# Tamiflu

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamiflu 30 mg gélules
Tamiflu 45 mg gélules
Tamiflu 75 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tamiflu 30 mg gélules
Chaque gélule contient du phosphate d'oseltamivir, correspondant à 30 mg d'oseltamivir.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Tamiflu 45 mg gélules
Chaque gélule contient du phosphate d'oseltamivir, correspondant à 45 mg d'oseltamivir.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

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

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Tamiflu 30 mg gélules
Les gélules se composent d'un corps opaque jaune pâle portant l'inscription "ROCHE" et d'une tête opaque jaune pâle portant l'inscription "30 mg". Les caractères sont imprimés en bleu.

Tamiflu 45 mg gélules
Les gélules se composent d'un corps opaque gris portant l'inscription "ROCHE" et d'une tête opaque grise portant l'inscription "45 mg". Les caractères sont imprimés en bleu.

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

## 4. DONNEES CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

*Traitement de la grippe*
Tamiflu est indiqué chez les adultes et les enfants, y compris les nouveau-nés à terme, 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.

*Prévention de la grippe*

- En prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.

- L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus.

- Tamiflu est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

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

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

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

- une gélule de 75 mg ou
- une gélule de 30 mg plus une gélule de 45 mg ou
- une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension.

La forme commercialisée de Tamiflu en poudre pour suspension buvable (6 mg/ml) est la forme privilégiée pour les enfants et les adultes qui ont des difficultés à avaler les gélules ou lorsque des doses inférieures sont nécessaires.

*Adultes, et adolescents de 13 ans et plus*

*Traitement :* La posologie d'oseltamivir recommandée est de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours par voie orale pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes.

| **Poids corporel** | **Dose recommandée pour 5 jours** | **Dose recommandée pour 10 jours*** Patients Immunodéprimés |
|---|---|---|
| > 40 kg | 75 mg deux fois par jour | 75 mg deux fois par jour |

*La durée de traitement recommandée chez les adultes et les adolescents immunodéprimés est de **10 jours**. Voir *Populations Particulières*, *Patients Immunodéprimés* pour plus d'informations.

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

*Prophylaxie post-exposition :* La posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pendant 10 jours pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes.

| Poids corporel | Dose recommandée pour 10 jours | Dose recommandée pour 10 jours<br>Patients Immunodéprimés |
|---|---|---|
| > 40 kg | 75 mg une fois par jour | 75 mg une fois par jour |

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 6 semaines (ou allant jusqu'à 12 semaines chez les patients immunodéprimés, voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

*Population pédiatrique*

*Enfants d'un à 12 ans*

Tamiflu 30 mg, 45 mg et 75 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles pour les nourrissons et les enfants âgés d'un an ou plus.

*Traitement* : Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées chez les nourrissons et les enfants âgés d'un an ou plus :

| Poids corporel | Dose recommandée pendant 5 jours | Dose recommandée pendant 10 jours*<br>Patients Immunodéprimés |
|---|---|---|
| 10 kg à 15 kg | 30 mg deux fois par jour | 30 mg deux fois par jour |
| > 15 kg à 23 kg | 45 mg deux fois par jour | 45 mg deux fois par jour |
| > 23 kg à 40 kg | 60 mg deux fois par jour | 60 mg deux fois par jour |
| > 40 kg | 75 mg deux fois par jour | 75 mg deux fois par jour |

*La durée de traitement recommandée chez les enfants immunodéprimés (≥ 1 an) est de **10 jours**. Voir *Populations Particulières, Patients Immunodéprimés* pour plus d'informations.

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

*Prophylaxie post-exposition* : La posologie recommandée de Tamiflu en prophylaxie post-exposition est :

| Poids corporel | Dose recommandée pendant 10 jours | Dose recommandée pendant 10 jours pour les patients immunodéprimés |
|---|---|---|
| 10 kg à 15 kg | 30 mg une fois par jour | 30 mg une fois par jour |

| | | |
|---|---|---|
| > 15 kg à 23 kg | 45 mg une fois par jour | 45 mg une fois par jour |
| > 23 kg à 40 kg | 60 mg une fois par jour | 60 mg une fois par jour |
| > 40 kg | 75 mg une fois par jour | 75 mg une fois par jour |

*Prophylaxie en période épidémique :* la prophylaxie de la grippe en période épidémique n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans.

*Nourrissons de 0 à 12 mois*

*Traitement :* La posologie recommandée chez les nourrissons de 0 à 12 mois est de 3 mg/kg deux fois par jour. Ceci est basé sur des données de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi montrant que cette posologie chez les nourrissons de 0 à 12 mois, permet d'obtenir des concentrations plasmatiques en pro-drogue et en métabolite actif pour lesquelles on s'attend à une efficacité clinique et un profil de tolérance comparables à ceux observés chez les enfants plus âgés et les adultes (voir rubrique 5.2). Les posologies suivantes sont recommandées pour le traitement des nourrissons âgés de 0 à 12 mois :

| **Poids corporel*** | **Dose recommandée pendant 5 jours** | **Dose recommandée pendant 10 jours**** Patients Immunodéprimés |
|---|---|---|
| 3 kg | 9 mg deux fois par jour | 9 mg deux fois par jour |
| 4 kg | 12 mg deux fois par jour | 12 mg deux fois par jour |
| 5 kg | 15 mg deux fois par jour | 15 mg deux fois par jour |
| 6 kg | 18 mg deux fois par jour | 18 mg deux fois par jour |
| 7 kg | 21 mg deux fois par jour | 21 mg deux fois par jour |
| 8 kg | 24 mg deux fois par jour | 24 mg deux fois par jour |
| 9 kg | 27 mg deux fois par jour | 27 mg deux fois par jour |
| 10 kg | 30 mg deux fois par jour | 30 mg deux fois par jour |

* Ce tableau ne contient pas tous les poids corporels possibles dans cette population. Pour tous les patients âgés de moins d'un an, la posologie de 3 mg/kg doit être utilisée pour déterminer la dose quel que soit le poids du patient.
Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux premiers jours suivant le début des symptômes grippaux.
**La durée recommandée chez les nourrissons immunodéprimés (0-12 mois) est de **10 jours**. Voir *Populations Particulières, Patients Immunodéprimés* pour plus d'informations.

Cette recommandation posologique n'est pas destinée aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-conceptionnel inférieur à 36 semaines. Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

*Prophylaxie post-exposition :* La posologie recommandée pour la prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière pour le traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les nourrissons et les enfants âgés d'un an ou plus et les adultes montrant qu'une dose en prophylaxie équivalente à la moitié de la dose journalière pour le traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe. La posologie suivante en fonction de l'âge est recommandée en prophylaxie chez les nourrissons de 0 à 12 mois (voir rubrique 5.2 pour la simulation de l'exposition) :

| **Age** | **Dose recommandée pendant 10 jours** | **Dose recommandée pendant 10 jours** Patients Immunodéprimés |
|---|---|---|
| 0 à 12 mois | 3 mg/kg une fois par jour | 3 mg/kg une fois par jour |

Cette recommandation posologique n'est pas destinée aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-conceptionnel inférieur à 36 semaines. Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

*Prophylaxie en période épidémique :* La prophylaxie en période épidémique n'a pas été étudiée chez les enfants de 0 à 12 mois.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée, voir rubrique 6.6.

Populations particulières

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

*Insuffisance rénale*
*Traitement de la grippe* : l'adaptation posologique est recommandée pour les adultes et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère. Les doses recommandées sont décrites dans le tableau ci-dessous.

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

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

*Prophylaxie de la grippe* : l'adaptation posologique est recommandée pour les adultes et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère comme décrit dans le tableau ci-dessous.

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

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

Les données cliniques disponibles chez les nourrissons et les enfants (âgés de 12 ans et moins) atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie.

*Sujet âgé*
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire, sauf en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

*Patients immunodéprimés*
*Traitement :* Dans le traitement de la grippe, la durée de traitement recommandée chez les patients immunodéprimés est de 10 jours (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Le traitement doit être initié le plus rapidement possible dans les deux premiers jours suivant l'apparition des symptômes de la grippe.

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

Mode d'administration
Voie orale.
Les patients qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension.

## 4.3 Contre-indications

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

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'oseltamivir n'est efficace que dans les infections dues aux virus de la grippe. Il n'existe pas de preuve de l'efficacité d'oseltamivir dans d'autres maladies que celles provoquées par les virus grippaux (voir rubrique 5.1).

Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. L'utilisation de Tamiflu ne doit pas influer sur la décision de vaccination annuelle contre la grippe. La protection contre la grippe ne dure que pendant la période de traitement par Tamiflu. Tamiflu doit être utilisé en traitement et prophylaxie de la grippe seulement si des données épidémiologiques fiables confirment la circulation du virus.
Il a été montré que la sensibilité à l'oseltamivir des souches virales grippales en circulation était très variable (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les prescripteurs doivent prendre en compte l'information la plus récente disponible sur le profil de sensibilité à l'oseltamivir des virus en circulation avant de décider de l'utilisation de Tamiflu.

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

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

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

Population pédiatrique
Aucune donnée permettant de recommander une posologie chez des nourrissons nés prématurés (âge post-conceptionnel inférieur à 36 semaines) n'est disponible.

Insuffisance rénale sévère
Une adaptation de la posologie est recommandée en cas de traitement et de prophylaxie chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes atteints d'une insuffisance rénale sévère. Les données cliniques disponibles chez les nourrissons et les enfants (âgés d'un an ou plus) atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

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

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
La grippe est associée à des complications de la grossesse et du développement foetal, avec un risque de malformations congénitales majeures incluant des anomalies cardiaques congénitales. Un nombre important de données sur l'utilisation de l'oseltamivir pendant la grossesse issues de données post-commercialisation et d'études observationnelles (plus de 1000 grossesses exposées durant le premier trimestre) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif ni d'effet toxique sur le fœtus ou le nouveau-né lié à l'oseltamivir.

Cependant, dans une étude observationnelle, bien qu'il n'y ait pas eu d'augmentation du risque global de malformation, les résultats concernant les anomalies congénitales cardiaques majeures diagnostiquées dans les 12 mois après la naissance n'ont pas été concluants. Dans cette étude, le taux d'anomalies cardiaques congénitales majeures détecté chez les nourrissons ayant été exposés à l'oseltamivir au cours du premier trimestre de la grossesse était de 1,76 % (7 nourrissons sur 397 grossesses) contre 1,01 % chez les nourrissons n'ayant pas été exposés pendant la grossesse parmi la population générale (Odds Ratio 1,75 avec un intervalle de confiance à 95 % [0,51 à 5,98]). La signification clinique de ces résultats n'est pas claire dans la mesure où l'étude a une puissance statistique limitée. De plus, la taille de cette étude était trop faible pour permettre de réaliser une évaluation fiable des différents types de malformations majeures ; par ailleurs, les femmes exposées à l'oseltamivir et les femmes non exposées n'étaient pas tout à fait comparables, en particulier en ce qui concerne la présence ou l'absence d'une infection grippale.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La prescription de Tamiflu peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire après prise en considération des informations disponibles sur la sécurité et le bénéfice (voir rubrique 5.1 «Traitement de la grippe chez la femme enceinte » pour les données concernant le bénéfice chez la femme enceinte) ainsi que la pathogénicité de la souche virale grippale circulante.

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

Fertilité
Les études précliniques n'ont pas permis de mettre en évidence de toxicité de Tamiflu sur la fécondité de l'homme ou de la femme (voir rubrique 5.3).

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

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

## 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité d'emploi de Tamiflu est basé sur des données rapportées lors des études cliniques chez 6 049 patients adultes/adolescents et 1 473 enfants traités pour la grippe par Tamiflu ou un placebo, et 3 990 patients adultes/adolescents et 253 enfants traités par Tamiflu ou un placebo/sans traitement pour la prophylaxie de la grippe. De plus, 245 patients immunodéprimés (dont 7 adolescents et 39 enfants) ont reçu Tamiflu pour le traitement de la grippe et 475 patients immunodéprimés (dont 18 enfants, 10 ayant reçu Tamiflu et 8 le placebo) ont reçu Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe.

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

Les effets indésirables graves suivants ont été rarement rapportés depuis la commercialisation de l'oseltamivir : réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, troubles hépatiques (hépatite fulminante, trouble de la fonction hépatique et ictère), œdème angioneurotique, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, saignements gastro-intestinaux et troubles neuropsychiatriques (concernant les troubles neuropsychiatriques, voir rubrique 4.4).

Tableaux des effets indésirables
Les EIs listés dans les tableaux ci-dessous sont regroupés dans les catégories suivantes : Très fréquent (≥ *1/10*), fréquent (≥ *1/100, < 1/10*), peu fréquent (≥ *1/1 000, < 1/100*), rare (≥ *1/10 000*, < *1/1000*), et très rare (< *1/10 000*). Dans ces tableaux, les EIs sont classés dans la catégorie de fréquence appropriée, conformément à l'analyse poolée provenant des études cliniques.

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

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

**Tableau 1 Effets indésirables survenus lors des études évaluant Tamiflu dans le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les adultes et les adolescents ou rapportés depuis la commercialisation.**

| Système Organe Classe (SOC) | Evénements indésirables selon leur fréquence | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Très fréquent** | **Fréquent** | **Peu fréquent** | **Rare** |
| **Infections et infestations** | | Bronchite, Herpes simplex, Nasopharyngite, Infection des voies respiratoires supérieures, Sinusite | | |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | | | | Thrombocytopénie |
| **Affections du système immunitaire** | | | Réaction d'hypersensibilité | Réactions anaphylactiques, Réactions anaphylactoïdes |
| **Affections psychiatriques** | | | | Agitation, Comportement anormal, Anxiété, Confusion, Visions, Délire, Hallucination, Cauchemars, Auto-agressivité |
| **Affections du système nerveux** | Céphalées | Insomnie | Niveau de conscience altéré, Convulsion | |
| **Affections oculaires** | | | | Trouble visuel |
| **Affections cardiaques** | | | Arythmie cardiaque | |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | | Toux, Mal de gorge, Rhinorrhée | | |
| **Affections gastro-intestinales** | Nausées | Vomissements, Douleurs abdominales (dont douleurs abdominales supérieures), Dyspepsie | | Saignements gastro-intestinaux, Colite hémorragique |
| **Affections hépatobiliaires** | | | Augmentation de l'activité des enzymes hépatiques | Hépatite fulminante, Insuffisance hépatique, Hépatites |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | | | Eczéma, Dermatites, Rash, Urticaire | Oedème angioneurotique, Erythème polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse épidermique toxique |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | | Douleur, Sensation vertigineuse (dont vertige), Fatigue, Fièvre, Douleur des membres | | |

*Traitement et prophylaxie de la grippe chez les enfants :*

Un total de 1 473 enfants (dont des enfants, sans facteur de risque âgés de 1 à 12 ans et des enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans) ont participé à des études cliniques avec Tamiflu en traitement de la grippe. Parmi eux, 851 enfants ont reçu le traitement avec la suspension d'oseltamivir. Un total de 158 enfants ont reçu la dose recommandée de Tamiflu une fois par jour dans une étude clinique de prophylaxie post-exposition en milieu familial (n = 99), une étude clinique pédiatrique de prophylaxie saisonnière de 6 semaines (n = 49) et une étude clinique pédiatrique de prophylaxie saisonnière de 12 semaines chez des sujets immunodéprimés (n = 10).

Le tableau 2 présente les EIs les plus fréquemment rapportés lors des études cliniques pédiatriques.

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

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

Description d'effets indésirables spécifiques

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

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

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

Autres populations particulières

*Population pédiatrique (nourrissons âgés de moins d'un an)*
Dans deux études cliniques visant à déterminer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et le profil de sécurité d'emploi d'un traitement par oseltamivir chez 135 nourrissons de moins d'un an infectés par le virus de la grippe, le profil de sécurité d'emploi était similaire entre les différentes tranches d'âge. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient vomissements, diarrhées et érythème fessier (voir rubrique 5.2). Les données disponibles sont insuffisantes chez les nourrissons ayant un âge post-conceptionnel inférieur à 36 semaines.

Les informations disponibles sur la sécurité d'emploi de l'oseltamivir administré dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an proviennent d'études observationnelles prospectives et rétrospectives (comprenant dans leur ensemble plus de 2 400 nourrissons de cette classe d'âge), de données épidémiologiques, ainsi que des cas rapportés depuis la commercialisation. Ces informations suggèrent que le profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an est similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés d'un an et plus.

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

*Patients immunodéprimés*
Le traitement de la grippe chez les patients immunodéprimés a été évalué dans deux études où les patients recevaient une dose standard ou des posologies élevées (dose double ou dose triple) de Tamiflu (voir rubrique 5.1). Le profil de tolérance de Tamiflu observé dans ces études

correspondait à celui observé lors des études cliniques précédentes où Tamiflu était administré pour le traitement de la grippe chez des patients non immunodéprimés dans tous les groupes d'âge (patients en bonne santé ou patients « à risque » [c'est à dire ceux avec une comorbidité respiratoire et/ou cardiaque]). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les enfants immunodéprimés était le vomissement (28%).

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous).

**Pour la Belgique**
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

| | |
|---|---|
| Avenue Galilée 5/03<br>1210 BRUXELLES | Boîte Postale 97<br>1000 BRUXELLES Madou |

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

**Pour le Luxembourg**
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
F-54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr
ou
Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

### 4.9 Surdosage

Des cas de surdosage avec Tamiflu ont été rapportés au cours d'essais cliniques et lors de son utilisation après commercialisation. Dans la majorité des cas de surdosage rapportés, aucun effet indésirable n'a été signalé.

Les événements indésirables liés à un surdosage rapportés étaient de nature et de répartition semblables à ceux observés aux doses thérapeutiques de Tamiflu, décrits dans la rubrique 4.8 Effets indésirables.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu.

Population pédiatrique
Les cas de surdosage ont été plus fréquemment rapportés chez les enfants que chez les adultes et les adolescents. Des précautions doivent être prises lors de la préparation de la suspension buvable Tamiflu et lors de l'administration de Tamiflu à des enfants.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs de la neuraminidase, Code ATC : J05AH02

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

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

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

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

Etudes cliniques
*Traitement de la grippe*

Cette indication est basée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante.

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 (ITT), l'efficacité primaire 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. 64 % 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 ≥ 37,8 °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 = 2 413). L'administration de 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour pendant 5 jours a réduit la durée médiane de la grippe d'environ un jour, de 5,2 jours (IC 95 % : 4,9-5,5 jours) dans le groupe placebo à 4,2 jours (IC 95 % : 4,0-4,4 jours ; p ≤ 0,0001) dans la population traitée par l'oseltamivir.

La proportion de sujets ayant présenté des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques a été réduite de 12,7 % (135/1 063) dans le groupe placebo à 8,6 % (116/1 350) 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 cardiaques et/ou respiratoires, 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 la femme enceinte :* Aucune étude clinique contrôlée n'a été conduite sur l'utilisation de l'oseltamivir chez la femme enceinte ; cependant des études post-commercialisation et des études observationnelles rétrospectives ont mis en évidence le bénéfice apporté par le schéma posologique actuel dans cette population de patientes en terme de réduction de la morbidité/mortalité. Bien que les résultats des analyses pharmacocinétiques indiquent une exposition plus faible au métabolite actif , les adaptations posologiques ne sont pas recommandées chez la femme enceinte lors d'un traitement ou d'une prophylaxie de la grippe (voir rubrique 5.2, Pharmacocinétique, Populations particulières).

*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 (≥ 37,8 °C) associée à une toux ou un coryza, 67 % des patients ayant une grippe confirmée étaient infectés par le virus A, et 33 % par le virus B. Le traitement par l'oseltamivir commencé dans les 48 heures suivant le début des symptômes, a significativement raccourci le délai de sortie de la maladie (défini comme le délai de retour à un état de santé et d'activité normale tel que rapporté par les parents, et de disparition de la toux, du coryza, de la fièvre) de 1,5 jours (IC 95 % : 0,6-2,2 jours ; p < 0,0001) comparé au placebo. L'oseltamivir a réduit l'incidence d'otite moyenne aiguë de 26,5 % (53/200) dans le groupe placebo à 16 % (29/183) dans le groupe des enfants traités par l'oseltamivir (p = 0,013).

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

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

L'indication chez les nourrissons de moins d'un an repose sur l'extrapolation de données d'efficacité d'enfants plus âgés et la posologie recommandée repose sur la modélisation de données pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2).

*Traitement de l'infection par le virus B* : Au total, 15 % de la population ayant une grippe confirmée avaient un virus de type B, de 1 % à 33 % selon

les études. La durée médiane de la maladie n'était pas significativement différente chez les sujets infectés par le virus B et les autres groupes des différentes études. Une analyse des données a été réalisée sur les 504 sujets infectés par le virus B regroupés à partir de toutes les études de traitement. L'oseltamivir a réduit le délai d'amélioration de l'ensemble des symptômes de 0,7 jours (IC 95 % : 0,1-1,6 jours ; p = 0,022) et des symptômes fièvre (≥ 37,8 °C), toux et coryza d'une journée (IC 95 % : 0,4-1,7 jours ; p < 0,001), comparativement au placebo.

*Traitement de la grippe chez les patients immunodéprimés* : une étude randomisée en double aveugle évaluant la tolérance et caractérisant les effets de l'oseltamivir sur le développement de virus grippaux résistants (analyse primaire) chez des patients immunodéprimés infectés par la grippe, a inclus 151 patients adultes, 7 adolescents et 9 enfants pour évaluer l'efficacité de l'oseltamivir (analyse secondaire, pas de puissance suffisante). L'étude comprenait des patients ayant subi une transplantation d'organe solide, des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques, des patients VIH positifs avec un taux de cellules CD4+ < 500 cellules/mm3, des patients sous traitement immunosuppresseur systémique et des patients avec une hémopathie maligne. Ces patients ont été randomisés pour être traités, dans les 96 heures suivant l'apparitition des symptômes pendant une durée de 10 jours. Les schémas posologiques étaient : une dose standard (75 mg ou dose adaptée en fontion du poids pour les enfants) deux fois par jour (73 patients adultes, 4 patients adolescents et 4 enfants) ou une double dose, (150 mg ou dose adaptée en fonction du poids pour les enfants) deux fois par jour (78 patients adultes, 3 patients adolescents et 5 enfants) d'oseltamivir. .

Le temps moyen de disparition des symptômes (TMDS) pour les adultes et adolescents était similaire entre le groupe avec une dose standard (103,4 heures [95% CI 75,4 – 122,7]) et le groupe avec une dose double ( 107,2 heures [95% CI 63,9-140,0]). Le TMDS pour les enfants était variable et l'interprétation est limitée par la petite taille de l'échantillon. La proportion de patients adultes avec des infections secondaires dans le groupe dose standard et le groupe double dose était comparable (8,2% vs 5,1%). Chez les adolescents et les enfants, 1 seul patient (1 adolescent) dans le groupe dose standard a présenté une infection secondaire (sinusite bactérienne).

Une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique a été menée chez les enfants gravement immunodéprimés (≤ 12 ans, n=30) recevant une dose standard (75 mg ou dose adaptée en fonction du poids deux fois par jour) *versus* une dose triple (225 mg ou dose adaptée en fonction du poids deux fois par jour) d'oseltamivir pour une période d'administration variable de 5 à 20 jours en fonction de la durée de l'élimination virale (durée moyenne de traitement : 9 jours). Aucun patient dans le groupe dose standard et 2 patients dans le groupe dose triple ont rapporté des infections bactériennes secondaires (bronchites et sinusites).

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

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

L'efficacité de l'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe contractée naturellement a été démontrée dans une étude de prophylaxie post-exposition en milieu familial incluant des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 1 à 12 ans, à la fois comme cas index et comme cas contacts. Le critère d'efficacité primaire de cette étude a été l'incidence de la grippe contractée en milieu familial et confirmée par le laboratoire. La prophylaxie par l'oseltamivir a duré 10 jours. Dans la population totale, l'incidence de la grippe contractée en milieu familial et confirmée par le laboratoire a été réduite de 20 % (27/136) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 7 % (10/135) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 62,7 %, [IC 95 % : 26,0-81,2 ; p = 0,0042]). Dans la population des foyers dans lesquels le cas index a une grippe confirmée, l'incidence de la grippe a été réduite de 26 % (23/89) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 11 % (9/84) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 58,5 %, [IC 95 % : 15,6-79,6) ; p = 0,0114]).
Dans une analyse en sous-groupe chez des enfants âgés de 1 à 12 ans, l'incidence de la grippe confirmée par le laboratoire chez ces enfants a été réduite de manière significative de 19 % (21/111) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 7 % (7/104) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 64,4 %, [IC 95 % : 15,8-85,0 ; p = 0,0188]). Chez des enfants qui n'étaient pas initialement porteurs du virus, l'incidence de la grippe confirmée par le laboratoire a été réduite de 21 % (15/70) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 4 % (2/47) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 80,1 % ; [IC 95 % : 22,0–94,9 ; p = 0,0206]). Le NPT pour la population pédiatrique totale était de 9 (IC 95 % : 7-24) pour la population totale (ITT) et de 8 (IC 95 % : 6, limite supérieure non estimable) pour la population pédiatrique en contact avec les cas index infectés (ITTII).

*Prophylaxie de la grippe post-exposition chez les enfants de moins de 1 an au cours d'une pandémie :*
La prophylaxie durant une pandémie de grippe n'a pas été étudiée dans des études cliniques contrôlées chez les enfants agés de 0 à 12 mois. Voir rubrique 5.2 pour les détails concernant la simulation de l'exposition.

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

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

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

*Résistance à l'oseltamivir*
*Etudes cliniques* : Le risque d'émergence de virus de la grippe ayant une sensibilité réduite ou une résistance vraie à l'oseltamivir a fait l'objet d'une évaluation lors des études cliniques dont Roche a été promoteur. Le développement de virus résistants à l'oseltamivir au cours du traitement était plus fréquent chez les enfants que chez les adultes, variant de moins de 1% chez les adultes à 18% chez les nourrissons de moins de 1 an. En général, les enfants trouvés porteurs de virus résistants à l'oseltamivir éliminent le virus sur une plus longue période par rapport aux sujets ayant le

virus sensible. Cependant, l'émergence de la résistance au traitement par oseltamivir n'a pas affecté la réponse au traitement et n'a pas entrainé de prolongation des symptômes grippaux.

Une incidence globalement plus élevée de résistance à l'oseltamivir a été observée chez les patients adultes et adolescents immunodéprimés traités avec une dose standard ou une dose double d'oseltamivir pendant une durée de 10 jours [14,5% (10/69) dans le groupe dose standard et 2,7% (2/74) dans le groupe dose double], par rapport aux données provenant d'études chez des patients adultes et adolescents en bonne santé traités par oseltamivir. La majorité des patients adultes qui ont développé une résistance étaient des greffés (8/10 patients dans le groupe dose standard et 2/2 patients dans le groupe avec une dose double). La plupart des patients porteurs d'un virus résistant à l'oseltamivir ont été infectés par le virus grippal A et ont eu une élimination virale prolongée.

L'incidence de résistance à l'oseltamivir observée chez les enfants immunodéprimés (≤12 ans) traités par Tamiflu dans les deux études et dont la résistance a été évaluée était de 20,7% (6/29). Sur les six enfants immunodéprimés présentant une résistance émergente au traitement de l'oseltamivir, 3 patients ont reçu une dose standard et 3 patients ont reçu une dose élevée (dose double ou dose triple). La majorité avait une leucémie lymphoide aigue et avait ≤ 5 ans.

**Incidence de la résistance à l'oseltamivir dans les études cliniques**

| Population de patient | Patients avec Mutations de Résistance (%) | |
|---|---|---|
| | Phénotypage* | Géno- et Phénotypage* |
| Adultes et adolescents | 0,88% (21/2382) | 1,13% (27/2396) |
| Enfants (1-12 ans) | 4,11% (71/1726) | 4,52% (78/1727) |
| Nourrissons (< 1 an) | 18,31% (13/71) | 18,31% (13/71) |

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Informations générales

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

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

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

*Biotransformation*
L'oseltamivir est largement transformé en carboxylate d'oseltamivir par les estérases principalement localisées dans le foie. Les études *in vitro* ont montré que ni l'oseltamivir, ni le métabolite actif ne sont des substrats ou des inhibiteurs des principales isoenzymes du cytochrome P450. Aucun conjugué de "phase 2" n'a été identifié *in vivo*.

*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.

Autres populations particulières

*Population pédiatrique*
*Nourrissons âgés de moins d'un an :* La pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la tolérance de Tamiflu ont été évaluées dans deux études cliniques non-contrôlées, en ouvert, incluant des nourrissons de moins d'un an infectés par le virus de la grippe (n=135). Le taux de clairance du métabolite actif, ajusté selon le poids corporel, décroit avec l'âge chez les nourrissons de moins d'un an. Les expositions au métabolite sont également plus variables chez les plus jeunes nourrissons. Les données disponibles indiquent que l'exposition à une dose de 3 mg/kg chez les nourrissons de 0 à 12 mois, conduit à des expositions à la pro-drogue et au métabolite attendues comme efficaces avec un profil de tolérance comparable à celui observé chez les enfants plus âgés et les adultes utilisant la posologie recommandée (voir rubriques 4.1 et 4.2). Les effets indésirables rapportés étaient conformes au profil de tolérance établi chez les enfants plus âgés.
Il n'y a pas de données disponibles chez les nourrissons de moins d'un an concernant la prévention de la grippe après exposition. La prophylaxie en période épidémique n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans.

*Prophylaxie de la grippe post-exposition chez les enfants de moins de 1 an au cours d'une pandémie :*
La simulation d'une dose quotidienne de 3mg/kg chez les enfants de moins de 1 an montre une exposition du même ordre de grandeur ou supérieure à celle d'une dose quotidienne de 75 mg chez les adultes. L'exposition en prophylaxie n'excède pas l'exposition au traitement des enfants de moins de 1 an (3 mg/kg deux fois par jour) et devrait correspondre à un profil de tolérance comparable (voir rubrique 4.8). Aucune étude clinique de prophylaxie chez les enfants agés de moins de 1 an n'a été réalisée.

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

*Sujet âgé*
A l'état d'équilibre, l'exposition au métabolite actif était 25 % à 35 % plus élevée chez le sujet âgé (de 65 à 78 ans) par rapport à l'adulte de moins de 65 ans ayant reçu des doses comparables d'oseltamivir. Les demi-vies observées chez le sujet âgé étaient similaires à celles observées chez l'adulte jeune. Etant donné le niveau d'exposition au produit et son degré de tolérance, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, sauf en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min) (voir rubrique 4.2).

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

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

*Femme enceinte*
Une analyse poolée de pharmacocinétique de population a montré que le schéma posologique de Tamiflu décrit à la rubrique 4.2 Posologie et mode d'aministration entraîne une exposition plus faible (30% en moyenne sur l'ensemble des trois trimestres) au métabolite actif chez la femme enceinte comparativement à la femme non-enceinte. L'exposition plus faible attendue reste cependant supérieure aux concentrations inhibitrices (valeurs IC95) et à un niveau thérapeutique pour une série de souches virales grippales. De plus, des études observationnelles ont permis de mettre en évidence le bénéfice du schéma posologique actuel chez cette population de patientes. Par conséquent, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées chez la femme enceinte pour le traitement ou la prophylaxie de la grippe (voir rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement).

*Patients immunodéprimés*
Les analyses de pharmacocinétique de population ont montré que le traitement par l'oseltamivir des patients adultes et pédiatriques (<18 ans) immunodéprimés (tel que décrit à la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration) entraine une exposition attendue augmentée (d'environ 5% et jusqu'à 50%) au métabolite actif comparativement aux patients non immunodéprimés avec une clairance de la créatinine comparable. En raison de la large marge de sécurité du métabolite actif, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients immunodéprimés . Cependant, chez les immunodéprimés avec une insuffisance rénale, les doses doivent être ajustées comme précisé à la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration.

Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques issues de deux études chez des patients immunodéprimés ont montré qu'il n'y avait pas de bénéfices supplémentaires significatifs à des expositions plus élevées que ceux obtenus après l'administration d'une dose standard.

### 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 1 500 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 1 500 mg/kg/j n'a montré d'effets secondaires sur aucun des sexes. Dans les études de pré- et post-natalité une mise bas prolongée a été notée à la dose de 1 500 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 44 pour son métabolite actif. L'exposition fœtale chez le rat et le lapin était d'environ 15 à 20 % celle de la mère.

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

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

Alors que des doses orales uniques très élevées de sel de phosphate d'oseltamivir, jusqu'à la dose testée la plus élevée (1 310 mg/kg), n'ont entraîné aucun effet indésirable sur des rats adultes, ces mêmes doses se sont révélées toxiques chez de jeunes rats âgés de 7 jours, allant jusqu'au décès. Ces effets ont été observés à des doses de 657 mg/kg et plus. A la dose de 500 mg/kg, aucun effet indésirable n'a été observé, y compris lors d'un traitement prolongé (500 mg/kg/jour administrés entre le 7ème et le 21ème jour du post partum).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

Tamiflu 30 mg gélules
*Contenu de la gélule*
Amidon prégélatinisé (provenant de l'amidon de maïs)
Talc
Povidone
Croscarmellose sodique
Fumarate stéarique de sodium

*Enveloppe de la gélule*
Gélatine
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)

*Encre d'impression*
Shellac
Dioxyde de titane (E171)
Indigotine (E132)

Tamiflu 45 mg gélules
*Contenu de la gélule*
Amidon prégélatinisé (provenant de l'amidon de maïs)
Talc
Povidone
Croscarmellose sodique
Fumarate stéarique de sodium

*Enveloppe de la gélule*
Gélatine
Oxyde de fer noir (E172)
Dioxyde de titane (E171)

*Encre d'impression*
Shellac
Dioxyde de titane (E171)
Indigotine (E132)

Tamiflu 75 mg gélules
*Contenu de la gélule*
Amidon prégélatinisé (provenant de l'amidon de maïs)
Talc
Povidone
Croscarmellose sodique
Fumarate stéarique de sodium

*Enveloppe de la gélule*
Gélatine
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Dioxyde de titane (E171)

*Encre d'impression*
Shellac
Dioxyde de titane (E171)
Indigotine (E132)

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

Tamiflu 30 mg gélules
10 ans

Tamiflu 45 mg gélules
10 ans

Tamiflu 75 mg gélules
10 ans

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie
Durée de conservation de 10 jours à une température ne dépassant pas 25 °C.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

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

Pour les conditions de conservation de la suspension préparée par la pharmacie, voir rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée TRIPLEX (PVC/PE/PVDC, scellée par une feuille d'aluminium).
Boîte de 10 gélules.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Préparation extemporanée

*Lorsque Tamiflu poudre pour suspension buvable n'est pas disponible*
La forme commercialisée de Tamiflu en poudre pour suspension buvable (6 mg/ml) est la forme privilégiée pour les enfants et les adultes qui ont des difficultés à avaler les gélules ou lorsque des doses inférieures sont nécessaires. Dans le cas où la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, le pharmacien peut préparer une suspension (6 mg/ml) à partir de gélules de Tamiflu ou les patients peuvent préparer la suspension au domicile à partir des gélules.

La préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile. Une information détaillée sur la préparation au domicile est disponible sur la notice de Tamiflu gélules à la rubrique « Comment préparer Tamiflu suspension buvable au domicile ».

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

Préparation par la pharmacie

**Suspension buvable de 6 mg/ml préparée par la pharmacie à partir des gélules**

*Adultes, adolescents, nourrissons et enfants âgés d'un an ou plus ne pouvant pas avaler de gélules*
Ce protocole décrit la préparation d'une suspension de 6 mg/ml qui permettra d'obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d'une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d'une durée de 10 jours. Pour les patients immunodéprimés, un traitement d'une durée de 10 jours est nécessaire.

Le pharmacien peut préparer une suspension de 6 mg/ml à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l'eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v.

Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour un traitement d'une durée de 5 jours ou d'une durée de 10 jours en

prophylaxie pour le patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous. Pour permettre un prélèvement précis d'un volume allant jusqu'à 10 doses (2 prélèvements par dose de traitement journalier pendant 5 jours), la colonne indiquant la perte de volume doit être prise en considération pour la préparation.

Pour les patients immunodéprimés, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour un traitement d'une durée de 10 jours pour le patient. Le volume total nécessaire est indiqué dans le tableau ci-dessous pour les patients immunodéprimés et il est déterminé selon le poids du patient. Pour permettre un prélèvement précis d'un volume allant jusqu'à 20 doses (2 prélèvements par dose de traitement journalier pendant 10 jours), la colonne indiquant la perte de volume doit être prise en considération pour la préparation.

**Volume de suspension de 6 mg/ml préparé par la pharmacie en fonction du poids du patient pour un traitement d'une durée de 5 jours ou d'une durée de 10 jours en prophylaxie**

| Poids corporel (kg) | Volume total selon le poids du patient (ml) Perte de volume non prise en considération | Volume total selon le poids du patient (ml) Perte de volume prise en considération |
|---|---|---|
| 10 kg à 15 kg | 50 ml | 60 ml ou 75 ml* |
| > 15 kg à 23 kg | 75 ml | 90 ml ou 100 ml* |
| > 23 kg à 40 kg | 100 ml | 125 ml |
| > 40 kg | 125 ml | 137,5 ml (ou 150 ml)* |

* En fonction du dosage de la gélule utilisée.

**Volume de suspension de 6 mg/ml préparé par la pharmacie en fonction du poids du patient pour un traitement d'une durée de 10 jours chez les patients immunodéprimés**

| Poids corporel (kg) | Volume total selon le poids du patient (ml) Perte de volume non prise en considération | Volume total selon le poids du patient (ml) Perte de volume prise en considération |
|---|---|---|
| 10 kg à 15 kg | 100 ml | 125 ml |
| > 15 kg à 23 kg | 150 ml | 187,5 ml |
| > 23 kg à 40 kg | 200 ml | 250 ml |
| > 40 kg | 250 ml | 300 ml |

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v) nécessaires à la pharmacie pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus) de suspension de 6 mg/ml comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

**Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires à la pharmacie pour préparer le volume total de suspension de 6 mg/ml (pour un traitement d'une durée de 5 jours ou d'une durée de 10 jours en prophylaxie)**

| Volume total de suspension à préparer | Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir) | | | Volume nécessaire de véhicule |
|---|---|---|---|---|
| | 75 mg | 45 mg | 30 mg | |
| 60 ml | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | 8 gélules (360 mg) | 12 gélules (360 mg) | 59,5 ml |
| 75 ml | 6 gélules (450 mg) | 10 gélules (450 mg) | 15 gélules (450 mg) | 74 ml |
| 90 ml | Veuillez utiliser un autre dosage de gélule* | 12 gélules (540 mg) | 18 gélules (540 mg) | 89 ml |
| 100 ml | 8 gélules (600 mg) | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | 20 gélules (600 mg) | 98,5 ml |
| 125 ml | 10 gélules (750 mg) | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | 25 gélules (750 mg) | 123,5 ml |
| 137,5 ml | 11 gélules (825 mg) | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | 136 ml |

* Aucun mélange de gélule de dosage différent ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise ; en conséquence, veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage.

**Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires à la pharmacie pour préparer le volume total de suspension de 6 mg/ml (pour un traitement d'une durée de 10 jours chez les patients immunodéprimés)**

| Volume total de suspension à préparer | Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir) | | | Volume nécessaire de véhicule |
|---|---|---|---|---|
| | 75 mg | 45 mg | 30 mg | |
| 125 ml | 10 gélules (750 mg) | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | 25 gélules (750 mg) | 123,5 ml |
| 187,5 ml | 15 gélules (1120 mg) | 25 gélules (1120 mg) | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | 185 ml |
| 250 ml | 20 gélules (1500 mg) | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | 50 gélules (1500 mg) | 246,5 ml |
| 300 ml | 24 gélules (1800 mg) | 40 gélules (1800 mg) | 60 gélules (1800 mg) | 296 ml |

* Aucun mélange de gélule de dosage différent ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise ; en conséquence, veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension de 6 mg/ml à partir des gélules Tamiflu :
1. Dans un bécher en verre de taille adaptée, ajoutez la quantité d'eau indiquée contenant du benzoate de sodium utilisé comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v.
2. Ouvrez le nombre de gélules Tamiflu indiqué et transférez le contenu de chaque gélule directement dans l'eau conservée dans le bécher en verre.
3. Avec un outil adapté, mélangez pendant 2 minutes.
(Remarque : La substance active, le phosphate d'oseltamivir, est rapidement dissoute dans l'eau. La suspension est due à certains des excipients

des gélules Tamiflu, qui sont insolubles.)
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphthalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.
5. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.
6. Collez une étiquette sur le flacon indiquant “Agiter légèrement avant utilisation”.
(Remarque : Cette suspension doit être agitée doucement avant administration afin de limiter la formation de bulles d’air.)
7. Informez les parents ou le personnel soignant que tout matériel restant après la fin du traitement doit être jeté. Il est recommandé que cette information figure soit en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l’étiquetage réalisé par la pharmacie.
8. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (voir rubrique 6.3).

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

**Tableau des posologies pour la suspension de 6 mg/ml préparée par la pharmacie à partir des gélules Tamiflu pour les patients âgés d’un an ou plus**

| **Poids corporel (kg)** | **Dose (mg)** | **Volume par dose 6 mg/ml** | **Dose pour le traitement (pendant 5 jours)** | **Dose pour le traitement (pendant 10 jours*)** Patients Immunodéprimés | **Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)** |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 kg à 15 kg | 30 mg | 5 ml | 5 ml deux fois par jour | 5 ml deux fois par jour | 5 ml une fois par jour |
| > 15 kg à 23 kg | 45 mg | 7,5 ml | 7,5 ml deux fois par jour | 7,5 ml deux fois par jour | 7,5 ml une fois par jour |
| > 23 kg à 40 kg | 60 mg | 10 ml | 10 ml deux fois par jour | 10 ml deux fois par jour | 10 ml une fois par jour |
| > 40 kg | 75 mg | 12,5 ml | 12,5 ml deux fois par jour | 12,5 ml deux fois par jour | 12,5 ml une fois par jour |

*La durée recommandée chez les patients immunodéprimés (≥1 an) est de **10 jours**. Voir *Populations Particulières, Patients Immunodéprimés pour plus d’informations*.

Délivrez la suspension préparée par la pharmacie avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée (selon le tableau de posologie ci-dessus) sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

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

*Nourrissons âgés de moins d’un an*
Ce protocole décrit la préparation d’une suspension de 6 mg/ml qui permettra d’obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d’une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d’une durée de 10 jours. Pour les patients immunodéprimés, un traitement d’une durée de 10 jours pour le patient est nécessaire.

Le pharmacien peut préparer une suspension de 6 mg/ml à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l’eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v.

Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour chaque patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous. Pour permettre un prélèvement précis d’un volume allant jusqu’à 10 doses (2 prélèvements par dose de traitement journalier pendant 5 jours), la colonne indiquant la perte de volume doit être prise en considération pour la préparation.

Pour les patients immunodéprimés, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour un traitement d’une durée de 10 jours pour le patient. Le volume total nécessaire est indiqué dans le tableau ci-dessous et déterminé selon le poids du patient. Pour permettre un prélèvement précis d’un volume allant jusqu’à 20 doses (2 prélèvements par dose de traitement journalier pendant 10 jours), la colonne indiquant la perte de volume doit être prise en considération pour la préparation.

**Volume de suspension de 6 mg/ml préparé par la pharmacie en fonction du poids du patient (pour un traitement d’une durée de 5 jours ou d’une durée de 10 jours en prophylaxie)**

| Poids corporel (kg) | Volume total selon le poids du patient (ml) Perte de volume non prise en considération | Volume total selon le poids du patient (ml) Perte de volume prise en considération |
|---|---|---|
| ≤ 7 kg | Jusqu'à 40 ml | 50 ml |
| > 7 kg à 10 kg | 50 ml | 60 ml ou 75 ml* |

* En fonction du dosage de la gélule utilisée.

**Volume de suspension de 6 mg/ml préparé par la pharmacie en fonction du poids du patient (pour un traitement d'une durée de 10 jours chez les patients immunodéprimés)**

| Poids corporel (kg) | Volume total selon le poids du patient (ml) Perte de volume non prise en considération | Volume total selon le poids du patient (ml) Perte de volume prise en considération |
|---|---|---|
| ≤ 7 kg | Jusqu'à 80 ml | 100 ml |
| > 7 kg à 10 kg | 100 ml | 125 ml |

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v) nécessaires à la pharmacie pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus) de suspension de 6 mg/ml comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

**Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires à la pharmacie pour préparer le volume total de suspension de 6 mg/ml (pour un traitement d'une durée de 5 jours ou d'une durée de 10 jours en prophylaxie)**

| Volume total de suspension à préparer | Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir) | | | Volume nécessaire de véhicule |
|---|---|---|---|---|
| | 75 mg | 45 mg | 30 mg | |
| 50 ml | 4 gélules (300 mg) | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | 10 gélules (300 mg) | 49,5 ml |
| 60 ml | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | 8 gélules (360 mg) | 12 gélules (360 mg) | 59,5 ml |
| 75 ml | 6 gélules (450 mg) | 10 gélules (450 mg) | 15 gélules (450 mg) | 74 ml |

*Aucun mélange de gélule de dosage différent ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise ; en conséquence, veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage.

**Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires à la pharmacie pour préparer le volume total de suspension de 6 mg/ml (pour un traitement d'une durée de 10 jours chez les patients immunodéprimés)**

| Volume total de suspension à préparer | Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir) | | | Volume nécessaire de véhicule |
|---|---|---|---|---|
| | 75 mg | 45 mg | 30 mg | |
| 100 ml | 8 gélules (600 mg) | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | 20 gélules (600 mg) | 98,5 ml |
| 125 ml | 10 gélules (750 mg) | Veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage* | 25 gélules (750 mg) | 123,5 ml |

*Aucun mélange de gélule de dosage différent ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise ; en conséquence, veuillez utiliser une gélule d'un autre dosage.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension de 6 mg/ml à partir des gélules Tamiflu :
1. Dans un bécher en verre de taille adaptée, ajoutez la quantité d'eau indiquée contenant du benzoate de sodium utilisé comme conservateur à la concentration de 0,05 % m/v.
2. Ouvrez le nombre de gélules Tamiflu indiqué et transférez le contenu de chaque gélule directement dans l'eau conservée dans le bécher en verre.
3. Avec un outil adapté, mélangez pendant 2 minutes.
(Remarque : La substance active, le phosphate d'oseltamivir, est rapidement dissoute dans l'eau. La suspension est due à certains des excipients des gélules Tamiflu, qui sont insolubles.)
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphthalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.
5. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.
6. Collez une étiquette sur le flacon indiquant "Agiter légèrement avant utilisation".
(Remarque : Cette suspension doit être agitée doucement avant administration afin de limiter la formation de bulles d'air.)
7. Informez les parents ou le personnel soignant que tout matériel restant après la fin du traitement doit être jeté. Il est recommandé que cette information figure soit en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l'étiquetage réalisé par la pharmacie.
8. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (voir rubrique 6.3).

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

**Tableau des posologies pour la suspension de 6 mg/ml préparée par la pharmacie à partir des gélules Tamiflu pour les nourrissons de moins d'un an**

| **Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)** | **Dose (mg)** | **Volume par dose (6 mg/ml)** | **Dose pour le traitement (pendant 5 jours)** | **Dose pour le traitement (pendant 10 jours*)** Patients Immunodéprimés | **Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)** | **Taille de la seringue à utiliser (graduée tous les 0,1 ml)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 kg | 9 mg | 1,5 ml | 1,5 ml deux fois par jour | 1,5 ml deux fois par jour | 1,5 ml une fois par jour | 2,0 ml ou 3,0 ml |
| 3,5 kg | 10,5 mg | 1,8 ml | 1,8 ml deux fois par jour | 1,8 ml deux fois par jour | 1,8 ml une fois par jour | 2,0 ml ou 3,0 ml |
| 4 kg | 12 mg | 2,0 ml | 2,0 ml deux fois par jour | 2,0 ml deux fois par jour | 2,0 ml une fois par jour | 3,0 ml |
| 4,5 kg | 13,5 mg | 2,3 ml | 2,3 ml deux fois par jour | 2,3 ml deux fois par jour | 2,3 ml une fois par jour | 3,0 ml |
| 5 kg | 15 mg | 2,5 ml | 2,5 ml deux fois par jour | 2,5 ml deux fois par jour | 2,5 ml une fois par jour | 3,0 ml |
| 5,5 kg | 16,5 mg | 2,8 ml | 2,8 ml deux fois par jour | 2,8 ml deux fois par jour | 2,8 ml une fois par jour | 3,0 ml |
| 6 kg | 18 mg | 3,0 ml | 3,0 ml deux fois par jour | 3,0 ml deux fois par jour | 3,0 ml une fois par jour | 3,0 ml (ou 5,0 ml) |
| 6,5 kg | 19,5 mg | 3,3 ml | 3,3 ml deux fois par jour | 3,3 ml deux fois par jour | 3,3 ml une fois par jour | 5,0 ml |
| 7 kg | 21 mg | 3,5 ml | 3,5 ml deux fois par jour | 3,5 ml deux fois par jour | 3,5 ml une fois par jour | 5,0 ml |
| 7,5 kg | 22,5 mg | 3,8 ml | 3,8 ml deux fois par jour | 3,8 ml deux fois par jour | 3,8 ml une fois par jour | 5,0 ml |
| 8 kg | 24 mg | 4,0 ml | 4,0 ml deux fois par jour | 4,0 ml deux fois par jour | 4,0 ml une fois par jour | 5,0 ml |
| 8,5 kg | 25,5 mg | 4,3 ml | 4,3 ml deux fois par jour | 4,3 ml deux fois par jour | 4,3 ml une fois par jour | 5,0 ml |
| 9 kg | 27 mg | 4,5 ml | 4,5 ml deux fois par jour | 4,5 ml deux fois par jour | 4,5 ml une fois par jour | 5,0 ml |
| 9,5 kg | 28,5 mg | 4,8 ml | 4,8 ml deux fois par jour | 4,8 ml deux fois par jour | 4,8 ml une fois par jour | 5,0 ml |
| 10 kg | 30 mg | 5,0 ml | 5,0 ml deux fois par jour | 5,0 ml deux fois par jour | 5,0 ml une fois par jour | 5,0 ml |

* La durée recommandée chez les nourrissons immunodéprimés (0-12 mois) est de **10 jours**. Voir *Population Particulières, Patients Immunodéprimés* pour plus d'informations.

Délivrez la suspension préparée par la pharmacie avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée (selon les tableaux de posologie ci-dessus) sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

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

Préparation au domicile

Lorsque la suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, une suspension préparée par la pharmacie à partir de gélules de Tamiflu doit être utilisée (voir les instructions détaillées ci-dessus). Si la forme commercialisée de Tamiflu en suspension buvable et la suspension préparée par la pharmacie ne sont pas disponibles, la suspension de Tamiflu peut être préparée au domicile.

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

Lorsque seules des gélules de 75 mg sont disponibles, et que des doses de 30 mg ou 45 mg sont nécessaires, la préparation de la suspension Tamiflu implique des étapes supplémentaires. Des instructions détaillées sont disponibles sur la notice de Tamiflu gélules à la rubrique « Comment préparer Tamiflu suspension buvable au domicile ».

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

Tamiflu 30 mg gélules
EU/1/02/222/003

Tamiflu 45 mg gélules
EU/1/02/222/004

Tamiflu 75 mg gélules
EU/1/02/222/001

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

Date de première autorisation : 20 juin 2002
Date du dernier renouvellement : 22 mai 2012

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

8 avril 2020

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