

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV

Version 3 – Janvier 2012

<p>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé Direction de l'Évaluation des médicaments et des produits biologiques Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques Unité ATU 143/147 bd Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex Fax :01.55.87.36.12 Tel : 01.55.87.36.11 Mail : atu@afssaps.sante.fr</p>	<p>Coordonnées du laboratoire exploitant</p> <p>ROCHE 30 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt Cedex</p> <p>cellule ATU</p> <p>Fax : 01.49.35.81.00</p> <p>Contact laboratoire 24h/24 Tel : 0800 23 08 50</p>
---	---

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament.....	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation.....	3
1.2.1	Généralités.....	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
2	ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	4
2.1	Information des patients.....	4
2.2	Information des médecins prescripteurs et des pharmaciens d'établissement de santé ...	4
2.3	Information des centres régionaux de pharmacovigilance et des centres antipoison	4
3	INFORMATION THERAPEUTIQUE	5
4	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS DANS LE CADRE DES ATU.....	5
4.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
4.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	5
4.1.2	Suivi médical des patients	5
4.1.3	Arrêt et/ou fin de traitement	6
4.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé.....	6
4.3	Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).....	7
4.4	Rôle du laboratoire Roche	7
5	PHARMACOVIGILANCE	8
5.1	Rôle des professionnels de santé.....	8
5.1.1	Qui déclare?	8
5.1.2	Que déclarer?	8
5.1.3	Comment déclarer?	9
5.1.4	A qui déclarer?	9
5.1.5	Quand déclarer ?	9
5.2	Rôle du laboratoire Roche	9
5.2.1	Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables dont le laboratoire Roche a connaissance.....	9
5.2.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	10
5.3	Rôle de l'Afssaps	10
5.4	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	10
	ANNEXES.....	11
	Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur.....	12
	Annexe B : Note d'information destinée au patient	22
	Note d'information destinée au patient.....	23
	Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative	
	ANNEXES D : Fiches de suivi médical	28
	Annexe D1 - Fiche de demande initiale de traitement	28
	Annexe D2 - Fiche de demande de poursuite de traitement.....	28
	Annexe D3 - Fiche de déclaration d'évènement indésirable.....	28
	Annexe D4 - Fiche de signalement de grossesse.....	28
	Annexe D5 - Fiche de recueil des données en cas d'arrêt et/ou de fin de traitement	28
	D1 - FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT	29
	D2- FICHE DE DEMANDE DE POURSUITE DE TRAITEMENT.....	33
	D3 - FICHE DE DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLE	35
	D4 - FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE	38
	D5 - FICHE DE RECUEIL DES DONNEES EN CAS D'ARRET ET/OU EN FIN DE TRAITEMENT....	40
	Annexe E : RCP TAMIFLU 75 mg gélules	43

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ne dispose pas à ce jour d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ni en France, ni à l'étranger.

L'oseltamivir est le principe actif des spécialités TAMIFLU, gélules et poudre pour solution buvable qui disposent d'une AMM dans l'ensemble des pays européens depuis 2002.

Ces spécialités sont indiquées par voie orale dans le traitement et la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an, ainsi que dans le traitement et la prévention de la grippe chez les nourrissons de moins d'un an lors d'une pandémie grippale.

Un essai clinique de phase II/III¹ est en cours avec l'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV. En conséquence, ne pourront être traités dans le cadre des ATU que les patients ne pouvant être inclus dans cet essai.

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV est destiné au traitement de certaines formes graves d'infection par le virus de la grippe.

La posologie doit être adaptée en fonction de l'âge, du poids et de la clairance de la créatinine du patient.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

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

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

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'Afssaps, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament.

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

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

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ne bénéficiant pas encore d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT), établi par l'Afssaps en concertation avec le laboratoire Roche.

¹ Etude multicentrique de la sécurité d'emploi de l'Oseltamivir administré par voie intraveineuse pour le traitement de la grippe chez les patients âgés de ≥ 13 ans

Ce PUT apporte l'information pertinente sur l'utilisation d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV, afin d'en assurer un meilleur usage.

Il décrit les éléments suivants :

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

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

Le laboratoire Roche a l'obligation de transmettre à l'Afssaps, et au CPRV de LYON tous les mois un bilan de pharmacovigilance reprenant les données d'exposition et de pharmacovigilance nationale.

Le laboratoire Roche a l'obligation de transmettre à l'Afssaps, tous les 3 mois, un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

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

Un résumé de ces rapports, validé par l'Afssaps, sera transmis par le laboratoire Roche aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information tous les trois mois.

2 ASPECTS REGLEMENTAIRES

2.1 Information des patients

Préalablement à la mise en route d'un traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV, chaque patient, ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui sera remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et devra la montrer à tout médecin consulté.

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

Un exemplaire de ce PUT est remis par le laboratoire Roche aux médecins hospitaliers prescripteurs du médicament qui en font la demande et aux pharmaciens concernés, avant toute initiation de traitement. Le PUT est également disponible sur le site de l'Afssaps.

2.3 Information des centres régionaux de pharmacovigilance et des centres antipoison

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

3 INFORMATION THERAPEUTIQUE

LES MODALITES PRATIQUES D'UTILISATION D'OSELTAMIVIR 100 MG, POUDRE POUR SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION IV SONT DECRITES DANS :

- 1- LA NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR (ANNEXE A),**
- 2- LA DERNIERE VERSION DE LA BROCHURE INVESTIGATEUR QUI PEUT VOUS ETRE ADRESSEE SUR DEMANDE PAR TELEPHONE (0800 23 08 50) AUPRES DU LABORATOIRE ROCHE.**
- 3- LES FICHES D'INITIATION ET DE SUIVI DU TRAITEMENT (ANNEXE D).**

Pour information, le Résumé des Caractéristiques du Produit de TAMIFLU 75 mg, gélule est fourni en Annexe E.

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

Dans le cadre de l'ATU, OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV est réservé à l'usage hospitalier. En conséquence, seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

4.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

4.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV, dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable auprès du laboratoire Roche de ce PUT ; ce PUT est aussi disponible sur le site internet de l'Afssaps.

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

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

- Le formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande initiale de traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV (cf. Annexe D1) qui comprend notamment un engagement à fournir à l'Afssaps et au laboratoire Roche la fiche de fin de traitement dûment complétée.

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

**Agence Française de Sécurité Sanitaire
des Produits de Santé
DEMEB/ESPEC
Unité ATU**

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

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

4.1.2 Suivi médical des patients

4.1.2.1 Initiation du traitement

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

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

- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée, la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- évalue la fonction rénale de son patient afin d'adapter la posologie,

- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV.

4.1.2.2 Renouvellement de l'ATU nominative

A échéance de l'ATU nominative, le médecin prescripteur peut éventuellement poursuivre le traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV pendant 5 jours supplémentaires, notamment si une amélioration partielle mais insuffisante est observée. Il devra alors, pour justifier sa demande, remplir et retourner à l'Afssaps :

- La fiche de demande de poursuite du traitement (cf. Annexe D2) ;
- Un formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

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

**Agence Française de Sécurité Sanitaire
des Produits de Santé
DEMEB/ESPEC
Unité ATU**
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11
mail : atu@afssaps.sante.fr

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

Le cas échéant, le médecin remplira la fiche de déclaration d'effet indésirable ou la fiche de déclaration de grossesse (cf. Annexes D3 et D4).

4.1.3 Arrêt et/ou fin de traitement

En cas d'arrêt de traitement ou à la fin du traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV, la fiche de recueil des données (cf. Annexe D5) devra être retournée à l'Afssaps et au laboratoire Roche.

Cette fiche permet notamment de recueillir les informations suivantes :

- l'état clinique du patient ;
- le diagnostic de l'infection grippale ;
- le traitement administré (dose, fréquence) ;
- l'évolution clinique et virologique du patient ainsi que le recueil des effets indésirables du traitement instauré.

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

ROCHE
Service de Pharmacovigilance
30 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt
Cedex
Tél : 01.47.61.47.00
Fax : 01.47.61.77.77
Mail : neuilly.pharmacovigilance@roche.com

4.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire Roche tout effet indésirable qui lui serait rapporté.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'Afssaps valide avant toute dispensation d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV.

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

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

Le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV, au laboratoire Roche accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexe D1).

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

L'expédition d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV par le laboratoire Roche sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

<p style="text-align: center;">ROCHE 30 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne- Billancourt Cedex Cellule ATU</p> <p style="text-align: center;">Fax : 01.49.35.81.00 Contact laboratoire 24h/24 Tel : 0800 23 08 50</p> <p style="text-align: center;">Avant de transmettre toute commande par fax, il est impératif de contacter le laboratoire Roche par téléphone au numéro indiqué ci-dessus.</p>
--

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

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

Le rôle de l'Afssaps réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'Afssaps évaluera tous les mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par le laboratoire Roche. Après validation par l'Afssaps, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 3 mois par le laboratoire Roche aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

4.4 Rôle du laboratoire Roche

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

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

1. Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - Le bon de commande,
 - La copie de l'ATU octroyée,
 - La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexe D1).

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

3. Pour une ATU renouvelée par l'Afssaps, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
- Le bon de commande,
 - La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - La copie de la fiche de demande de poursuite du traitement dûment complétée (cf. Annexe D2).

Le laboratoire Roche :

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.
- partage les informations de pharmacovigilance concernant OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV avec le CRPV de LYON.
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un bilan de pharmacovigilance tous les mois, ainsi qu'un rapport de synthèse, tous les mois, à l'Afssaps ainsi qu'au CRPV de LYON.
- diffuse, tous les 3 mois, le résumé de ces rapports, validé par l'Afssaps, aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.
- honore les commandes au vu des documents adressés.

5 PHARMAVOIGILANCE

5.1 Rôle des professionnels de santé

5.1.1 Qui déclare?

Tout médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, sage-femme ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

5.1.2 Que déclarer?

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

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

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

EFFET INDÉSIRABLE

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

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE

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

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU

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

MESUSAGE :

Une utilisation non conforme aux recommandations de la note d'information thérapeutique..

ABUS :

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

5.1.3 Comment déclarer?

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de déclaration d'effets indésirables fourni en Annexe D3 en précisant toujours le numéro de l'ATU.

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

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

5.1.4 A qui déclarer?

Déclarer au service pharmacovigilance du laboratoire Roche :

ROCHE
Service de Pharmacovigilance
30 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél : 01.47.61.47.00
Fax : 01.47.61.77.77
Mail :neully.pharmacovigilance@roche.com

5.1.5 Quand déclarer ?

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

5.2 Rôle du laboratoire Roche

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

5.2.1 Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables dont le laboratoire Roche a connaissance

Le laboratoire Roche a l'obligation de transmettre :

- ✓ immédiatement (au plus tard dans les 15 jours calendaires après sa date de réception), tous les effets indésirables dont il a eu connaissance (à l'Afssaps et copie au CRPV de LYON).
- ✓ tous les mois, un rapport de synthèse de toutes les informations relatives à l'ensemble des effets indésirables et à l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à l'AFSSAPS et au CRPV de LYON ;
- ✓ tous les trois mois, un résumé de ces rapports validé par l'AFSSAPS aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé OSELTAMIVIR 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs de OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV dans le cadre des ATU (médecins, pharmaciens, patients), il est impératif de contacter et de transmettre tout document utile à l'Afssaps (unité ATU, unité de pharmacovigilance et unité essais cliniques, le cas échéant).

5.2.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Le laboratoire Roche établit selon une périodicité mensuelle un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et une partie relative à la pharmacovigilance. Après validation par l'Afssaps, le laboratoire Roche transmet tous les 3 mois un résumé de ces rapports aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

5.3 Rôle de l'Afssaps

L'Afssaps prend connaissance des informations qui lui sont transmises par le laboratoire Roche ainsi que par le CRPV de LYON le cas échéant et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage de OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV. L'Afssaps informe le laboratoire Roche de tout effet indésirable qui lui aurait été notifié ou déclaré directement.

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

5.4 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de LYON a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV.

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

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02

Annexe D : Fiches de suivi médical :

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

Annexe E : RCP TAMIFLU 75 mg gélules

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV est destiné au traitement de certaines formes graves d'infection par le virus de la grippe, et pour les patients ne pouvant être inclus dans l'essai clinique¹.

L'OSELTAMIVIR est un inhibiteur de la neuraminidase.

1. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

1.1 Mode et voie d'administration

Voie intraveineuse

Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV

Ne pas administrer en IV directe ou en bolus.

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables puis dilué avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, avant administration au patient par perfusion IV.

La perfusion d'oseltamivir doit être administrée en perfusion lente à vitesse et durée contrôlées sur une période de 2 heures.

Les perfusions doivent être administrées à environ 12 heures d'intervalle.

Il ne doit pas être administré en perfusion passive goutte à goutte.

Concernant les modalités de préparation, d'administration et de surveillance, se reporter à la section 7 « Modalités de préparation, d'administration et de surveillance d'Oseltamivir 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ».

Pour les patients hémodialysés, se reporter à la section 8 « Recommandations spécifiques pour les patients hémodialysés ».

1.2 Durée de traitement, posologie et schéma d'administration

a) Durée de traitement

La durée de traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion est de 5 jours.

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

b) Posologie et schéma d'administration

- **Recommandations posologiques en fonction de l'âge :**

Adolescents et adultes ≥ 13 ans

100 mg deux fois par jour par perfusion intraveineuse.

¹ Etude multicentrique de la sécurité d'emploi de l'Oseltamivir administré par voie intraveineuse pour le traitement de la grippe chez les patients âgés de ≥13 ans

Enfants de 1 à 12 ans

L'OSELTAMIVIR doit être administré par perfusion intraveineuse.

Poids ≤ 23 kg : 3 mg/kg deux fois par jour

Poids entre 23 et 40 kg : 2,5 mg/kg deux fois par jour

Poids > 40 kg : comme chez l'adulte - 100 mg deux fois par jour

Nourrissons de la naissance à l'âge d'un an

Aucune recommandation posologique n'est possible à ce jour.

Cependant, à titre d'information, les posologies étudiées dans le cadre d'un essai clinique (NP25138) aux USA et au Canada chez des nourrissons âgés de moins d'un an avec un âge gestationnel d'au moins 37 semaines (calculé à partir de la date des dernières règles) sont les suivantes :

- 0 à 1 mois : 2 mg/kg deux fois par jour

- > 1 mois à 3 mois : 2,5 mg/kg deux fois par jour

- > 3 mois à < 12 mois : 3 mg/kg deux fois par jour

Prématurés : l'OSELTAMIVIR IV ne doit pas être utilisé chez les prématurés dont l'âge gestationnel est inférieur à 37 semaines (calculé à partir de la date des dernières règles).

• Insuffisants rénaux :

Le carboxylate d'oseltamivir, métabolite actif de l'oseltamivir, est éliminé par voie rénale. En conséquence, la posologie doit être adaptée chez les patients présentant une insuffisance rénale :

- Pour une clairance de la créatinine (CLCr) supérieure à 60 ml/min (adultes) ou 60 ml/min/1,73 m² (adolescents de 13 à 18 ans), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (CLCr > 30 ml/min et jusqu'à 60 ml/min [adultes] ou CLCr > 30 ml/min/1,73 m² et jusqu'à 60 ml/min/1,73 m² [adolescents de 13 à 18 ans]), la dose doit être diminuée à 40 mg IV, deux fois par jour.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLCr entre 10 et 30 ml/min [adultes] ou entre 10 et 30 ml/min/1,73 m² [adolescents de 13 à 18 ans]), la dose et la fréquence d'administration doivent être diminuées à 40 mg IV, une fois par jour.
- Pour une CLCr inférieure à 10 ml/min et lorsque le patient n'est pas hémodialysé, l'OSELTAMIVIR IV ne doit pas être utilisé en raison de l'absence de données.
- Pour une CLCr inférieure à 10 ml/min et lorsque le patient est hémodialysé, se reporter à la section 8 pour les recommandations posologiques.

La CLCr sera estimée au moyen de l'équation de Schwartz modifiée chez les adolescents et de la méthode de Cockcroft-Gault chez les adultes

Chez les patients sous épuration extrarénale continue (EERC), la clairance totale en carboxylate d'oseltamivir doit être estimée en ajoutant à la CL_{CRRT} la CLCr de la fonction rénale résiduelle. La posologie doit être adaptée de la façon suivante :

- Pour une CL_{CRRT} + CLCr > 30 ml/min, la dose doit être diminuée à 40 mg IV, deux fois par jour.
- Pour une CL_{CRRT} + CLCr entre 10 et 30 ml/min, la dose et la fréquence d'administration doivent être diminuées à 40 mg IV, une fois par jour.

Hémodilution vénoveineuse continue (HVVC) : aucune donnée n'est actuellement disponible chez des patients traités par HVVC. Le coefficient de dialyse du carboxylate d'OSELTAMIVIR est voisin de 1. Sur la base d'une étude in vitro, l'adsorption absolue du carboxylate d'OSELTAMIVIR dans le circuit extracorporel est faible et peut être négligée. Le taux d'ultrafiltration peut être utilisé afin de déterminer la CLCr et la dose appropriée.

- **Patients hémodialysés :** se reporter à la section 8 « Recommandations spécifiques pour les patients hémodialysés ».

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au phosphate d'oseltamivir ou à l'un des excipients.

3 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisants hépatiques :

Pour être efficace, l'oseltamivir doit être métabolisé au niveau hépatique en carboxylate d'oseltamivir (métabolite actif). En conséquence, il ne devrait pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Surveillance des patients :

Une surveillance des paramètres vitaux associant la mesure de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'oxymétrie de pouls, en fonction de l'âge du patient, est obligatoire. Tout changement inexplicable de l'un de ces paramètres impose l'interruption immédiate de la perfusion (cf chap 7.3).

Devant tout signe d'extravasation ou de thrombophlébite, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et reprise à un autre site (cf chap 7).

L'oseltamivir ne doit pas être associé à des médicaments (comme le probénécide) qui inhibent la sécrétion rénale tubulaire anionique, et ainsi, entraînent une exposition au métabolite actif d'oseltamivir environ deux fois plus élevée.

Mises en garde et précautions d'emploi déjà établies pour l'oseltamivir par voie orale (Tamiflu)

Des événements indésirables neuropsychiatriques à type de convulsion et de délire ont été rapportés lors de l'administration de Tamiflu chez des patients atteints de grippe, principalement des enfants et des adolescents. Dans de rares cas, ces événements ont conduit à une blessure accidentelle ou au décès. La contribution de Tamiflu à ces événements est inconnue. Ces effets ont également été rapportés chez des patients grippés non traités par Tamiflu.

Les patients, notamment les enfants et les adolescents, doivent être étroitement surveillés au regard du risque de survenue de troubles du comportement.

4. RESUME DES DONNEES RELATIVES A L'OSELTAMIVIR IV

Les données et recommandations présentées dans cette note d'information sont basées sur les données précliniques et le profil de sécurité d'emploi observé dans les études cliniques réalisées à ce jour avec oseltamivir IV.

La forme active de l'oseltamivir est l'un de ses métabolites : le carboxylate d'oseltamivir, lequel n'est pas absorbable par la voie digestive.

4.1 Données précliniques :

Après administration intraveineuse chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée à des expositions systémiques d'oseltamivir respectivement 126 fois et 11 fois supérieures à la C_{max} et à l'AUC observées après administration de 100 mg d'oseltamivir IV chez l'homme.

4.2 Données cliniques :

Oseltamivir IV a fait l'objet de 4 études pharmacocinétiques portant sur l'administration de la pro-drogue ou son métabolite actif, 78 patients ont été inclus et ont reçu des doses uniques allant de 15 à 400 mg avec des durées de perfusion de 1 ou 2 heures.

Les résultats de ces études indiquent que l'administration par voie veineuse de 100 mg de la pro-drogue (phosphate d'oseltamivir) sur 2 heures, permet d'obtenir une cinétique du métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir) comparable à celle obtenue après administration d'une dose de 75 mg par voie orale.

Paramètres pharmacocinétiques
Moyenne géométrique (coefficient de variation %)

	75 MG PER OS N = 24	100 MG IV N = 24
PHOSPHATE D'OSELTAMIVIR		
C_{MAX}(NG/ML)	84,1	263 (23,6)
AUC(NG.H/ML)	140	540 (27,1)
T_{1/2} (H)	1,7	1,54 (33,3)
CARBOXYLATE D'OSELTAMIVIR		
C_{MAX}(NG/ML)	215 (22,8)	240 (20,4)
AUC(NG.H/ML)	3 060 (19,4)	3 840 (17,0)
T_{MAX} (H)	5	4
T_{1/2} (H)	7,73 (29,4)	8,81 (22,1)

*Administration à la pompe à perfusion de 100 mg d'oseltamivir phosphate pendant 2 h vs oseltamivir phosphate, 75 mg per os

• Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées et des troubles gastro-intestinaux.

Deux cas d'hypotension (carboxylate d'oseltamivir, 150 mg en IV) ont été rapportés.

Un cas d'extrasystole ventriculaire (ESV) a été rapporté chez un sujet âgé de 18 ans avec des antécédents familiaux d'ESV, ayant reçu du phosphate d'oseltamivir 200 mg en IV.

Des douleurs au site d'injection ont été rapportées à la dose de 400 mg (avec une concentration de 8 mg/ml d'oseltamivir). Des douleurs légères au site d'injection ont été observées avec des doses de 100 mg et 200 mg (concentration de 1 mg/ml et 2 mg/ml respectivement)

Étude clinique actuellement en cours : au 17 mars 2011, 52 % des patients ont reporté au moins un effet indésirable (principalement nausées, vomissements, céphalée et douleur au site d'injection).

Sept patients ont reporté 9 effets indésirables graves (fibrillation auriculaire, arythmie sinusale, bradycardie sinusale, BPCO, insuffisance respiratoire, fièvre, sepsis AVC et insuffisance rénale respiratoire aiguë).

3 décès ont été rapportés. Ils étaient considérés comme non reliés à Oseltamivir IV.

Lors de 2 études pédiatriques (une chez les enfants de moins de 1 an, l'autre chez les enfants âgés de 1 à 12 ans), un total de 11 patients a été inclus (respectivement 6 et 5 enfants).

Dans la première étude, 3 événements indésirables graves sont survenus (ischémie cérébrale, détresse respiratoire, défaillance multi-organe) et ont été considérés comme non reliés à Oseltamivir IV, mais qui ont tous entraîné le décès.

Dans la deuxième étude, un événement indésirable grave (un sepsis) a été rapporté.

Décès :

6 décès sont survenus durant le programme de développement clinique en IV, tous considérés par les investigateurs comme non reliés au traitement :

3 décès ont été observés dans une étude portant sur les patients âgés de plus de 13 ans :

- Un patient d'âge non connu est décédé d'une fibrillation ventriculaire due à une cardiomyopathie, considérée comme non reliée à Oseltamivir IV.

- Une patiente âgée de 48 ans est décédée d'une infection pulmonaire à pseudomonas, considérée comme non reliée à Oseltamivir IV.

Un patient âgé de 69 ans est décédé d'un accident vasculaire cérébral, considéré comme non relié à Oseltamivir IV.

3 décès sont survenus durant une étude pédiatrique portant sur des enfants âgés de 0 à 1 an, tous considérés comme non reliés à Oseltamivir IV par les investigateurs :

Un enfant âgé de 4 mois qui présentait une détresse respiratoire avec œdème cérébral, a été traité par Oseltamivir IV et est décédé d'ischémie cérébrale. Cet effet a été considéré comme non relié à Oseltamivir IV par l'investigateur.

Un enfant âgé de 3 mois, porteur d'un fibrome cardiaque congénital biopsié, en insuffisance respiratoire, est décédé d'une détresse respiratoire ayant nécessité une intubation. Cet effet a été considéré comme non relié à Oseltamivir IV par l'investigateur.

- Un enfant âgé de 9 mois, porteur d'une hypotonie congénitale généralisée et d'une cardiomyopathie, présentant une insuffisance respiratoire, a reçu Oseltamivir IV et est décédé d'une défaillance multi-organes. Cet effet a été considéré comme non relié à Oseltamivir IV par l'investigateur.

En raison d'expositions plus élevées au phosphate d'oseltamivir après administration intraveineuse qu'après administration orale, le profil de tolérance de l'oseltamivir IV peut différer du profil de tolérance connu de la forme orale.

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

- **Insuffisance rénale**

La pro-drogue (phosphate d'oseltamivir) est principalement métabolisée au niveau hépatique (>90%) en carboxylate d'oseltamivir (métabolite actif) qui est éliminé entièrement par excrétion rénale.

- **Interactions médicamenteuses**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la forme IV de phosphate d'oseltamivir.

Il est cependant à noter que l'exposition plasmatique (AUC, C_{max}) en oseltamivir phosphate après administration IV est supérieure à celle obtenue avec la forme orale.

Pour la forme orale, les propriétés pharmacocinétiques d'oseltamivir, telle que la faible liaison aux protéines et un métabolisme indépendant du cytochrome P450 et du système des glucuronidases suggèrent que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives par ces mécanismes sont improbables.

La prise concomitante de probénécide, puissant inhibiteur de la sécrétion rénale tubulaire anionique, entraîne une exposition au métabolite actif d'oseltamivir environ deux fois plus élevée.

Il n'y a pas d'interaction cinétique entre l'oseltamivir et l'amoxicilline, qui est éliminé par la même voie d'élimination, suggérant que le risque d'interaction par ce mécanisme est faible.

Des interactions médicamenteuses cliniquement importantes impliquant une compétition au niveau de la sécrétion rénale tubulaire sont improbables, du fait de la marge de sécurité connue de la plupart de ces substances, des caractéristiques d'élimination du métabolite actif d'oseltamivir (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire anionique) et de la capacité d'excrétion de ces voies. Toutefois, une attention particulière est nécessaire quand l'oseltamivir est prescrit simultanément avec des produits ayant la même voie d'élimination mais ayant une faible marge thérapeutique (par ex. chlorpropamide, méthotrexate, phénylbutazone).

Aucune interaction pharmacocinétique entre l'oseltamivir ou son métabolite principal n'ont été observées lorsque l'oseltamivir est administré avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, de la cimétidine ou des antiacides (magnésium, hydroxydes d'aluminium et carbonates de calcium).

- **Grossesse**

Aucune donnée n'est disponible chez la femme enceinte après administration de phosphate d'oseltamivir par voie intraveineuse. Bien qu'aucune étude clinique contrôlée n'ait été conduite sur l'utilisation de phosphate d'oseltamivir par voie orale chez la femme enceinte, des données limitées issues des cas rapportés depuis la commercialisation et de la surveillance observationnelle rétrospective sont disponibles. Ces données, conjointement avec les études chez l'animal, n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou le développement post-natal.

L'oseltamivir IV ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque encouru par le fœtus.

- **Allaitement**

Des données limitées ont montré que l'oseltamivir et le métabolite actif étaient détectés dans le lait humain après administration orale.

En conséquence, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.

5. DONNEES PHARMACEUTIQUES

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV se présente sous forme d'une poudre lyophilisée blanche à jaunâtre présentée dans un flacon de verre incolore d'un volume de 3 ml muni d'un bouchon de caoutchouc et serti d'une capsule d'aluminium.

Chaque flacon contient 157,6 mg de phosphate d'oseltamivir (équivalent à 120 mg d'oseltamivir) avec un excédent de 20 % afin de tenir compte du volume non prélevable de la solution reconstituée.

Après reconstitution avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables, un ml de solution reconstituée contient 131,4 mg de phosphate d'oseltamivir (équivalent à 100 mg d'oseltamivir).

Excipients : acide chlorhydrique.

Modalités de conservation :

Flacon non ouvert : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

La solution reconstituée et la solution pour perfusion (après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %) sont physiquement et chimiquement stables pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Sur le plan microbiologique, la solution reconstituée et la solution pour perfusion doivent être utilisées immédiatement. Le produit ne doit pas être conservé après reconstitution et dilution, sauf si ces opérations ont été effectuées sous conditions d'asepsie contrôlées et validées. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et les durées de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6. AUTRES INFORMATIONS

Pour plus d'informations relatives à la sécurité d'emploi de l'OSELTAMIVIR, vous pouvez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de TAMIFLU® (oseltamivir) 75 mg, gélules, joint en annexe E.

7. MODALITES DE PREPARATION, D'ADMINISTRATION ET DE SURVEILLANCE de OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV

La préparation et l'administration d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV doit être réalisée par un professionnel de santé qualifié.

La posologie appropriée est déterminée par le médecin en fonction du poids du patient, de son âge ainsi que de l'état de sa fonction rénale.

**L'OSELTAMIVIR doit être administré par perfusion lente à volume et durée contrôlés sur une période de 2 heures. Les perfusions doivent être administrées à environ 12 heures d'intervalle.
UNE PERFUSION PASSIVE GOUTTE A GOUTTE N'EST PAS AUTORISÉE.**

L'OSELTAMIVIR ne doit JAMAIS être administré par injection intraveineuse directe ou en bolus.

L'OSELTAMIVIR résiduel dans la voie IV doit être éliminé graduellement par rinçage sur plusieurs minutes (en fonction de l'espace mort de la voie et de la concentration d'oseltamivir).

La solution pour perfusion d'OSELTAMIVIR ne doit JAMAIS être administrée à une concentration supérieure à 2 mg/ml chez les adultes et 1 mg/ml chez les enfants.

La compatibilité d'OSELTAMIVIR avec des médicaments et d'autres solutions intraveineuses n'a pas été établie. L'OSELTAMIVIR est incompatible avec les sucres réducteurs (comme le glucose ou le fructose). En théorie, l'OSELTAMIVIR est également incompatible avec les solutions contenant du calcium, en raison du risque de précipitation de phosphate de calcium.

La surveillance des paramètres vitaux et du site de perfusion (risque de thrombophlébite et d'extravasation) est indispensable lors de l'administration par voie intraveineuse (voir paragraphe 7.3)

7.1 Préparation de la solution pour perfusion

Lors de la préparation de la solution à diluer pour perfusion IV, des précautions doivent être prises pour éviter le contact direct de la solution d'OSELTAMIVIR avec la peau ou les yeux.

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

L'OSELTAMIVIR est fourni en flacon d'un volume 3 ml.

- 1- Reconstituer le contenu du flacon en injectant 1,1 ml d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une solution reconstituée de 1,2 ml.
Un ml de solution reconstituée contient 131,4 mg de phosphate d'oseltamivir (équivalent à 100 mg d'oseltamivir).
- 2- Prélever 1,0 ml de solution reconstituée et diluer ensuite dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Il restera donc du produit dans le flacon reconstitué. La concentration finale de la solution pour perfusion est alors de 1 mg/ml d'oseltamivir.
- 3- Chez les adultes et les adolescents de poids > 40 kg, le volume total de 100 ml doit être administré par perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures.
- 4- Chez les enfants de poids < 40 kg, calculer le volume requis de solution pour perfusion à 1 mg/ml pour l'administration en fonction des posologies indiquées à la section 1.2. Eliminer tout volume en excès et administrer le volume calculé par perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures.

A titre d'exemple, un enfant âgé d'un an pesant 20 kg doit recevoir deux fois par jour une dose de 3 mg/kg, soit 60 mg, ce qui équivaut à 60 ml de solution pour perfusion à 1 mg/ml. Il faut donc éliminer 40 ml de solution pour perfusion à 1 mg/ml avant de débiter la perfusion IV.

En raison des risques d'incompatibilités avec la solution d'oseltamivir, la voie IV doit être rincée à vitesse lente avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % avant et après la perfusion par le médicament.

Dans les cas nécessitant une diminution du volume de perfusion chez l'adulte, une concentration supérieure à 1 mg/ml peut être administrée mais sans dépasser 2 mg/ml. Cette concentration peut être obtenue en diluant 1,0 ml de solution reconstituée avec 50 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Chez l'enfant, la concentration finale de l'OSELTAMIVIR ne doit jamais dépasser 1 mg/ml.

La solution reconstituée et la solution pour perfusion (après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %) sont physiquement et chimiquement stables pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Sur le plan microbiologique, la solution reconstituée et la solution pour perfusion doivent être utilisées immédiatement. Le produit ne doit pas être conservé après reconstitution et dilution, sauf si ces opérations ont été effectuées sous conditions d'asepsie contrôlées et validées. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et les durées de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

7.2 Administration de l'OSELTAMIVIR par voie intraveineuse

L'OSELTAMIVIR DOIT être administré par perfusion lente à volume et durée contrôlés sur une période de 2 heures. Les perfusions doivent être administrées à environ 12 heures d'intervalle.

UNE PERFUSION PASSIVE GOUTTE A GOUTTE N'EST PAS AUTORISÉE.

7.2.1 Abord vasculaire

Utiliser une voie centrale veineuse à plusieurs voies (multi-lumières) ou un cathéter central. Une perfusion par voie périphérique peut être également utilisée. Dans ce cas, le site de la perfusion est visible pour inspection.

En cas d'administration en perfusion par voie périphérique, celle-ci doit être immédiatement arrêtée en cas de signe d'extravasation ou de thrombophlébite et reprise à un autre site.

7.2.2 Pompe à perfusion

Il est recommandé d'utiliser une pompe à perfusion programmable afin d'administrer avec précision la perfusion à la vitesse souhaitée.

La vitesse de perfusion doit être réglée de façon à administrer chaque dose sur deux heures. Un pousse-seringue à piston est recommandé pour la perfusion de faibles volumes. L'espace mort dans la tubulure

intraveineuse entre le pousse-seringue et le patient doit être restreint. Après la fin de la perfusion, cet espace mort doit être rincé lentement avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % à la même vitesse que durant la perfusion pour assurer l'administration complète de la dose. Le rinçage ne doit JAMAIS être réalisé par injection en bolus.

7.2.3 Administration conjointe de médicaments

La compatibilité de l'OSELTAMIVIR IV a été uniquement démontrée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. L'OSELTAMIVIR peut donc être conjointement administré uniquement avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

La compatibilité d'autres solutions salines pour perfusion (par exemple solution de Ringer lactate) n'a pas été étudiée.

L'OSELTAMIVIR est incompatible avec les sucres réducteurs (par exemple glucose ou fructose). En tant qu'amine primaire, l'OSELTAMIVIR réagit avec les sucres réducteurs avec formation de produits de dégradation *in situ*. La solution reconstituée ne doit pas être conjointement administrée avec une solution pour perfusion contenant des sucres réducteurs ni ajoutée à une solution de ce type.

En théorie, l'OSELTAMIVIR est également incompatible avec les solutions contenant du calcium, en raison du risque de précipitation du phosphate de calcium.

La compatibilité de l'OSELTAMIVIR avec un autre médicament administré par voie intraveineuse n'a pas été étudiée. En conséquence, aucun autre médicament intraveineux ne doit être conjointement administré avec l'OSELTAMIVIR IV.

7.3 Surveillance des paramètres vitaux et du site de perfusion durant la perfusion d'OSELTAMIVIR

La surveillance des paramètres vitaux et du site de perfusion est obligatoire durant la perfusion d'OSELTAMIVIR :

- **Surveillance des paramètres vitaux :**

- Avant le début de la perfusion : pression artérielle et fréquence cardiaque chez tous les patients.
- Pendant la perfusion et dans l'heure suivant celle-ci :

Adultes et adolescents (âgés de 13 ans et plus)

La fréquence cardiaque doit être surveillée par télémétrie continue. La pression artérielle doit être également mesurée 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après le début de la perfusion et 60 minutes après sa fin (soit environ 180 minutes après son début). Le médecin peut également utiliser une oxymétrie de pouls.

Enfants (1 à 12 ans)

La fréquence cardiaque doit être surveillée par télémétrie continue. Chez les enfants les plus âgés, la pression artérielle doit être également mesurée 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après le début de la perfusion et 60 minutes après sa fin (soit environ 180 minutes après son début). Chez les jeunes enfants, le médecin peut également décider de surveiller la pression artérielle. Il peut également utiliser une oxymétrie de pouls.

Tout changement inexpliqué de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle ou de l'oxymétrie de pouls impose l'interruption de la perfusion.

- **Surveillance du site de perfusion :**

Le pH de la solution reconstituée est voisin de 4. Après dilution à 1 mg/ml avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, le pH est voisin de 4,8. Après dilution à 2 mg/ml avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, le pH mesuré est de 4,6. A ces concentrations, le médicament est isotonique.

Une telle valeur de pH peut entraîner une irritation des veines . Une phlébite, une thrombophlébite ou une infiltration des tissus peut entraîner une perte de la veine pour le traitement et éventuellement des lésions tissulaires. Quand un cathéter est positionné dans une veine centrale, le débit sanguin est rapide et permet d'obtenir une dilution rapide des substances injectées.

Si le patient reçoit l'OSELTAMIVIR IV au moyen d'une perfusion périphérique, le site de perfusion doit être périodiquement examiné. Un autre site de perfusion doit être choisi en cas de réaction (thrombophlébite,

extravasation) au site initial d'insertion.

8. RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES POUR LES PATIENTS HEMODIALYSES

Des recommandations posologiques sont disponibles pour les patients sous hémodialyse chronique (HDC) et dialyse péritonéale continue (DPAC) en raison d'une insuffisance rénale au stade terminal (IRST). Cependant, ces recommandations ne sont pas solidement établies dans la mesure où elles s'appuient sur des données limitées.

Adultes et adolescents ≥ 13 ans

Les recommandations reposent sur des données limitées provenant de deux études pharmacocinétiques après administration d'OSELTAMIVIR par voie orale chez des patients en IRST traités par HDC ou DPAC. Elles sont basées sur une période de traitement de cinq jours. Si nécessaire, le médicament peut être administré afin de couvrir une période de traitement de dix jours, mais le patient ne doit pas être traité sur une période supérieure à dix jours. Chez ces patients, le médicament continue à s'accumuler lors de chaque administration.

- HDC : 40 mg d'OSELTAMIVIR sur deux heures après chaque séance d'HDC. La première dose de 40 mg doit être administrée dans les 96 heures suivant la survenue des symptômes, la dose suivante de 40 mg étant administrée 1 heure après chaque séance d'HDC durant les cinq jours de traitement.
- DPAC* : une dose intraveineuse unique de 40 mg d'OSELTAMIVIR semble suffisante pour permettre d'obtenir une exposition thérapeutique au carboxylate d'OSELTAMIVIR pour la période totale de cinq jours de traitement.

** Sur la base de données issues d'études réalisées chez des patients sous DPAC, il est attendu une clairance du carboxylate d'oseltamivir plus élevée lorsqu'une dialyse péritonéale automatisée (DPA) est utilisée. S'il le juge nécessaire, le médecin néphrologue peut modifier le mode de traitement d'une DPA à une DPAC.*

Enfants de moins de 13 ans

Aucune recommandation posologique n'est disponible pour cette tranche d'âge.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV

A remettre au patient avant toute prescription

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

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

Votre médecin vous a proposé un traitement par **OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV**. Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est **indispensable que vous ou une personne de confiance lisiez attentivement la notice** dont le texte est reproduit ci-après.

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

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.

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

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire Roche et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon.

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

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV

- **Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.**
- **Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.**
- **Ce médicament vous a été personnellement prescrit.**
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**

1. QU'EST-CE QUE OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

L'oseltamivir appartient au groupe des médicaments appelés "inhibiteurs de la neuraminidase".

L'oseltamivir est déjà commercialisé en France sous le nom de Tamiflu® pour une utilisation par voie orale dans le traitement et la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an et chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale.

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

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ?

Ne prenez jamais OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV

- si vous êtes allergique à l'oseltamivir ou à l'un des autres composants du médicament.

Faites attention avec OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV

Avant de prendre ce médicament, assurez-vous que votre médecin sait :

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments
- si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques.

Prise d'autres médicaments :

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

Grossesse

Vous devez signaler à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, ainsi votre médecin pourra décider s'il peut vous prescrire ce médicament.

Allaitement

Les effets sur l'enfant allaité ne sont pas connus. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement.

3. COMMENT UTILISER OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ?

Posologie

La posologie sera déterminée par votre médecin.

Durée du traitement :

La durée du traitement est de 5 jours. Votre médecin pourra également décider de prolonger pendant 5 jours supplémentaires votre traitement, s'il le juge nécessaire.

Mode d'administration

L'**OSELTAMIVIR** sera administré lentement deux fois par jour pendant environ 2 heures dans une veine, par l'intermédiaire d'un cathéter.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Les effets indésirables liés à l'OSELTAMIVIR en intraveineux ne sont pas encore connus. Comme tous les médicaments, il peut provoquer des effets indésirables dont certains peuvent être graves. Il est donc indispensable que vous informiez votre médecin de tout effet indésirable.

- Effets indésirables observés très fréquemment avec l'oseltamivir par voie orale

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales et des maux de tête. Ces effets indésirables surviennent le plus fréquemment à l'occasion de la première prise du médicament et ils disparaissent généralement en cours de traitement.

- Effets indésirables observés moins fréquemment avec l'oseltamivir par voie orale

Adultes et adolescents (enfants âgés de 13 ans et plus)

Les autres effets indésirables moins fréquents, qui peuvent aussi être provoqués par la grippe, sont : lourdeur abdominale, saignement gastro-intestinal, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, vertiges, fatigue, difficultés d'endormissement, réactions cutanées, perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique (foie), troubles visuels et troubles du rythme cardiaque.

Enfants (âgés de 1 à 12 ans)

Les autres effets indésirables moins fréquents, qui peuvent aussi être provoqués par la grippe, sont : toux, congestion nasale, inflammation de l'oreille, inflammation du poumon, sinusite, bronchite, aggravation d'un asthme préexistant, saignements de nez, troubles auriculaires (oreille), inflammation cutanée, œdèmes des ganglions lymphatiques, conjonctivite, troubles visuels et troubles du rythme cardiaque.

Nourrissons (âgés de 0 à 12 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque l'oseltamivir est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 1 à 12 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les enfants plus âgés (un an et plus). Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de l'oseltamivir à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

La grippe peut être associée à une variété de symptômes neurologiques et comportementaux qui peuvent inclure des événements tels que, des hallucinations, un délire, un comportement anormal, conduisant dans certains cas au décès. Ces événements peuvent survenir dans un contexte d'encéphalite ou d'encéphalopathie mais également en dehors de toute pathologie sévère.

Durant le traitement, des événements tels que des convulsions et un délire (incluant des symptômes tels qu'une altération de la conscience, une confusion, un comportement anormal, des visions, des hallucinations, une agitation, une anxiété, des cauchemars) ont été rapportés. Dans de très rares cas ils ont conduit à une blessure accidentelle et, dans quelques cas, au décès. Ces événements ont été principalement rapportés chez les enfants et les adolescents et sont souvent de survenue brutale et de résolution rapide. La contribution de l'oseltamivir à ces événements est inconnue. Ces événements neuropsychiatriques ont également été rapportés chez des patients grippés mais qui n'avaient pas été traités par l'oseltamivir.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

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

5. COMMENT CONSERVER OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ?

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

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C .

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ?

- La substance active est le phosphate d'oseltamivir.
- Les autres composants sont : Acide chlorhydrique.

Qu'est ce que OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et contenu de l'emballage extérieur ?

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV se présente sous forme d'une poudre lyophilisée blanche à jaunâtre présentée dans un flacon de verre incolore de 3 ml muni d'un bouchon de caoutchouc et serti d'une capsule d'aluminium.

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02

Disponible sur le site internet de l'afssaps : www.afssaps.fr



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



N° 10058*02

DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT

Code de la Santé Publique Article. L. 5121-12 b) - Articles R. 5121-70, R.5121-73 et R.5121-74

À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé	
Date de la demande _ _ / _ _ / _ _ _ _ J J M M A A A A	Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente <input style="width: 100px;" type="text"/>
DOCUMENT à FAXER à l'unité ATU : FAX. : 01 55 87 36 12 TÉL. : 01 55 87 36 11/36 13 atu@afssaps.sante.fr	Nom du Pharmacien :
	Email :
	Tél : <input style="width: 100px;" type="text"/>
	Fax : <input style="width: 100px;" type="text"/>
	Signature
Cachet de la Pharmacie d'établissement	

À remplir par le Médecin prescripteur responsable			
Médicament concerné		Patient	
Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code (<i>en majuscules</i>) :		Forme :	Nom : (3 prem. lettres) _ _ _ Âge : <input style="width: 40px;" type="text"/>
Dosage :	Posologie :	Durée du traitement :	Prénom : (2 prem. lettres) _ _ Poids : <input style="width: 40px;" type="text"/>
Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M			

Justification de la demande (notamment : histoire clinique du patient et traitements antérieurs) :

En cas de demande de renouvellement d'ATU (article R.5121-74 du CSP) :

- données relatives à l'efficacité du traitement instauré :

- données relatives à la tolérance du traitement instauré :

Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'Afssaps toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient. Date : _ _ / _ _ / _ _ _ _ J J M M A A A A	Nom du médecin prescripteur :
	Service :
	Tél : <input style="width: 100px;" type="text"/>
	Email : <input style="width: 100px;" type="text"/> @ <input style="width: 100px;" type="text"/>
	Signature :
Cachet du Médecin	

► Les pièces jointes éventuelles devront être identifiées uniquement avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom.

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

ANNEXES D : Fiches de suivi médical

Annexe D1 - Fiche de demande initiale de traitement

Annexe D2 - Fiche de demande de poursuite de traitement

Annexe D3 - Fiche de déclaration d'effet indésirable

Annexe D4 - Fiche de signalement de grossesse

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

D1 - FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient
|_|_|_| - |_|_|_|
nom - prénom

N° ATU attribué par l'Afssaps
|_|_|_|_|_|_|_|

Demande Initiale
Page 1/3

Date de la Demande Initiale : |J|J| |M|M| 20|A|A|

Nom du Médecin :
Adresse :

Nom du Pharmacien :
Adresse :

Signature :

Signature :

Tampon :

Tampon :

☎ :

☎ :

email :

email :

Fax :

Fax :

Renseignement patient :

Date de naissance : |J|J| |M|M| |A|A|A|A|

Sexe Féminin Masculin

Patient inclus dans l'essai clinique FLUCO : Oui Non

SITUATION CLINIQUE

Diagnostic de grippe :

Date de déclaration des premiers symptômes : |J|J| |M|M| 20|A|A|

Confirmation par un test : Oui Non

Test Utilisé :

Date : |J|J| |M|M| 20|A|A|

Résultat : H1N1 autre type de virus de grippe : négatif

Fortement suspecté (à décrire) :
.....
.....

Forme grave de la grippe :

• Patient hospitalisé en réanimation : Oui Non

• Détresse respiratoire : Oui Non

• Patient sous ventilation : Oui * Non

*Si oui préciser (invasive, non invasive, ECMO...) :

• Défaillance multi viscérale : Oui Non

• Recours à la voie orale impossible : Oui Non

• Autres :

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient
 |_|_|_|_| - |_|_|_|_|
 nom - prénom

N° ATU attribué par l'Afssaps
 |_|_|_|_|_|_|_|_|

Demande Initiale
 Page 2/3

Patient présentant des facteurs de risque :

- Oui Non
- Femme enceinte : Oui Non
 Terme : |_|_|_|_| |_|_|_|_| 20|_|_|_|
 - Autres (compléter le tableau suivant en cochant les cases appropriées) : Oui Non

RESPIRATOIRE

- TABAGISME
- ASTHME
- BPCO
- PATHOLOGIE PULMONAIRE
- SARCOÏDOSE
- CANCER DU POUMON
- OXYGENOTHERAPIE CHRONIQUE

MALADIES RHUMATOLOGIQUES ET AUTO-IMMUNES

- HIV
- LEUCEMIE/LYMPHOME
- POLYARTHRITE RHUMATOÏDE
- TRANSPLANTATION D'ORGANE OU MOËLLE OSSEUSE
- VASCULARITE
- LUPUS
- IMMUNODEPRESSION DE TOUTES ORIGINES (Y COMPRIS TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR)

CARDIOVASCULAIRE

- CORONAROPATHIE
- CARDIOMYOPATHIE
- INSUFFISANCE CARDIAQUE
- ARYTHMIE
- PACEMAKER/DEFIBRILLATEUR

NEUROLOGIE

- EPILEPSIE
- ACCES DE DEMENCE
- ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL/MALADIE VASCULAIRE CEREBRALE
- MALADIE DE PARKINSON
- SCLEROSE EN PLAQUES
- PERSONNE EN INSTITUTION MEDICALISEE

MALADIE RENALE

- INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE
- INSUFFISANCE RENALE TERMINALE : HEMODIALYSE
- INSUFFISANCE RENALE TERMINALE : DIALYSE PERITONEALE

ONCOLOGIE

- CANCER ACTUEL OU TRAITEMENT DU CANCER AU COURS DE L'ANNEE PRECEDENTE

MALADIE ENDOCRINE

- DIABETE
- MALADIE SURRENALIENNE

MALADIE GASTRO-INTESTINALE

- MALNUTRITION
- MALADIE DE CROHN, MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE
- CIRRHOSE/HEPATOPATHIE CHRONIQUE
- OBESITE MORBIDE (IMC>40)

PREMATURITE

- ENTEROCOLITE NECROSANTE
- CARDIOPATHIE CONGENITALE
- MALADIE PULMONAIRE
- MALADIE NEUROLOGIQUE
- PETIT POIDS A LA NAISSANCE

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient
 | | | | - | | | |
 nom - prénom

N° ATU attribué par l'Afssaps
 | | | | | | | |

Demande Initiale
 Page 3/3

Traitements antérieurs de la grippe :

- Oseltamivir oral : Oui Non
 Si oui par sonde nasogastrique ? Oui Non
 Dose : | | | | mg Durée de traitement : | | | | jours
- Relenza® 5 mg/dose, poudre pour inhalation : Oui Non
 Dose : | | | | mg Durée de traitement : | | | | jours
- Zanamivir 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV : Oui Non
 Dose : | | | | mg Durée de traitement : | | | | jours
- Autres : Oui Non
 Précisez :
 Dose : Durée de traitement : | | | | jours

Examens virologiques (si vous êtes en mesure de réaliser ces examens) :

- Charge virale alvéolaire (avec mesure du virus grippal)
 - Date : | | | | | | | | 20 | | | |
 - Résultat (si disponible) :
 - LBA : Oui Non
 - mini lavage : Oui Non
 - aspiration endotrachéale : Oui Non
- Autres (à décrire)

Examens nécessaires à la détermination de la dose

Créatininémie : Clairance de la créatinine Clcr : | | | | ml/min
 Poids : | | | | kg

TRAITEMENT PAR OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV

- Adaptation en fonction de la Cl Creat : Oui Non
 - Adaptation en fonction de l'âge et du poids : Oui Non
 - Dose : | _ | _ | _ | mg
 - Durée de traitement : | _ | _ | jours
- TRAITEMENT ASSOCIE Oui Non
 Préciser :
 Patient pouvant être inclus dans l'essai clinique* actuellement en cours : Oui Non
 Si non, préciser :

**Je soussigné Dr _____ m'engage à fournir à l'Afssaps et au laboratoire Roche à l'issue du traitement
 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 alvéolaire
- La sécurité d'emploi du traitement instauré

Date Signature

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

Afssaps
 Demeb
 Département Espec
 Unité ATU
 143-147 boulevard Anatole France
 93285 Saint Denis Cedex
 Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à Roche (Tel : 0800 23 08 50 ; Fax : 01 49 35 81 00) avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS.

¹ "A Multicenter, Study of the Safety of Oseltamivir Administered Intravenously for the Treatment of Influenza in Patients Aged ≥13 Years"

D2- FICHE DE DEMANDE DE POURSUITE DE TRAITEMENT

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient
 [] [] - [] []
nom - prénom

N° ATU attribué par l'Afssaps
 [] [] [] [] [] [] [] []

Demande de poursuite de traitement
 Page 1/1

Date de la Demande : [] [] [] [] [] [] [] [] 20 [] [] [] []

N° et date de la 1^{ère} ATU attribué par l'Afssaps : [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] 20 [] [] [] []

Nom du Médecin :

Adresse :

Signature :

Tampon :

☎ :

Email :

Fax :

RENSEIGNEMENT SUR LE TRAITEMENT

- Date de début de traitement par Osetamivir IV: [] [] [] [] [] [] [] [] 20 [] [] [] []
- Bilan rénal (*nécessaire pour déterminer la posologie donc le nombre de flacons*) :
 Créatininémie :
 Clairance de la créatinine Clcr : [] [] [] [] ml/min
 Poids : [] [] [] [] kg

Posologie d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV

JOUR	DATE	DOSE	UNITÉS	FRÉQUENCE
J1				
J2				
J3				
J4				
J5				

- Le patient a-t-il présenté un effet indésirable pendant le traitement par Osetamivir IV? Oui Non
Si oui, merci de compléter la fiche D3 de déclaration d'effet indésirable
- L'état du patient s'est-il stabilisé ou amélioré lors du traitement par Osetamivir ? Oui Non
 - Evolution de la pathologie justifiant la demande de renouvellement :

 - Evolution de la charge virale alvéolaire (si disponible) :
 - Date : [] [] [] [] [] [] [] [] 20 [] [] [] []
 - Résultat:
- Excrétion du virus ? Oui Non Inconnu

**MERCI DE BIEN VOULOIR
 ADRESSER CETTE FICHE
 PAR FAX A :**

**AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS
 DE SANTE
 DEMEB/ESPEC
 UNITE ATU
 143-147 BOULEVARD ANATOLE FRANCE
 93285 SAINT DENIS CEDEX
 FAX : 01 55 87 36 12 ; TEL : 01 55 87 36 11**

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

D3 - FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

DECLARATION EFFET INDESIRABLE

A compléter par un professionnel de santé et à envoyer par télécopie au 01.47.61.77.77

IMMEDIATEMENT POUR TOUT EFFET INDESIRABLE

**Suivi de l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) nominative Oseltamivir IV
Laboratoire Roche**

MEDECIN / PHARMACIEN	
- Nom :	- Signature :
- Service :	
- Hôpital / Adresse :	
- Téléphone :	- Fax :
- E-mail:	

PATIENT
Date de naissance : âge :
Sexe : <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/> Masculin
Taille (m) : poids (kg) :

ANTECEDENTS / FACTEURS DE RISQUE

MEDICAMENT					
Nom	Voie d'administration	Posologie (mg/jour)	Date début	Date fin	Indication
1 oseltamivir	IV				
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

EFFET(S) INDESIRABLE(S)			
	Effet indésirable	Effet indésirable	Effet indésirable
Diagnostic			
Date de survenue du 1 ^{er} signe/symptôme (jour / mois / année)	/ /	/ /	/ /

Gravité :			
	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <u>Si oui, préciser</u> <input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> invalidité / incapacité importante ou durable <input type="checkbox"/> anomalie / malformation congénitale	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <u>Si oui, préciser</u> <input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> invalidité / incapacité importante ou durable <input type="checkbox"/> anomalie / malformation congénitale	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <u>Si oui, préciser</u> <input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> invalidité / incapacité importante ou durable <input type="checkbox"/> anomalie / malformation congénitale

OSELTAMIVIR IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative



Initiales patient _ _ _ - _ _ <i>nom - prénom</i>	N° ATU attribué par l'Afssaps _ _ _ _ _ _ _	Effet indésirable Page 2/2
---	---	--------------------------------------

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 l'effet <input type="checkbox"/> décès dû à l'effet ou auquel l'effet a pu contribuer 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 l'effet <input type="checkbox"/> décès dû à l'effet ou auquel l'effet a pu contribuer 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 l'effet <input type="checkbox"/> décès dû à l'effet ou auquel l'effet a pu contribuer Date du décès : .../.../..... Cause du décès :
Relation avec Oseltamivir IV	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Autres causes possibles

- pathologie sous jacente	_	_	_
- médicaments associés	_ préciser.....	_ préciser.....	_ préciser.....
- autres	_ préciser.....	_ préciser.....	_ préciser.....

Description de l'évènement indésirable et de sa prise en charge
 (préciser les examens complémentaires effectués et leurs résultats, fournir le compte-rendu)

D4 - FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

OSELTAMIVIR IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative



Initiales patient _ _ _ - _ _ <i>nom - prénom</i>	N° ATU attribué par l'Afssaps _ _ _ _ _ _ _	Signalement de grossesse Page 1/1
---	---	---

FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

A compléter par un professionnel de santé et à envoyer par télécopie au 01.47.61.77.77

Suivi de l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) nominative Oseltamivir IV
Laboratoire Roche

MEDECIN / PHARMACIEN NOTIFICATEUR
- NOM : - SIGNATURE : - SERVICE : - HÔPITAL / ADRESSE : - TÉLÉPHONE : - FAX :
PATIENTE
- TAILLE (M) : POIDS (KG) : - DATE DE NAISSANCE :/...../..... OU AGE : - DATE DE DEBUT DE TRAITEMENT :/...../..... DATE DE FIN :/...../..... - POSOLOGIE : MG/J - DATE DES DERNIERES REGLES :/...../..... OU DATE DE DEBUT DE GROSSE/...../..... - DATE PRÉSUMÉE DE L'ACCOUCHEMENT :/...../.....
COORDONNEES DU MEDECIN POUR LE SUIVI DE LA GROSSESSE
- NOM : - SIGNATURE : - ADRESSE : - TÉLÉPHONE : - FAX :

D5 - FICHE DE RECUEIL DES DONNEES EN CAS D'ARRET ET/OU EN FIN DE TRAITEMENT

OSELTAMIVIR IV		
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative		
Initiales patient _ _ _ - _ _ <i>nom - prénom</i>	N° ATU attribué par l'Afssaps _ _ _ _ _ _ _	Arrêt et/ou fin de traitement Page 1/2

Nom du Médecin :
Adresse :
Signature :
Tampon :
☎ :
Fax :
Email:

ARRET DU TRAITEMENT

- **Date d'arrêt du traitement :** |_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|
- **Raison principale de l'arrêt de traitement :**
 - Fin de traitement : *préciser la situation clinique et virologique du patient*
 -
 -
 - Echec du traitement
 - Evènement indésirable - compléter la "**Fiche D3 de déclaration d'Effet Indésirable**"
 - Souhait du patient d'interrompre le traitement
 - Grossesse- compléter la "**fiche D4 de signalement de grossesse**"
 - Décès (préciser la cause) :
 - Date du décès : |_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|
 - Autre raison :

HISTORIQUE DE LA VENTILATION

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

<input type="checkbox"/> Ventilation non invasive sous pression positive continue	_ _ jours
<input type="checkbox"/> Ventilation non invasive sous pression positive à deux niveaux	_ _ jours
<input type="checkbox"/> Oxygénation à membrane extracorporelle ECMO	_ _ jours
<input type="checkbox"/> Ventilation mécanique endotrachéale	_ _ jours

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA GRIPPE :

DATE DE DECLARATION DES PREMIERS SYMPTOMES : |_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|

CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC DE GRIPPE PAR LES ANALYSES BIOLOGIQUES : OUI
 NON

SI OUI, TYPE DE VIRUS DE GRIPPE :

SYMPTOMES DE GRIPPE (COCHER LES CASES APPROPRIEES) :

<input type="checkbox"/> TOUX	<input type="checkbox"/> MAL DE GORGE
<input type="checkbox"/> FIEVRE	<input type="checkbox"/> CEPHALEES
<input type="checkbox"/> MYALGIES	<input type="checkbox"/> FATIGUE/MALAISE
<input type="checkbox"/> ANOREXIE	<input type="checkbox"/> VOMISSEMENTS
<input type="checkbox"/> DYSPNEE	<input type="checkbox"/> NAUSEE
<input type="checkbox"/> DIARRHEE	<input type="checkbox"/> SYMPTOMES AU NIVEAU NASAL (RHINITE, CONGESTION NASALE)

OSELTAMIVIR IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient _ _ _ - _ _ <i>nom - prénom</i>	N° ATU attribué par l'Afssaps _ _ _ _ _ _	Arrêt et/ou fin de traitement Page 2/2
---	---	--

HISTORIQUE DU TRAITEMENT PAR OSELTAMIVIR IV :

JOUR	DATE JJ MMM AA	DOSE	UNITÉS	FRÉQUENCE
<i>EX :</i>	<i>10 DEC 10</i>	<i>100</i>	<i>MG</i>	<i>2 FOIS PAR JOUR</i>
J1				
J2				
J3				
J4				
J5				
J6				
J7				
J8				
J9				
J10				

EFFETS INDESIRABLES

LE PATIENT A-T-IL PRESENTE DES EFFETS INDESIRABLES PENDANT LE TRAITEMENT ? OUI NON

SI OUI, COMPLETER LA FICHE D3 DE DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLES ET ENVOYEZ-LA AU LABORATOIRE ROCHE TEL QUE PRECISE DANS LE PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE

EVOLUTION DE L'ETAT CLINIQUE ET DE LA CHARGE VIRALE

- GUÉRISON (SORTIE DE L'HÔPITAL)
- ABSENCE DE GUERISON :
 - SEJOUR PROLONGE EN REANIMATION
 - SEJOUR PROLONGE A L'HOPITAL
- DECES - COMPLETER LA FICHE DE RECUEIL D'EFFETS INDESIRABLES
- EVOLUTION DE LA CHARGE VIRALE ALVEOLAIRE A L'ISSUE DU TRAITEMENT : ...

DETAILS RELATIFS A L'EVOLUTION DE L'ETAT CLINIQUE ET DE L'EVOLUTION VIROLOGIQUE :

A compléter et à envoyer par télécopie :
 au laboratoire Roche : Fax : 01.49.35.81.00; Tel : 0800 23 08 50
 à l'Afssaps unité ATU : Fax : 01 55 87 36 12

Annexe E : RCP TAMIFLU 75 mg gélules (décembre 2011)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamiflu 75 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du phosphate d'oseltamivir, correspondant à 75 mg d'oseltamivir.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules

Les gélules se composent d'un corps opaque gris portant l'inscription "ROCHE" et d'une tête opaque jaune pâle portant l'inscription "75 mg". Les caractères sont imprimés en bleu.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la grippe

Chez les patients âgés d'un an et plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante (voir rubrique 5.1).

Tamiflu est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

Prévention de la grippe

- En prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.
- L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus.
- Tamiflu est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale.

L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de la grippe doit être déterminée sur la base des recommandations officielles. Les décisions relatives à l'utilisation de l'oseltamivir pour le traitement et la prophylaxie doivent prendre en compte les données sur les caractéristiques des virus de la grippe circulants, l'information disponible sur le profil de sensibilité au médicament antigrippal à chaque saison et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients (voir rubrique 5.1).

Sur la base de données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi, Tamiflu peut être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois, pour le traitement, lors d'une pandémie grippale. Le médecin traitant doit prendre en compte la pathogénicité de la souche circulante et l'existence d'une affection sous-jacente chez le patient afin de s'assurer qu'il en résulte un bénéfice potentiel pour l'enfant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les formulations de la gélule et de la suspension buvable de Tamiflu sont bioéquivalentes, les doses de 75 mg peuvent être administrées soit en prenant

- une gélule de 75 mg ou

- une gélule de 30 mg plus une gélule de 45 mg ou
- une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension.

Les adultes, les adolescents ou les enfants (âgés d'un an ou plus) qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : en l'absence de formulation adaptée, une préparation par la pharmacie doit être de préférence utilisée dans la mesure où la seringue fournie dans la boîte de Tamiflu 12 mg/ml, poudre pour suspension buvable (avec des graduations en mg), ne permet pas un ajustement approprié de la dose et que les seringues commercialisées disponibles (avec des graduations en ml) peuvent conduire à des inexactitudes de dose non acceptables (voir ci-dessous en 4.2).

Traitement de la grippe

Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux premiers jours suivant le début des symptômes grippaux.

- Pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes : La posologie d'oseltamivir recommandée est de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours par voie orale.
- Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles.

Pour la posologie recommandée de Tamiflu pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans, se reporter au RCP de Tamiflu suspension et Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules.

Les enfants capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement avec des gélules de Tamiflu (30mg, 45 mg, 75 mg) deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

- Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : La posologie recommandée pour le traitement chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois est entre 2 mg/kg deux fois par jour et 3 mg/kg deux fois par jour lors d'une pandémie grippale. Ceci est basé sur des données limitées de pharmacocinétique montrant que ces posologies permettent d'obtenir chez la majorité des patients, des expositions plasmatiques au produit similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les enfants plus âgés et les adultes (voir rubrique 5.2). Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées pour le traitement des nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 5 jours
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg deux fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg deux fois par jour
0 à 1 mois*	2 mg/kg deux fois par jour

* Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel du traitement par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Ces recommandations posologiques en fonction de l'âge ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-menstruel inférieur à 37 semaines (correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal). Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

Prévention de la grippe

Prophylaxie post-exposition

- Pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes : La posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.
- Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles.

Pour la posologie recommandée en prophylaxie post-exposition de Tamiflu pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans, se reporter au RCP de Tamiflu suspension et Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules.

Les enfants capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif avec des gélules de Tamiflu (30 mg, 45 mg, 75 mg) une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

➤ Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : La posologie recommandée pour la prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière pour le traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les enfants âgés de plus d'un an et les adultes montrant qu'une dose en prophylaxie équivalente à la moitié de la dose journalière pour le traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe. Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 10 jours
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg une fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg une fois par jour
0 à 1 mois*	2 mg/kg une fois par jour

* Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel de la prophylaxie par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Ces recommandations posologiques en fonction de l'âge ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-menstruel inférieur à 37 semaines (correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal). Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

Prophylaxie en période épidémique

La posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe en période épidémique est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pour une durée de traitement allant jusqu'à 6 semaines.

Préparation extemporanée

Lorsque Tamiflu poudre pour suspension buvable n'est pas disponible

Lorsque la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, les patients ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu préparées dans une pharmacie ou préparées au domicile.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile. Une information détaillée sur la préparation au domicile est disponible à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

Préparation par la pharmacie

➤ Adultes et enfants âgés de plus d'un an ne pouvant pas avaler de gélules

Ce protocole décrit la préparation d'une solution de 15 mg/ml qui permettra d'obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d'une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d'une durée de 10 jours.

Le pharmacien peut préparer une suspension (15 mg/ml) à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l'eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v.

Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour un traitement d'une durée de 5 jours ou d'une durée de 10 jours en prophylaxie pour le patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous :

Volume de suspension (15 mg/ml) préparé en fonction du poids du patient

Poids corporel (kg)	Volume total selon le poids du patient (ml)
10 à 15 kg	30 ml
> 15 à 23 kg	40 ml

> 23 à 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) nécessaires pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus : 30 ml, 40 ml, 50 ml ou 60 ml) de suspension (15 mg/ml) comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires pour préparer le volume total de suspension (15 mg/ml)

Volume total de suspension à préparer	Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir)			Volume nécessaire de véhicule
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 gélules (450 mg)	10 gélules (450 mg)	15 gélules (450 mg)	29 ml
40 ml	8 gélules (600 mg)	Veillez utiliser un autre dosage de gélule *	20 gélules (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 gélules (750 mg)	Veillez utiliser un autre dosage de gélule *	25 gélules (750 mg)	48 ml
60 ml	12 gélules (900 mg)	20 gélules (900 mg)	30 gélules (900 mg)	57 ml

* Aucun nombre entier de gélules ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise. En conséquence, veuillez utiliser soit des gélules de 30 mg, soit des gélules de 75 mg.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension (15 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu :

1. Séparez délicatement le corps et la tête de la gélule et transférez les contenus du nombre de gélules Tamiflu nécessaire dans un mortier propre.
2. Broyez les granulés en une fine poudre.
3. Ajoutez un tiers (1/3) de la quantité spécifiée de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) et mélangez la poudre jusqu'à la formation d'une suspension homogène.
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.
5. Ajoutez un autre tiers (1/3) de véhicule dans le mortier, rincez le pilon et le mortier et transférez le véhicule dans le flacon.
6. Répétez le rinçage (étape 5) avec le restant de véhicule.
7. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.
8. Bien agiter afin de dissoudre complètement la substance active et d'assurer une distribution homogène du médicament dissous dans la suspension finale.
(Remarque : un résidu non dissous peut être visible mais il est dû à des excipients inertes des gélules Tamiflu, qui sont insolubles. Cependant, la substance active, le phosphate d'oseltamivir, se dissout facilement dans le véhicule spécifié et forme ainsi une solution homogène.)
9. Collez une étiquette sur le flacon indiquant "Agiter légèrement avant utilisation".
10. Informez les parents ou le personnel soignant qu'après que le patient ait terminé son traitement, toute solution restante doit être éliminée. Il est recommandé que cette information figure en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l'étiquetage réalisé par la pharmacie.
11. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (voir ci-dessous).

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie (15 mg/ml)

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

Collez sur le flacon une étiquette comprenant le nom du patient, les instructions posologiques, la date limite d'utilisation, le nom du médicament et toute autre information nécessaire afin de se conformer aux réglementations pharmaceutiques locales. Se référer au tableau ci-dessous pour les instructions posologiques appropriées.

Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie à partir des gélules Tamiflu pour les enfants âgés d'un an ou plus

Poids corporel (kg)	Dose (mg)	Volume par dose 15 mg/ml	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
10 kg à 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml deux fois par jour	2 ml une fois par jour
> 15 à 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml deux fois par jour	3 ml une fois par jour
> 23 à 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml deux fois par jour	4 ml une fois par jour
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml deux fois par jour	5 ml une fois par jour

Remarque : ce protocole conduit à une suspension de 15 mg/ml, ce qui est différent de la poudre pour suspension buvable Tamiflu commercialisée.

Délivrez la suspension avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée (2 ml, 3 ml, 4 ml ou 5 ml) sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

La dose appropriée doit être mélangée par le personnel soignant avec une quantité égale d'un aliment liquide sucré, comme de l'eau sucrée, du chocolat liquide, du sirop de cerises, du coulis pour dessert (comme une sauce caramel ou chocolat) afin de masquer le goût amer.

➤ Nourrissons âgés de moins d'un an

Ce protocole décrit la préparation d'une solution de 10 mg/ml qui permettra d'obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d'une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d'une durée de 10 jours.

Le pharmacien peut préparer une suspension (10 mg/ml) à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l'eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v.

Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour chaque patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous :

Volume de suspension (10 mg/ml) préparé en fonction du poids du patient

Poids corporel (kg)	Volume total selon le poids du patient (ml)
≤ 7 kg	30 ml
> 7 à 12 kg	45 ml

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) nécessaires pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus : 30 ml, 45 ml) de suspension (10 mg/ml) comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires pour préparer le volume total de suspension (10 mg/ml)

Volume total de suspension à préparer	Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir)			Volume nécessaire de véhicule
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 gélules (300 mg)	Veuillez utiliser un autre dosage de gélule*	10 gélules (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 gélules (450 mg)	10 gélules (450 mg)	15 gélules (450 mg)	44 ml

* Aucun nombre entier de gélules ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise. En conséquence, veuillez utiliser soit des gélules de 30 mg, soit des gélules de 75 mg.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu :

1. Séparez délicatement le corps et la tête de la gélule et transférez les contenus du nombre de gélules Tamiflu nécessaire dans un mortier propre.
2. Broyez les granulés en une fine poudre.
3. Ajoutez un tiers (1/3) de la quantité spécifiée de véhicule et mélangez la poudre jusqu'à la formation d'une suspension homogène.
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphthalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.

5. Ajoutez un autre tiers (1/3) de véhicule dans le mortier, rincez le pilon et le mortier et transférez le véhicule dans le flacon.
6. Répétez le rinçage (étape 5) avec le restant de véhicule.
7. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.
8. Bien agiter afin de dissoudre complètement la substance active et d'assurer une distribution homogène du médicament dissous dans la suspension finale.
(Remarque : un résidu non dissous peut être visible mais il est dû à des excipients inertes des gélules Tamiflu, qui sont insolubles. Cependant, la substance active, le phosphate d'oseltamivir, se dissout facilement dans le véhicule spécifié et forme ainsi une solution homogène.)
9. Collez une étiquette sur le flacon indiquant "Agiter légèrement avant utilisation".
10. Informez les parents ou le personnel soignant qu'après que le patient ait terminé son traitement, toute solution restante doit être éliminée. Il est recommandé que cette information figure en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l'étiquetage réalisé par la pharmacie.
11. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (voir ci-dessous).

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml)

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

Collez sur le flacon une étiquette comprenant le nom du patient, les instructions posologiques, la date limite d'utilisation, le nom du médicament et toute autre information nécessaire afin de se conformer aux réglementations pharmaceutiques locales. Se référer au tableau ci-dessous pour les instructions posologiques appropriées.

Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu pour les nourrissons âgés de moins d'un mois

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
3 kg	0,60 ml deux fois par jour	0,60 ml une fois par jour
3,5 kg	0,70 ml deux fois par jour	0,70 ml une fois par jour
4 kg	0,80 ml deux fois par jour	0,80 ml une fois par jour
4,5 kg	0,90 ml deux fois par jour	0,90 ml une fois par jour

Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu pour les nourrissons âgés de un à douze mois

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
4 kg	1,00 ml deux fois par jour	1,00 ml une fois par jour
4,5 kg	1,10 ml deux fois par jour	1,10 ml une fois par jour
5 kg	1,30 ml deux fois par jour	1,30 ml une fois par jour
5,5 kg	1,40 ml deux fois par jour	1,40 ml une fois par jour
6 kg	1,50 ml deux fois par jour	1,50 ml une fois par jour
7 kg	2,10 ml deux fois par jour	2,10 ml une fois par jour
8 kg	2,40 ml deux fois par jour	2,40 ml une fois par jour
9 kg	2,70 ml deux fois par jour	2,70 ml une fois par jour
≥ 10 kg	3,00 ml deux fois par jour	3,00 ml une fois par jour

Remarque : ce protocole conduit à une suspension de 10 mg/ml, qui est différente de la poudre pour suspension buvable Tamiflu commercialisée.

Délivrez la suspension avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

La dose appropriée doit être mélangée par le personnel soignant avec une quantité égale d'aliment liquide sucré, comme de l'eau sucrée, du chocolat liquide, du sirop de cerises, du coulis pour dessert (comme une sauce caramel ou chocolat) afin de masquer le goût amer.

Préparation au domicile

Lorsque la suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, une préparation par la pharmacie à partir de gélules de Tamiflu peut être utilisée (voir les instructions détaillées ci-dessus dans la rubrique 4.2). Si la préparation par la pharmacie n'est également pas disponible, les doses de Tamiflu peuvent être préparées au domicile. Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

Lorsque les dosages appropriés de gélules sont disponibles, la dose est obtenue en ouvrant la gélule et en mélangeant son contenu avec au maximum une cuillère à café d'un aliment sucré approprié. Le goût amer peut être masqué par des produits comme par exemple : de l'eau sucrée, du chocolat liquide, du sirop de cerises, du coulis pour dessert (comme une sauce caramel ou chocolat). La préparation doit être mélangée et administrée au patient dans sa totalité. Le mélange doit être immédiatement avalé après sa préparation.

Lorsque seules des gélules de 75 mg sont disponibles, et que des doses de 30 mg ou 45 mg sont nécessaires, la préparation implique des étapes supplémentaires. Des instructions détaillées sont disponibles à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise pour le traitement ou la prophylaxie des patients présentant des anomalies fonctionnelles hépatiques. Aucune étude n'a été réalisée chez les enfants ayant des troubles hépatiques.

Insuffisance rénale

Traitement de la grippe : l'adaptation posologique est recommandée pour les adultes atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère. Les doses recommandées sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Clairance de la créatinine	Dose recommandée pour le traitement
> 60 (ml/min)	75 mg deux fois par jour
> 30 à 60 (ml/min)	30 mg (suspension ou gélules) deux fois par jour
> 10 à 30 (ml/min)	30 mg (suspension ou gélules) une fois par jour
≤ 10 (ml/min)	Non recommandé (absence de données disponibles)
Patients hémodialysés	30 mg après chaque séance d'hémodialyse
Patients sous dialyse péritonéale *	30 mg (suspension ou gélules) en une seule prise

* Données issues des essais menés chez les patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA); la clairance du carboxylate d'oseltamivir étant généralement plus élevée avec la technique de dialyse péritonéale automatisée (DPA). Le changement de technique de la DPA à la DPCA est laissé à l'appréciation du néphrologue.

Prophylaxie de la grippe : l'adaptation posologique est recommandée pour les adultes atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère comme décrit dans le tableau ci-dessous.

Clairance de la créatinine	Dose recommandée pour la prophylaxie
> 60 (ml/min)	75 mg une fois par jour
> 30 à 60 (ml/min)	30 mg (suspension ou gélules) une fois par jour
> 10 à 30 (ml/min)	30 mg (suspension ou gélules) tous les deux jours
≤ 10 (ml/min)	Non recommandé (absence de données disponibles)
Patients hémodialysés	30 mg après une séance d'hémodialyse sur deux
Patients sous dialyse péritonéale*	30 mg (suspension ou gélules) une fois par semaine

* Données issues des essais menés chez les patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA); la clairance du carboxylate d'oseltamivir étant généralement plus élevée avec la technique de dialyse péritonéale automatisée (DPA). Le changement de technique de la DPA à la DPCA est laissé à l'appréciation du néphrologue.

Sujet âgé

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère.

Enfants

Les données cliniques disponibles chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie.

Patients immunodéprimés

Une plus longue durée de traitement pour la prophylaxie saisonnière allant jusqu'à 12 semaines a été évaluée chez des patients immunodéprimés (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'oseltamivir n'est efficace que dans les infections dues aux virus de la grippe. Il n'existe pas de preuve de l'efficacité d'oseltamivir dans d'autres maladies que celles provoquées par les virus grippaux.

Aucune information n'est disponible concernant la tolérance et l'efficacité d'oseltamivir chez les patients présentant un état clinique suffisamment sévère ou instable pour nécessiter une hospitalisation.

L'efficacité d'oseltamivir pour le traitement ou pour la prophylaxie de la grippe n'a pas été clairement établie chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 5.1).

L'efficacité d'oseltamivir chez les patients ayant des pathologies chroniques cardiaque et/ou respiratoire, n'a pas été établie. Dans ce type de population, l'incidence des complications observées dans les groupes sous traitement et sous placebo n'est pas différente (voir rubrique 5.1).

Aucune donnée permettant de recommander une posologie chez des nourrissons nés prématurés (âge post-menstruel* inférieur à 37 semaines) n'est disponible.

* Temps écoulé entre le premier jour des dernières règles normales et le jour de l'évaluation, correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal.

Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. L'utilisation de Tamiflu ne doit pas influencer sur la décision de vaccination annuelle contre la grippe. La protection contre la grippe ne dure que pendant la période de traitement par Tamiflu. Tamiflu doit être utilisé en traitement et prophylaxie de la grippe seulement si des données épidémiologiques fiables confirment la circulation du virus.

Il a été montré que la sensibilité à l'oseltamivir des souches virales grippales en circulation était très variable (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les prescripteurs doivent prendre en compte l'information la plus récente disponible sur le profil de sensibilité à l'oseltamivir des virus en circulation avant de décider de l'utilisation de Tamiflu.

Insuffisance rénale sévère

Une adaptation de la posologie est recommandée en cas de traitement et de prophylaxie chez les adultes atteints d'une insuffisance rénale sévère. Les données cliniques disponibles chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Des événements neuropsychiatriques ont été rapportés durant l'administration de Tamiflu chez des patients atteints de grippe, notamment chez des enfants et des adolescents. Ces événements ont également été observés chez des patients atteints de grippe n'ayant pas reçu d'oseltamivir. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des changements de comportement, et les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement doivent être évalués attentivement pour chaque patient (voir rubrique 4.8).

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

Les propriétés pharmacocinétiques d'oseltamivir, telle que la faible liaison aux protéines et un métabolisme indépendant du cytochrome P450 et du système des glucuronidases (voir rubrique 5.2) suggèrent que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives par ces mécanismes sont improbables.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lors de l'administration concomitante avec le probénécide chez des patients dont la fonction rénale est normale. La prise concomitante de probénécide, puissant inhibiteur de la sécrétion rénale tubulaire anionique entraîne une exposition au métabolite actif d'oseltamivir environ deux fois plus élevée.

Il n'y a pas d'interaction cinétique entre l'oseltamivir et l'amoxicilline, qui a la même voie d'élimination, suggérant que le risque d'interaction par ce mécanisme est faible.

Des interactions médicamenteuses cliniquement importantes impliquant une compétition au niveau de la sécrétion rénale tubulaire sont improbables, du fait de la marge de sécurité connue de la plupart de ces substances, des caractéristiques d'élimination du métabolite actif d'oseltamivir (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire anionique) et de la capacité d'excrétion de ces voies. Toutefois, une attention particulière est nécessaire quand l'oseltamivir est prescrit simultanément avec des produits ayant la même voie

d'élimination mais ayant une faible marge thérapeutique (par ex. chlorpropamide, méthotrexate, phénylbutazone).

Aucune interaction pharmacocinétique entre l'oseltamivir ou son métabolite principal n'ont été observées lorsque l'oseltamivir est administré avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, de la cimétidine, des antiacides (magnésium, hydroxydes d'aluminium et carbonates de calcium), de la rimantadine ou de la warfarine (chez les sujets stables sous warfarine et non grippés).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Bien qu'aucune étude clinique contrôlée n'ait été conduite sur l'utilisation de l'oseltamivir chez la femme enceinte, des données limitées issues des cas rapportés depuis la commercialisation et de la surveillance observationnelle rétrospective sont disponibles. Ces données conjointement avec les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les femmes enceintes peuvent recevoir Tamiflu après prise en considération des informations disponibles sur la sécurité d'emploi, la pathogénicité de la souche virale grippale circulante et l'existence d'une affection sous-jacente.

L'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. Des informations très limitées sont disponibles concernant les enfants allaités par des mères recevant de l'oseltamivir et concernant l'excrétion de l'oseltamivir dans le lait humain. Des données limitées ont montré que l'oseltamivir et le métabolite actif étaient détectés dans le lait humain, mais cependant à de faibles concentrations qui conduiraient à une dose infra-thérapeutique chez le nourrisson. En prenant en considération cette information, la pathogénicité de la souche virale grippale circulante et l'existence d'une affection sous-jacente, l'administration d'oseltamivir peut être envisagée s'il en résulte des bénéfices potentiels évidents pour les mères allaitantes.

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

Tamiflu n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité d'emploi de Tamiflu est basé sur des données rapportées lors des essais cliniques chez 4624 patients adultes/adolescents et 1480 enfants traités pour la grippe par Tamiflu ou un placebo, et 3533 patients adultes/adolescents et 148 enfants traités par Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe. De plus, 475 patients immunodéprimés (dont 18 enfants) ont reçu Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe.

Chez les adultes/adolescents, les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les vomissements et les céphalées dans les études de traitement, et les nausées, les vomissements, les céphalées et les douleurs dans les études de prophylaxie. Ces événements n'ont été rapportés, dans leur majorité, qu'à une seule occasion le premier ou le deuxième jour de traitement, et ont spontanément régressés en un ou deux jours. Chez les enfants, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements, les nausées, la dyspepsie, les douleurs abdominales et les céphalées. Chez la majorité des patients, ces EIs n'ont pas conduit à l'arrêt de Tamiflu.

Les EIs listés dans les tableaux ci-dessous sont regroupés dans les catégories suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), et très rare ($< 1/10\ 000$). Les EIs sont attribués à la catégorie appropriée dans les tableaux conformément à l'analyse poolée provenant des essais cliniques.

Traitement et prophylaxie de la grippe chez les adultes et les adolescents :

Dans les études de traitement et de prophylaxie chez les adultes/adolescents, les EI les plus fréquemment rencontrés (≥ 1%) à la dose recommandée (75 mg deux fois par jour pendant 5 jours en traitement et 75 mg une fois par jour jusqu'à 6 semaines, en prophylaxie) sont présentés dans le Tableau 1.

Le profil de sécurité de Tamiflu rapporté chez les sujets ayant reçu Tamiflu en prophylaxie à la dose recommandée (75 mg une fois par jour jusqu'à 6 semaines) était qualitativement semblable à celui observé dans les études de traitement malgré une durée d'administration plus longue dans les études de prophylaxie.

Tableau 1 Evénements indésirables survenus le plus fréquemment (≥ 1 % dans le groupe oseltamivir) lors des études d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les adultes et les adolescents ou rapportés depuis la commercialisation.

Système Organe Classe (SOC)	Evénements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombocytopénie ^a
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité ^a	Réactions anaphylactiques ^b , réactions anaphylactoïdes ^b
Affections psychiatriques				Agitation ^a , comportement anormal ^b , anxiété ^a , confusion ^a , visions ^b , délire ^b , hallucination ^a , cauchemars ^a , auto-agressivité ^a
Affections du système nerveux	Céphalées		Niveau de conscience altéré ^a , convulsion ^a	
Affections oculaires				Trouble visuel ^a
Affections cardiaques			Arythmie cardiaque ^a	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements		Saignements gastro-intestinaux ^a , colite hémorragique ^a
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ^a	Hépatite fulminante ^b , insuffisance hépatique ^b , hépatites ^b
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eczéma ^a , dermatites ^a , rash ^a , urticaire ^a	Oedème angioneurotique ^a , érythème polymorphe ^b , syndrome de Stevens-Johnson ^b , nécrolyse épidermique toxique ^b
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur		

^a Ces événements indésirables ont été identifiés depuis la commercialisation. Ils ont été également rapportés lors des études cliniques poolées avec une fréquence présentée dans le tableau ci-dessus.

^b Dans la mesure où cet événement indésirable n'a pas été observé chez les 5598 sujets qui ont reçu du Tamiflu dans les études cliniques poolées, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le point estimé n'est pas supérieure à 3/5598 (par exemple 1/1866 ou moins = rare).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 2647) et des études de prophylaxie (n = 1945) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, herpès simplex, grippe, nasopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite
- *Affections du système nerveux* : insomnie
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : toux, congestion nasale, mal de gorge, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), diarrhées, dyspepsie
- *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : arthralgies, douleur dorsale, myalgies
- *Affections des organes de reproduction et du sein* : dysménorrhée
- *Troubles généraux* : sensation vertigineuse (dont vertige), fatigue, syndrome de type grippal, douleur des membres, pyrexie

Traitement et prophylaxie de la grippe chez les enfants :

Un total de 1480 enfants (dont des enfants, sans facteur de risque âgés de 1 à 12 ans et des enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans) ont participé à des études cliniques avec Tamiflu en traitement de la grippe. Parmi eux, 858 enfants ont reçu le traitement avec la suspension d'oseltamivir. Un total de 148 enfants ont reçu la dose recommandée de Tamiflu une fois par jour dans une étude clinique de prophylaxie post-exposition en milieu familial (n = 99) et dans une autre étude clinique pédiatrique de prophylaxie de 6 semaines (n = 49). Le tableau 2 présente les EIs les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques pédiatriques.

Tableau 2 Événements indésirables survenus le plus fréquemment (≥ 1 % dans le groupe oseltamivir) lors des études ^{a, b} d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants

Système Organe Classe (SOC)	Événements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux		Céphalées		
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), dyspepsie, nausées		

^a L'étude de prophylaxie n'a pas de bras placebo, étude non contrôlée.

^b Dose unitaire = posologie en fonction de l'âge/poids (30 mg à 75 mg une fois par jour).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 858) et des études de prophylaxie (n = 148) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo ou non traités en prophylaxie que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, nasopharyngite, otite moyenne, pneumonie, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures
- *Affections oculaires* : conjonctivite (dont rougeur oculaire, larmoiements, douleur oculaire)
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : otalgie
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : asthme (dont asthme aggravé), toux, épistaxis, congestion nasale, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : diarrhées
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : dermatite (dont dermatite allergique et dermatite atopique)
- *Troubles généraux* : pyrexie

Les EIs supplémentaires *Peu Fréquents* (fréquence ≥ 1/1 000 à < 1/100) suivants ont été rapportés dans des études cliniques pédiatriques de traitement. Ces EIs précédemment qualifiés de *Fréquents* (fréquence ≥

1/100 à < 1/10) ne remplissent plus les critères pour être inclus dans la rubrique précédente au vu de l'ensemble plus important des données.

- *Affections hématologiques et du système lymphatique* : lymphadénopathie
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : affections de la membrane du tympan

Description d'effets indésirables spécifiques :

Affections psychiatriques et affections du système nerveux

La grippe peut être associée à une variété de symptômes neurologiques et comportementaux qui peuvent inclure des événements tels que des hallucinations, un délire, un comportement anormal, conduisant dans certains cas au décès. Ces événements peuvent survenir dans un contexte d'encéphalite ou d'encéphalopathie mais également en dehors de toute pathologie sévère.

Chez les patients atteints de grippe et traités par Tamiflu, des cas de convulsions et de délire ont été rapportés depuis la commercialisation (incluant des symptômes tels qu'une altération de la conscience, une confusion, un comportement anormal, des visions, des hallucinations, une agitation, une anxiété, des cauchemars), conduisant dans de très rares cas à une blessure volontaire ou au décès. Ces événements ont été principalement rapportés chez les enfants et les adolescents et sont souvent de survenue brutale et de résolution rapide. La contribution de Tamiflu à ces événements est inconnue. Ces événements neuropsychiatriques ont également été rapportés chez des patients grippés mais qui n'avaient pas été traités par Tamiflu.

Affections hépato-biliaires

Des troubles hépato-biliaires, dont des hépatites et une élévation de l'activité des enzymes hépatiques chez des patients ayant un syndrome grippal. Ces cas comprennent des hépatites fulminantes fatales/ des insuffisances hépatiques.

Informations complémentaires dans les populations particulières :

Nourrissons âgés de moins d'un an

Les informations disponibles sur la sécurité d'emploi de l'oseltamivir administré dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an proviennent d'études observationnelles prospectives et rétrospectives (comprenant dans leur ensemble plus de 2400 nourrissons de cette classe d'âge), de données épidémiologiques, ainsi que des cas rapportés depuis la commercialisation. Ces informations suggèrent que le profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an est similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés d'un an et plus.

Patients âgés et patients présentant une affection chronique cardiaque et/ou respiratoire

La population incluse dans les études cliniques de traitement de la grippe est composée d'adultes/adolescents sans facteur de risque et de patients « à risque » (patients avec un risque plus élevé de développer des complications associées à la grippe, comme des patients âgés et des patients avec une maladie cardiaque ou respiratoire chronique). D'une manière générale, le profil de sécurité chez les patients « à risque » était qualitativement similaire à celui observé chez les adultes/adolescents sans facteur de risque.

Patients immunodéprimés

Dans une étude de prophylaxie de 12 semaines chez 475 patients immunodéprimés, comprenant 18 enfants âgés de 1 à 12 ans, le profil de sécurité chez 238 patients était similaire à celui observé précédemment dans les études cliniques de prophylaxie avec Tamiflu.

Enfants ayant un asthme bronchique préexistant

D'une manière générale, le profil des événements indésirables chez les enfants ayant un asthme bronchique préexistant était qualitativement similaire à celui chez les enfants sans facteur de risque.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune expérience de surdosage. Cependant, les manifestations que l'on peut attendre d'un surdosage aigu sont des nausées, avec ou sans vomissements et des vertiges. Les patients doivent arrêter le traitement lors de la survenue d'un surdosage. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviral Code ATC : J05 AH02

Le phosphate d'oseltamivir est la pro-drogue du métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir). Le métabolite actif est un inhibiteur sélectif des enzymes neuraminidases du virus de la grippe, qui sont des glycoprotéines de surface du virion. L'activité enzymatique de la neuraminidase virale est importante pour permettre à la fois au virus de pénétrer dans les cellules non infectées et pour libérer les particules virales nouvellement formées des cellules infectées et propager le virus dans l'organisme.

In vitro, le carboxylate d'oseltamivir inhibe les neuraminidases des virus grippaux A et B. Le phosphate d'oseltamivir inhibe l'infection due au virus grippal et la réplication virale *in vitro*. *In vivo*, dans des modèles animaux d'infection grippale, l'oseltamivir administré per os inhibe la réplication des virus grippaux A et B et leur pouvoir pathogène, ceci à un niveau d'exposition à l'antiviral comparable au niveau atteint avec 75 mg deux fois par jour chez l'homme.

L'activité antivirale d'oseltamivir sur les virus grippaux A et B est basée sur des études de grippe expérimentale chez des volontaires sains.

Les valeurs IC50 de l'enzyme neuraminidase d'oseltamivir pour des virus de type A isolés chez des malades, ont varié de 0,1 nM à 1,3 nM, et pour les virus de type B étaient de 2,6 nM. Des valeurs d'IC50 plus élevées allant jusqu'à une médiane de 8,5 nM, ont été observées dans des essais publiés pour des virus de type B.

Réduction de la sensibilité de la neuraminidase virale

Etudes cliniques : Le risque d'émergence des virus de la grippe ayant une sensibilité réduite ou une résistance vraie à l'oseltamivir a fait l'objet d'une évaluation lors des études cliniques dont Roche a été promoteur. Tous les patients trouvés porteurs de virus résistants à l'oseltamivir l'ont été de manière transitoire et ont éliminé naturellement le virus et ce sans aggravation clinique.

Population de patient	Patients avec Mutations de Résistance (%)	
	Phénotypage*	Géno- et Phénotypage*
Adultes et adolescents	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Enfants (1-12 ans)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* Un génotypage complet n'a pas été réalisé dans toutes les études.

L'émergence de résistance associée à l'utilisation de Tamiflu n'a pas été mise en évidence au cours des études cliniques conduites à ce jour en prophylaxie post-exposition (7 jours), en prophylaxie post-exposition en milieu familial (10 jours) et en prophylaxie saisonnière de la grippe (42 jours) chez les sujets immunocompétents. Aucune résistance n'a été observée durant une étude en prophylaxie de 12 semaines chez des patients immunodéprimés.

Données cliniques et de surveillance : Des mutations naturelles associées à une sensibilité réduite à l'oseltamivir *in vitro* ont été détectées dans des virus grippaux A et B isolés chez des patients non exposés à l'oseltamivir. La sélection de souches résistantes durant le traitement par l'oseltamivir a été observée chez des patients immunodéprimés ainsi que chez des patients immunocompétents. Les patients immunodéprimés et les jeunes enfants présentent un risque plus élevé de développer un virus résistant à l'oseltamivir durant le traitement.

Les virus résistants à l'oseltamivir isolés chez les patients traités par l'oseltamivir et les souches de virus grippaux de laboratoire résistantes à l'oseltamivir, ont montré des mutations au niveau des neuraminidases N1 et N2. Ces mutations tendent à être spécifiques d'un sous type viral. Depuis 2007, la résistance associée à la mutation H275Y des souches H1N1 saisonnières s'est largement répandue. La sensibilité à l'oseltamivir et la prévalence de ces virus semblent varier de manière saisonnière et géographique. En 2008, la mutation H275Y a été trouvée chez > 99 % des virus grippaux H1N1 en circulation isolés en Europe. La grippe H1N1 de 2009 ("grippe porcine") était dans la majorité des cas uniformément sensible à l'oseltamivir, avec seulement des cas isolés de résistance dans le cadre à la fois du traitement et de la prophylaxie de la grippe.

Traitement de la grippe

L'oseltamivir n'est efficace que sur les maladies provoquées par le virus de la grippe. Par conséquent, les analyses statistiques présentées ne concernent que les sujets infectés par le virus de la grippe. Dans la population regroupée des études de traitement curatif incluant des sujets ayant une grippe confirmée ou non, l'efficacité (ITT) a été réduite proportionnellement au nombre de sujets non infectés par la grippe. Soixante sept pour cent (extrêmes : 46 % et 74 %) de l'ensemble des patients inclus avaient une infection grippale confirmée. Soixante quatre pour cent des sujets âgés et 62 % des patients ayant des pathologies chroniques

cardiaque et/ou respiratoire, avaient une grippe confirmée. Dans toutes les études de phase III, les patients n'ont été recrutés que pendant la période épidémique.

Adultes et adolescents de 13 ans et plus : Les patients étaient inclus s'ils se présentaient dans les 36 heures après le début des symptômes, avaient une fièvre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ accompagnée d'au moins un symptôme respiratoire (toux, symptôme nasal ou mal de gorge) et d'au moins un symptôme général (myalgies, frissons/sueurs, malaise, fatigue ou céphalées).

Dans les études de traitement, une analyse a regroupé tous les adultes et les adolescents ayant une grippe confirmée (n = 2413). L'administration de 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour pendant 5 jours a réduit la durée médiane de la grippe d'environ un jour, de 5,2 jours (IC 95 % : 4,9-5,5 jours) dans le groupe placebo à 4,2 jours (IC 95 % : 4,0-4,4 jours ; $p \leq 0,0001$) dans la population traitée par l'oseltamivir.

La proportion de sujets ayant présenté des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques a été réduite de 12,7 % (135/1063) dans le groupe placebo à 8,6 % (116/1350) dans le groupe traité par l'oseltamivir ($p = 0,0012$).

Traitement de la grippe dans les populations à haut risque : Chez les patients âgés (> 65 ans) et les patients atteints de pathologies chroniques cardiaque et/ou respiratoire, recevant 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour pendant 5 jours, la durée médiane de la grippe n'a pas été réduite de manière significative. La durée totale de la fièvre a été réduite d'un jour dans les groupes traités par l'oseltamivir. Chez les sujets âgés ayant une grippe confirmée, l'oseltamivir a réduit significativement l'incidence des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques de 19 % (52/268) dans le groupe placebo à 12 % (29/250) dans la population traitée par l'oseltamivir ($p = 0,0156$).

Parmi les sujets atteints de maladies chroniques cardiaque et/ou respiratoire ayant une grippe confirmée, l'incidence combinée des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques était de 17 % (22/133) dans le groupe placebo et 14 % (16/118) dans le groupe traité par l'oseltamivir ($p = 0,5976$).

Traitement de la grippe chez l'enfant : Dans une étude menée chez des enfants sains (65 % ayant une grippe confirmée), âgés de 1 à 12 ans (âge moyen de 5,3 ans) présentant de la fièvre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) associée à une toux ou un coryza, 67 % des patients ayant une grippe confirmée étaient infectés par le virus A, et 33 % par le virus B. Le traitement par l'oseltamivir commencé dans les 48 heures suivant le début des symptômes, a significativement raccourci le délai de sortie de la maladie (défini comme le délai de retour à un état de santé et d'activité normale tel que rapporté par les parents, et de disparition de la toux, du coryza, de la fièvre) de 1,5 jours (IC 95 % : 0,6-2,2 jours ; $p < 0,0001$) comparé au placebo. L'oseltamivir a réduit l'incidence d'otite moyenne aiguë de 26,5 % (53/200) dans le groupe placebo à 16 % (29/183) dans le groupe des enfants traités par l'oseltamivir ($p = 0,013$).

Une seconde étude a été conduite chez 334 enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans dont 53,6 % avaient une grippe confirmée. Dans le groupe traité par l'oseltamivir la durée médiane de la maladie n'a pas été réduite significativement. A J6 (le dernier jour du traitement) dans cette population, une augmentation de 10,8 % du VEMS a été observée dans le groupe traité par l'oseltamivir, comparativement aux 4,7 % dans le groupe placebo ($p = 0,0148$).

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tamiflu dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la grippe (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Traitement de l'infection par le virus B : Au total, 15 % de la population ayant une grippe confirmée avaient un virus de type B, de 1 % à 33 % selon les études. La durée médiane de la maladie n'était pas significativement différente chez les sujets infectés par le virus B et les autres groupes des différentes études. Une analyse des données a été réalisée sur les 504 sujets infectés par le virus B regroupés à partir de toutes les études de traitement.

L'oseltamivir a réduit le délai d'amélioration de l'ensemble des symptômes de 0,7 jours (IC 95 % : 0,1-1,6 jours ; $p = 0,022$) et des symptômes fièvre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), toux et coryza d'une journée (IC 95 % : 0,4-1,7 jours ; $p < 0,001$), comparativement au placebo.

Prophylaxie de la grippe

L'efficacité de l'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe contractée naturellement a été démontrée dans une étude de prophylaxie post-exposition en milieu familial et dans deux études de prophylaxie saisonnière. Le critère d'efficacité primaire pour toutes ces études a été l'incidence de la grippe confirmée par le laboratoire. L'intensité de l'épidémie n'est pas prévisible et varie à l'intérieur d'une zone géographique et d'une saison à l'autre, c'est pourquoi le nombre de patients à traiter (NPT) pour prévenir un cas de grippe est variable.

Prophylaxie post-exposition : Dans une étude chez des sujets (dont 12,6 % vaccinés contre la grippe) en contact (cas contact) avec un sujet présentant une grippe symptomatique (cas index), l'oseltamivir 75 mg une fois par jour, a été débuté dans les deux jours suivant le début des symptômes chez le cas index et poursuivi pendant sept jours. La grippe a été confirmée chez 163 des 377 cas index. L'oseltamivir a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique chez les sujets en contact avec les cas de grippe confirmée, de 24/200 (12 %) dans le groupe placebo à 2/205 (1 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 92 %, [IC 95 % : 6-16 ; $p \leq 0,0001$]). Le nombre de patients à traiter (NPT) pour la population des cas contact ayant été en contact avec des cas (index) de grippe confirmée était de 10 (IC 95 % : 9-12) et de 16 (IC 95 % : 15-19) pour la population totale des cas contact (ITT), sans tenir compte du statut d'infection du cas index.

L'efficacité de l'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe contractée naturellement a été démontrée dans une étude de prophylaxie post-exposition en milieu familial incluant des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 1 à 12 ans, à la fois comme cas index et comme cas contacts. Le critère d'efficacité primaire de cette étude a été l'incidence de la grippe contractée en milieu familial et confirmée par le laboratoire. La prophylaxie par l'oseltamivir a duré 10 jours. Dans la population totale, l'incidence de la grippe contractée en milieu familial et confirmée par le laboratoire a été réduite de 20% (27/136) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 7 % (10/135) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 62,7 %, [IC 95% : 26,0-81,2 ; $p = 0,0042$]). Dans la population des foyers dans lesquels le cas index a une grippe confirmée, l'incidence de la grippe a été réduite de 26% (23/89) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 11 % (9/84) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 58,5 %, [IC 95% : 15,6-79,6) ; $p = 0,0114$]).

Dans une analyse en sous groupe chez des enfants âgés de 1 à 12 ans, l'incidence de la grippe confirmée par le laboratoire chez ces enfants a été réduite de manière significative de 19% (21/111) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 7 % (7/104) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 64,4 %, [IC 95% : 15,8-85,0 ; $p = 0,0188$]). Chez des enfants qui n'étaient pas initialement porteurs du virus, l'incidence de la grippe confirmée par le laboratoire a été réduite de 21% (15/70) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 4% (2/47) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 80,1% ; [IC 95% : 22,0-94,9 ; $p = 0,0206$]). Le NPT pour la population pédiatrique totale était de 9 (IC 95 % : 7-24) pour la population totale (ITT) et de 8 (IC 95 % : 6, limite supérieure non estimable) pour la population pédiatrique en contact avec les cas index infectés (ITTII).

Prophylaxie en période épidémique : Dans une analyse regroupant les deux autres études réalisées en période épidémique chez des adultes sains non vaccinés, l'oseltamivir 75 mg une fois par jour pendant 6 semaines, a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique de 25/519 (4,8 %) dans le groupe placebo à 6/520 (1,2 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 76 %, [IC 95 % : 1,6-5,7 ; $p = 0,0006$]). Le NPT dans cette étude était de 28 (IC 95 % : 24-50).

Dans une autre étude chez des personnes âgées résidant en institution, où 80 % des participants avaient été vaccinés au cours de la saison de l'essai, l'oseltamivir 75 mg une fois par jour pendant 6 semaines a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique de 12/272 (4,4 %) dans le groupe placebo à 1/276 (0,4 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 92 %, [IC 95 % : 1,5-6,6 ; $p = 0,0015$]). Le NPT dans cette étude était de 25 (IC 95 % : 23-62).

Prophylaxie de la grippe chez les patients immunodéprimés : une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle a été menée pour la prophylaxie saisonnière de la grippe chez 475 patients immunodéprimés (388 patients avec transplantation d'organe solide [195 sous placebo ; 193 sous oseltamivir], 87 patients avec transplantation de cellules souches hématopoïétiques [43 sous placebo ; 44 sous oseltamivir], aucun patient avec d'autres pathologies immunosuppressives), dont 18 enfants âgés de 1 à 12 ans. Le critère primaire dans cette étude était l'incidence de grippe confirmée par le laboratoire par culture virale et/ou augmentation du taux d'anticorps HAI d'un facteur 4. L'incidence de grippe confirmée par le laboratoire a été de 2,9 % (7/238) dans le groupe placebo et de 2,1 % (5/237) dans le groupe oseltamivir (IC à 95 % - 2,3 % - 4,1 % ; $p = 0,772$).

Des études spécifiques sur la réduction des risques de complications n'ont pas été conduites.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de phosphate d'oseltamivir (pro-drogue), l'oseltamivir est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et est largement transformé en métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir), essentiellement par les estérases hépatiques. Au moins 75 % de la dose orale atteint la circulation sanguine sous forme de métabolite actif. L'exposition à la pro-drogue est de moins de 5 % par rapport à celle du métabolite actif. Les concentrations plasmatiques de la pro-drogue et du métabolite actif sont proportionnelles à la dose et ne sont pas affectées par une prise concomitante de nourriture.

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre du carboxylate d'oseltamivir est d'environ 23 litres chez l'homme, volume équivalent à celui du liquide extracellulaire. Du fait de l'activité extracellulaire de la neuraminidase, le carboxylate d'oseltamivir est distribué dans tous les sites de prolifération du virus.

La liaison du carboxylate d'oseltamivir aux protéines plasmatiques humaines est négligeable (environ 3 %).

Métabolisme

L'oseltamivir est largement transformé en carboxylate d'oseltamivir par les estérases principalement localisées dans le foie. Les études *in vitro* ont montré que ni l'oseltamivir, ni le métabolite actif ne sont des substrats ou des inhibiteurs des principales isoenzymes du cytochrome P450.

Aucun conjugué de "phase 2" n'a été identifié *in vivo*.

Élimination

L'oseltamivir absorbé est principalement éliminé par conversion (> 90 %) en carboxylate d'oseltamivir. Il est éliminé dans les urines sans autre métabolisation. La demi-vie d'élimination plasmatique du carboxylate d'oseltamivir est de 6 à 10 heures chez la plupart des sujets. Le métabolite actif est éliminé entièrement par excrétion rénale. La clairance rénale (18,8 l/h) dépasse le taux de filtration glomérulaire (7,5 l/h), indiquant que la sécrétion tubulaire s'ajoute à la filtration glomérulaire. Moins de 20 % d'une dose orale radio-marquée sont éliminés dans les fèces.

Insuffisance rénale

L'administration de 100 mg de phosphate d'oseltamivir deux fois par jour pendant 5 jours, à des patients dont l'insuffisance rénale est d'importance variable, a montré que l'exposition au carboxylate d'oseltamivir est inversement proportionnelle à l'altération de la fonction rénale. Pour le dosage, voir rubrique 4.2.

Insuffisance hépatique

Les études *in vitro* ont montré qu'il ne devrait pas y avoir d'augmentation significative de l'exposition à l'oseltamivir, ni de diminution significative de l'exposition à son métabolite actif chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé

A l'état d'équilibre, l'exposition au métabolite actif était 25 % à 35 % plus élevée chez le sujet âgé (de 65 à 78 ans) par rapport à l'adulte de moins de 65 ans ayant reçu des doses comparables d'oseltamivir. Les demi-vies observées chez le sujet âgé et chez l'adulte jeune étaient similaires. Etant donné le niveau d'exposition au produit et son degré de tolérance, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) (voir rubrique 4.2).

Enfants

Enfants âgés d'un an et plus : La pharmacocinétique de l'oseltamivir a été évaluée chez des enfants de 1 à 16 ans, lors d'études de pharmacocinétique à dose unique. La pharmacocinétique à doses répétées a été étudiée chez un petit nombre d'enfants inclus dans une étude clinique d'efficacité. La pro-drogue et son métabolite actif sont éliminés plus rapidement par les jeunes enfants que par les adultes, entraînant une exposition inférieure pour une même dose en mg/kg. Une dose de 2 mg/kg entraîne une exposition au carboxylate d'oseltamivir comparable à celle obtenue chez l'adulte recevant une seule dose de 75 mg (environ 1 mg/kg). Les paramètres pharmacocinétiques de l'oseltamivir de l'enfant de plus de 12 ans et de l'adulte sont similaires.

Nourrissons âgés de moins de 12 mois : Des données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi sont disponibles chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Une modélisation pharmacocinétique a été réalisée en utilisant ces données ainsi que les données provenant d'études chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an. Les résultats montrent que des doses de 3 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois et de 2,5 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 1 à 3 mois permettent d'obtenir des expositions similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an (voir rubriques 4.1 et 4.2). Il n'y a pas actuellement de données disponibles chez les nourrissons âgés de moins d'un mois utilisant Tamiflu.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des résultats d'études conventionnelles de carcinogenèse chez le rongeur ont mis en évidence une tendance à l'augmentation, dose-dépendante, de certaines tumeurs types de la race du rongeur étudiée. Toutefois, au regard de l'amplitude de l'exposition chez ces rongeurs par rapport à l'exposition attendue en usage clinique, ces données ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de Tamiflu dans les indications approuvées.

Des études de tératogénèse ont été conduites chez le rat et le lapin à des doses allant respectivement jusqu'à 1500 mg/kg/j et 500 mg/kg/j. Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé. Une étude de fertilité chez le rat à une dose allant jusqu'à 1500 mg/kg/j n'a montré d'effets secondaires sur aucun des sexes. Dans les études de péri- et post-natalité une mise bas prolongée a été notée à la dose de 1500 mg/kg/j : la marge de sécurité thérapeutique entre l'exposition humaine et la dose la plus élevée sans effet chez le rat (500 mg/kg/jour) est respectivement d'un facteur 480 pour l'oseltamivir et d'un facteur de 44 pour son métabolite actif. L'exposition fœtale chez le rat et le lapin était d'environ 15 à 20 % celle de la mère.

L'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. Des données limitées indiquent que l'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait humain. Une extrapolation à partir des données chez l'animal donne des estimations de 0,01 mg/jour et 0,3 mg/jour, respectivement pour chaque composé.

Une sensibilisation potentielle de la peau à l'oseltamivir a été observée dans un test d'hypersensibilisation chez le cobaye. Environ 50 % des animaux traités avec le principe actif ont montré un érythème, après un test de challenge chez les animaux ayant subi une induction. Une irritation réversible de l'œil de lapin a été observée.

Alors que des doses orales uniques très élevées de sel de phosphate d'oseltamivir, jusqu'à la dose testée la plus élevée (1310 mg/kg), n'ont entraîné aucun effet indésirable sur des rats adultes, ces mêmes doses se sont révélées toxiques chez de jeunes rats âgés de 7 jours, allant jusqu'au décès. Ces effets ont été observés à des doses de 657 mg/kg et plus. A la dose de 500 mg/kg, aucun effet indésirable n'a été observé, y compris lors d'un traitement prolongé (500 mg/kg/jour administrés entre le 7^{ième} et le 21^{ième} jour du post partum).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Amidon prégélatinisé (provenant de l'amidon de maïs)

Talc

Povidone

Croscarmellose sodique

Fumarate stéarique de sodium

Enveloppe de la gélule :

Gélatine

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression :

Shellac

Dioxyde de titane (E171)

Indigotine (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

7 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C .

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie :

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte contient 10 gélules sous plaquette thermoformée TRIPLEX (PVC/PE/PVDC, scellée par une feuille d'aluminium).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Instructions particulières concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination de la préparation extemporanée préparée pour les enfants âgés de moins de 12 mois

Préparation extemporanée

Lorsque la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, les patients ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu préparées dans une pharmacie ou préparées au domicile.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile. Une information détaillée sur la préparation par la pharmacie est disponible à la rubrique 4.2. Une information détaillée sur la préparation au domicile est disponible à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

Des seringues de volume et graduations appropriés doivent être fournies pour l'administration de la préparation de la pharmacie, ainsi que pour l'administration de la préparation au domicile. Dans les deux cas, les volumes requis doivent être de préférence indiqués sur les seringues.

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

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume Uni

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

EU/1/02/222/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 juin 2002
Date du dernier renouvellement : 20 juin 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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