

Information importante concernant TAMIFLU® suspension buvable

Boulogne-Billancourt, Octobre 2012

Objet : Information relative à la mise à disposition d'un nouveau dosage de TAMIFLU® suspension buvable et aux nouvelles instructions de prescription et d'administration

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Afin d'éviter toute erreur de prescription, et en accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et les autorités de santé européennes, le laboratoire Roche souhaite vous informer de la prochaine mise à disposition d'un nouveau dosage de TAMIFLU® suspension buvable et des nouvelles instructions de prescription et d'administration afférentes.

Résumé

- La concentration de TAMIFLU® suspension buvable sera modifiée : elle passera de 12 mg/ml à **6 mg/ml**
- La seringue pour administration orale ne sera plus graduée en milligrammes (mg) mais en **millilitres (ml)**
- La posologie a été mise à jour dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) afin d'inclure le volume à administrer en millilitres

En conséquence, les prescriptions de TAMIFLU® suspension buvable **devront désormais mentionner la posologie en millilitres** dès la mise à disposition de la nouvelle concentration à 6 mg/ml. Les patients et les parents devront être informés du nouveau conditionnement et de son contenu, en particulier la seringue pour administration orale et l'information contenue dans la notice.

Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées pour le traitement des nourrissons et les enfants âgés d'un an ou plus :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
10 kg à 15 kg	30 mg deux fois par jour	5 ml deux fois par jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg deux fois par jour	7,5 ml deux fois par jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg deux fois par jour	10 ml deux fois par jour
> 40 kg	75 mg deux fois par jour	12,5 ml deux fois par jour

.../...

Les professionnels de santé doivent être vigilants sur les posologies prescrites et les patients/parents de patients doivent être informés d'être attentifs aux doses administrées.

Informations complémentaires

Il est rappelé que TAMIFLU® est indiqué dans le 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 et dans les 2 jours suivant le début des symptômes.

TAMIFLU® est aussi indiqué 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.

Lors d'une pandémie grippale, TAMIFLU® est également indiqué dans le traitement et la prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an.

Pour une information complète, veuillez lire attentivement le RCP en vigueur joint à cette communication.

Déclaration des cas de pharmacovigilance

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL®).

Coordonnées

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation de TAMIFLU®, notre service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition au numéro suivant : **01 47 61 47 61**.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Sylvie Goulemot
Responsable
Section B

Dr Yannick Plétan *Pharmacien*
Directeur Médical N° 116201 -

TAMIFLU® 6 mg/ml poudre pour suspension buvable. **COMPOSITION** : Chaque ml de suspension reconstituée contient 6 mg d'oseltamivir. Un flacon de suspension reconstituée (65 ml) contient 390 mg d'oseltamivir. Excipients à effet notoire : 5 ml de suspension d'oseltamivir délivre 0,9 g de sorbitol. 7,5 ml de suspension d'oseltamivir délivre 1,3 g de sorbitol. 10 ml de suspension d'oseltamivir délivre 1,7 g de sorbitol. 12,5 ml de suspension d'oseltamivir délivre 2,1 g de sorbitol. Excipients : sorbitol (E420), citrate de sodium monosodique (E 331 (a)), gomme xanthane (E 415), benzoate de sodium (E211), saccharinate de sodium (E954), oxyde de titane (E171) et arôme Tutti Frutti (contenant des maltodextrines (maïs), propylène glycol, gomme arabique (E 414) et substances aromatiques naturelles (principalement composées d'arôme banane, ananas et pêche). La poudre est un granulé ou un granulé compact de couleur blanche ou jaune pâle. **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 Propriétés pharmacodynamiques). Tamiflu est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale (voir Propriétés pharmacocinétiques). 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. **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 d'un an lors d'une pandémie grippale (voir Propriétés pharmacocinétiques). 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 Propriétés pharmacodynamiques).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : **Posologie** : 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, soit en prenant une gélule de 30 mg plus une gélule de 45 mg, soit en prenant une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension. Les adultes, les adolescents ou les enfants (> 40 kg) qui peuvent avaler des gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en gélules. **Traitement** : 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 et les enfants âgés d'un an ou plus : la dose recommandée de Tamiflu 6 mg/ml suspension buvable est indiquée dans le tableau ci-dessous. Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules sont disponibles comme alternative à la dose recommandée de Tamiflu 6 mg/ml suspension. Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées chez les nourrissons et les enfants âgés d'un an ou plus :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
10 kg à 15 kg	30 mg deux fois par jour	5 ml deux fois par jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg deux fois par jour	7,5 ml deux fois par jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg deux fois par jour	10 ml deux fois par jour
> 40 kg	75 mg deux fois par jour	12,5 ml deux fois par jour

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement au dosage adulte d'une gélule de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension. Pour les nourrissons âgés de moins d'un an : La posologie recommandée pour le traitement des 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 de pharmacocinétique limitées montrant que ces doses permettent d'obtenir chez la majorité des patients des expositions plasmatiques du médicament similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les enfants plus âgés et chez les adultes (voir Propriétés pharmacocinétiques). En cas de pandémie, une seringue de 3 ml pour administration orale (graduée tous les 0,1 ml) devra être utilisée pour l'administration aux enfants âgés de moins de 12 mois ayant besoin de 6 mg à 18 mg d'oseltamivir. Les parents et les soignants doivent être informés de l'endroit dans lequel ils peuvent se procurer la seringue de 3 ml pour administration orale.

Tableau de posologies d'oseltamivir chez les enfants âgés de 0 à 30 jours : 2 mg/kg deux fois par jour

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
3 kg	6 mg deux fois par jour	1,0 ml deux fois par jour
3,5 kg	7 mg deux fois par jour	1,2 ml deux fois par jour
4 kg	8 mg deux fois par jour	1,3 ml deux fois par jour
4,5 kg	9 mg deux fois par jour	1,5 ml deux fois par jour

Tableau de posologies d'oseltamivir chez les enfants âgés de 31 à 90 jours : 2,5 mg/kg deux fois par jour

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
4 kg	10 mg deux fois par jour	1,7 ml deux fois par jour
4,5 kg	11,25 mg deux fois par jour	1,9 ml deux fois par jour
5 kg	12,5 mg deux fois par jour	2,1 ml deux fois par jour
5,5 kg	13,75 mg deux fois par jour	2,3 ml deux fois par jour
6 kg	15 mg deux fois par jour	2,5 ml deux fois par jour
6,5 kg	16,25 mg deux fois par jour	2,7 ml deux fois par jour

Tableau de posologies d'oseltamivir chez les enfants âgés de 91 à <365 jours : 3 mg/kg deux fois par jour

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
6 kg	18 mg deux fois par jour	3,0 ml deux fois par jour
7 kg	21 mg deux fois par jour	3,5 ml deux fois par jour
8 kg	24 mg deux fois par jour	4,0 ml deux fois par jour
9 kg	27 mg deux fois par jour	4,5 ml deux fois par jour
10 kg	30 mg deux fois par jour	5,0 ml deux fois par jour

Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons 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. 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** : Prophylaxie post-exposition : Pour les adolescents (â

gés 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 et les enfants âgés d'un an ou plus : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules sont disponibles comme alternative à la dose recommandée de Tamiflu 6 mg/ml suspension. La posologie recommandée de Tamiflu en prophylaxie post-exposition est :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 10 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
10 kg à 15 kg	30 mg une fois par jour	5 ml une fois par jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg une fois par jour	7,5 ml une fois par jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg une fois par jour	10 ml une fois par jour
> 40 kg	75 mg une fois par jour	12,5 ml une fois par jour

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif, à raison d'une gélule de 75 mg une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension. Pour les nourrissons âgés de moins d'un an : La posologie recommandée en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière du traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les enfants âgés de plus de 1 an et chez les adultes qui ont montré que la posologie en prophylaxie correspondant à la moitié de la posologie journalière du traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe. En cas de pandémie, une seringue de 3 ml pour administration orale (graduée tous les 0,1 ml) devra être utilisée pour l'administration aux enfants âgés de moins d'un an ayant besoin de 6 mg à 18 mg d'oseltamivir. Les parents et les soignants doivent être informés de l'endroit dans lequel ils peuvent se procurer la seringue de 3 ml pour administration orale. Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées chez les nourrissons âgés de moins d'un an :

Tableau de posologies d'oseltamivir pour les enfants âgés de 0 à 30 jours : 2 mg/kg une fois par jour

Poids corporel	Dose recommandée pendant 10 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
3 kg	6 mg une fois par jour	1,0 ml une fois par jour
3,5 kg	7 mg une fois par jour	1,2 ml une fois par jour
4 kg	8 mg une fois par jour	1,3 ml une fois par jour
4,5 kg	9 mg une fois par jour	1,5 ml une fois par jour

Tableau de posologies d'oseltamivir pour les enfants âgés de 31 à 90 jours : 2,5 mg/kg une fois par jour

Poids corporel	Dose recommandée pendant 10 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
4 kg	10 mg une fois par jour	1,7 ml une fois par jour
4,5 kg	11,25 mg une fois par jour	1,9 ml une fois par jour
5 kg	12,5 mg une fois par jour	2,1 ml une fois par jour
5,5 kg	13,75 mg une fois par jour	2,3 ml une fois par jour
6 kg	15 mg une fois par jour	2,5 ml une fois par jour
6,5 kg	16,25 mg une fois par jour	2,7 ml une fois par jour

Tableau de posologies d'oseltamivir pour les enfants âgés de 91 à < 365 jours : 3 mg/kg une fois par jour

Poids corporel	Dose recommandée pendant 10 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
6 kg	18 mg une fois par jour	3,0 ml une fois par jour
7 kg	21 mg une fois par jour	3,5 ml une fois par jour
8 kg	24 mg une fois par jour	4,0 ml une fois par jour
9 kg	27 mg une fois par jour	4,5 ml une fois par jour
10 kg	30 mg une fois par jour	5,0 ml une fois par jour

Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons 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. 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 prophylaxie de la grippe en période épidémique n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans. La posologie recommandée pour les adultes et les adolescents 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. **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 et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) 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
o 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 et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) 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
o 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. Les données cliniques disponibles chez les nourrissons et les enfants (âgés de 12 ans et moins) atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie. **Sujet âgé** : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire, sauf en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. **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 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, Effets indésirables et Propriétés pharmacodynamiques). **Mode d'administration** : Pour l'administration du produit, une seringue de 10 ml pour administration orale est fournie dans l'emballage. Il est recommandé que la poudre pour suspension buvable Tamiflu soit reconstituée par le pharmacien avant sa délivrance au patient (voir Précautions particulières d'élimination et manipulation). **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à Composition. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES 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 (voir Propriétés pharmacodynamiques). **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 Propriétés pharmacodynamiques). 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. **Affection sévère concomitante** : 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. **Patients immunodéprimés** : 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 Propriétés pharmacodynamiques). **Pathologie cardiaque et/ou respiratoire** : 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 Propriétés pharmacodynamiques). **Population pédiatrique** : 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. **Insuffisance rénale sévère** : Une adaptation de la posologie est recommandée en cas de traitement et de prophylaxie chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes atteints d'une insuffisance rénale sévère. Les données cliniques disponibles chez les nourrissons et les enfants (âgés d'un an ou plus) atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie (voir Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques). **Evénements neuropsychiatriques** : 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 Effets indésirables). Ce médicament contient du sorbitol. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare). Le sorbitol peut provoquer un effet laxatif modéré. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS 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 Propriétés pharmacocinétiques) suggèrent que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives par ces mécanismes sont improbables. **Probenécide** : 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. **Amoxicilline** : 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. **Elimination rénale** : 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). **Informations supplémentaires** : Aucune interaction pharmacocinétique entre l'oseltamivir ou son métabolite actif 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). **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : **Grossesse** : 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 Données de sécurité précliniques). 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. **Allaitement** : 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. **Fécondité** : Les études précliniques n'ont pas permis de mettre en évidence de toxicité de Tamiflu sur la fécondité de l'homme ou de la femme (voir Données de sécurité précliniques). **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : Tamiflu n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **EFFETS INDESIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : Le profil de sécurité d'emploi de Tamiflu est basé sur des données rapportées lors des études cliniques chez 6 049 patients adultes/adolescents et 1 473 enfants traités pour la grippe par Tamiflu ou un placebo, et 3 990 patients adultes/adolescents et 253 enfants traités par Tamiflu ou un placebo/sans traitement pour la prophylaxie de la grippe. De plus, 475 patients immunodéprimés (dont 18 enfants, 10 ayant reçu Tamiflu et 8 le placebo) ont reçu Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe. Chez les adultes/adolescents, les effets indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les nausées et les vomissements dans les études de traitement, et les nausées dans les études de prophylaxie. La majorité de ces effets n'a été rapportée qu'à une seule occasion, le premier ou le deuxième jour de traitement, et a spontanément régressé en un ou deux jours. Chez les enfants, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements. Chez la majorité des patients, ces EIs n'ont pas conduit à l'arrêt de Tamiflu. Les effets indésirables graves suivants ont été rarement rapportés depuis la

commercialisation de l'oseltamivir : réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, troubles hépatiques (hépatite fulminante, trouble de la fonction hépatique et ictère), œdème de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, saignements gastro-intestinaux et troubles neuropsychiatriques (concernant les troubles neuropsychiatriques, voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Tableaux des effets indésirables : Les EIs listés dans les tableaux ci-dessous sont regroupés dans les catégories suivantes : Très fréquent (O 1/10), fréquent (O 1/100, < 1/10), peu fréquent (O 1/1 000, < 1/100), rare (O 1/10 000, < 1/1 000), et très rare (< 1/10 000). Dans ces tableaux, les EIs sont classés dans la catégorie de fréquence appropriée, conformément à l'analyse poolée provenant des études 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 EIs les plus fréquemment rapportés 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 : Effets indésirables lors des études évaluant Tamiflu dans 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
Infections et infestations		Bronchite, Herpes simplex, Nasopharyngite, Infection des voies respiratoires supérieures,		
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité	Réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes
Affections psychiatriques				Agitation, comportement anormal, anxiété, confusion, visions, délire, hallucination, cauchemars, auto-
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie	Niveau de conscience altéré, convulsion	
Affections oculaires				Trouble visuel
Affections cardiaques			Arythmie cardiaque	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, Mal de gorge, Rhinorrhée		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements, Douleurs abdominales (dont douleurs abdominales supérieures), Dyspepsie		Saignements gastro-intestinaux, colite hémorragique
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'activité des enzymes hépatiques	Hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatites
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eczéma, dermatites, rash, urticaire	Oedème angioneurotique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur, Sensation vertigineuse (dont vertige), Fatigue, Fièvre, Douleur des		

Traitement et prophylaxie de la grippe chez les enfants : Un total de 1 473 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, 851 enfants ont reçu le traitement avec la suspension d'oseltamivir. Un total de 158 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), une étude clinique pédiatrique de prophylaxie saisonnière de 6 semaines (n = 49) et une étude clinique pédiatrique de prophylaxie saisonnière de 12 semaines chez des sujets immunodéprimés (n = 10). Le tableau 2 présente les EIs les plus fréquemment rapportés lors des études cliniques pédiatriques.

Tableau 2 : Effets indésirables lors des études évaluant Tamiflu dans le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants (la posologie ayant été déterminée par l'âge et le poids [de 30 mg à 75 mg une fois par jour])

Système Organe Classe (SOC)	Evénements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Otite moyenne		
Affections du système nerveux		Céphalées		
Affections oculaires		Conjonctivite (dont rougeur oculaire, larmoiement et douleur oculaire)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Otalgie	Affection de la membrane du tympan	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, Congestion nasale	Rhinorrhée		
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), dyspepsie, nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermatite (dont dermatite allergique et atopique)	

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. **Autres populations particulières** : **Population pédiatrique (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 2 400 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 ayant reçu de l'oseltamivir 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. **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. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES** : Classe pharmacothérapeutique: Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs de la neuraminidase. 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 études publiées pour des virus de type B. **Etudes cliniques** :

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 $O \geq 37,8^{\circ}C$ 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 ; $p < 0,0001$) 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 ($O \geq 37,8^{\circ}C$) 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 Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique). **Traitement de l'infection par le virus B** : Au total, 15 % de 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 jour (IC 95 % : 0,1-1,6 jour ; $p = 0,022$) et des symptômes fièvre ($O \geq 37,8^{\circ}C$), 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 ; $p < 0,0001$]). 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 (ITTI). **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. **Résistance à l'oseltamivir : Etudes cliniques :** Le risque d'émergence de 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 patients 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. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : Informations générales :** **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 %). **Biotransformation :** 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*. **Elimination :** 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. **Populations particulières : Enfants : Nourrissons âgés de moins d'un an :** Des données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi sont disponibles chez les enfants âgés de moins d'un an. Une modélisation pharmacocinétique a été réalisée en utilisant ces données ainsi que les données provenant d'études chez les adultes, les nourrissons et les enfants âgés d'un an ou plus. 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, les nourrissons et les enfants âgés d'un an ou plus (voir Indications thérapeutiques et Posologie et mode d'administration). Il n'y a pas actuellement de données disponibles chez les nourrissons âgés de moins d'un mois utilisant Tamiflu. **Nourrissons et enfants âgés d'un an ou plus :** La pharmacocinétique de l'oseltamivir a été évaluée chez des nourrissons, des enfants et des adolescents âgés 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 l'adolescent de 12 ans ou plus et de l'adulte sont similaires. **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 étaient similaires à celles observées chez l'adulte jeune. 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 modérée ou sévère (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min) (voir Posologie et mode d'administration). **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 Posologie et mode d'administration. **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 Posologie et mode d'administration). **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES :** 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 carcinogénèse 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/j) 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^e et le 21^e jour du post partum). **CONSERVATION :** 2 ans. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Après reconstitution, conserver à une température ne dépassant pas 25°C pendant 10 jours. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION :** Il est recommandé que la suspension buvable Tamiflu soit reconstituée par le pharmacien avant sa délivrance au patient. Après reconstitution avec 55 ml d'eau, le volume de suspension buvable utilisable correspond à un total de 10 doses d'oseltamivir 30 mg. **Préparation de la suspension buvable :**

1. Tapoter doucement plusieurs fois sur le flacon fermé pour détacher la poudre.
2. Mesurer 55 ml d'eau en remplissant le gobelet gradué jusqu'au niveau indiqué (le gobelet est fourni dans l'emballage)
3. Ajouter les 55 ml d'eau dans le flacon, reboucher le flacon puis agiter vigoureusement le flacon fermé pendant 15 secondes.
4. Retirer le bouchon de sécurité, et pousser l'adaptateur dans le goulot du flacon.
5. Fermez le flacon hermétiquement avec le bouchon de sécurité (par dessus l'adaptateur). Cela permettra d'assurer la mise en place correcte de l'adaptateur dans le flacon.

Tamiflu poudre pour suspension devra avoir l'apparence d'une suspension opaque et de couleur blanche ou jaune pâle après reconstitution. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **CONDITIONS DE DELIVRANCE :** Liste I. Agréé aux collectivités. **Remboursé Sécurité Sociale à 30 % dans les seules indications thérapeutiques suivantes :** • Traitement prophylactique de la grippe après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus chez les sujets à risques adultes et enfants de plus de 1 an (1) ; • Traitement prophylactique de la grippe après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période pandémique chez le nourrisson de moins d'un an ayant un facteur de risque de grippe grave ; • Traitement curatif de la grippe des sujets à risques adultes et enfants de plus de 1 an (1), en période de circulation du virus, ou en période de pandémie, et selon les recommandations officielles en vigueur ; - chez les sujets ayant une forme clinique de grippe jugée sévère par le médecin ou compliquée d'oblée ; - chez les sujets ayant des facteurs de risques particuliers (1) ; • Traitement curatif de la grippe en période de pandémie chez le nourrisson de moins d'un an ayant un facteur de risque de grippe grave. En traitement curatif, Tamiflu doit être instauré dans les deux jours suivant le début des symptômes. Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. (1) Sujets à risque : sujets définis par les recommandations officielles en vigueur en fonction de la souche virale circulante. **NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS :** Tamiflu 6 mg/ml, poudre pour suspension buvable : EU1/02/222/005 – CIP 3400922069067 – Boîte d'un flacon de 13 g de poudre avec un adaptateur en plastique, une seringue de 10 ml pour administration orale en plastique et un gobelet gradué en plastique. Prix : 12,40 € CTJ : (selon le poids) : 0,19 à 0,95 € (prophylaxie de la grippe) et 0,38 à 1,91 € (traitement de la grippe) **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Roche Registration Limited - 6 Falcon Way - Shire Park - Welwyn Garden City - AL7 1TW - Royaume Uni. **REPRESENTANT LOCAL :** ROCHE – 30, cours de l'île Seguin – 92650 Boulogne Billancourt Cedex – Tél. 01 47 61 40 00. **DATE D'APPROBATION/REVISION :** **Septembre 2012. V09/12.**

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

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 01.47.61.40.00.