

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamiflu 30 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules

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

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### *Traitement de la grippe*

Chez les patients âgés d'un an 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 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 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 d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie doivent prendre en compte les données sur les caractéristiques des virus de la grippe circulants 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 ou
- une gélule de 30 mg plus une gélule de 45 mg ou
- une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension.

Les adultes, les adolescents et les enfants (> 40 kg) qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension.

Tamiflu n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins d'un an en raison d'une insuffisance de données sur la tolérance et l'efficacité (voir rubrique 5.3).

#### *Traitement de la grippe*

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

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

Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles.

Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées :

<b>Poids corporel</b>	<b>Dose recommandée pendant 5 jours</b>
≤ 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

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement au dosage adulte d'une gélule de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

#### *Prévention de la grippe*

##### Prophylaxie post-exposition

Pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes : La posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.

Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles.

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

<b>Poids corporel</b>	<b>Dose recommandée pendant 10 jours</b>
≤ 15 kg	30 mg une fois par jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg une fois par jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg une fois par jour
> 40 kg	75 mg une fois par jour

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif, à raison d'une gélule de 75 mg une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

##### 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.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Dose recommandée pour le traitement</b>
> 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 ou 30 mg gélules 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.

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Dose recommandée pour la prophylaxie</b>
> 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 ou 30 mg gélules 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.

#### *Enfants*

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

### **4.3 Contre-indications**

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

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

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

La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir dans le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies (voir rubrique 5.3).

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. Les données cliniques disponibles chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

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

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

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

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

Aucune interaction pharmacocinétique entre l'oseltamivir ou son métabolite principal n'ont été observées lorsque l'oseltamivir est administré avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, de la cimétidine 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 allaité.

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

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

## 4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité d'emploi de Tamiflu est basé sur des données rapportées chez plus de 2107 patients adultes et 1032 enfants traités pour la grippe, et 2914 patients adultes et 99 enfants traités par Tamiflu pour la prophylaxie de la grippe, lors des essais cliniques.

Chez les adultes, les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements et les nausées dans les études de traitement, et les nausées et les céphalées dans les études de prophylaxie. Ces événements n'ont été rapportés, dans leur majorité, qu'à une seule occasion le premier ou le deuxième jour de traitement, et ont spontanément régressés en un ou deux jours. Chez les enfants, l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté était les vomissements.

Les EIs listés dans les tableaux ci-dessous sont regroupés dans les catégories suivantes : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Les EIs sont attribués à la catégorie appropriée dans les tableaux conformément à l'analyse poolée provenant des essais cliniques. Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

**Événements indésirables survenus le plus fréquemment ( $\geq 1\%$  dans le groupe oseltamivir) lors des études d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les adultes et les adolescents ou effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.**

Système Organe Classe (SOC) <i>Catégorie de fréquence</i> Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Prophylaxie	
	Oseltamivir 75 mg deux fois par jour (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg une fois par jour (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infections et infestations</b>				
<i>Fréquent :</i>				
Bronchite	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronchite aiguë	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infections des voies respiratoires supérieures	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Affections psychiatriques</b>				
<i>Peu fréquent :</i>				
Hallucination <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Affections du système nerveux</b>				
<i>Très fréquent :</i>				
Céphalées	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Fréquent :</i>				
Insomnie	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Peu fréquent :</i>				
Convulsion <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>				
<i>Fréquent :</i>				
Vertige	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
<i>Fréquent :</i>				
Toux	1 %	1 %	6 %	6 %
Rhinorrhée	< 1 %	0 %	2 %	1 %

Système Organe Classe (SOC) Catégorie de fréquence Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Prophylaxie	
	Oseltamivir 75 mg deux fois par jour (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg une fois par jour (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Affections gastro-intestinales</b> <i>Très fréquent :</i> Nausée <sup>b,c</sup> <i>Fréquent :</i> Vomissements <sup>c</sup> Douleurs abdominales Diarrhée Dyspepsie	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <i>Peu fréquent :</i> Dermatites <sup>a</sup> Rash <sup>a</sup> Urticaire <sup>a</sup> Eczéma <sup>a</sup>	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %
<b>Troubles généraux</b> <i>Fréquent :</i> Sensation vertigineuse Fatigue Douleur	2 % 1 % < 1 %	3 % 1 % < 1 %	2 % 8 % 4 %	2 % 8 % 3 %

<sup>a</sup> Ces événements ont été identifiés après commercialisation. Ils ont été également rapportés lors des études cliniques poolées avec une fréquence présentée dans le tableau ci-dessus.

<sup>b</sup> Sujets n'ayant présentés que des nausées, excluant les sujets ayant présentés des nausées associées à des vomissements.

<sup>c</sup> La différence entre les groupes placebo et oseltamivir était statistiquement significative.

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

Le tableau ci-dessous présente les EIs le plus fréquemment survenus lors des essais cliniques pédiatriques.

**Événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants (≥ 1 % dans le groupe oseltamivir lors des études de traitement et ≥ 10 % dans le groupe oseltamivir lors des études de prophylaxie)**

Système Organe Classe (SOC) Catégorie de fréquence Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Traitement	Prophylaxie <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg deux fois par jour (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infections et infestations</b> <i>Fréquent :</i> Pneumonie Sinusite Bronchite Otite moyenne	2 % 2 % 2 % 9 %	3 % 3 % 2 % 11 %	0 % 0 % 2 % 1 %	0 % 0 % 0 % 2 %

Système Organe Classe (SOC) <i>Catégorie de fréquence</i> Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Traitement	Prophylaxie <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg deux fois par jour (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Affections hématologique et du système lymphatique</b> <i>Fréquent :</i> Lymphadénopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> <i>Fréquent :</i> Asthme (y compris aggravé) Epistaxis	4 % 3 %	4 % 3 %	0 % 1 %	1 % 1 %
<b>Affections gastro-intestinales</b> <i>Très fréquent :</i> Vomissements Diarrhée <i>Fréquent :</i> Nausée Douleurs abdominales	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
<b>Affections oculaires</b> <i>Fréquent :</i> Conjonctivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> <i>Fréquent :</i> Troubles auditifs <sup>c</sup> Troubles tympaniques	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <i>Fréquent :</i> Dermatites	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> L'étude de prophylaxie n'a pas de bras placebo, étude non contrôlée.

<sup>b</sup> Dose unitaire = posologie en fonction du poids (voir rubrique 4.2).

<sup>c</sup> Patients ayant présentés des douleurs auriculaires aiguës et/ou chroniques.

D'une manière générale, le profil des événements indésirables chez les enfants ayant un asthme bronchique pré-existant et les enfants sains était qualitativement similaire.

Données complémentaires depuis la commercialisation concernant certains effets indésirables graves:

*Affections du système immunitaire*

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques et les réactions anaphylactoïdes.

*Affections psychiatriques et affections du système nerveux*

Fréquence indéterminée : 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 accidentelle 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 oculaires*

Fréquence indéterminée : trouble visuel.

#### *Affections cardiaques*

Fréquence indéterminée : arythmie cardiaque.

#### *Affections gastro-intestinales*

Fréquence indéterminée : saignements gastro-intestinaux et colites hémorragiques.

#### *Affections hépato-biliaires*

Fréquence indéterminée : troubles hépato-biliaires, incluant hépatite et élévation de l'activité des enzymes hépatiques chez des patients ayant un syndrome grippal. Ces cas comprennent des hépatites fulminantes fatales et/ou des insuffisances hépatiques.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères incluant le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, l'érythème polymorphe et l'œdème de Quincke.

#### Informations complémentaires dans les populations particulières :

Aucune différence, cliniquement pertinente, du profil de sécurité d'emploi n'a été observée entre les patients âgés et les adultes jusqu'à l'âge de 65 ans.

Le profil d'effets 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.

## **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviral Code ATC : J05 AH02

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

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

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

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

#### *Réduction de la sensibilité de la neuraminidase virale*

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).

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

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

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

Le taux d'émergence de la résistance peut être plus élevé dans le plus jeune des groupes d'âge, et chez les patients immunodéprimés. Les virus résistants à l'oseltamivir isolés chez les patients traités par l'oseltamivir et les souches de virus grippaux de laboratoire résistants 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 (incluant ceux retrouvés chez les variants H5N1).

Les mutations naturellement acquises par le virus de la grippe A/H1N1 associées à une sensibilité réduite à l'oseltamivir *in vitro* ont été détectés chez des patients qui n'ont pas été exposés à l'oseltamivir, sur la base d'informations rapportées. Le niveau de réduction de la sensibilité à l'oseltamivir et la prévalence de ces virus semblent varier de manière saisonnière et géographique.

#### *Traitement de la grippe*

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

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

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

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

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

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

Traitement de la grippe chez l'enfant : Dans une étude menée chez des enfants sains (65 % ayant une grippe confirmée), âgés de 1 à 12 ans (âge moyen de 5,3 ans) présentant de la fièvre ( $\geq 37,8$  °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 la population ayant une grippe confirmée avaient un virus de type B, de 1 % à 33 % selon les études. La durée médiane de la maladie n'était pas significativement différente chez les sujets infectés par le virus B et les autres groupes des différentes études. Une analyse des données a été réalisée sur les 504 sujets infectés par le virus B regroupés à partir de toutes les études de traitement.

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

#### Prophylaxie de la grippe

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

Prophylaxie post-exposition : Dans une étude chez des sujets (dont 12,6 % vaccinés contre la grippe) en contact (cas contact) avec un sujet présentant une grippe symptomatique (cas index), l'oseltamivir 75 mg une fois par jour, a été débuté dans les deux jours suivant le début des symptômes chez le cas index et poursuivi pendant sept jours. La grippe a été confirmée chez 163 des 377 cas index. L'oseltamivir a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique chez les sujets en contact avec les cas de grippe confirmée, de 24/200 (12 %) dans le groupe placebo à

2/205 (1 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 92 %, [IC 95 % : 6-16 ;  $p \leq 0,0001$ ]). Le nombre de patients à traiter (NPT) pour la population des cas contact ayant été en contact avec des cas (index) de grippe confirmée était de 10 (IC 95 % : 9-12) et de 16 (IC 95 % : 15-19) pour la population totale des cas contact (ITT), sans tenir compte du statut d'infection du cas index.

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

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

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

### *Distribution*

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

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

#### *Métabolisme*

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

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

#### *Élimination*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Sujet âgé*

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

#### *Enfants*

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

L'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. 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<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Contenu de la gélule :*

Amidon pré-gélatinisé (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)

### **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 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

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

EU/1/02/222/003

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

Date de première autorisation : 20 juin 2002

Date du dernier renouvellement : 20 juin 2007

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamiflu 45 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules

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

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### *Traitement de la grippe*

Chez les patients âgés d'un an 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 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 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 d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie doivent prendre en compte les données sur les caractéristiques des virus de la grippe circulants 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 ou
- une gélule de 30 mg plus une gélule de 45 mg ou
- une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension.

Les adultes, les adolescents et les enfants (> 40 kg) qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension.

Tamiflu n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins d'un an en raison d'une insuffisance de données sur la tolérance et l'efficacité (voir rubrique 5.3).

#### *Traitement de la grippe*

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

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

Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles.

Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées :

<b>Poids corporel</b>	<b>Dose recommandée pendant 5 jours</b>
≤ 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

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement au dosage adulte d'une gélule de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

#### *Prévention de la grippe*

##### Prophylaxie post-exposition

Pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes : La posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.

Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles.

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

<b>Poids corporel</b>	<b>Dose recommandée pendant 10 jours</b>
≤ 15 kg	30 mg une fois par jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg une fois par jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg une fois par jour
> 40 kg	75 mg une fois par jour

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif, à raison d'une gélule de 75 mg une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

##### 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.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance hépatique*

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

### *Insuffisance rénale*

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

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Dose recommandée pour le traitement</b>
> 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 ou 30 mg gélules 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.

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Dose recommandée pour la prophylaxie</b>
> 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 ou 30 mg gélules 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.

### *Enfants*

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

## **4.3 Contre-indications**

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

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

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

La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir dans le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies (voir rubrique 5.3).

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. Les données cliniques disponibles chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

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

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

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

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

Aucune interaction pharmacocinétique entre l'oseltamivir ou son métabolite principal n'ont été observées lorsque l'oseltamivir est administré avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, de la cimétidine 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 allaité.

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

Le profil de sécurité d'emploi de Tamiflu est basé sur des données rapportées chez plus de 2107 patients adultes et 1032 enfants traités pour la grippe, et 2914 patients adultes et 99 enfants traités par Tamiflu pour la prophylaxie de la grippe, lors des essais cliniques.

Chez les adultes, les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements et les nausées dans les études de traitement, et les nausées et les céphalées dans les

études de prophylaxie. Ces événements n'ont été rapportés, dans leur majorité, qu'à une seule occasion le premier ou le deuxième jour de traitement, et ont spontanément régressés en un ou deux jours. Chez les enfants, l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté était les vomissements.

Les EIs listés dans les tableaux ci-dessous sont regroupés dans les catégories suivantes : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Les EIs sont attribués à la catégorie appropriée dans les tableaux conformément à l'analyse poolée provenant des essais cliniques. Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

**Événements indésirables survenus le plus fréquemment ( $\geq 1\%$  dans le groupe oseltamivir) lors des études d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les adultes et les adolescents ou effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.**

Système Organe Classe (SOC) Catégorie de fréquence Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Prophylaxie	
	Oseltamivir 75 mg deux fois par jour (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg une fois par jour (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infections et infestations</b> <i>Fréquent :</i> Bronchite Bronchite aiguë Infections des voies respiratoires supérieures	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
<b>Affections psychiatriques</b> <i>Peu fréquent :</i> Hallucination <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Affections du système nerveux</b> <i>Très fréquent :</i> Céphalées <i>Fréquent :</i> Insomnie <i>Peu fréquent :</i> Convulsion <sup>a</sup>	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> <i>Fréquent :</i> Vertige	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> <i>Fréquent :</i> Toux Rhinorrhée	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
<b>Affections gastro-intestinales</b> <i>Très fréquent :</i> Nausée <sup>b,c</sup> <i>Fréquent :</i> Vomissements <sup>c</sup> Douleurs abdominales Diarrhée Dyspepsie	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %

Système Organe Classe (SOC) <i>Catégorie de fréquence</i> Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Prophylaxie	
	Oseltamivir 75 mg deux fois par jour (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg une fois par jour (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <i>Peu fréquent :</i>				
Dermatites <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticaire <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczéma <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Troubles généraux</b> <i>Fréquent :</i>				
Sensation vertigineuse	2 %	3 %	2 %	2 %
Fatigue	1 %	1 %	8 %	8 %
Douleur	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Ces événements ont été identifiés après commercialisation. Ils ont été également rapportés lors des études cliniques poolées avec une fréquence présentée dans le tableau ci-dessus.

<sup>b</sup> Sujets n'ayant présentés que des nausées, excluant les sujets ayant présentés des nausées associées à des vomissements.

<sup>c</sup> La différence entre les groupes placebo et oseltamivir était statistiquement significative.

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

Le tableau ci-dessous montre les EIs survenus le plus fréquemment lors des essais cliniques pédiatriques.

**Événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants (≥ 1 % dans le groupe oseltamivir) lors des études de traitement et ≥10% dans le groupe oseltamivir lors des études de prophylaxie).**

Système Organe Classe (SOC) <i>Catégorie de fréquence</i> Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Traitement	Prophylaxie <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg deux fois par jour (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infections et infestations</b> <i>Fréquent :</i>				
Pneumonie	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusite	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchite	2 %	2 %	2 %	0 %
Otite moyenne	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Affections hématologique et du système lymphatique</b> <i>Fréquent :</i>				
Lymphadénopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> <i>Fréquent :</i>				
Asthme (y compris aggravé)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxis	3 %	3 %	1 %	1 %

Système Organe Classe (SOC) <i>Catégorie de fréquence</i> Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Traitement	Prophylaxie <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg deux fois par jour (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Affections gastro-intestinales</b> <i>Très fréquent :</i> Vomissements Diarrhée <i>Fréquent :</i> Nausée Douleurs abdominales	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
<b>Affections oculaires</b> <i>Fréquent :</i> Conjonctivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> <i>Fréquent :</i> Troubles auditifs <sup>c</sup> Troubles tympaniques	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <i>Fréquent :</i> Dermatites	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> L'étude de prophylaxie n'a pas de bras placebo, étude non contrôlée.

<sup>b</sup> Dose unitaire = posologie en fonction du poids (voir rubrique 4.2).

<sup>c</sup> Patients ayant présentés des douleurs auriculaires aiguës et/ou chroniques.

D'une manière générale, le profil des événements indésirables chez les enfants ayant un asthme bronchique pré-existant et les enfants sains était qualitativement similaire.

*Données complémentaires depuis la commercialisation concernant certains effets indésirables graves :*

*Affections du système immunitaire*

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques et les réactions anaphylactoïdes.

*Affections psychiatriques et affections du système nerveux*

Fréquence indéterminée : 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 accidentelle 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 oculaires*

Fréquence indéterminée : trouble visuel.

#### *Affections cardiaques*

Fréquence indéterminée : arythmie cardiaque.

#### *Affections gastro-intestinales*

Fréquence indéterminée : saignements gastro-intestinaux et colites hémorragiques.

#### *Affections hépato-biliaires*

Fréquence indéterminée : troubles hépato-biliaires, incluant hépatite et élévation de l'activité des enzymes hépatiques chez des patients ayant un syndrome grippal. Ces cas comprennent des hépatites fulminantes fatales et/ou des insuffisances hépatiques.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères incluant le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, l'érythème polymorphe et l'œdème de Quincke.

#### Informations complémentaires dans les populations particulières :

Aucune différence, cliniquement pertinente, du profil de sécurité d'emploi n'a été observée entre les patients âgés et les adultes jusqu'à l'âge de 65 ans.

Le profil d'effets 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.

### **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviral Code ATC : J05 AH02

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

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

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

Les valeurs IC<sub>50</sub> 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*

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).

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

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

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

Le taux d'émergence de la résistance peut être plus élevé dans le plus jeune des groupes d'âge, et chez les patients immunodéprimés. Les virus résistants à l'oseltamivir isolés chez les patients traités par l'oseltamivir et les souches de virus grippaux de laboratoire résistants 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 (incluant ceux retrouvés chez les variants H5N1).

Les mutations naturellement acquises par le virus de la grippe A/H1N1 associées à une sensibilité réduite à l'oseltamivir *in vitro* ont été détectés chez des patients qui n'ont pas été exposés à l'oseltamivir, sur la base d'informations rapportées. Le niveau de réduction de la sensibilité à l'oseltamivir et la prévalence de ces virus semblent varier de manière saisonnière et géographique.

#### *Traitement de la grippe*

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

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

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

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

Traitement de la grippe dans les populations à haut risque : Chez les patients âgés (> 65 ans) et les patients atteints de pathologies chroniques cardiaque et/ou respiratoire, recevant 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour pendant 5 jours, la durée médiane de la grippe n'a pas été réduite de manière

significative. La durée totale de la fièvre a été réduite d'un jour dans les groupes traités par l'oseltamivir. Chez les sujets âgés ayant une grippe confirmée, l'oseltamivir a réduit significativement l'incidence des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques de 19 % (52/268) dans le groupe placebo à 12 % (29/250) dans la population traitée par l'oseltamivir ( $p = 0.0156$ ).

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

*Traitement de la grippe chez l'enfant* : Dans une étude menée chez des enfants sains (65 % ayant une grippe confirmée), âgés de 1 à 12 ans (âge moyen de 5,3 ans) présentant de la fièvre ( $\geq 37,8$  °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 la population ayant une grippe confirmée avaient un virus de type B, de 1 % à 33 % selon les études. La durée médiane de la maladie n'était pas significativement différente chez les sujets infectés par le virus B et les autres groupes des différentes études. Une analyse des données a été réalisée sur les 504 sujets infectés par le virus B regroupés à partir de toutes les études de traitement.

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

#### *Prophylaxie de la grippe*

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

*Prophylaxie post-exposition* : Dans une étude chez des sujets (dont 12,6 % vaccinés contre la grippe) en contact (cas contact) avec un sujet présentant une grippe symptomatique (cas index), l'oseltamivir 75 mg une fois par jour, a été débuté dans les deux jours suivant le début des symptômes chez le cas index et poursuivi pendant sept jours. La grippe a été confirmée chez 163 des 377 cas index.

L'oseltamivir a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique chez les sujets en contact avec les cas de grippe confirmée, de 24/200 (12 %) dans le groupe placebo à 2/205 (1 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 92 %, [IC 95 % : 6-16 ;  $p \leq 0,0001$ ]). Le nombre de patients à traiter (NPT) pour la population des cas contact ayant été en contact avec des cas (index) de grippe confirmée était de 10 (IC 95 % : 9-12) et de 16 (IC 95 % : 15-19) pour la population totale des cas contact (ITT), sans tenir compte du statut d'infection du cas index.

L'efficacité de l'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe contractée naturellement a été démontrée dans une étude de prophylaxie post-exposition en milieu familial incluant des adultes, des adolescents

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

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

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

### *Distribution*

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

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

### *Métabolisme*

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

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

### *Élimination*

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

### *Insuffisance rénale*

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

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Sujet âgé*

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

### *Enfants*

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<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Contenu de la gélule :*

Amidon prégélatinisé (provenant de l'amidon de maïs)

Talc

Povidone

Croscarmellose sodique

Fumarate stéarique de sodium

*Enveloppe de la gélule :*

Gélatine

Oxyde de fer 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**

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 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

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

EU/1/02/222/004

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

Date de première autorisation : 20 juin 2002

Date du dernier renouvellement : 20 juin 2007

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamiflu 75 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules

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

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### *Traitement de la grippe*

Chez les patients âgés d'un an 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 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 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 d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie doivent prendre en compte les données sur les caractéristiques des virus de la grippe circulants 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 ou
- une gélule de 30 mg plus une gélule de 45 mg ou
- une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension.

Les adultes, les adolescents et les enfants (> 40 kg) qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension.

Tamiflu n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins d'un an en raison d'une insuffisance de données sur la tolérance et l'efficacité (voir rubrique 5.3).

#### *Traitement de la grippe*

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

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

Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles.

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

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement au dosage adulte d'une gélule de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension ou Tamiflu 30 mg et 45 mg, gélules.

#### *Prévention de la grippe*

##### Prophylaxie post-exposition

Pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes : La posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.

Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles.

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

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif, à raison d'une gélule de 75 mg une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension ou Tamiflu 30 mg et 45 mg, gélules.

##### 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.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance hépatique*

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

##### *Insuffisance rénale*

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

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Dose recommandée pour le traitement</b>
> 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 ou 30 mg gélules 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.

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Dose recommandée pour la prophylaxie</b>
> 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 ou 30 mg gélules 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.

#### *Enfants*

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

### **4.3 Contre-indications**

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

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

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

La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir dans le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies (voir rubrique 5.3).

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. Les données cliniques disponibles chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

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

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

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

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

Aucune interaction pharmacocinétique entre l'oseltamivir ou son métabolite principal n'ont été observées lorsque l'oseltamivir est administré avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, de la cimétidine 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 allaité.

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

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

## **4.8 Effets indésirables**

Le profil de sécurité d'emploi de Tamiflu est basé sur des données rapportées chez plus de 2107 patients adultes et 1032 enfants traités pour la grippe, et 2914 patients adultes et 99 enfants traités par Tamiflu pour la prophylaxie de la grippe, lors des essais cliniques.

Chez les adultes, les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements et les nausées dans les études de traitement, et les nausées et les céphalées dans les études de prophylaxie. Ces événements n'ont été rapportés, dans leur majorité, qu'à une seule occasion le premier ou le deuxième jour de traitement, et ont spontanément régressés en un ou deux jours. Chez les enfants, l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté était les vomissements.

Les EIs listés dans les tableaux ci-dessous sont regroupés dans les catégories suivantes : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Les EIs sont attribués à la catégorie appropriée dans les tableaux conformément à l'analyse poolée provenant des essais cliniques. Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

**Événements indésirables survenus le plus fréquemment ( $\geq 1\%$  dans le groupe oseltamivir) lors des études d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les adultes et les adolescents ou effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.**

Système Organe Classe (SOC) Catégorie de fréquence Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Prophylaxie	
	Oseltamivir 75 mg deux fois par jour (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg une fois par jour (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infections et infestations</b> <i>Fréquent :</i> Bronchite Bronchite aiguë Infections des voies respiratoires supérieures	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
<b>Affections psychiatriques</b> <i>Peu fréquent :</i> Hallucination <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Affections du système nerveux</b> <i>Très fréquent :</i> Céphalées <i>Fréquent :</i> Insomnie <i>Peu fréquent :</i> Convulsion <sup>a</sup>	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> <i>Fréquent :</i> Vertige	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> <i>Fréquent :</i> Toux Rhinorrhée	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
<b>Affections gastro-intestinales</b> <i>Très fréquent :</i> Nausée <sup>b,c</sup> <i>Fréquent :</i> Vomissements <sup>d</sup> Douleurs abdominales Diarrhée Dyspepsie	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %

Système Organe Classe (SOC) Catégorie de fréquence Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Prophylaxie	
	Oseltamivir 75 mg deux fois par jour (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg une fois par jour (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <i>Peu fréquent :</i>				
Dermatites <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticaire <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczéma <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Troubles généraux</b> <i>Fréquent :</i>				
Sensation vertigineuse	2 %	3 %	2 %	2 %
Fatigue	1 %	1 %	8 %	8 %
Douleur	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Ces événements ont été identifiés après commercialisation. Ils ont été également rapportés lors des études cliniques poolées avec une fréquence présentée dans le tableau ci-dessus.

<sup>b</sup> Sujets n'ayant présentés que des nausées, excluant les sujets ayant présentés des nausées associées à des vomissements.

<sup>c</sup> La différence entre les groupes placebo et oseltamivir était statistiquement significative.

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

Le tableau ci-dessous montre les EIs survenus le plus fréquemment lors des essais cliniques pédiatriques.

**Événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants ( $\geq 1\%$  dans le groupe oseltamivir lors des études de traitement et  $\geq 10\%$  dans le groupe oseltamivir lors des études de prophylaxie).**

Système Organe Classe (SOC) Catégorie de fréquence Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Traitement	Prophylaxie <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg deux fois par jour (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infections et infestations</b> <i>Fréquent :</i>				
Pneumonie	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusite	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchite	2 %	2 %	2 %	0 %
Otite moyenne	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Affections hématologique et du système lymphatique</b> <i>Fréquent :</i>				
Lymphadénopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> <i>Fréquent :</i>				
Asthme (y compris aggravé)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxis	3 %	3 %	1 %	1 %

Système Organe Classe (SOC) <i>Catégorie de fréquence</i> Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Traitement	Prophylaxie <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg deux fois par jour (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Affections gastro-intestinales</b> <i>Très fréquent :</i> Vomissements Diarrhée <i>Fréquent :</i> Nausée Douleurs abdominales	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
<b>Affections oculaires</b> <i>Fréquent :</i> Conjonctivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> <i>Fréquent :</i> Troubles auditifs <sup>c</sup> Troubles tympaniques	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <i>Fréquent :</i> Dermatites	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> L'étude de prophylaxie n'a pas de bras placebo, étude non contrôlée.

<sup>b</sup> Dose unitaire = posologie en fonction du poids (voir rubrique 4.2).

<sup>c</sup> Patients ayant présentés des douleurs auriculaires aiguës et/ou chroniques.

D'une manière générale, le profil des événements indésirables chez les enfants ayant un asthme bronchique pré-existant et les enfants sains était qualitativement similaire.

*Données complémentaires depuis la commercialisation concernant certains effets indésirables graves :*

*Affections du système immunitaire*

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques et les réactions anaphylactoïdes.

*Affections psychiatriques et affections du système nerveux*

Fréquence indéterminée : 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 accidentelle 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 oculaires*

Fréquence indéterminée : trouble visuel.

#### *Affections cardiaques*

Fréquence indéterminée : arythmie cardiaque.

#### *Affections gastro-intestinales*

Fréquence indéterminée : saignements gastro-intestinaux et colites hémorragiques.

#### *Affections hépato-biliaires*

Fréquence indéterminée : troubles hépato-biliaires, incluant hépatite et élévation de l'activité des enzymes hépatiques chez des patients ayant un syndrome grippal. Ces cas comprennent des hépatites fulminantes fatales et/ou des insuffisances hépatiques.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères incluant le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, l'érythème polymorphe et l'œdème de Quincke.

#### Informations complémentaires dans les populations particulières :

Aucune différence, cliniquement pertinente, du profil de sécurité d'emploi n'a été observée entre les patients âgés et les adultes jusqu'à l'âge de 65 ans.

Le profil d'effets 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.

### **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviral Code ATC : J05 AH02

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

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

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

Les valeurs IC<sub>50</sub> 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*

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).

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

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

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

Le taux d'émergence de la résistance peut être plus élevé dans le plus jeune des groupes d'âge, et chez les patients immunodéprimés. Les virus résistants à l'oseltamivir isolés chez les patients traités par l'oseltamivir et les souches de virus grippaux de laboratoire résistants 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 (incluant ceux retrouvés chez les variants H5N1).

Les mutations naturellement acquises par le virus de la grippe A/H1N1 associées à une sensibilité réduite à l'oseltamivir *in vitro* ont été détectés chez des patients qui n'ont pas été exposés à l'oseltamivir, sur la base d'informations rapportées. Le niveau de réduction de la sensibilité à l'oseltamivir et la prévalence de ces virus semblent varier de manière saisonnière et géographique.

#### *Traitement de la grippe*

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

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

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

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

Traitement de la grippe dans les populations à haut risque : Chez les patients âgés (> 65 ans) et les patients atteints de pathologies chroniques cardiaque et/ou respiratoire, recevant 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour pendant 5 jours, la durée médiane de la grippe n'a pas été réduite de manière

significative. La durée totale de la fièvre a été réduite d'un jour dans les groupes traités par l'oseltamivir. Chez les sujets âgés ayant une grippe confirmée, l'oseltamivir a réduit significativement l'incidence des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques de 19 % (52/268) dans le groupe placebo à 12 % (29/250) dans la population traitée par l'oseltamivir ( $p = 0.0156$ ).

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

*Traitement de la grippe chez l'enfant* : Dans une étude menée chez des enfants sains (65 % ayant une grippe confirmée), âgés de 1 à 12 ans (âge moyen de 5,3 ans) présentant de la fièvre ( $\geq 37,8$  °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 la population ayant une grippe confirmée avaient un virus de type B, de 1 % à 33 % selon les études. La durée médiane de la maladie n'était pas significativement différente chez les sujets infectés par le virus B et les autres groupes des différentes études. Une analyse des données a été réalisée sur les 504 sujets infectés par le virus B regroupés à partir de toutes les études de traitement.

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

#### *Prophylaxie de la grippe*

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

*Prophylaxie post-exposition* : Dans une étude chez des sujets (dont 12,6 % vaccinés contre la grippe) en contact (cas contact) avec un sujet présentant une grippe symptomatique (cas index), l'oseltamivir 75 mg une fois par jour, a été débuté dans les deux jours suivant le début des symptômes chez le cas index et poursuivi pendant sept jours. La grippe a été confirmée chez 163 des 377 cas index.

L'oseltamivir a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique chez les sujets en contact avec les cas de grippe confirmée, de 24/200 (12 %) dans le groupe placebo à 2/205 (1 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 92 %, [IC 95 % : 6-16 ;  $p \leq 0,0001$ ]). Le nombre de patients à traiter (NPT) pour la population des cas contact ayant été en contact avec des cas (index) de grippe confirmée était de 10 (IC 95 % : 9-12) et de 16 (IC 95 % : 15-19) pour la population totale des cas contact (ITT), sans tenir compte du statut d'infection du cas index.

L'efficacité de l'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe contractée naturellement a été démontrée dans une étude de prophylaxie post-exposition en milieu familial incluant des adultes, des adolescents

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

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

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

### *Distribution*

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

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

### *Métabolisme*

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

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

### *Élimination*

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

### *Insuffisance rénale*

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

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Sujet âgé*

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

### *Enfants*

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<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Contenu de la gélule :*

Amidon prégélatinisé (provenant de l'amidon de maïs)

Talc

Povidone

Croscarmellose sodique

Fumarate stéarique de sodium

*Enveloppe de la gélule :*

Gélatine

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

Dioxyde de titane (E171)

*Encre d'impression :*

Shellac

Dioxyde de titane (E171)

Indigotine (E132)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

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 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

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

EU/1/02/222/001

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

Date de première autorisation : 20 juin 2002

Date du dernier renouvellement : 20 juin 2007

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamiflu 12 mg/ml poudre pour suspension buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de poudre pour suspension buvable, contient du phosphate d'oseltamivir correspondant à 30 mg d'oseltamivir. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 12 mg d'oseltamivir.

Un flacon de suspension reconstituée (75 ml) contient 900 mg de substance active (oseltamivir).

Un flacon de 30 g de Tamiflu poudre pour suspension buvable contient 25,713 g de sorbitol. Une dose de 45 mg d'oseltamivir administrée deux fois par jour délivre 2,6 g de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 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. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### *Traitement de la grippe*

Chez les patients âgés 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 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 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 d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie doivent prendre en compte les données sur les caractéristiques des virus de la grippe circulants 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 ou
- une gélule de 30 mg plus une gélule de 45 mg ou
- une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension.

Les adultes, les adolescents et les enfants (> 40 kg) qui peuvent avaler des gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en gélules.

Tamiflu n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins d'un an en raison d'une insuffisance de données sur la tolérance et l'efficacité (voir rubrique 5.3).

### *Traitement de la grippe*

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

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

Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : la dose recommandée de Tamiflu suspension buvable est indiquée dans le tableau ci-dessous. Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules sont disponibles comme alternative à la dose recommandée de Tamiflu suspension.

Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées :

<b>Poids corporel</b>	<b>Dose recommandée pendant 5 jours</b>
≤ 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.

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement au dosage adulte d'une gélule de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

### *Prévention de la grippe*

#### Prophylaxie post-exposition

Pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes : la posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.

Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules sont disponibles comme alternative à la dose recommandée de Tamiflu suspension.

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

<b>Poids corporel</b>	<b>Dose recommandée pendant 10 jours</b>
≤ 15 kg	30 mg une fois par jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg une fois par jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg une fois par jour
> 40 kg	75 mg une 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.

Il est recommandé que la poudre pour suspension buvable Tamiflu soit reconstituée par le pharmacien avant sa délivrance au patient (voir rubrique 6.6).

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif, à raison d'une gélule de 75 mg une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

#### 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.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance hépatique*

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

##### *Insuffisance rénale*

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

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Dose recommandée pour le traitement</b>
> 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 ou 30 mg gélules 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.

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Dose recommandée pour la prophylaxie</b>
> 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 ou 30 mg gélules 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.

#### *Enfants*

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

### 4.3 Contre-indications

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

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

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

La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir dans le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies (voir rubrique 5.3).

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. Les données cliniques disponibles chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Ce médicament contient du sorbitol. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

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

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

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

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

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

Aucune interaction pharmacocinétique entre l'oseltamivir ou son métabolite principal n'ont été observées lorsque l'oseltamivir est administré avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, de la cimétidine 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 allaité.

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

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

#### 4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité d'emploi de Tamiflu est basé sur des données rapportées chez plus de 2107 patients adultes et 1032 enfants traités pour la grippe, et 2914 patients adultes et 99 enfants traités par Tamiflu pour la prophylaxie de la grippe, lors des essais cliniques.

Chez les adultes, les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements et les nausées dans les études de traitement, et les nausées et les céphalées dans les études de prophylaxie. Ces événements n'ont été rapportés, dans leur majorité, qu'à une seule occasion le premier ou le deuxième jour de traitement, et ont spontanément régressés en un ou deux jours. Chez les enfants, l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté était les vomissements.

Les EIs listés dans les tableaux ci-dessous sont regroupés dans les catégories suivantes : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Les EIs sont attribués à la catégorie appropriée dans les tableaux conformément à l'analyse poolée provenant des essais cliniques. Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

**Événements indésirables survenus le plus fréquemment ( $\geq 1\%$  dans le groupe oseltamivir) lors des études d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les adultes et les adolescents ou effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.**

Système Organe Classe (SOC) Catégorie de fréquence Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Prophylaxie	
	Oseltamivir 75 mg deux fois par jour (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg une fois par jour (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infections et infestations</b>				
<i>Fréquent :</i>				
Bronchite	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronchite aiguë	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infections des voies respiratoires supérieures	0 %	0 %	8 %	8 %

Système Organe Classe (SOC) <i>Catégorie de fréquence</i> Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Prophylaxie	
	Oseltamivir 75 mg deux fois par jour (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg une fois par jour (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Affections psychiatriques</b> <i>Peu fréquent :</i> Hallucination <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Affections du système nerveux</b> <i>Très fréquent :</i> Céphalées <i>Fréquent :</i> Insomnie <i>Peu fréquent :</i> Convulsion <sup>a</sup>	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> <i>Fréquent :</i> Vertige	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> <i>Fréquent :</i> Toux Rhinorrhée	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
<b>Affections gastro-intestinales</b> <i>Très fréquent :</i> Nausée <sup>b,c</sup> <i>Fréquent :</i> Vomissements <sup>d</sup> Douleurs abdominales Diarrhée Dyspepsie	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <i>Peu fréquent :</i> Dermatites <sup>a</sup> Rash <sup>a</sup> Urticaire <sup>a</sup> Eczéma <sup>a</sup>	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %
<b>Troubles généraux</b> <i>Fréquent :</i> Sensation vertigineuse Fatigue Douleur	2 % 1 % < 1 %	3 % 1 % < 1 %	2 % 8 % 4 %	2 % 8 % 3 %

<sup>a</sup> Ces événements ont été identifiés après commercialisation. Ils ont été également rapportés lors des études cliniques poolées avec une fréquence présentée dans le tableau ci-dessus.

<sup>b</sup> Sujets n'ayant présentés que des nausées, excluant les sujets ayant présentés des nausées associées à des vomissements.

<sup>c</sup> La différence entre les groupes placebo et oseltamivir était statistiquement significative.

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

Le tableau ci-dessous montre les EIs survenus le plus fréquemment lors des essais cliniques pédiatriques.

Événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants ( $\geq 1\%$  dans le groupe oseltamivir lors des études de traitement et  $\geq 10\%$  dans le groupe oseltamivir lors des études de prophylaxie).

Système Organe Classe (SOC) <i>Catégorie de fréquence</i> Événement Indésirable	Pourcentage de Patients présentant des EIs			
	Traitement		Traitement	Prophylaxie <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg deux fois par jour (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 à 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infections et infestations</b> <i>Fréquent :</i> Pneumonie Sinusite Bronchite Otite moyenne	2 % 2 % 2 % 9 %	3 % 3 % 2 % 11 %	0 % 0 % 2 % 1 %	0 % 0 % 0 % 2 %
<b>Affections hématologique et du système lymphatique</b> <i>Fréquent :</i> Lymphadénopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> <i>Fréquent :</i> Asthme (y compris aggravé) Epistaxis	4 % 3 %	4 % 3 %	0 % 1 %	1 % 1 %
<b>Affections gastro-intestinales</b> <i>Très fréquent :</i> Vomissements Diarrhée <i>Fréquent :</i> Nausée Douleurs abdominales	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
<b>Affections oculaires</b> <i>Fréquent :</i> Conjonctivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> <i>Fréquent :</i> Troubles auditifs <sup>c</sup> Troubles tympaniques	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <i>Fréquent :</i> Dermatites	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> L'étude de prophylaxie n'a pas de bras placebo, étude non contrôlée.

<sup>b</sup> Dose unitaire = posologie en fonction du poids (voir rubrique 4.2).

<sup>c</sup> Patients ayant présentés des douleurs auriculaires aiguës et/ou chroniques.

D'une manière générale, le profil des événements indésirables chez les enfants ayant un asthme bronchique pré-existant et les enfants sains était qualitativement similaire.

Données complémentaires depuis la commercialisation concernant certains effets indésirables graves :

*Affections du système immunitaire*

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques et les réactions anaphylactoïdes.

*Affections psychiatriques et affections du système nerveux*

Fréquence indéterminée : 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 accidentelle 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 oculaires*

Fréquence indéterminée : trouble visuel.

*Affections cardiaques*

Fréquence indéterminée : arythmie cardiaque.

*Affections gastro-intestinales*

Fréquence indéterminée : saignements gastro-intestinaux et colites hémorragiques.

*Affections hépato-biliaires*

Fréquence indéterminée : troubles hépato-biliaires, incluant hépatite et élévation de l'activité des enzymes hépatiques chez des patients ayant un syndrome grippal. Ces cas comprennent des hépatites fulminantes fatales et/ou des insuffisances hépatiques.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères incluant le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, l'érythème polymorphe et l'œdème de Quincke.

Informations complémentaires dans les populations particulières :

Aucune différence, cliniquement pertinente, du profil de sécurité d'emploi n'a été observée entre les patients âgés et les adultes jusqu'à l'âge de 65 ans.

Le profil d'effets 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.

#### **4.9 Surdosage**

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviral Code ATC : J05 AH02

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

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

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

Les valeurs IC<sub>50</sub> 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'IC<sub>50</sub> 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*

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).

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

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

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

Le taux d'émergence de la résistance peut être plus élevé dans le plus jeune des groupes d'âge, et chez les patients immunodéprimés. Les virus résistants à l'oseltamivir isolés chez les patients traités par l'oseltamivir et les souches de virus grippaux de laboratoire résistants 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 (incluant ceux retrouvés chez les variants H5N1).

Les mutations naturellement acquises par le virus de la grippe A/H1N1 associées à une sensibilité réduite à l'oseltamivir *in vitro* ont été détectés chez des patients qui n'ont pas été exposés à l'oseltamivir, sur la base d'informations rapportées. Le niveau de réduction de la sensibilité à l'oseltamivir et la prévalence de ces virus semblent varier de manière saisonnière et géographique.

#### *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 ;  $p \leq 0,0001$ ) dans la population traitée par l'oseltamivir .

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

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

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

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

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

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

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

#### *Prophylaxie de la grippe*

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

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

### *Distribution*

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

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

### *Métabolisme*

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

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

### *Élimination*

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

### *Insuffisance rénale*

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

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Sujet âgé*

A l'état d'équilibre, l'exposition au métabolite actif était 25 % à 35 % plus élevée chez le sujet âgé (de 65 à 78 ans) par rapport à l'adulte de moins de 65 ans ayant reçu des doses comparables d'oseltamivir. Les demi-vies observées chez le sujet âgé et chez l'adulte jeune étaient similaires. 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 rubrique 4.2).

### *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<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour du post-partum. Une étude d'investigation au cours de laquelle une dose unique de 1 000 mg/kg a été administrée à des 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Poudre pour suspension buvable :*

Sorbitol (E420)

Citrate de sodium monosodique (E 331[a])

Gomme xanthane (E415)

Benzoate de sodium (E211)

Saccharinate de sodium (E954)

Oxyde de titane (E171)

Arôme Tutti Frutti (contenant des maltodextrines [maïs], propylène glycol, gomme arabique [E414] et substances aromatiques naturelles [principalement composées d'arôme banane, ananas et pêche]).

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans pour la poudre pour suspension buvable.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Après reconstitution, la suspension peut être conservée à la fois à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 10 jours ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 17 jours.

## **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 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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.

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

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

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

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

EU/1/02/222/002

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 juin 2002

Date du dernier renouvellement : 20 juin 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
  
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHE**

## **A TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

## **B CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

### **• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

### **• AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché continuera à soumettre annuellement les PSURs (date de clôture des données le 21 septembre) à moins qu'il n'en soit précisé autrement par le CHMP.

En conformité avec la ligne directrice du CHMP relative aux systèmes de gestion des risques pour les médicaments à usage humain, la mise à jour du PGR doit être déposée en même temps que le prochain Rapport Périodique de Tolérance (PSUR).

De plus, une mise à jour du PGR doit être déposée

- Lors de la réception d'une nouvelle information qui peut impacter les données spécifiques de pharmacovigilance, le Plan de Pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques.
- Dans les 60 jours suivant la réception d'une donnée importante (en terme de pharmacovigilance ou minimisation des risques)
- A la demande de l'EMA

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Emballage extérieur**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tamiflu 30 mg  
gélules  
Oseltamivir

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

Chaque gélule contient du phosphate d'oseltamivir, correspondant à 30 mg d'oseltamivir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

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

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

EU/1/02/222/003

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

tamiflu 30 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tamiflu 30 mg  
gélules  
Oseltamivir

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

Roche Registration Ltd.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Emballage extérieur**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tamiflu 45 mg  
gélules  
Oseltamivir

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

Chaque gélule contient du phosphate d'oseltamivir, correspondant à 45 mg d'oseltamivir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

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

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

EU/1/02/222/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

tamiflu 45 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tamiflu 45 mg  
gélules  
Oseltamivir

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

Roche Registration Ltd.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Emballage extérieur**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tamiflu 75 mg gélules  
Oseltamivir

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

Chaque gélule contient du 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  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

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

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

EU/1/02/222/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

tamiflu 75 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tamiflu 75 mg  
gélules  
Oseltamivir

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

Roche Registration Ltd.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****Emballage extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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 900 mg d'oseltamivir. Le volume final du flacon après reconstitution avec 52 ml d'eau est de 75 ml. Chaque ml de suspension contient 12 mg 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**

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

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Poudre : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C  
Après reconstitution, la suspension peut être conservée à la fois à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 10 jours ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 17 jours.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

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

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

EU/1/02/222/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

tamiflu

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Etiquette du flacon**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT 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 PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du sorbitol et du benzoate de sodium

**7. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON  
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A  
LIEU**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**8. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Poudre : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C  
Après reconstitution, la suspension peut être conservée à la fois à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 10 jours ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 17 jours.

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

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

**B. NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**Tamiflu 30 mg gélules**

**Tamiflu 45 mg gélules**

Oseltamivir

**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.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **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

### **1. QU'EST-CE QUE TAMIFLU ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

- Tamiflu vous est prescrit pour traiter ou prévenir la grippe.
- 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.
- 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.

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

#### **Ne prenez jamais Tamiflu**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'oseltamivir ou à l'un des autres composants contenus dans Tamiflu.

#### **Faites attention avec Tamiflu**

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

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

#### **Prise d'autres médicaments :**

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

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.

### **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.

### **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 et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. 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.

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

## **3. COMMENT PRENDRE TAMIFLU**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prenez Tamiflu dès que vous avez votre ordonnance, car cela vous aidera à ralentir la progression du virus dans votre corps.

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

La dose habituelle est :

#### ***Traitement***

##### **Adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et adultes :**

Les gélules de 30 mg et 45 mg peuvent être utilisées par les adultes et les adolescents comme alternative aux gélules de 75 mg.

Pour le traitement de la grippe, prenez une gélule de 30 mg et une gélule de 45 mg dès que vous avez votre ordonnance, puis prenez une gélule de 30 mg et une gélule de 45 mg deux fois par jour (en général, il est pratique de prendre une gélule de 30 mg et une gélule de 45 mg le matin et une gélule de 30 mg et une gélule de 45 mg le soir, pendant 5 jours). Il est important de poursuivre le traitement pendant les 5 jours, même si vous vous sentez mieux plus rapidement.

**Nourrissons âgés de plus de 1 an et enfants âgés de 2 à 12 ans :** La suspension peut être utilisée à la place des gélules.

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler des gélules peuvent prendre des gélules de 75 mg de Tamiflu deux fois par jour pendant 5 jours.

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

La dose habituelle pour le traitement de la grippe chez l'enfant dépend de son poids (voir le tableau ci-dessous) :

<b>Poids de l'enfant</b>	<b>Dose recommandée pendant 5 jours (traitement)</b>
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 à partir d'une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg)

### **Prévention**

Tamiflu peut aussi être utilisé pour la prévention de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée comme un membre de la famille.

#### Adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et adultes :

Les gélules de 30 mg et 45 mg peuvent être utilisées par les adultes et les adolescents comme alternative aux gélules de 75 mg.

Tamiflu doit être pris une fois par jour pendant 10 jours, de préférence le matin avec le petit déjeuner.

Nourrissons âgés de plus de 1 an et enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu suspension peut être utilisée à la place des gélules.

La dose habituelle pour la prophylaxie de la grippe chez l'enfant dépend de son poids (voir le tableau ci-dessous) :

<b>Poids de l'enfant</b>	<b>Dose recommandée pendant 10 jours (Prévention)</b>
Inférieur ou égal à 15 kg	30 mg une fois par jour
Plus de 15 kg et jusqu'à 23 kg	45 mg une fois par jour
Plus de 23 kg et jusqu'à 40 kg	60 mg une fois par jour
Plus de 40 kg	75 mg une fois par jour (75 mg sont obtenus à partir d'une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg)

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**

Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre Tamiflu**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Tamiflu**

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.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

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

##### - Effets indésirables fréquents de Tamiflu

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

##### - Effets indésirables moins fréquents de Tamiflu

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

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

La grippe peut être associée à une variété de symptômes neurologiques et comportementaux qui peuvent inclure des événements tels que, des hallucinations, un délire, un comportement anormal, conduisant dans certains cas au décès-. Ces événements peuvent survenir dans un contexte d'encéphalite ou d'encéphalopathie mais également en dehors de toute pathologie sévère. Durant le traitement par Tamiflu, des événements tels que des convulsions et un délire (incluant des symptômes tels qu'une altération de la conscience, une confusion, un comportement anormal, des visions, des hallucinations, une agitation, une anxiété, des cauchemars) ont été rapportés. Dans de très rares cas ils ont conduit à une blessure accidentelle et, dans quelques cas, au décès. Ces événements ont été principalement rapportés chez les enfants et les adolescents et sont souvent de survenue brutale et de résolution rapide. La contribution de 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.

###### **Enfants (âgés de 1 à 12 ans)**

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

*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 ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez 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.

Ne pas utiliser Tamiflu après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le blister après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Tamiflu

- La substance active est le phosphate d'oseltamivir (30 mg et 45 mg d'oseltamivir par gélule).
- Les autres composants sont :  
contenu de la gélule, 30 mg et 45 mg : amidon prégélatinisé, talc, povidone, croscarmellose sodique et fumarate stéarique de sodium  
enveloppe de la gélule, 30 mg : gélatine, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) et dioxyde de titane (E171)  
enveloppe de la gélule, 45 mg : gélatine, oxyde de fer noir (E172) et dioxyde de titane (E171)  
encre d'impression, 30 mg et 45 mg gélules : shellac (E904), dioxyde de titane (E171) et indigotine (E132).

### Qu'est ce que Tamiflu et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de 30 mg 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.

Les gélules de 45 mg 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 30 mg et 45 mg gélules sont disponibles en plaquette thermoformée de 10 gélules.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

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

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)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

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

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**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 Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**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 - 22 345 18 88

**Portugal**

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

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**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 {MM/YYYY}**

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

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Tamiflu 75 mg, gélules Oseltamivir

**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.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **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

#### **1. QU'EST-CE QUE TAMIFLU ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

- Tamiflu vous est prescrit pour traiter ou prévenir la grippe.
- 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.
- 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.

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

##### **Ne prenez jamais Tamiflu**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'oseltamivir ou à l'un des autres composants contenus dans Tamiflu.

##### **Faites attention avec Tamiflu**

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

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

##### **Prise d'autres médicaments :**

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

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.

### **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.

### **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 et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. 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.

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

## **3. COMMENT PRENDRE TAMIFLU**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prenez Tamiflu dès que vous avez votre ordonnance, car cela vous aidera à ralentir la progression du virus dans votre corps.

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

La dose habituelle est :

#### ***Traitement***

Adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et adultes : 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.

Les gélules de 30 mg et 45 mg peuvent être utilisées par les adultes et les adolescents comme alternative aux gélules de 75 mg.

Nourrissons âgés de plus de 1 an et enfants âgés de 2 à 12 ans : La suspension ou les gélules de 30 mg et 45 mg peuvent être utilisées.

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler des gélules peuvent prendre des gélules de 75 mg de Tamiflu deux fois par jour pendant 5 jours.

#### ***Prévention***

Tamiflu peut aussi être utilisé pour la prévention de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée comme un membre de la famille.

Adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et adultes : A titre préventif, après un contact étroit avec une personne infectée comme un membre de la famille, Tamiflu doit être pris une fois par jour pendant 10 jours, de préférence le matin avec le petit déjeuner.

Nourrissons âgés de plus de 1 an et enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu suspension ou les gélules de 30 mg et 45 mg peuvent être utilisées

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler des gélules peuvent prendre des gélules de 75 mg de Tamiflu une fois par jour pendant 10 jours.

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**

Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre Tamiflu**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Tamiflu**

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.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

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

### **- Effets indésirables fréquents de Tamiflu**

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

### **- Effets indésirables moins fréquents de Tamiflu**

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

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

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

Durant le traitement par Tamiflu, des événements tels que des convulsions et un délire (incluant des symptômes tels qu'une altération de la conscience, une confusion, un comportement anormal, des visions, des hallucinations, une agitation, une anxiété, des cauchemars) ont été rapportés. Dans de très rares cas ils ont conduit à une blessure accidentelle et, dans quelques cas, au décès. Ces événements

ont été principalement rapportés chez les enfants et les adolescents et sont souvent de survenue brutale et de résolution rapide. La contribution de 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.

### **Enfants (âgés de 1 à 12 ans)**

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

***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 ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez 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.

Ne pas utiliser Tamiflu après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le blister après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient Tamiflu**

- La substance active est le phosphate d'oseltamivir (75 mg d'oseltamivir par gélule).
- Les autres composants sont :  
contenu de la gélule : amidon prégélatinisé, talc, povidone, croscarmellose sodique et 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 (E904), dioxyde de titane (E171) et indigotine (E132).

### **Qu'est ce que Tamiflu et contenu de l'emballage extérieur**

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.

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

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

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

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

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)

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See United Kingdom)

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**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 Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**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 {MM/YYYY}**

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

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Tamiflu 12 mg/ml, poudre pour suspension buvable Oseltamivir

**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.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **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

#### **1. QU'EST-CE QUE TAMIFLU ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

- Tamiflu vous est prescrit pour traiter ou prévenir la grippe.
- 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.
- 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.

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

##### **Ne prenez jamais Tamiflu**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'oseltamivir ou à l'un des autres composants contenus dans Tamiflu.

##### **Faites attention avec Tamiflu**

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

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

Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **Prise d'autres médicaments**

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

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.

### **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.

### **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 et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

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.

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

### **Informations importantes concernant certains composants de Tamiflu**

Avant de prendre Tamiflu, assurez-vous que votre médecin sait si vous avez une intolérance héréditaire au fructose.

Ce médicament contient du sorbitol qui est une forme de fructose.

## **3. COMMENT PRENDRE TAMIFLU**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prenez Tamiflu dès que vous avez votre ordonnance, car cela vous aidera à ralentir la progression du virus dans votre corps.

La dose habituelle est :

### **Comment Tamiflu doit être donné aux nourrissons âgés de plus de 1 an et aux enfants âgés de 2 à 12 ans)**

#### ***Traitement***

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

Les gélules de 30 mg et 45 mg peuvent être utilisées comme alternative à la suspension.

La dose habituelle pour le traitement de la grippe chez l'enfant dépend de son poids (voir tableau ci-dessous) :

Poids de l'enfant	Dose recommandée pendant 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**

Tamiflu peut aussi être utilisé pour la prévention de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée comme un membre de la famille.

Les gélules de 30 mg et 45 mg peuvent être utilisées comme alternative à la suspension.

Tamiflu doit être pris une fois par jour pendant 10 jours, de préférence le matin avec le petit déjeuner.

La dose habituelle pour la prophylaxie de la grippe chez l'enfant dépend de son poids (voir le tableau ci-dessous) :

Poids de l'enfant	Dose recommandée pendant 10 jours (Prévention)
Inférieur ou égal à 15 kg	30 mg une fois par jour
Plus de 15 kg et jusqu'à 23 kg	45 mg une fois par jour
Plus de 23 kg et jusqu'à 40 kg	60 mg une fois par jour
Plus de 40 kg	75 mg une fois par jour (75 mg sont obtenus en complétant 30 mg par 45 mg)

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler des gélules peuvent prendre des gélules de 75 mg de Tamiflu une fois par jour pendant 10 jours.

Votre médecin vous indiquera la durée du traitement si Tamiflu vous est prescrit à titre préventif.

### **Comment Tamiflu doit être donné aux adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et aux adultes**

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

Les gélules de 30 mg et 45 mg peuvent être utilisées comme alternative à la suspension.

### **Traitement**

En général, votre médecin vous prescrira une dose de 75 mg de Tamiflu deux fois par jour pendant 5 jours.

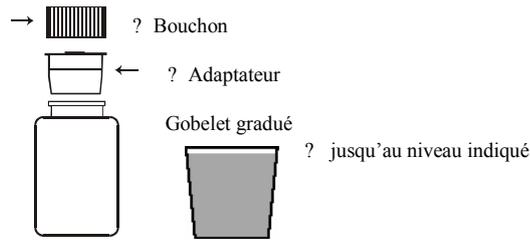
### **Prévention**

En général, votre médecin vous prescrira une dose de 75 mg une fois par jour pendant 10 jours. 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.***



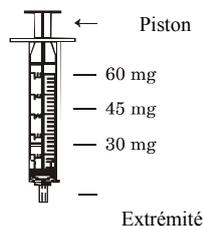
**Figure 1**

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**

Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre Tamiflu**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Tamiflu**

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.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

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

### **- Effets indésirables fréquents de Tamiflu**

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

### **- Effets indésirables moins fréquents de Tamiflu**

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

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

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

Durant le traitement par Tamiflu, des événements tels que des convulsions et un délire (incluant des symptômes tels qu'une altération de la conscience, une confusion, un comportement anormal, des visions, des hallucinations, une agitation, une anxiété, des cauchemars) ont été rapportés. Dans de très rares cas ils ont conduit- à une blessure accidentelle et, dans quelques cas, au décès. Ces événements ont été principalement rapportés chez les enfants et les adolescents et sont souvent de survenue brutale et de résolution rapide. La contribution de 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.

#### **Enfants (âgés de 1 à 12 ans)**

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

***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 ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez 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.

Ne pas utiliser la poudre pour suspension buvable Tamiflu après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

Après reconstitution, la suspension peut être conservée à la fois à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 10 jours ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 17 jours.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient Tamiflu**

- La substance active est le phosphate d'oseltamivir (12 mg/ml d'oseltamivir après reconstitution).
- Les autres composants sont : sorbitol (E420), citrate de sodium monosodique (E331[a]), gomme xanthane (E415), benzoate de sodium (E211), saccharinate de sodium (E954), oxyde de titane (E171) et arôme.

### **Qu'est ce que Tamiflu et contenu de l'emballage extérieur**

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

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 au-dessus).

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

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

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

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

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)

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See United Kingdom)

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**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 Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**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 {MM/YYYY}**

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