer la perfusion pour l'administration intraveineuse :

- Respecter des conditions d'asepsie strictes tout au long de la préparation de la dose.
- Calculer la dose et le volume requis de Dectova.

- Déterminer le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à utiliser pour la perfusion.
- A l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, prélever de la poche de perfusion un volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) équivalent au volume de Dectova puis le jeter.
- Les poches pour perfusion peuvent contenir un excédent de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), qui peut être éliminé si besoin.
- A l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, prélever le volume de Dectova du ou des flacons et l'ajouter à la poche pour perfusion.
- Jeter tout liquide restant non utilisé dans le flacon.
- Mélanger soigneusement le contenu de la poche pour perfusion en la manipulant délicatement.
- Dans le cas où la poche pour perfusion a été réfrigérée, elle doit être sortie du réfrigérateur et ramenée à température ambiante avant utilisation.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Laboratoire GlaxoSmithKline

23, rue François Jacob
92500 Rueil-Malmaison
France

8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Août 2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Note d'information destinée au patient

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

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

ZANAMIVIR 10 mg/ml solution pour perfusion.

Votre médecin vous a proposé un traitement par **ZANAMIVIR 10 mg/ml solution pour perfusion**.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le ZANAMIVIR 10 mg/ml solution pour perfusion (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

ZANAMIVIR 10 mg/ml solution pour perfusion est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ce médicament n'ayant pas d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM chaque année après la saison grippale. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Politique de protection des données personnelles

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de ZANAMIVIR 10 mg/ml solution pour perfusion lors de votre traitement. Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance.

Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de ZANAMIVIR 10 mg/ml solution pour perfusion avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Saint-Etienne en charge du suivi national. Le Laboratoire GlaxoSmithKline, responsable de traitement, met en œuvre un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt de prescription de spécialités pharmaceutiques. Les données sont collectées afin de nous permettre de respecter nos obligations légales. Conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression et d'opposition pour motif légitime pour l'ensemble des données vous concernant. Ces droits s'exercent par l'intermédiaire de votre médecin prescripteur. Vous pouvez en apprendre davantage sur les données que nous pouvons traiter à votre sujet, et comment nous les utilisons à l'adresse suivante <http://fr.gsk.com/fr-fr/notices/lnratu/>.

2) Informations sur le ZANAMIVIR 10 mg/ml solution pour perfusion (notice destinée au patient)

Vous trouverez la notice destinée au patient sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique ATU. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Notice : Information de l'utilisateur

Dectova 10 mg/mL solution pour perfusion

zanamivir

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Dectova et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Dectova ?
3. Comment Dectova est administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Dectova ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dectova et dans quel cas est-il utilisé ?

Dectova contient du zanamivir, qui appartient à une classe de médicaments appelés antiviraux. Dectova **est utilisé dans le traitement de la grippe sévère** (infection par le virus de la grippe). Il est utilisé lorsque les autres traitements contre la grippe ne sont pas appropriés. Dectova peut être utilisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Dectova ?

N'utilisez jamais Dectova :

- **si vous êtes allergique** au zanamivir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Réactions allergiques ou cutanées graves

Des réactions allergiques ou cutanées graves peuvent survenir après l'administration de Dectova. Ces symptômes peuvent inclure un gonflement/oedème de la peau et de la gorge, des difficultés pour respirer, une éruption vésiculeuse ou une exfoliation cutanée (voir également « Réactions allergiques ou cutanées graves » à la rubrique 4).

Modifications soudaines du comportement, hallucinations et convulsions

Pendant le traitement par Dectova, des changements de comportement tels qu'une confusion et une absence de réaction peuvent survenir. Certaines personnes peuvent également avoir des hallucinations (le fait de voir, entendre ou ressentir des choses inexistantes) ou des crises convulsives pouvant entraîner une perte de connaissance. Ces symptômes ont été observés chez des personnes atteintes de grippe et qui ne prenaient pas Dectova. Par conséquent, le rôle éventuel de Dectova dans leur survenue n'est pas connu.

Si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessus :

➔ **Contactez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/ère.**

Autres médicaments et Dectova

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Dectova ne devrait pas affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Dectova contient du sodium

Ce médicament contient 70,8 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 3,54 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Dectova est administré ?**Quelle dose de Dectova administrer**

Votre médecin déterminera la dose de Dectova adapté à votre cas. La dose que vous recevrez est déterminée en fonction de votre âge, de votre poids et des résultats de vos analyses sanguines (pour vérifier le bon fonctionnement de vos reins).

Votre dose peut être augmentée ou réduite en fonction de votre réponse au traitement.

Adultes

La dose recommandée est de 600 mg deux fois par jour pendant 5 à 10 jours.

Si vos reins ne fonctionnent pas aussi bien qu'ils le devraient, votre médecin réduira votre dose en conséquence.

Enfants

Votre médecin déterminera la dose appropriée de Dectova à administrer.

Quand et comment Dectova est administré

Dectova doit être administré dès que possible, généralement dans les 6 jours suivant l'apparition des symptômes de la grippe.

Un médecin ou une infirmière vous administrera Dectova en perfusion intraveineuse. Cette perfusion est généralement administrée dans votre bras pendant environ 30 minutes.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de Dectova, posez-les au médecin ou à l'infirmier/ère qui vous l'administre.

Si vous avez reçu plus de Dectova que vous n'auriez dû

Il est peu probable qu'une dose trop importante vous soit administrée, mais si vous pensez avoir reçu trop de Dectova, **informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.**

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Dectova peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions cutanées graves et des réactions allergiques peuvent survenir avec Dectova, mais il n'y a pas assez d'informations pour estimer leur probabilité de survenue. Contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :

- réactions cutanées très graves telles que :
 - o une éruption cutanée pouvant former des cloques ayant l'apparence de petites cibles (érythème polymorphe)
 - o éruption cutanée généralisée, avec cloques et décollement de la peau, particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (syndrome de Stevens-Johnson)
 - o une desquamation importante de la peau sur une grande partie du corps (nécrolyse épidermique toxique).
- réactions allergiques graves, incluant des démangeaisons, un gonflement au niveau du visage, de la gorge ou de la langue, des difficultés pour respirer, des étourdissements et des vomissements

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent concerner jusqu'à **1 personne sur 10**

- diarrhée
- atteinte du foie (lésion hépatocellulaire)
- éruption.

Effets indésirables fréquents pouvant apparaître dans vos tests sanguins :

- augmentation du taux des enzymes du foie (aminotransférases élevées).

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent concerner jusqu'à **1 personne sur 100**

- éruption avec démangeaisons et papules (urticaire).

Effets indésirables peu fréquents pouvant apparaître dans vos tests sanguins :

- augmentation du taux d'enzymes du foie ou des os (phosphatase alcaline élevée).

Effets indésirables dont la fréquence n'est pas connue

Il n'y a pas assez d'information pour estimer la probabilité de survenue de ces effets indésirables :

- comportement anormal
- le fait de voir, entendre ou ressentir des choses inexistantes
- pensée confuse
- crises convulsives
- baisse de la vigilance ou absence de réponse aux sons forts ou aux stimuli physiques

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit ci-dessous. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dectova

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le carton après EXP.

Les flacons de Dectova sont à usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.

6. Contenu de l'emballage et autres informations**Ce que contient Dectova**

La substance active est le zanamivir.

Chaque mL de Dectova contient 10 mg de zanamivir (sous forme d'hydrate). Chaque flacon contient 200 mg de zanamivir (sous forme d'hydrate).

Les autres composants sont le chlorure de sodium et l'eau pour préparations injectables.

Aspect de Dectova et contenu de l'emballage extérieur

Dectova est une solution pour perfusion limpide et incolore contenant 200 mg de zanamivir (sous forme d'hydrate) dans 20 mL. Elle est fournie dans un flacon en verre transparent de 26 mL avec un bouchon en caoutchouc scellé par un dispositif d'inviolabilité en aluminium recouvert d'une capsule amovible en plastique.

Chaque emballage contient un flacon.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation :

Laboratoire GlaxoSmithKline
23, rue François Jacob
92500 Rueil-Malmaison
France

Fabricant :

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 08/2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement.

Afin de vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation, vous trouverez ci-après un formulaire mis en place par l'ANSM et également disponible sur le site de l'ANSM : ansm.sante.fr

Une fois rempli, vous devrez l'envoyer par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont jointes.

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous les documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Personne ayant présenté l'événement indésirable</div> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids <input style="width: 20%;" type="text"/> Taille <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Date de Naissance <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Ou Age au moment de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; border: 1px solid black; margin-top: 5px;">Antécédents du patient</div>	<div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</div> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; border: 1px solid black; margin-top: 5px;">Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</div> <p>par le nouveau-né directement</p> <p>par la mère pendant l'allaitement</p> <p>par la mère durant la grossesse lors du <input style="width: 20%;" type="text"/> trimestre(s)</p> <p><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p>par le père</p>	<div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</div> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Qualification <input style="width: 90%;" type="text"/></p>
--	--	--

	Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1							
2							
3							
5							
6							

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

<div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Événement indésirable</div> <p>Date de survenue</p> <p><i>Jour mois année</i></p> <p>Durée de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Evolution</div> <p>Guérison</p> <p>sans séquelle</p> <p>avec séquelles, lesquelles</p> <p>en cours</p> <p>Sujet non encore rétabli</p> <div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; border: 1px solid black; margin-top: 5px;">Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...)</div> <p>NON OUI</p> <p>Préciser :</p>
--	--

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- il y a eu disparition de l'événement après arrêt ou diminution de posologie du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
- d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment.

Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Centre Régional de Pharmacovigilance	Département de résidence	Adresse	Téléphone / Adresse e-mail
AMIENS	02, 60, 80	CRPV, CHU Amiens Sud, 80054 AMIENS CEDEX 01	03 22 08 70 96 pharmacovigilance@chu-amiens.fr
ANGERS	49, 53, 72	CRPV, CHRU, 4, rue Larrey, 49933 ANGERS CEDEX 09	02 41 35 45 54 pharmacovigilance@chu-angers.fr
BESANCON	25, 39, 70, 90	CRPV, CHRU de Besançon 25030 BESANÇON CEDEX	03 81 66 84 74 pharmacovigilance@chu-besancon.fr
BORDEAUX	24, 33, 40, 47, 64, 97	CRPV, Hôpital Pellegrin, 33076 BORDEAUX CEDEX	05 56 79 55 08 pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
BREST	29, 56	CRPV, CHU Hôpital de la Cavale Blanche, Bd Tanguy Prigent, 29609 BREST CEDEX	02 98 34 79 75 crpv.brest@chu-brest.fr
CAEN	14, 50, 61	CRPV CHRU/Niveau 3, Avenue de la Côte de Nacre, CS30001 14033 CAEN CEDEX 09	02 31 06 46 72 pharmacovigilance@chu-caen.fr
CLERMONT-FERRAND	03, 15, 43, 63	CRPV, CHU-Centre de Biologie, 58, rue Montalembert BP 69 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 01	04 73 75 48 31 pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr
DIJON	21, 58, 71, 89	CRPV, Pôle des Vigilances, 14 rue Paul Gaffarel, B.P. n°77908 21079 DIJON CEDEX	03 80 29 37 42 pharmacovigilance@chu-dijon.fr
GRENOBLE	38	CRPV, CHU Pavillon E, CS10217 38043 GRENOBLE CEDEX 09	04 76 76 51 45 pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
LILLE	59, 62	CRPV, CHRU, 1 Place de Verdun 59045 LILLE CEDEX	03 20 96 18 18 pharmacovigilance@chru-lille.fr
LIMOGES	19, 23, 87	CRPV, CHU Bâtiment CBRS – 2e étage, 2 avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES CEDEX	05 55 05 67 43 pharmacovigilance@chu-limoges.fr
LYON	01, 07, 26, 69, 73, 74	CRPV, Hospices civils de Lyon, 162 avenue Lacassagne Bt A 69424 LYON CEDEX 03	04 72 11 69 97 centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr
MARSEILLE	04, 2A, 2B, 13, 84	CRPV, Hôpital Sainte-Marguerite AP-HM, 270 Bd de Ste-Marguerite 13274 MARSEILLE CEDEX 09	04 91 74 75 60 pharmacovigilance@ap-hm.fr
MONTPELLIER	11, 30, 34, 48, 66	CRPV, Hôpital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen G.Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 05	04 67 33 67 57 pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
NANCY	54, 55, 57, 88	CRPV, Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie CHRU de Nancy, Bâtiment de Biologie Médicale et Biopathologie, Avenue du Morvan 54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX	03 83 65 60 85 crpv@chu-nancy.fr
NANTES	44, 85	CRPV CHR Hôtel-Dieu, Institut de biologie, 9 quai Moncoussu 44093 NANTES CEDEX 01	02 40 08 40 96 pharmacovigilance@chu-nantes.fr
NICE	05, 06, 83	CRPV, Pavillon Victoria, Hôpital de Cimiez 4, avenue Reine Victoria, CS 91179, 06003 NICE CEDEX 01	04 92 03 47 08 pharmacovigilance@chu-nice.fr
PARIS HEGP	75 (1, 14, 15, 16), 92	CRPV, HEGP, 20-40 rue Leblanc 75015 PARIS	01 56 09 39 88 crpv.hegp.egp@aphp.fr
PARIS HENRI MONDOR	77, 94	CRPV, Hôpital Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 CRETEIL CEDEX	01 49 81 47 00 Hmn-pharmacovigilance@hmn.aphp.fr
PARIS FERNAND-WIDAL	75 (2, 9, 10, 17, 18, 19), 78, 95	CRPV, Hôpital Fernand Widal, 200 rue du faubourg St-Denis 75475 PARIS CEDEX 10	01 40 05 43 34 pharmacovigilance.fwd.lrb@aphp.fr
PARIS PITIE-SALPETRIERE	75 (5, 8, 13)	CRPV, CHU Pitié-Salpêtrière, Service de Pharmacologie 47-83 Bd de l'Hôpital 75013 PARIS	01 42 16 16 79 pharmaco.vigilance.psi@aphp.fr
PARIS SAINT-ANTOINE	75 (3, 4, 11, 12, 20), 93	CRPV, 184, rue du faubourg St-Antoine, 75571 PARIS CEDEX 12	01 43 47 54 69 pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr
PARIS COCHIN-PORT ROYAL	75 (6, 7), 91	CRPV, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, 27 rue du faubourg Saint Jacques, 75014 PARIS	01 58 41 34 79 pharmacovigilance.hupc@apgh.fr
POITIERS	16, 17, 79, 86	CRPV, CHU de Poitiers, La Vie la santé -1 ^{er} étage – Entrée n°5-CS 90577- 86021 POITIERS CEDEX	05 49 44 38 36 pharmaco.clin@chu-poitiers.fr
REIMS	8, 10, 51, 52	CRPV, Hôpital Robert Debré, Avenue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX	03 26 78 77 80 pharmacovigilance@chu-reims.fr
RENNES	22, 35	CRPV CHRU Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES CEDEX 09	02 99 28 43 63 pharmacovigilance@chu-rennes.fr
ROUEN	27, 76	CRPV, Institut de Biologie clinique, Hôpital Charles Nicolle 76031 ROUEN CEDEX	02 32 88 90 79 pharmacovigilance@chu-rouen.fr
SAINT-ETIENNE	42	CRPV, CHU Hôpital Nord, Bt A Niveau 0, avenue Albert Raimond, 42055 SAINT-ETIENNE CEDEX 02	04 77 12 77 37 pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
STRASBOURG	67, 68	CRPV, Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital, BP 426 67091 STRASBOURG CEDEX	03 88 11 64 80 pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
TOULOUSE	9, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	CRPV, CHU-Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 TOULOUSE	05 61 25 51 12 pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
TOURS	18, 28, 36, 37, 41, 45	CRPV, CHRU, 2 Bd Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 09	02 47 47 37 37 crpv@chu-tours.fr

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative

Depuis septembre 2018, l'ANSM met en place un système de téléservice, [e-Saturne](#) pour le traitement des ATU nominatives.

Cette application est accessible à tous les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, internes en médecine) possédant une carte CPS et son lecteur de carte.

[https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/5d03ed952be52950d5afa41d793f8126.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/5d03ed952be52950d5afa41d793f8126.pdf)

Si le médecin ne dispose pas de l'outil nécessaire pour faire sa demande via l'application **e-Saturne**, il aura la possibilité d'adresser à son pharmacien d'établissement de santé l'élément suivant, dûment rempli, le formulaire en vigueur de demande d'ATU nominative disponible sur le site internet de l'ANSM : www.an-sm.sante.fr , rubrique ATU. Cette fiche est adressée par fax à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
ATU

143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex
Fax: 33 (0)1 55 87 36 12

Annexe D : Fiches de suivi médical

D1 – Fiche d'accès au traitement

D2 – Fiche de demande de poursuite du traitement

D3 – Fiche de déclaration d'effet indésirable

D4 – Fiche de signalement de grossesse

D5 – Fiche d'arrêt de traitement ou de fin de traitement

D1 – Fiche d'accès au traitement

Autorisation Temporaire d'Utilisation – Fiche de demande initiale de traitement

Page 1/2

MEDECIN/PHYSICIAN Nom : Service : Hôpital / adresse : Téléphone : E-mail :	PATIENT : Initiales patient : _ _ _ - _ _ _ <i>Patient's initials</i> <i>(3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom)</i> Date de naissance : _ _ / _ / _ _ <i>Date of birth</i> <i>(JJ/MM/AA) :</i> Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin/Male <input type="checkbox"/> Féminin/Female
---	---

SITUATION CLINIQUE : 1. Diagnostic de grippe A(H1N1)v ou virus de grippe saisonnière A ou B / <i>diagnosis of influenza A(H1N1)v or seasonal influenza A or B virus</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Type de virus / <i>Virus type</i> : ▪ Test utilisé / <i>Test used</i>: ▪ Date : ▪ Résultat / <i>Results</i> : <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/>
2. Forme grave de grippe / <i>Serious influenza illness</i> A décrire (ex : délai depuis le début des symptômes, température, SaO2, Imagerie ...) / <i>Description (e.g. days since onset, temperature, O2 saturation x-ray findings) :</i> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient hospitalisé en réanimation / <i>Patient hospitalised in intensive care</i> : ▪ Défaillance respiratoire / <i>Respiratory failure</i>: ▪ Patient sous ventilation / <i>Patient under ventilation</i> : ▪ Défaillance multi viscérale / <i>Multiorgan failure</i> : ▪ Recours à la voie orale impossible / <i>Oral administration impossible</i> : 	Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/> Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/> Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/> Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/> Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/>
3. Patient présentant des facteurs de risque / <i>Patient with risk factors</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femme enceinte / <i>Pregnant women</i> (si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Terme / <i>Term</i> : ▪ Autres (décrire) / <i>Others (describe)</i> : <p>.....</p>	Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/> Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/> Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/>
4. Antécédents / <i>(medical history)</i> <p>.....</p> <p>.....</p>	
5. Traitements antérieurs / <i>Previous treatments</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oseltamivir oral <ul style="list-style-type: none"> ○ Dose : ○ Durée de traitement / <i>Treatment duration</i> : ▪ Autres (à préciser) / <i>Others (specify)</i> : ○ Dose : ○ Durée de traitement / <i>Treatment duration</i> : 	Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/> Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/>

ZANAMIVIR10 mg/ml, solution pour perfusion
Autorisation Temporaire d'Utilisation - Fiche de demande initiale de traitement

Page 2/2

Initiales patient : |_|_|_| - |_|_|

<p>6. Traitements Examens virologiques (si vous êtes en mesure de réaliser ces examens)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Charge virale alvéolaire (avec mesure du virus grippal) <i>Alveolar viral load (with measurement of flu virus)</i> : <ul style="list-style-type: none"> - LBA / BAL : - mini lavage / mini lavage : - aspiration endotrachéale / endotracheal aspiration : <ul style="list-style-type: none"> - Date : /_/_/___/ - Résultat (si disponible) / <i>Result (if available)</i> : ▪ Autres (à décrire) <ul style="list-style-type: none"> <p>7. Examens nécessaires à la détermination de la dose <i>Examinations needed for the determination of the dose:</i></p> <p>Créatininémie : Clairance de la créatinine Clcr :</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th colspan="5">Clcr ou ClEERC</th> </tr> <tr> <td>≥ 80 <input type="checkbox"/></td> <td>50 à < 80 <input type="checkbox"/></td> <td>30 à < 50 <input type="checkbox"/></td> <td>15 à < 30 <input type="checkbox"/></td> <td>< 15 <input type="checkbox"/></td> </tr> </table> <p>Poids /<i>Weight</i> :</p> <p>8. Tests hépatiques <i>hepatic tests</i></p> <p>ALAT ASAT :..... PAL :.....</p> <p>Bilirubine directe Bilirubine totale</p>	Clcr ou ClEERC					≥ 80 <input type="checkbox"/>	50 à < 80 <input type="checkbox"/>	30 à < 50 <input type="checkbox"/>	15 à < 30 <input type="checkbox"/>	< 15 <input type="checkbox"/>	<p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p> <p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p> <p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p> <p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p>
Clcr ou ClEERC											
≥ 80 <input type="checkbox"/>	50 à < 80 <input type="checkbox"/>	30 à < 50 <input type="checkbox"/>	15 à < 30 <input type="checkbox"/>	< 15 <input type="checkbox"/>							
<p>TRAITEMENT PAR ZANAMIVIR10 mg/ml, solution pour perfusion TREATMENT WITH ZANAMIVIR10 mg/ml</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Adaptation en fonction de la Cl Creat <i>Adjustment according to creatinine clearance:.....</i> ○ Adaptation en fonction de l'âge et du poids <i>Adjustment according to age and weight</i> ○ Dose : <ul style="list-style-type: none"> Dose initiale (mg) : Dose d'entretien (mg) : ○ Durée de traitement/<i>duration of treatment</i> : ○ Traitements associés (doses, durée de traitement) / <i>Concomitant treatments</i> : <ul style="list-style-type: none"> <p>Patient incluible dans un essai clinique en cours au moment de la demande d'ATU : Si non préciser :</p>	<p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p> <p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p> <p>Oui/Y <input type="checkbox"/> Non/N <input type="checkbox"/></p>										

Je soussigné Dr _____ m'engage à :

- prescrire ZANAMIVIR conformément au RCP et au PUT, et
- fournir au laboratoire GlaxoSmithKline à l'issue du traitement la fiche de fin et/ou d'arrêt de traitement et TOUTE INFORMATION disponible sur :

- L'efficacité clinique du traitement
- L'évolution de la charge virale sanguine
- L'évolution de la charge virale alvéolaire
- La tolérance du traitement instauré

▪ Date _____ Signature _____

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

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 143-147 boulevard Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tél : 33 (0)1 55 87 44 88 / Fax: 33 (0)1 55 87 36 12 mail : atu@ansm.sante.fr</p>

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

Le laboratoire GlaxoSmithKline, responsable de traitement, met en œuvre un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité la gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs d'un médicament sous ATU ou RTU. Les données sont collectées afin de nous permettre de respecter nos obligations légales. Conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression et d'opposition pour motif légitime pour l'ensemble des données vous concernant. Ces droits s'exercent auprès du délégué à la protection des données par courrier électronique à fr.cpa@gsk.com ou par courrier postal à Laboratoire GlaxoSmithKline – Délégué à la protection des données – 23, rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison. Vous pouvez en apprendre davantage sur les données que nous pouvons traiter à votre sujet, et comment nous les utilisons à l'adresse suivante <http://fr.gsk.com/fr-fr/notices/lnratu/>.

D2 - Fiche de demande de poursuite du traitement

ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution pour perfusion

Téléphone 01 39 17 84 44 ou atu.zanamivir@gsk.com

Autorisation Temporaire d'Utilisation - Fiche de demande de poursuite du traitement

RENSEIGNEMENTS PATIENT

- ◆ Initiales du patient
3 premières lettres du nom 2 premières lettres du prénom

N°d'ATU précédente.....

RENSEIGNEMENTS SUR LE TRAITEMENT

- ◆ Date de début de traitement par ZANAMIVIR / /
Date of beginning of the treatment:
- ◆ *Bilan rénal (nécessaire pour déterminer la posologie donc le nombre de flacons) :*
Créatininémie / *Creatininaemia*
Clairance de la créatinine / *Creatinine clearance*
- ◆ *Bilan hépatique*
ALAT ASAT
PAL
Bilirubine directe Bilirubine totale
- ◆ Posologie de ZANAMIVIR/ ZANAMIVIR dose

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

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

Did the patient experience a adverse event during the treatment?

Si oui, merci de compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable (cf. Protocole d'Utilisation Thérapeutique)

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

- Evolution de la pathologie justifiant la demande de renouvellement / *Medical rationale for resupply* _____- Evolution de la charge virale alvéolaire / *Alveolar viral load:*

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

MEDECIN

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

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

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Tél : 33 (0)1 55 87 44 88 / Fax: 33 (0)1 55 87 36 12
mail : atu@ansm.sante.fr

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

Le laboratoire GlaxoSmithKline, responsable de traitement, met en œuvre un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité la gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs d'un médicament sous ATU ou RTU. Les données sont collectées afin de nous permettre de respecter nos obligations légales. Conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression et d'opposition pour motif légitime pour l'ensemble des données vous concernant. Ces droits s'exercent auprès du délégué à la protection des données par courrier électronique à fr.cpa@gsk.com ou par courrier postal à Laboratoire GlaxoSmithKline – Délégué à la protection des données – 23, rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison. Vous pouvez en apprendre davantage sur les données que nous pouvons traiter à votre sujet, et comment nous les utilisons à l'adresse suivante <http://fr.gsk.com/fr-fr/notices/lnratu/>.

D3 - Fiche de déclaration d'effet indésirable

DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

A compléter par un professionnel de santé et à envoyer au egg3855@gsk.com

IMMÉDIATEMENT POUR TOUT EFFET INDÉSIRABLE

Suivi de l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation)

ZANAMIVIR solution pour perfusion

Laboratoire GlaxoSmithKline

MEDECIN / PHARMACIEN

◆ Nom : ◆ Signature :

◆ Service :

◆ Hôpital / Adresse :

◆ Téléphone ◆ Fax :

PATIENT

Initiales du patient Sexe : M F
 3 premières lettres du nom 2 premières lettres du prénom

Taille (m) : poids (kg) : Date de naissance : Age :

ANTECEDENTS / FACTEURS DE RISQUE

MEDICAMENT

Nom	Voie d'administration	Posologie ... mg/jour sur ... jour(s)	Date début	Date fin	Traitement(s) suspect(s)*	Indication
1 ZANAMIVIR	Voie IV					
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						

EFFET(S) INDESIRABLE (S)			
	Effet indésirable	Effet indésirable	Effet indésirable
Diagnostic			
Signes/symptômes associés			
Date de survenue du 1 ^{er} signe/symptôme (jour / mois / année)	/ /	/ /	/ /
Evolution	<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle(s) Précisez : <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Patient non rétabli <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec les faits <input type="checkbox"/> Décès dû à de l'effet ou auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue Date du décès : / / Cause du décès	<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle(s) Précisez : <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Patient non rétabli <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec les faits <input type="checkbox"/> Décès dû à de l'effet ou auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue Date du décès : / / Cause du décès	<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle(s) Précisez : <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Patient non rétabli <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec les faits <input type="checkbox"/> Décès dû à de l'effet ou auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue Date du décès : / / Cause du décès
Relation avec le DECTOVA	<input type="checkbox"/> Certaine <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Exclue <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Certaine <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Exclue <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Certaine <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Exclue <input type="checkbox"/> Inconnue
Autres causes possibles
Si arrêt du DECTOVA, préciser :	Posologie au moment de l'arrêt : mg par Jour Disparition de l'effet indésirable : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, préciser le délai de disparition, le traitement correcteur éventuel		

GRAVITE		
<input type="checkbox"/> Non grave <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité importantes ou durables <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Anomalie/ malformation congénitale <input type="checkbox"/> Effet que vous jugez pertinent de déclarer		
DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE/ COMMENTAIRES		
Tout document utile peut être joint (comptes-rendus, résultats d'examens complémentaires)		
EXAMENS DE LABORATOIRE dans le cas d'anomalie(s) biologique(s)		
Date	Type d'examen	Résultat

Le laboratoire GlaxoSmithKline, responsable de traitement, met en œuvre un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité la gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs d'un médicament sous ATU ou RTU. Les données sont collectées afin de nous permettre de respecter nos obligations légales. Conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression et d'opposition pour motif légitime pour l'ensemble des données vous concernant. Ces droits s'exercent auprès du délégué à la protection des données par courrier électronique à fr.cpa@gsk.com ou par courrier postal à Laboratoire GlaxoSmithKline – Délégué à la protection des données – 23, rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison. Vous pouvez en apprendre davantage sur les données que nous pouvons traiter à votre sujet, et comment nous les utilisons à l'adresse suivante <http://fr.gsk.com/fr-fr/notices/Inratu/>.

D4 - Fiche de signalement de grossesse

FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

A compléter par un professionnel de santé et à envoyer au egg3855@gsk.com

Suivi de l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation)
ZANAMIVIR solution pour perfusion

MEDECIN / PHARMACIEN NOTIFICATEUR	
◆ Nom :	◆ Signature :
◆ Service :	
◆ Hôpital / Adresse :	
◆ Téléphone	◆ Fax :
PATIENTE EXPOSEE OU PARTENAIRE DU PATIENT EXPOSE	
<u>Patient(e)</u>	
◆ Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
◆ Initiales du patient
3 premières lettres du nom	2 premières lettres du prénom
◆ Taille (m) :	Poids (kg) :
◆ Date de naissance : / /	Âge :
◆ Date de début de traitement / /	
◆ Posologie	
◆ Si patiente : date de fin de traitement / /	
<u>Patiente ou partenaire du patient</u>	
◆ Date des dernières règles / /	
◆ Date présumée de l'accouchement / /	
◆ Issue de la grossesse	
COORDONNEES DU MEDECIN pour le suivi de la grossesse	
◆ Nom :	◆ Signature :
◆ Adresse :	
◆ Téléphone	◆ Fax :

Le laboratoire GlaxoSmithKline, responsable de traitement, met en œuvre un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité la gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs d'un médicament sous ATU ou RTU. Les données sont collectées afin de nous permettre de respecter nos obligations légales. Conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression et d'opposition pour motif légitime pour l'ensemble des données vous concernant. Ces droits s'exercent auprès du délégué à la protection des données par courrier électronique à fr.cpa@gsk.com ou par courrier postal à Laboratoire GlaxoSmithKline – Délégué à la protection des données – 23, rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison. Vous pouvez en apprendre davantage sur les données que nous pouvons traiter à votre sujet, et comment nous les utilisons à l'adresse suivante <http://fr.gsk.com/fr-fr/notices/lnratu/>.

D5 - Fiche d'arrêt et/ou de fin de traitement

ZANAMIVIR 10 mg/ml solution pour perfusion IV**Autorisation Temporaire d'Utilisation (Temporary Use Autorisation)****Fiche de recueil des données en cas d'arrêt ou de fin de traitement**
(Data collection form at the end/discontinuation of treatment)

A compléter et à envoyer :
au laboratoire GlaxoSmithKline par email à : atu.zanamivir@gsk.com
et à l'ANSM par fax au : 01 55 87 36 12

MEDECIN

- ◆ Nom (Name) : ◆ Signature:
- ◆ Service (Department) :
- ◆ Hôpital / Adresse (Hospital / Address) :
- ◆ Téléphone : ◆ Fax :

RENSEIGNEMENTS PATIENT

- ◆ Initiales du patient
(Patient's initials)
- 3 premières lettres du nom 2 premières lettres du prénom
(Last name first 3 letters) (First name first 2 letters)
- Jour/Day Mois/Month Année/Year

ARRET DU TRAITEMENT**Posologie à l'arrêt du traitement**
(Posology at the end of treatment)**Raison principale de l'interruption de traitement**
(Primary reason for treatment discontinuation)

- Effet thérapeutique non satisfaisant (Non satisfying therapeutic effect)
- Effet indésirable - compléter la "**Fiche D3 de déclaration des Effets Indésirables**" (Adverse event - please complete the "**Adverse Events notification form**")
- Echec du traitement (Treatment failure)
- Souhait du patient d'interrompre le traitement (Patient's wish for treatment discontinuation)
- Grossesse - compléter la "**fiche D4 de signalement de grossesse**" (Pregnancy - please complete the "**Pregnancy report form**")
- Décès (préciser la cause) / Death (precise origin)
Date du décès (date of death) : / /
Jour/Day Mois/Month Année/Year
- Autre raison (other reason) : _____

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

MALADIE CHRONIQUE (CHRONIC ILLNESS)

✓ cochez les cases appropriées / ✓all that apply

Respiratory

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

Maladie Rheumatology and Immunology Disease

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

Cardiovascular

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

Oncology

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

Renal disease

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

Neurology

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

Gastrointestinal Disease

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

Endocrine disease

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

Newborn Prematurity / Prématurité

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

HISTORIQUE DE LA VENTILATION (VENTILATION SUMMARY)

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

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

<p>[1] <input type="checkbox"/> Ventilation non invasive (VNI) (<i>Non-invasive mechanical ventilation</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masque de VNI (non-invasive ventilation mask) • Oxygénation à haut débit nasal ("optiflow") (High nasal oxygenation) 	<p><input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> Nombre de jours/N days</p> <p><input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> Nombre de jours/N days</p>
<p>[3] <input type="checkbox"/> Oxygénation à membrane extracorporelle ECMO (<i>Extracorporeal Circulation Membrane Oxygenation</i>)</p>	<p><input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> Nombre de jours/N days</p>
<p>[4] <input type="checkbox"/> Ventilation mécanique endotrachéale (<i>Endotracheal mechanical ventilation</i>)</p>	<p><input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> Nombre de jours/N days</p>

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA GRIPPE (INFLUENZA DETAILS)

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

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

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

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

✓ Cochez les cases appropriées / ✓ all that apply

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

ZANAMIVIR

Jour/Day	Date jj mmm aa dd mmm yy	Dose	Unités/Units	Fréquence/Frequency
<i>Ex : J/D1</i>	<i>10 déc 2010</i>	<i>600</i>	<i>mg</i>	<i>2 fois par jour</i>
D1				
D2				
D3				
D4				
D5				
D6				
D7				
D8				
D9				
D10				
D11				
D12				
D13				
D14				
D15				

EFFETS INDÉSIRABLES (ADVERSE EVENT (AE))

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

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

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

EVOLUTION DE L'ETAT CLINIQUE ET DE LA CHARGE VIRALE

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

- [1] Guérison (sortie de l'hôpital) (Recovered/Resolved (i.e., discharged from hospital))
Préciser la date de guérison :
- [2] Sortie de réanimation (transfert dans un autre service)
- [3] Absence de guérison (séjour prolongé à l'hôpital, à compléter ci-dessous) (*Not recovered/Not resolved (i.e., remains in hospital and record details below)*)
- [4] Décès - compléter la fiche de recueil d'effets indésirables (*Death - complete the adverse events collection form*)

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

- | | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Cardiovasculaire (<i>Cardiovascular</i>) | <input type="checkbox"/> Oui/Yes* | <input type="checkbox"/> Non/No |
| Hépatique (<i>Hepatic</i>) | <input type="checkbox"/> Oui/Yes* | <input type="checkbox"/> Non/No |
| Rénal (<i>Renal</i>) | <input type="checkbox"/> Oui/Yes* | <input type="checkbox"/> Non/No |
| Gastro-intestinal(<i>Gastrointestinal</i>) | <input type="checkbox"/> Oui/Yes* | <input type="checkbox"/> Non/No |
| Neurologie (<i>Neurology</i>) | <input type="checkbox"/> Oui/Yes* | <input type="checkbox"/> Non/No |
| Hématologie (<i>Haematology</i>) | <input type="checkbox"/> Oui/Yes* | <input type="checkbox"/> Non/No |
| Autre (<i>other</i>) | <input type="checkbox"/> Oui/Yes* | <input type="checkbox"/> Non/No préciser |

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

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

Détails relatifs à:

- 'évolution de l'état clinique et évolution virologique
- informations sur l'apparition de signes de défaillance organique ou de toxicité significative (*Record details on clinical course/outcome including information on emerging signs of impairment of function or of significant toxicities below*)

Le laboratoire GlaxoSmithKline, responsable de traitement, met en œuvre un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité la gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs d'un médicament sous ATU ou RTU. Les données sont collectées afin de nous permettre de respecter nos obligations légales. Conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression et d'opposition pour motif légitime pour l'ensemble des données vous concernant. Ces droits s'exercent auprès du délégué à la protection des données par courrier électronique à fr.cpa@gsk.com ou par courrier postal à Laboratoire GlaxoSmithKline – Délégué à la protection des données – 23, rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison. Vous pouvez en apprendre davantage sur les données que nous pouvons traiter à votre sujet, et comment nous les utilisons à l'adresse suivante <http://fr.gsk.com/fr-fr/notices/lnratu/>.

Annexe E : Bordereau de commande

Bordereau de commande de ZANAMIVIR

A envoyer par mail accompagné de la fiche de suivi correspondante au Laboratoire GlaxoSmithKline
 Tel : 33 (0)1 39 17 84 44 adresse mail atu.zanamivir@gsk.com

RENSEIGNEMENTS / DEMANDEUR										
Nom du demandeur										
Pharmacie										
Nom de l'hôpital										
Adresse										
Tél										
Courriel										
RENSEIGNEMENTS / PATIENT										
Nom du médecin										
Service										
Initiales du patient / Date de naissance : <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table>	D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y
D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y		
Poids (kg) :	Sexe : Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/>									
fType de demande	Demande initiale <input type="checkbox"/> Poursuite du traitement <input type="checkbox"/>									
Quantité demandée (Nombre de flacons) : Correspondant à 5 jours de traitement										
Date demandée										
Nom du pharmacien										
Signature du pharmacien	Date									