

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tamiflu 75 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 98,5 mg de phosphate d'oseltamivir, correspondant à 75 mg d'oseltamivir. Pour les excipients, voir 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. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la grippe : chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou 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).

Prophylaxie de la grippe

- En prévention post exposition : chez l'adulte et l'adolescent âgé de 13 ans 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 l'adulte et l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.

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 prenant en compte l'épidémiologie et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients.

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 soit en prenant une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension. Les adultes, les adolescents et les enfants (> 40 kg) qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension.

Traitement de la grippe

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

Pour les adultes et les adolescents âgés de 13 ans ou plus, la posologie d'oseltamivir recommandée est de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours par voie orale.

Pour les enfants âgés d'un an ou plus, la suspension buvable de Tamiflu est disponible. Pour les enfants dont le poids est supérieur à 40 kg, les gélules peuvent être prescrites au dosage adulte de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours.

La tolérance et l'efficacité de Tamiflu chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été évaluées (voir également rubrique 5.3 « Données de sécurité précliniques »).

Prévention de la grippe

Prophylaxie post-exposition de la grippe chez l'adulte et l'adolescent de 13 ans ou plus : la posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, est de 75 mg d'oseltamivir administrés une fois par jour pendant au moins 7 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.

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 six semaines.

La tolérance et l'efficacité de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe chez les enfants de moins de 13 ans n'ont pas été évaluées.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise pour le traitement ou la prophylaxie des patients présentant des anomalies fonctionnelles hépatiques.

Insuffisance rénale

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

Clairance de la créatinine	Dose recommandée pour le traitement
>30 (ml/min)	75 mg deux fois par jour
>10 à ≤30 (ml/min)	75 mg une fois par jour ou 30 mg de suspension deux fois par jour
≤10 (ml/min)	Non recommandé
Patients dialysés	Non recommandé

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

Clairance de la créatinine	Dose recommandée pour la prophylaxie
>30 (ml/min)	75 mg une fois par jour
> 10 à ≤30 (ml/min)	75 mg une fois tous les deux jours ou 30 mg de suspension une fois par jour
≤10 (ml/min)	Non recommandé
Patients dialysés	Non recommandé

Sujet âgé

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières 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.

La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été évaluées (voir également rubrique 5.3 « Données de sécurité précliniques »).

La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe chez les enfants de moins de 13 ans n'ont pas été évaluées.

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.

La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir n'ont pas été établies chez les patients immunodéprimés que ce soit pour le traitement ou pour la prophylaxie de la grippe.

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).

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.

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. Il n'existe pas de données concernant la tolérance et l'efficacité d'oseltamivir chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale (voir Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration, et Rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

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

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 5.2, Propriétés pharmacocinétiques) 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 ou des antiacides (magnésium, hydroxydes d'aluminium et carbonates de calcium).

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'oseltamivir chez la femme enceinte. 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). L'oseltamivir ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice pour la mère justifie le risque potentiel encouru par le fœtus.

L'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. On ne sait pas s'ils sont excrétés dans le lait humain. En conséquence, l'oseltamivir ne devra être utilisé au cours de l'allaitement que si le bénéfice attendu pour la femme justifie le risque potentiel encouru par le nouveau-né.

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

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

4.8 Effets indésirables

Traitement de la grippe chez les adultes et les adolescents : Sur un total de 2107 patients ayant participé aux études cliniques de phase III de traitement de la grippe, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales. 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. Les événements rapportés le plus fréquemment chez les sujets recevant 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour (c'est-à-dire avec une incidence ≥ 1 %, indépendamment du lien de causalité) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Traitement de la grippe chez les personnes âgées : D'une façon générale, le profil de tolérance chez les patients âgés était semblable à celui observé chez les adultes jusqu'à l'âge de 65 ans : l'incidence des nausées était plus faible chez les patients âgés traités par l'oseltamivir (6,7 %) que chez les patients sous placebo (7,8 %), tandis que l'incidence des vomissements était plus élevée chez ceux recevant l'oseltamivir (4,7 %) que chez ceux recevant le placebo (3,1 %).

Le profil d'événements indésirables chez les adolescents et les patients présentant une affection chronique cardiaque et/ou respiratoire était qualitativement semblable à celui observé chez les jeunes adultes sains.

Prophylaxie de la grippe :

Au cours des études de prophylaxie où la posologie d'oseltamivir était de 75 mg une fois par jour pendant une durée maximale de six semaines, les événements indésirables le plus souvent rapportés chez les sujets recevant l'oseltamivir comparés aux patients sous placebo, en plus des événements listés dans le tableau ci-dessous, étaient : douleurs et algies, rhinorrhées, dyspepsie et infections des voies respiratoires hautes. Il n'existait aucune différence cliniquement significative entre le profil de tolérance des patients âgés, ayant reçu l'oseltamivir ou le placebo, et celui de la population plus jeune.

Evénements indésirables survenus le plus fréquemment lors des études sur la grippe contractée naturellement.

Système Organe Classe	Evénement indésirable	Traitement		Prophylaxie	
		Placebo (N=1050)	Oseltamivir 75 mg deux fois par jour (N=1057)	Placebo (N=1434)	Oseltamivir 75 mg une fois par jour (N=1480)
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements ²	3,0 %	8,0 %	1,0 %	2,1 %
	Nausées ^{1,2}	5,7 %	7,9 %	3,9 %	7,0 %
	Diarrhée	8,0 %	5,5 %	2,6 %	3,2 %
	Douleurs abdominales	2,0 %	2,2 %	1,6 %	2,0 %
Infections et infestations	Bronchite	5,0 %	3,7 %	1,2 %	0,7 %
	Bronchite aiguë	1,0 %	1,0 %	-	-

Système Organe Classe	Événement indésirable	Traitement		Prophylaxie	
		Placebo (N=1050)	Oseltamivir 75 mg deux fois par jour (N=1057)	Placebo (N=1434)	Oseltamivir 75 mg une fois par jour (N=1480)
Troubles généraux	Vertiges	3,0 %	1,9 %	1,5 %	1,6 %
	Fatigue	0,7 %	0,8 %	7,5 %	7,9 %
Troubles neurologiques	Céphalées	1,5 %	1,6 %	17,5 %	20,1 %
	Insomnie	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,2 %

¹ Sujets ayant seulement eu des nausées, excluant les sujets dont les nausées étaient associées à des vomissements.

² la différence entre les groupes placebo et oseltamivir était statistiquement significative.

Traitement de la grippe chez les enfants : un total de 1032 enfants âgés de 1 à 12 ans (incluant 695 enfants sains âgés de 1 à 12 ans et 334 enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans) ont participé à des études de phase III d'oseltamivir dans le traitement de la grippe. Un total de 515 enfants ont été traités par la suspension d'oseltamivir. Les événements indésirables survenant chez plus de 1 % des enfants recevant l'oseltamivir sont listés dans le tableau ci-dessous. L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté était des vomissements. Les autres événements les plus fréquemment rapportés étaient des douleurs abdominales, épistaxis, troubles auriculaires et conjonctivites. Ces événements ne sont généralement survenus qu'une fois, ont régressé malgré la poursuite du traitement et n'ont pas entraîné d'arrêt du traitement dans la grande majorité des cas.

Événements indésirables survenant chez plus de 1% des enfants ayant participé à des études de Phase III d'oseltamivir dans le traitement de la grippe contractée naturellement.

Système Organe Classe	Événement indésirable	Traitement	
		Placebo (N = 517)	Oseltamivir 2 mg/kg (N = 515)
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	9,3 %	15.0%
	Diarrhée	10.6%	9.5%
	Douleurs abdominales	3.9%	4.7%
	Nausées	4.3%	3.3%
Infections et infestations	Otite moyenne	11.2%	8.7%
	Pneumonie	3.3%	1.9%
	Sinusite	2.5%	1.7%
	Bronchite	2.1%	1.6%
Troubles respiratoires	Asthme (dont les aggravations)	3.7%	3.5%
	Epistaxis	2.5%	3.1%
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Troubles auriculaires	1.2%	1.7%
	Troubles tympaniques	1.2%	1.0%
Troubles cutanés et sous cutanés	Dermatites	1.9%	1.0%
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Lymphadénopathie	1.5%	1.0%
Trouble de la vision	Conjonctivites	0.4%	1.0%

En général, le profil des événements indésirables chez les enfants asthmatiques et les enfants sains était qualitativement semblable.

Expérience après commercialisation : les réactions indésirables suivantes ont été identifiées au cours de l'utilisation après commercialisation d'oseltamivir : dermatites, rash, eczéma, urticaire, réactions

d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes ainsi que de très rares cas de réactions cutanées sévères dont le syndrome de Stevens–Johnson et l'érythème polymorphe. En outre, ont été rapportés de très rares cas de perturbations de la fonction hépatique incluant hépatite et élévation des enzymes hépatiques chez des patients ayant un syndrome grippal.

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiviral
Code ATC: J05 AH02

L'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 essentielle 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. *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 : Dans les études cliniques d'infection naturellement acquise, un portage transitoire d'un virus grippal A avec une sensibilité réduite de la neuraminidase au carboxylate d'oseltamivir a été trouvée chez 0,34 % (4/1177) des adultes et des adolescents et 4,5 % (17/374) des enfants âgés de 1 à 12 ans. Il n'a pas été observé de réduction de la sensibilité de la neuraminidase du virus B ni en culture cellulaire ni dans les études cliniques.

Une résistance croisée entre les virus mutants résistant au zanamivir et ceux résistant à l'oseltamivir a été observée *in vitro*. L'information disponible est insuffisante pour caractériser complètement le risque d'émergence de la résistance à l'oseltamivir ou d'une résistance croisée dans le cadre d'une utilisation clinique.

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) dans la population traitée par l'oseltamivir (p \leq 0,0001).

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).

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 de disparition 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 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.

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).

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 4.2 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 4.2 Posologie et mode d'administration).

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 4.2 Posologie et mode d'administration).

Enfants

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.

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 tératogenèse 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. On ne sait pas s'ils sont excrétés dans le lait humain, mais 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.

Dans une étude de deux semaines sur des jeunes rats non sevrés de 7 jours, l'administration d'une dose unique de 1000 mg/kg de phosphate d'oseltamivir a entraîné une mortalité due à une exposition exceptionnellement élevée à la pro-drogue. Cependant, à une dose de 2000 mg/kg administrée à des jeunes rats non sevrés de 14 jours, aucun décès ni aucun autre effet significatif n'ont été observés. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable à la dose de 500 mg/kg/jour administrée entre le 7^e et le 21^e jour du post-partum. Une étude d'investigation au cours de laquelle une dose unique de 1 000 mg/kg a été administrée à de jeunes rats âgés de 7, 14 et 24 jours, a suggéré que l'exposition cérébrale de la pro-drogue était respectivement de 1 500-, 650-, et 2 fois supérieure à celle observée chez le rat adulte (âgé 42 jours).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon pré-gélatinisé (provenant de l'amidon de maïs), talc, povidone, croscarmellose sodique et fumarate stéarique de sodium. L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer noir (E 172) et dioxyde de titane (E 171). L'encre d'impression contient : shellac, dioxyde de titane (E 171) et indigotine (E 132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Pas d'exigences particulières

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

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 3AY

Royaume Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/222/001

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

20 juin 2002

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tamiflu 12 mg/ml poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Poudre pour suspension buvable, contenant 39,4 mg de phosphate d'oseltamivir par gramme de poudre à reconstituer. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 12 mg d'oseltamivir. Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable

La poudre est un granulé ou un granulé compact de couleur blanche ou jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la grippe: chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou 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).

Prophylaxie de la grippe :

- En prévention post-exposition : chez l'adulte et l'adolescent âgé de 13 ans 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 l'adulte et l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.

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 prenant en compte l'épidémiologie et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les formulations de la suspension buvable et de la gélule de Tamiflu sont bioéquivalentes, les doses de 75 mg peuvent être administrées soit en prenant une gélule de 75 mg soit en prenant une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension. Les adultes, les adolescents et les enfants (> 40 kg) qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension.

Traitement de la grippe

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

Pour les adultes et les adolescents âgés de 13 ans ou plus : la posologie d'oseltamivir recommandée est de 75 mg deux fois par jour, pendant 5 jours par voie orale.

Pour les enfants âgés de 1 à 12 ans: la dose recommandée de Tamiflu suspension buvable est indiquée dans le tableau ci-dessous. Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées pour les enfants âgés de un an ou plus :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours
≤ 15 kg	30 mg deux fois par jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg deux fois par jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg deux fois par jour
> 40 kg	75 mg deux fois par jour

Pour l'administration du produit, une seringue pour administration orale avec des graduations de 30 mg, 45 mg, et 60 mg est fournie dans l'emballage. Pour une administration fiable, la seringue fournie doit être utilisée exclusivement.

La tolérance et l'efficacité de Tamiflu chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été évaluées (voir également rubrique 5.3 « Données de sécurité précliniques »).

Prévention de la grippe

Prophylaxie post-exposition de la grippe chez l'adulte et l'adolescent de 13 ans ou plus : la posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, est de 75 mg d'oseltamivir administrés une fois par jour pendant au moins sept jours. Le traitement doit débiter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.

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 six semaines.

La tolérance et l'efficacité de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe chez les enfants de moins de 13 ans n'ont pas été évaluées.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise pour le traitement ou la prophylaxie des patients présentant des anomalies fonctionnelles hépatiques.

Insuffisance rénale

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

Clairance de la créatinine	Dose recommandée pour le traitement
> 30 (ml/min)	75 mg deux fois par jour
> 10 à ≤ 30 (ml/min)	75 mg une fois par jour ou 30 mg de suspension deux fois par jour
≤ 10 (ml/min)	Non recommandé
Patients dialysés	Non recommandé

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

Clairance de la créatinine	Dose recommandée pour la prophylaxie
> 30 (ml/min)	75 mg une fois par jour
> 10 à ≤ 30 (ml/min)	75 mg une fois tous les deux jours ou 30 mg de suspension une fois par jour
≤ 10 (ml/min)	Non recommandé
Patients dialysés	Non recommandé

Sujet âgé

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières 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.

La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été évaluées (voir également rubrique 5.3 « Données de sécurité précliniques »).

La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe chez les enfants de moins de 13 ans n'ont pas été évaluées.

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.

La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir n'ont pas été établies chez les patients immunodéprimés que ce soit pour le traitement ou pour la prophylaxie de la grippe.

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).

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 utilisée en traitement et prophylaxie de la grippe seulement si des données épidémiologiques fiables confirment la circulation du virus.

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. Il n'existe pas de données concernant la tolérance et l'efficacité d'oseltamivir chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale (voir Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration, et Rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Ce médicament contient 26 g de sorbitol. Une dose de 45 mg d'oseltamivir administrée deux fois par jour délivre 2,6 g de sorbitol. Pour les sujets présentant une intolérance héréditaire au fructose, cette dose est supérieure à la dose limite de sorbitol recommandée.

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

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 5.2, Propriétés pharmacocinétiques) 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 bien 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, phénybutazone).

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).

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'oseltamivir chez la femme enceinte. 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). L'oseltamivir ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice pour la mère justifie le risque potentiel encouru par le fœtus.

L'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. On ne sait pas s'ils sont excrétés dans le lait humain. En conséquence, l'oseltamivir ne devra être utilisé au cours de l'allaitement que si le bénéfice attendu pour la femme justifie le risque potentiel encouru par le nouveau-né.

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

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

4.8 Effets indésirables

Traitement de la grippe chez les adultes et les adolescents : Sur un total de 2107 patients ayant participé aux études cliniques de phase III de traitement de la grippe, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales. 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. Les événements rapportés le plus fréquemment chez les sujets recevant 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour (c'est-à-dire avec une incidence ≥ 1 %, indépendamment du lien de causalité) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Traitement de la grippe chez les personnes âgées : D'une façon générale, le profil de tolérance chez les patients âgés était semblable à celui observé chez les adultes jusqu'à l'âge de 65 ans : l'incidence des nausées était plus faible chez les patients âgés traités par l'oseltamivir (6,7 %) que chez les patients sous placebo (7,8 %) tandis que l'incidence des vomissements était plus élevée chez ceux recevant l'oseltamivir (4,7 %) que chez ceux recevant le placebo (3,1 %).

Le profil d'événements indésirables chez les adolescents et les patients présentant une affection chronique cardiaque et/ou respiratoire était qualitativement semblable à celui observé chez les jeunes adultes sains.

Prophylaxie de la grippe :

Au cours des études de prophylaxie où la posologie d'oseltamivir était de 75 mg une fois par jour pendant une durée maximale de six semaines, les événements indésirables le plus souvent rapportés chez les sujets recevant l'oseltamivir comparés aux patients sous placebo, en plus des événements listés sans le tableau ci-dessous, étaient : douleurs et algies, rhinorrhées, dyspepsie et infections des voies respiratoires hautes. Il n'existait aucune différence cliniquement significative entre le profil de tolérance des patients âgés, ayant reçu l'oseltamivir ou le placebo, et celui de la population plus jeune.

Événements indésirables survenus le plus fréquemment lors des études sur la grippe contractée naturellement

Système Organe Classe	Événement indésirable	Traitement		Prophylaxie	
		Placebo (N = 1050)	Oseltamivir 75 mg deux fois par jour (N = 1057)	Placebo (N = 1434)	Oseltamivir 75 mg une fois par jour (N = 1480)
Troubles gastrointestinaux	Vomissements ²	3,0%	8,0%	1,0%	2,1%
	Nausées ^{1,2}	5,7%	7,9%	3,9%	7,0%
	Diarrhée	8,0%	5,5%	2,6%	3,2%
	Douleurs abdominales	2,0%	2,2%	1,6%	2,0%
Infections et infestations	Bronchite	5,0%	3,7%	1,2%	0,7%
	Bronchite aiguë	1,0%	1,0%	-	-
Troubles généraux	Vertiges	3,0%	1,9%	1,5%	1,6%
	Fatigue	0,7%	0,8%	7,5%	7,9%
Troubles neurologiques	Céphalées	1,5%	1,6%	17,5%	20,1%
	Insomnie	1,0%	1,0%	1,0%	1,2%

¹ Sujets ayant seulement eu des nausées, excluant les sujets dont les nausées étaient associées à des vomissements.

² la différence entre les groupes placebo et oseltamivir était statistiquement significative

Traitement de la grippe chez les enfants : un total de 1 032 enfants âgés de 1 à 12 ans (incluant 695 enfants sains âgés de 1 à 12 ans, et 334 enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans) ont participé à des études de phase III d'oseltamivir dans le traitement de la grippe. Un total de 515 enfants ont été traités par la suspension d'oseltamivir. Les événements indésirables survenant chez plus de 1 % des enfants recevant l'oseltamivir sont listés dans le tableau ci-dessous. L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté était des vomissements. Les autres événements les plus fréquemment rapportés étaient des douleurs abdominales, épistaxis, troubles auriculaires et conjonctivites. Ces événements ne sont généralement survenus qu'une fois, ont régressé malgré la poursuite du traitement et n'ont pas entraîné d'arrêt du traitement dans la grande majorité des cas.

Événements indésirables survenant chez plus de 1% des enfants ayant participé à des études de phase III d'oseltamivir de traitement de la grippe contractée naturellement

Système Organe Classe	Événement indésirable	Traitement	
		Placebo (N = 517)	Oseltamivir 2 mg/kg (N = 515)
Troubles gastrointestinaux	Vomissements	9,3%	15,0%
	Diarrhée	10,6%	9,5%
	Douleurs abdominales	3,9%	4,7%
	Nausées	4,3%	3,3%
Infections et infestations	Otite moyenne	11,2%	8,7%
	Pneumonie	3,3%	1,9%
	Sinusite	2,5%	1,7%
	Bronchite	2,1%	1,6%
Troubles respiratoires	Asthme (dont les aggravations)	3,7%	3,5%
	Epistaxis	2,5%	3,1%
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Trouble auriculaire	1,2%	1,7%
	Trouble tympanique	1,2%	1,0%
Troubles cutanés et sous-cutanés	Dermatites	1,9%	1,0%
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Lymphadénopathie	1,5%	1,0%
Troubles de la vision	Conjonctivites	0,4%	1,0%

En général le profil des événements indésirables chez les enfants asthmatiques et les enfants sains était qualitativement semblable.

Expérience après commercialisation : les réactions indésirables suivantes ont été identifiées au cours de l'utilisation après commercialisation d'oseltamivir : dermites, rash, eczéma, urticaire, réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes ainsi que de très rares cas de réactions cutanées sévères dont le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe. En outre, ont été rapportés de très rares cas de perturbations de la fonction hépatique incluant hépatite et élévation des enzymes hépatiques chez des patients ayant un syndrome grippal.

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiviral
Code ATC: J05 AH02

L'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 essentielle 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. *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 : Dans les études cliniques d'infection naturellement acquise, un portage transitoire d'un virus grippal A avec une sensibilité réduite de la neuraminidase au carboxylate d'oseltamivir a été trouvée chez 0,34 % (4/1177) des adultes et des adolescents et 4,5 % (17/374) des enfants âgés de 1 à 12 ans. Il n'a pas été observé de réduction de la sensibilité de la neuraminidase du virus B ni en culture cellulaire ni dans les études cliniques.

Une résistance croisée entre les virus mutants résistant au zanamivir et ceux résistant à l'oseltamivir a été observée *in vitro*. L'information disponible est insuffisante pour caractériser complètement le risque d'émergence de la résistance à l'oseltamivir ou d'une résistance croisée dans le cadre d'une utilisation clinique.

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 âgés 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) dans la population traitée par l'oseltamivir (p \leq 0,0001).

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 % 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 % pour le groupe placebo (p = 0,0148).

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 différents 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 de disparition 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 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.

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).

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 4.2 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 4.2 Posologie et mode d'administration).

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. Étant 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 4.2 Posologie et mode d'administration).

Enfants

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.

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 tératogenèse 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. On ne sait pas s'ils sont excrétés dans le lait humain, mais 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.

Dans une étude de deux semaines sur des jeunes rats non sevrés de 7 jours, l'administration d'une dose unique de 1000 mg/kg de phosphate d'oseltamivir a entraîné une mortalité due à une exposition exceptionnellement élevée à la pro-drogue. Cependant, à une dose de 2000 mg/kg administrée à des jeunes rats non sevrés de 14 jours, aucun décès ni aucun autre effet significatif n'ont été observés. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable à la dose de 500 mg/kg/jour administrée entre le 7^e et le 21^e jour du post-partum. Une étude d'investigation au cours de laquelle une dose unique de 1 000 mg/kg a été administrée à de jeunes rats âgés de 7, 14 et 24 jours, a suggéré que l'exposition cérébrale de la pro-drogue était respectivement de 1 500-, 650-, et 2 fois supérieure à celle observée chez le rat adulte (âge 42 jours).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbitol (E 420), citrate de sodium monosodique (E 331 (a)), gomme xanthane (E 415), benzoate de sodium (E 211), saccharinate de sodium (E 954), oxyde de titane (E 171) 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).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après reconstitution, la suspension ne doit pas être utilisée au delà de 10 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Après reconstitution, conserver la suspension entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte contenant un flacon de verre brun 100 ml (muni d'un bouchon de sécurité enfant en plastique) avec 30 g de poudre pour suspension buvable, adaptateur en plastique, seringue pour administration orale en plastique et un gobelet gradué en plastique. Après reconstitution avec 52 ml d'eau, le volume de suspension buvable utilisable correspond à un total de 10 doses d'oseltamivir 75 mg.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination

Il est recommandé que la suspension buvable Tamiflu soit reconstituée par le pharmacien avant sa délivrance au patient.

Préparation de la suspension buvable

1. Tapoter doucement plusieurs fois sur le flacon fermé pour détacher la poudre.
2. Mesurer 52 ml d'eau en remplissant le gobelet gradué jusqu'au niveau indiqué (le gobelet est fourni dans l'emballage)
3. Ajouter les 52 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.

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

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 3AY
Royaume Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/222/002

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

20 juin 2002

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

A TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Hoffmann-La Roche Ltd
Emil-Barell-Str. 1
D- 79639 Grenzach –Wyhlen
Allemagne

B CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de cette autorisation de mise sur le marché devra informer la Commission européenne des projets de commercialisation concernant le médicament autorisé par le biais de cette décision.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tamiflu 75 mg gélules
Oseltamivir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule pour administration orale contient 98,5 mg de phosphate d'oseltamivir, correspondant à 75 mg d'oseltamivir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

--

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

--

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

--

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 3 AY
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/222/001

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Avant toute utilisation lire attentivement la notice.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tamiflu 75 mg
gélules
Oseltamivir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etui

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tamiflu 12 mg/ml
poudre pour suspension buvable
Oseltamivir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon de 30 g de poudre pour suspension buvable contient 1,182 g de phosphate d'oseltamivir.
Après reconstitution avec 52 ml d'eau, la concentration obtenue est de 12 mg/ml d'oseltamivir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du sorbitol et du benzoate de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 Flacon
Contient 1 bouchon adaptateur en plastique, 1 gobelet gradué en plastique (52 ml) et 1 seringue pour administration orale en plastique.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

--

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Après reconstitution, conserver la suspension entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

--

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
United Kingdom

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/222/002

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot (numéro)

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Pour administration orale après reconstitution de la suspension.
Bien agiter le flacon avant usage.
Lire la notice avant utilisation et préparation pour les instructions concernant la reconstitution.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tamiflu 12 mg/ml
Poudre pour suspension buvable
Oseltamivir

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour administration orale après reconstitution
Bien agiter le flacon avant usage
Lire la notice avant utilisation et préparation pour les instructions concernant la reconstitution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du sorbitol et du benzoate de sodium.

7. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

8. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.
Après reconstitution, conserver la suspension entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

9. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited

40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 3 AY
Royaume-Uni

B. NOTICE

NOTICE

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Tamiflu et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tamiflu
3. Comment prendre Tamiflu
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tamiflu
6. Informations supplémentaires

Tamiflu 75 mg gélules
Oseltamivir

- La substance active est le phosphate d'oseltamivir (75 mg d'oseltamivir par gélule).
- Les autres composants (inactifs) sont:
corps de la gélule: amidon pré-gélatinisé, talc, povidone, croscarmellose sodique et fumarate stéarique de sodium.
enveloppe de la gélule: gélatine, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer noir (E 172), dioxyde de titane (E 171)
encre d'impression : shellac (904), dioxyde de titane (E 171) et indigotine (E 132).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est :

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 3AY
Royaume Uni

Le titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots est :

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

1. QU'EST-CE QUE TAMIFLU ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

- Tamiflu vous est prescrit pour traiter ou prévenir la grippe.
- La grippe est une infection provoquée par le virus influenza. Les signes (symptômes) de la grippe comprennent la survenue soudaine de fièvre (>37,8 °C), toux, nez qui coule ou nez bouché, maux de tête, douleurs musculaires et souvent fatigue extrême. Ces symptômes peuvent aussi être causés par des infections autres que la grippe. La véritable infection grippale ne survient qu'à l'occasion des épidémies annuelles au moment où les virus se propagent dans la population. En dehors des périodes épidémiques, ces symptômes peuvent être principalement causés par d'autres infections ou maladies.
- Tamiflu appartient au groupe des médicaments appelés "inhibiteurs de la neuraminidase". Ces médicaments préviennent la diffusion des virus grippaux dans votre organisme et vous aide à améliorer ou prévenir les symptômes provoqués par l'infection grippale.

Tamiflu 75 mg gélules est disponible en plaquette thermoformée de 10 gélules.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE TAMIFLU

Ne pas prendre Tamiflu: si vous êtes allergique à l'oseltamivir ou à l'un des autres composants.

Prendre des précautions particulières avec Tamiflu: avant de prendre Tamiflu, assurez-vous que votre médecin sait:

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments,
- si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux que vous avez acheté sans ordonnance (à l'exception du paracétamol, de l'ibuprofène ou de l'acide acétylsalicylique (aspirine)), ou
- si vous avez des problèmes rénaux.

Prise de Tamiflu avec des aliments et des boissons :

Avalez Tamiflu avec de l'eau. Vous pouvez prendre Tamiflu avec ou sans nourriture, bien qu'il soit recommandé de prendre Tamiflu avec des aliments, afin de réduire le risque d'intolérance digestive (nausées ou vomissements).

Grossesse

Les effets possibles de Tamiflu sur le fœtus ne sont pas connus. Vous devez signaler à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous avez l'intention de le devenir, ainsi votre médecin pourra décider s'il peut vous prescrire Tamiflu.

Allaitement

Les effets sur l'enfant allaité ne sont pas connus. Si vous allaitez, vous devez l'indiquer à votre médecin, ainsi votre médecin pourra décider s'il peut vous prescrire Tamiflu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

Tamiflu a peu ou pas d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Prise d'autres médicaments:

Tamiflu peut être pris avec du paracétamol, de l'ibuprofène ou de l'acide acétylsalicylique (aspirine). Tamiflu n'est pas supposé modifier l'effet de tout autre médicament, néanmoins si Tamiflu vous est prescrit, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien, si vous prenez ou si vous avez pris récemment d'autres médicaments, y compris ceux que vous avez pu acheter sans ordonnance.

Peut-il y avoir des interactions avec la vaccination antigrippale ?

Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. Tamiflu ne modifiera pas l'efficacité du vaccin contre la grippe. Même si vous avez déjà été vacciné contre la grippe, Tamiflu peut vous être prescrit par votre médecin.

3. COMMENT PRENDRE TAMIFLU

Prenez toujours Tamiflu comme votre médecin vous l'a indiqué. Prenez Tamiflu dès que vous avez votre ordonnance, car cela vous aidera à ralentir la progression du virus dans votre corps. Si vous voulez avoir plus d'informations sur ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les gélules de Tamiflu doivent être avalées entières avec de l'eau. Ne cassez pas et ne mâchez pas les gélules de Tamiflu.

Traitement

Pour le **traitement** de la grippe, prenez une gélule dès que vous avez votre ordonnance, puis prenez une gélule deux fois par jour (en général, il est pratique d'en prendre une le matin et une le soir, pendant 5 jours). Il est important de poursuivre le traitement pendant les 5 jours, même si vous vous sentez mieux plus rapidement.

Prévention (enfants âgés de 13 ans et plus)

Tamiflu peut aussi être utilisé pour la **prévention** de la grippe. A titre préventif, Tamiflu doit être pris une fois par jour, de préférence le matin avec le petit déjeuner. Votre médecin vous indiquera la durée du traitement si Tamiflu vous est prescrit à titre préventif.

Si vous avez pris plus de Tamiflu que vous n'auriez dû: contacter immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Tamiflu: prenez la dose oubliée, dès que vous vous en rappelez mais ne prenez pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oubliée.

Effets pouvant apparaître lorsque le traitement par Tamiflu est arrêté: l'arrêt du traitement par Tamiflu, avant la durée prescrite par votre médecin, ne provoque aucun effet indésirable. Si vous arrêtez de prendre Tamiflu plus tôt que votre médecin ne vous l'a dit, les symptômes grippaux peuvent réapparaître.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Tamiflu est susceptible d'avoir des effets indésirables.

- Effets indésirables fréquents de Tamiflu

Les effets indésirables les plus fréquents de Tamiflu sont des nausées, des vomissements et douleurs abdominales. Ces effets indésirables surviennent le plus fréquemment à l'occasion de la première prise du médicament et ils s'arrêtent en général en cours de traitement. La fréquence de ces effets est réduite si le médicament est pris avec des aliments.

- Effets indésirables moins fréquents de Tamiflu

Des réactions allergiques cutanées et des perturbations de la fonction hépatique ont été très rarement observés.

Enfants (âgés de 1 à 12 ans)

Les autres effets indésirables moins fréquents, qui peuvent aussi être provoqués par la grippe, sont : diarrhée, inflammation de l'oreille, inflammation pulmonaire, sinusite, bronchite, aggravation d'un asthme pré-existant, saignements de nez, troubles auriculaires, inflammation cutanée, œdèmes des ganglions lymphatiques et conjonctivite.

Adultes et adolescents (enfants de 13 ans et plus)

Les autres effets indésirables moins fréquents, qui peuvent aussi être provoqués par la grippe, sont : nausées, diarrhée, bronchite, vertiges, fatigue, maux de tête, et difficultés d'endormissement.

Si vous ou votre enfant continuez à vomir, vous devez en informer votre médecin. Vous devez également prévenir votre médecin, si les symptômes s'aggravent ou si la fièvre persiste.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER TAMIFLU

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

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser après la date de péremption (EXP) figurant sur la boîte.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Hoffmann-La Roche AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Hoffmann-La Roche Ltd

Tel: + 372 - 6 112 401

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 608 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Thorarensen Lyf ehf

Tel: +354 530 7100

Slovenská republika

Hoffmann-La Roche, Ltd., o.z.

Tel: +421 - 2 52638201 5

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Hoffmann-La Roche Ltd
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: +370 5 2362718

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}

NOTICE

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Tamiflu et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tamiflu
3. Comment prendre Tamiflu
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tamiflu
6. Informations supplémentaires

Tamiflu 12 mg/ml poudre pour suspension buvable
Oseltamivir

- La substance active est le phosphate d'oseltamivir (12 mg/ml d'oseltamivir après reconstitution).
- Les autres composants (inactifs) sont: sorbitol (E 420), citrate de sodium monosodique (E 331 (a)), gomme xanthane (E 415), benzoate de sodium (E 211), saccharinate de sodium (E 954), oxyde de titane (E 171) et arôme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est :

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 3AY
Royaume Uni

Le titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots est :

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

1. QU'EST-CE QUE TAMIFLU ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

- Tamiflu vous est prescrit pour traiter ou prévenir la grippe.
- La grippe est une infection provoquée par le virus influenza. Les signes (symptômes) de la grippe comprennent la survenue soudaine de fièvre ($> 37,8^{\circ}\text{C}$), toux, nez qui coule ou nez bouché, maux de tête, douleurs musculaires et souvent fatigue extrême. Ces symptômes peuvent aussi être causés par des infections autres que la grippe. La véritable infection grippale ne survient qu'à l'occasion des épidémies annuelles au moment où les virus se propagent dans la population. En dehors des périodes épidémiques, ces symptômes peuvent être principalement causés par d'autres infections ou maladies.
- Tamiflu appartient au groupe des médicaments appelés "inhibiteurs de la neuraminidase". Ces médicaments préviennent la diffusion des virus grippaux dans votre organisme et vous aide à améliorer ou prévenir les symptômes provoqués par l'infection grippale.

Tamiflu 12 mg/ml poudre pour suspension buvable est disponible en flacon contenant 30 g de poudre à mélanger avec 52 ml d'eau potable.

La boîte contient également un gobelet gradué en plastique (52 ml), un bouchon adaptateur en plastique (pour faciliter l'aspiration de la suspension dans la seringue), et une seringue en plastique (permettant l'administration orale de la bonne dose de médicament). La seringue pour administration orale est munie de graduations correspondant à 30 mg, 45 mg et 60 mg de produit (voir figures 1 et 2 ci-dessous).

Pour savoir comment préparer la poudre pour suspension buvable et comment mesurer et prendre le médicament, lire la section 3 "Comment prendre Tamiflu".

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE TAMIFLU

Ne pas prendre Tamiflu: si vous êtes allergique à l'oseltamivir ou à l'un des composants.

Prendre des précautions particulières avec Tamiflu: avant de prendre Tamiflu, assurez-vous que votre médecin sait:

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments,
- si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux que vous avez acheté sans ordonnance (à l'exception du paracétamol, de l'ibuprofène ou de l'acide acétylsalicylique (aspirine), ou
- si vous avez des problèmes rénaux
- si vous avez une intolérance héréditaire au fructose. Ce médicament contient du sorbitol qui est une forme de fructose.

Prise de Tamiflu avec des aliments et des boissons :

Vous pouvez prendre Tamiflu suspension buvable avec ou sans nourriture, bien qu'il soit recommandé de prendre Tamiflu avec des aliments, afin de réduire le risque d'intolérance digestive (nausées ou vomissements). Il peut également être pris avec un verre d'eau.

Grossesse

Les effets possibles de Tamiflu sur le fœtus ne sont pas connus. Vous devez signaler à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous avez l'intention de le devenir, ainsi votre médecin pourra décider s'il peut vous prescrire Tamiflu.

Allaitement

Les effets sur l'enfant allaité ne sont pas connus. Si vous allaitez, vous devez l'indiquer à votre médecin, ainsi votre médecin pourra décider s'il peut vous prescrire Tamiflu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

Tamiflu a peu ou pas d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Prise d'autres médicaments:

Tamiflu peut être pris avec du paracétamol, de l'ibuprofène ou de l'acide acétylsalicylique (aspirine). Tamiflu n'est pas supposé modifier l'effet de tout autre médicament, néanmoins si Tamiflu vous est prescrit, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien, si vous prenez ou si vous avez pris récemment d'autres médicaments, y compris ceux que vous avez pu acheter sans ordonnance.

Peut-il y avoir des interactions avec la vaccination antigrippale ?

Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. Tamiflu ne modifiera pas l'efficacité du vaccin contre la grippe. Même si vous avez déjà été vacciné contre la grippe, Tamiflu peut vous être prescrit par votre médecin.

3. COMMENT PRENDRE TAMIFLU

Prenez toujours Tamiflu comme votre médecin vous l'a indiqué. Prenez Tamiflu dès que vous avez votre ordonnance, car cela vous aidera à ralentir la progression du virus dans votre corps. Si vous voulez avoir plus d'informations sur ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Comment Tamiflu doit être donné aux enfants (âgés de 1 à 13 ans) :

Traitement

Vous devez donner à votre enfant la quantité de suspension buvable prescrite par votre médecin.

La dose habituelle pour le traitement de la grippe chez l'enfant dépend de son poids:

Poids de l'enfant	Dose recommandée pour 5 jours (traitement)
Inférieur ou égal à 15 kg	30 mg deux fois par jour
Plus de 15 kg et jusqu'à 23 kg	45 mg deux fois par jour
Plus de 23 kg et jusqu'à 40 kg	60 mg deux fois par jour
Plus de 40 kg	75 mg deux fois par jour (75 mg sont obtenus en complétant 30 mg par 45 mg)

Prévention (enfants âgés de 13 ans et plus)

Tamiflu peut aussi être utilisé pour la prévention de la grippe. Dans ce cas, Tamiflu doit être pris une fois par jour, de préférence le matin avec le petit déjeuner. Votre médecin vous indiquera la durée du traitement si Tamiflu vous est prescrit à titre préventif.

Comment Tamiflu doit être donné aux adultes et aux adolescents (enfants âgés de 13 ans et plus):

La suspension peut être utilisée chez l'adulte et l'adolescent, à la place des gélules.

Traitement

En général, votre médecin vous prescrira une dose de 75 mg de Tamiflu deux fois par jour pendant cinq jours.

Prévention

En général, votre médecin vous prescrira une dose de 75 mg une fois par jour. Votre médecin vous indiquera la durée du traitement pendant laquelle vous devez prendre Tamiflu.

Une dose unique de 75 mg de Tamiflu nécessite deux doses de suspension : une à 30 mg et une à 45 mg.

a) Comment préparer la suspension buvable :

*Votre pharmacien peut éventuellement préparer la suspension buvable pour vous. Néanmoins, si ce n'est pas le cas, vous pouvez la préparer facilement vous-même. **Vous n'avez à préparer la suspension qu'une seule fois**, au début de votre traitement. Après quoi, vous n'aurez qu'à bien mélanger la suspension et à prélever la dose recommandée adaptée.*

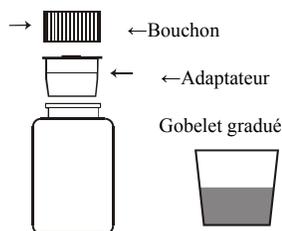


Figure 1

1. Tapoter doucement plusieurs fois sur le flacon fermé pour détacher la poudre.
2. Mesurer 52 ml d'eau en remplissant le gobelet gradué jusqu'au niveau indiqué (le gobelet est fourni dans l'emballage). **Vous devez toujours utiliser 52 ml d'eau**, quelle que soit la dose qui vous est prescrite.
3. Ajouter les 52 ml d'eau potable dans le flacon, reboucher le flacon puis agiter vigoureusement le flacon fermé pendant 15 secondes.
4. Retirer le bouchon, et pousser l'adaptateur dans le goulot du flacon.
5. Fermez le flacon hermétiquement avec le bouchon (par dessus l'adaptateur). Cela permettra d'assurer la mise en place correcte de l'adaptateur dans le flacon.

b) **Comment mesurer et prendre une dose de suspension buvable :**

Bien agiter la suspension orale Tamiflu avant chaque usage!

Seringue pour administration orale

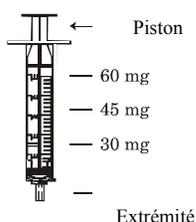


Figure 2

Figure 3

Comment mesurer la quantité correcte de suspension :

1. Bien secouer le flacon fermé de Tamiflu suspension buvable avant utilisation.
2. Prendre la seringue pour administration orale (voir figure 2) et pousser le piston complètement vers le bas en direction de l'extrémité de la seringue. La seringue fournie avec votre médicament doit toujours être utilisée pour mesurer la dose exacte.
3. Retirer le bouchon du flacon de suspension buvable
4. Insérer l'extrémité de la seringue dans l'adaptateur du flacon.
5. Renverser l'ensemble du dispositif (flacon et seringue) de haut en bas (figure 3).
6. Tirer lentement le piston jusqu'à la graduation de la dose dont vous avez besoin.
7. Redresser l'ensemble du dispositif.
8. Retirer lentement la seringue du flacon.
9. Administrer directement la suspension dans la bouche en poussant le piston de la seringue et avaler. Vous pouvez boire et manger quelque chose après avoir pris le médicament.
10. Immédiatement après administration, démonter la seringue et rincer les deux parties sous l'eau du robinet.

Si vous avez pris plus de Tamiflu que vous n'auriez dû: contacter immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Tamiflu: prenez la dose oubliée, dès que vous vous en rappelez mais ne prenez pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oubliée.

Effets pouvant apparaître lorsque le traitement par Tamiflu est arrêté: l'arrêt du traitement par Tamiflu, avant la durée prescrite par votre médecin, ne provoque aucun effet indésirable. Si vous arrêtez de prendre Tamiflu plus tôt que votre médecin ne vous l'a dit, vos symptômes grippaux peuvent réapparaître.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Tamiflu est susceptible d'avoir des effets indésirables.

- **Effets indésirables fréquents de Tamiflu**

Les effets indésirables les plus fréquents de Tamiflu sont des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Ces effets indésirables surviennent le plus fréquemment à l'occasion de la première prise du médicament et ils s'arrêtent en général en cours de traitement. La fréquence de ces effets est réduite, si le médicament est pris avec des aliments.

- **Effets indésirables moins fréquents de Tamiflu**

Des réactions allergiques cutanées et des perturbations de la fonction hépatique ont été très rarement observés.

Enfants (âgés de 1 à 12 ans)

Les autres effets indésirables moins fréquents, qui peuvent aussi être provoqués par la grippe sont : diarrhée, inflammation de l'oreille, inflammation pulmonaire, sinusite, bronchite, aggravation d'un asthme préexistant, saignement de nez, troubles auriculaires, inflammation cutanée, œdèmes des ganglions lymphatiques et conjonctivite.

Adultes et adolescents (enfants de 13 ans et plus)

Les autres effets indésirables moins fréquents, qui peuvent aussi être provoqués par la grippe, sont : nausées, diarrhée, bronchite, vertiges, fatigue, maux de tête, et difficultés d'endormissement.

Si vous ou votre enfant continuez à vomir, vous devez en informer votre médecin. Vous devez également prévenir votre médecin, si les symptômes s'aggravent ou si la fièvre persiste.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER TAMIFLU

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

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

Après reconstitution, conserver la suspension entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

La poudre pour suspension buvable Tamiflu ne doit pas être utilisée au-delà de la date de péremption (EXP) figurant sur la boîte.

Après reconstitution, la suspension ne doit pas être utilisée au delà de 10 jours.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Hoffmann-La Roche AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Hoffmann-La Roche Ltd
Tel: + 372 - 6 112 401

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Thorarensen Lyf ehf
Tel: +354 530 7100

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Hoffmann-La Roche Ltd
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: +370 5 2362718

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 608 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Hoffmann-La Roche, Ltd., o.z.
Tel: +421 - 2 52638201 5

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}