

# Tamiflu®

---

**ROCHE**
**OEMéd**
**Composition**

*Principe actif:* Oseltamivir (ut oseltamiviri phosphas).

**Excipients**

*Gélules:* Excipients pro capsula.

*Poudre pour suspension buvable:* Sorbitol (E 420), citrate monosodique (E 331 [a]), gomme xanthane (E 415), benzoate de sodium (E 211), saccharine sodique (E 954), dioxyde de titane (E 171) et aromatisant (tutti frutti; contient de l'éthylvanilline).

**Forme galénique et quantité de principe actif par unité**

*Tamiflu 30 mg:* gélule opaque de couleur jaune clair à 30 mg d'oseltamivir, correspondant à 39,4 mg de phosphate d'oseltamivir.

*Tamiflu 45 mg:* gélule opaque grise à 45 mg d'oseltamivir, correspondant à 59,1 mg de phosphate d'oseltamivir.

*Tamiflu 75 mg:* gélule à corps gris et à capuchon opaque de couleur jaune à 75 mg d'oseltamivir, correspondant à 98,5 mg de phosphate d'oseltamivir.

*Tamiflu poudre pour suspension buvable:* Flacon de 30 g de poudre pour suspension buvable. 12 mg/ml d'oseltamivir après reconstitution avec 52 ml d'eau potable.

**Indications/Possibilités d'emploi**

Tamiflu est indiqué dans le traitement de la grippe chez l'adulte et l'enfant de  $\geq 1$  an. Tamiflu est efficace contre la grippe de type A et de type B, mais les données cliniques relatives au traitement du type B sont peu nombreuses.

Tamiflu est indiqué pour la prophylaxie de la grippe de type A et de type B chez l'adulte et l'enfant de  $\geq 1$  an.

**Posologie/Mode d'emploi**

Tamiflu peut être pris avec ou sans nourriture (voir sous «Pharmacocinétique, Absorption»). Chez certains patients, la tolérance peut toutefois être améliorée par la prise de nourriture.

**Traitement de la grippe**

Le traitement doit débiter le jour de l'apparition des symptômes de la grippe ou le jour suivant (dans l'idéal au cours des premières 36 heures).

**Instructions concernant la posologie**
**Adultes et adolescents**

La dose orale recommandée de Tamiflu (gélules) chez l'adulte et l'adolescent de 13 ans et plus est de 75 mg 2× par jour pendant cinq jours. Les adultes et les adolescents de 13 ans et plus qui ont du mal à avaler les gélules peuvent recevoir la dose de 75 mg de Tamiflu en suspension buvable 2× par jour pendant cinq jours.

**Enfants**

Les posologies suivantes de Tamiflu en gélules à 30, 45 ou 75 mg ou en suspension buvable, adaptées en fonction du poids corporel, sont recommandées chez l'enfant de 1 an et plus:

Poids corporel	Posologie recommandée pendant cinq jours
$\leq 15$ kg	30 mg 2× par jour
$>15$ kg à 23 kg	45 mg 2× par jour
$>23$ kg à 40 kg	60 mg 2× par jour
$>40$ kg	75 mg 2× par jour

Les enfants qui ne peuvent pas avaler les gélules reçoivent la suspension. Une seringue graduée à 30 mg, 45 mg et 60 mg, est fournie dans l'emballage pour le dosage de la suspension buvable. Pour une posologie correcte, utiliser uniquement cette seringue.

Les enfants d'un poids supérieur à 40 kg ou âgés de huit ans et plus qui n'ont pas de problèmes de déglutition peuvent aussi prendre les gélules de Tamiflu à 75 mg 2× par jour ou une gélule à 30 mg et une gélule à 45 mg 2× par jour pendant cinq jours (voir plus haut).

**Prophylaxie de la grippe**
**Adultes et adolescents**

La dose orale recommandée de Tamiflu pour la prophylaxie de la grippe après contact étroit avec une personne infectée est de 75 mg 1× par jour pendant dix jours. La prophylaxie doit débiter dans les deux jours suivant le contact. La posologie recommandée à titre prophylactique pendant une épidémie de grippe est de 75 mg 1× par jour. L'innocuité et l'efficacité ont été démontrées pendant une période allant jusqu'à six semaines. L'effet prophylactique persiste aussi longtemps que le médicament est pris.

**Enfants**

Les posologies suivantes de Tamiflu en gélules de 30, 45 et 75 mg ou en suspension buvable, adaptées en fonction du poids corporel, sont recommandées chez l'enfant de 1 an et plus:

Poids corporel	Posologie recommandée pendant dix jours
$\leq 15$ kg	30 mg 1× par jour
$>15$ kg à 23 kg	45 mg 1× par jour
$>23$ kg à 40 kg	60 mg 1× par jour
$>40$ kg	75 mg 1× par jour

Les enfants qui ne peuvent pas avaler les gélules reçoivent la suspension. Une seringue graduée à 30 mg, 45 mg et 60 mg est fournie dans l'emballage pour le dosage de la suspension buvable. Pour une posologie correcte, utiliser uniquement cette seringue.

Les enfants d'un poids supérieur à 40 kg ou âgés de huit ans et plus qui n'ont pas de problèmes de déglutition peuvent aussi prendre les gélules de Tamiflu à 75 mg 1× par jour ou une gélule à 30 mg et une gélule à 45 mg 1× par jour pendant dix jours (voir plus haut).

*Instructions pour la posologie lorsque la suspension orale de Tamiflu n'est pas disponible*

*a) Lorsque la suspension orale n'est pas disponible et que le patient n'est pas en mesure d'avaler les gélules*

Lors de situations durant lesquelles la suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas rapidement disponible, les adultes, adolescents ou enfants ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu en ouvrant les gélules et en versant leur contenu dans une petite quantité d'aliment sucré (une cuillère à café maximum) comme par exemple: du chocolat liquide sucré ou édulcoré, du miel (uniquement pour les enfants âgés de deux ans et plus), du sucre granulé ou du sucre brun dissous dans de l'eau, du coulis pour dessert, du lait condensé sucré, de la compote de pomme ou du yaourt, afin de masquer le goût amer. La préparation doit être mélangée, administrée au patient dans sa totalité et être immédiatement avalée, car l'effet de la préparation risquerait sinon de diminuer.

Afin de s'assurer que la posologie est correcte, veuillez suivre les instructions suivantes lorsque vous préparez un tel mélange:

*Préparation d'un mélange avec une gélule de 30 mg, 45 mg ou 75 mg*

1. Déterminez le nombre de gélules nécessaires pour préparer le mélange selon ces instructions:

Poids corporel	Nombre de gélule(s) nécessaires afin d'obtenir les doses recommandées pendant 5 jours de traitement curatif	Nombre de gélule(s) nécessaires afin d'obtenir les doses recommandées pour le traitement préventif (pendant 10 jours)
Inférieur ou égal à 15 kg	1 gélule de 30 mg deux fois par jour	1 gélule de 30 mg une fois par jour
Plus de 15 kg et jusqu'à 23 kg	1 gélule de 45 mg deux fois par jour	1 gélule de 45 mg une fois par jour
Plus de 23 kg et jusqu'à 40 kg	2 gélules de 30 mg deux fois par jour	2 gélules de 30 mg une fois par jour
Plus de 40 kg	1 gélule de 75 mg deux fois par jour	1 gélule de 75 mg une fois par jour

2. Vérifiez si vous utilisez le bon dosage conformément au tableau ci-dessus. Tenez la ou les gélules au dessus d'un petit bol, ouvrez délicatement la ou les gélules et versez la poudre dans le bol.

3. Ajoutez une petite quantité appropriée (1 cuillère à café maximum) d'aliment sucré (pour masquer le goût amer) dans le bol et bien mélanger.

4. Mélangez la préparation et donnez l'ensemble du contenu du bol au patient. Le mélange doit être immédiatement avalé après sa préparation. S'il reste du mélange dans le bol, rincez le bol avec une petite quantité d'eau et faites boire au patient le mélange restant.

Répétez cette procédure chaque fois qu'il sera nécessaire de prendre ce médicament.

*b) Lorsque ni la suspension orale ni les gélules de 30 mg et de 45 mg ne sont disponibles*

*Préparation d'un mélange à partir de gélules de 75 mg*

Veuillez suivre les instructions suivantes pour obtenir un dosage correct chez les patients ayant besoin d'une dose comprise entre 30 et 60 mg:

1. Prenez une gélule de 75 mg, ouvrez la méticuleusement au-dessus d'un bol et versez la poudre dans le bol.

2. A l'aide d'une seringue graduée à usage unique, ajoutez 5 ml d'eau à la poudre. Mélangez bien pendant environ 2 minutes.

3. Aspirez à l'aide de la seringue la quantité exacte du mélange. Utilisez le tableau ci-dessous pour déterminer la quantité de mélange exacte, qui dépend du poids corporel du patient. Il n'est pas nécessaire d'aspirer le reliquat de poudre blanche non dissoute car celle-ci ne contient pas de principe actif. Versez tout le contenu de la seringue, en repoussant à fond le piston, dans un deuxième bol. Les mélanges non utilisés doivent être éliminés.

Poids corporel	Dose recommandée	Quantité de mélange de Tamiflu pour une dose
Inférieur ou égal à 15 kg	30 mg	2 ml
Plus de 15 kg et jusqu'à 23 kg	45 mg	3 ml
Plus de 23 kg et jusqu'à 40 kg	60 mg	4 ml

4. La dose recommandée est de 30 mg, 45 mg ou 60 mg deux fois par jour pendant 5 jours pour le traitement ou une fois par jour pendant 10 jours en prophylaxie.

5. Ajoutez un aliment sucré (une cuillerée à café au maximum), afin de masquer le goût amer, à la quantité correcte dans le bol 2, et mélangez bien.

6. Agitez bien le mélange et donnez tout le contenu du bol 2 au patient. Le mélange doit être immédiatement avalé après sa préparation, car l'effet de la préparation risquerait sinon de diminuer. S'il reste du mélange dans le bol, rincez le bol avec une petite quantité d'eau et faites boire au patient le mélange restant.

Répétez cette procédure chaque fois qu'il sera nécessaire de reprendre ce médicament.

La préparation des différents dosages n'est pas décrite dans l'information destinée aux patients, car cette procédure devrait être effectuée par un professionnel de la santé. Lorsque ce n'est pas possible, il convient d'instruire minutieusement le patient en conséquence.

#### *Instructions spéciales pour la posologie*

##### *Insuffisants rénaux*

##### *Traitement de la grippe*

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min, une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire. En revanche, chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 10–30 ml/min, il est conseillé de réduire la posologie de Tamiflu à 75 mg 1× par jour pendant cinq jours. Tamiflu n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≤10 ml/min ni en cas d'insuffisance rénale sévère nécessitant des hémodialyses chroniques ou une dialyse péritonéale continue. Il n'existe pas de recommandations posologiques pour l'enfant souffrant d'insuffisance rénale (voir sous «Pharmacocinétique» ainsi que sous «Mises en garde et précautions»).

##### *Prophylaxie de la grippe*

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min, une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire. En revanche, chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 30 ml/min, il est conseillé de réduire la posologie de Tamiflu à 75 mg tous les deux jours ou à 30 mg en gélules ou en suspension 1× par jour. Tamiflu n'est pas recommandé chez les patients avec insuffisance rénale terminale nécessitant des hémodialyses chroniques ou une dialyse péritonéale continue, ni chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≤10 ml/min (voir sous «Pharmacocinétique»).

##### *Patients avec troubles de la fonction hépatique*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, que Tamiflu soit administré à titre thérapeutique ou prophylactique (voir sous «Pharmacocinétique»). La sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été examinées chez les patients avec insuffisance hépatique sévère.

##### *Patients immunodéprimés*

Chez les patients immunodéprimés âgés de 1 an ou plus, une prophylaxie d'une durée pouvant aller jusqu'à 12 semaines est recommandée en cas de risque important de contagion du fait d'une activité grippale élevée. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est normale, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

##### *Patients âgés*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez le patient âgé, que Tamiflu soit administré à titre thérapeutique ou prophylactique (voir sous «Pharmacocinétique»).

##### *Enfants*

L'innocuité et l'efficacité de Tamiflu n'ont pas encore été établies chez l'enfant de moins d'un an (voir sous «Pharmacocinétique»). Aussi Tamiflu ne doit-il pas être utilisé chez l'enfant de moins d'un an (voir sous «Données précliniques»).

##### **Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition.

##### **Mises en garde et précautions**

Des troubles neuropsychiatriques, tels que convulsions et délires, ont été observés après le traitement d'une grippe par Tamiflu chez des enfants et des adolescents. Rarement, ces troubles ont entraîné des blessures involontaires qui ont connu dans des cas très rares une issue fatale. On ne sait pas dans quelle mesure Tamiflu contribue à ces troubles, car ce genre de signes et de symptômes se rencontrent aussi chez des patients atteints de la grippe et n'ayant pas reçu Tamiflu (cf. chapitre «Expérience après commercialisation»).

Les enfants et les adolescents doivent être surveillés particulièrement étroitement à la recherche de signes de troubles du comportement.

Il n'existe aucune preuve de l'efficacité de Tamiflu en cas d'affections dues à des virus autres que les virus grippaux des types A et B.

L'innocuité et l'efficacité de l'oseltamivir administré à titre thérapeutique et prophylactique à l'enfant de moins d'un an ne sont pas encore établies. Aussi Tamiflu ne doit-il pas être utilisé chez l'enfant de moins d'un an (voir sous «Données précliniques»).

Il n'existe pas de données concernant l'innocuité et l'efficacité de l'oseltamivir chez des patients dont l'état de santé sévère ou instable pourrait nécessiter une hospitalisation.

L'efficacité thérapeutique de l'oseltamivir n'est pas encore établie chez les patients souffrant d'affection cardiaque et/ou respiratoire chronique. Dans cette population de patients, il n'a été constaté aucune différence entre groupe traité et groupe placebo du point de vue de l'incidence des complications.

*Tamiflu ne remplace pas la vaccination antigrippale.* L'utilisation de Tamiflu ne doit pas influencer sur la décision de vaccination annuelle chez un patient donné. La protection contre la grippe ne vaut que pour la période pendant laquelle est pris Tamiflu. Tamiflu ne doit être pris à titre thérapeutique ou prophylactique que si des données épidémiologiques fiables indiquent que le virus grippal commence à circuler dans la population.

Une adaptation de la posologie est recommandée à titre tant thérapeutique que prophylactique chez les patients dont la clairance de la créatinine est située entre 10 et 30 ml/min. Tamiflu n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≤10 ml/min ni en cas d'insuffisance rénale sévère nécessitant des hémodialyses chroniques ou une dialyse péritonéale continue.

(voir sous «Pharmacocinétique» et «Posologie/Mode d'emploi»). Il n'existe pas de recommandations posologiques pour l'enfant souffrant d'insuffisance rénale.

La poudre Tamiflu pour suspension buvable contient 25,713 g de sorbitol. Deux prises quotidiennes de 45 mg d'oseltamivir chacune correspondent à un apport de 2,6 g de sorbitol. Pour les personnes présentant une importante intolérance au fructose, cette quantité dépasse la limite supérieure de l'apport quotidien recommandé de sorbitol.

### **Interactions**

Les informations recueillies au cours des études pharmacologiques et pharmacocinétiques sur l'oseltamivir donnent à penser que des interactions cliniquement significatives sont improbables.

L'oseltamivir est presque totalement transformé en son métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir) par des estérases principalement localisées dans le foie. La littérature fait peu mention d'interactions médicamenteuses reposant sur une compétition au niveau des estérases. La faible liaison de l'oseltamivir et de son métabolite actif aux protéines suggère que des interactions par éviction du médicament sont improbables.

Des études *in vitro* ont montré que ni l'oseltamivir ni son métabolite actif ne sont de bons substrats pour les oxydases à fonctions mixtes du cytochrome P 450 ou pour les glucuronyl transférases (voir sous «Pharmacocinétique»).

Il n'existe pas de mécanisme permettant d'évoquer une interaction avec les contraceptifs oraux.

La cimétidine, qui est un inhibiteur non spécifique des isoenzymes du cytochrome P450 et qui entre en concurrence avec des médicaments basiques ou cationiques au niveau de la sécrétion tubulaire dans le rein, n'influe pas sur les concentrations plasmatiques de l'oseltamivir et de son métabolite actif. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec des médicaments modifiant le pH gastrique (antiacides) ou éliminés via les isoenzymes du P450 sont donc peu vraisemblables.

Des interactions médicamenteuses cliniquement importantes impliquant une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire dans le rein sont peu vraisemblables en raison de la marge de sécurité thérapeutique bien connue de la plupart de ces médicaments, des caractéristiques d'élimination du métabolite actif (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire anionique) et de la capacité d'excrétion de ces voies. Toutefois, la prudence est de rigueur lors de la prescription simultanée de médicaments dotés d'une faible marge de sécurité thérapeutique et activement excrétés par voie rénale (chlorpropamide, méthotrexate, phénylbutazone, par exemple).

L'administration simultanée de probénécide accroît de deux fois environ la disponibilité systémique du métabolite actif du fait d'une diminution de la sécrétion tubulaire active dans le rein. Compte tenu de la grande marge de sécurité thérapeutique du métabolite actif, il n'est toutefois pas nécessaire d'adapter la posologie lorsque Tamiflu est administré en même temps que le probénécide.

L'administration simultanée d'amoxicilline n'entraîne aucune modification des concentrations plasmatiques des deux produits; cela implique qu'il n'existe qu'une faible compétition au niveau de la voie d'élimination anionique.

Dans de rares cas, il a été signalé des interactions avec le ganciclovir, substance également excrétée par voie tubulaire, au cours de la période de surveillance après commercialisation.

L'administration simultanée de paracétamol ne modifie pas les concentrations plasmatiques d'oseltamivir, de son métabolite actif ou du paracétamol.

L'administration simultanée d'oseltamivir (75 mg 2x par jour pendant quatre jours) et d'une dose unique de 900 mg d'aspirine n'a pas entraîné de modifications notables des paramètres pharmacocinétiques de l'oseltamivir, de son métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir) et de l'acide acétylsalicylique.

Lors de l'administration simultanée d'une dose unique de 150 mg d'oseltamivir et d'une dose unique d'un antiacide à base d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium ou d'une dose unique d'un antiacide à base de carbonate de calcium, de paracétamol, d'acide salicylique ou de cimétidine, il n'a été relevé aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques de l'oseltamivir ou de son métabolite actif.

Dans des études cliniques de phase III, Tamiflu a été administré à titre thérapeutique et prophylactique avec des médicaments couramment utilisés tels qu'inhibiteurs de l'ECA (énalapril, captopril), diurétiques thiazidiques (bendrofluazide), antibiotiques (pénicilline, céphalosporines, azithromycine, érythromycine et doxycycline), antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (ranitidine, cimétidine), bêta-bloquants (propranolol), xanthines (théophylline), sympathomimétiques (pseudoéphédrine), opiacés (codéine), corticostéroïdes, bronchodilatateurs par inhalation et analgésiques (acide acétylsalicylique, ibuprofène et paracétamol). Aucune modification du profil et de la fréquence des effets indésirables n'a été observée lors de l'administration concomitante de Tamiflu et de ces médicaments.

### **Grossesse/Allaitement**

#### **Grossesse**

Etant donné que des études contrôlées portant sur l'utilisation de l'oseltamivir chez la femme enceinte n'ont pas été menées, seules des données limitées provenant de rapports après commercialisation ou d'observations d'utilisation rétrospectives sont disponibles. Ces données, ainsi que les études expérimentales chez l'animal, suggèrent qu'il n'existe aucun effet délétère tant direct qu'indirect pour la grossesse ou le développement embryonnaire/foetal ou post-natal (voir «Données précliniques»). Les femmes enceintes peuvent recevoir Tamiflu après que les informations sur la sécurité d'emploi disponibles, la pathogénicité des souches de virus Influenza en circulation, ainsi que la maladie sous-jacente les affectant ont été prises en compte. Tamiflu ne doit donc être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

#### **Allaitement**

L'oseltamivir et son métabolite actif sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. Il n'existe que très peu d'informations concernant les enfants ayant été allaités par une mère prenant de l'oseltamivir ou concernant l'excrétion de l'oseltamivir dans le lait maternel. Les rares données disponibles montrent que l'oseltamivir et son métabolite actif pouvaient être mis en évidence dans le lait maternel. Le traitement d'une femme allaitante par de l'oseltamivir peut être envisagé lorsqu'il s'accompagne d'un effet bénéfique indiscutable pour la femme allaitante. A cet effet, il convient de prendre en considération la pathogénicité des souches de virus Influenza en circulation et l'état de santé la femme allaitante.

#### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

Aucune influence n'a été constatée sur l'aptitude à la conduite automobile et la commande de machines; il convient toutefois de tenir compte des répercussions de l'infection grippale.

**Effets indésirables***Données provenant des études cliniques**Etudes thérapeutiques chez l'adulte*

Chez les 2107 patients ayant participé aux études de phase III sur le traitement de la grippe chez l'adulte (patients ayant reçu un placebo ou Tamiflu à raison de 75 mg ou 150 mg), les effets indésirables le plus souvent rapportés ont consisté en nausées et vomissements. Ces événements ont été transitoires et sont généralement survenus après la première prise. Dans la plupart des cas, ils n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement par le patient. A la posologie recommandée de 75 mg 2× par jour, trois patients ont quitté l'étude en raison de nausées et trois autres en raison de vomissements.

Dans les études thérapeutiques de phase III chez l'adulte, certains effets indésirables sont apparus plus souvent chez les patients sous Tamiflu que chez ceux sous placebo. Le Tableau 1 rend compte des effets indésirables étant apparus le plus fréquemment lors de l'administration de la dose recommandée à titre thérapeutique ou prophylactique. Cela concerne des adultes jeunes en bonne santé et des patients à risque (patients chez lesquels le risque de complications grippales est accru, notamment patients âgés, patients avec cardiopathie chronique ou maladie chronique des voies respiratoires).

Les effets indésirables survenus avec une fréquence supérieure ou égale à 1%, plus souvent chez les patients sous Tamiflu que chez ceux sous placebo, et indépendamment de la cause, ont été les suivants: nausées, vomissements, douleurs abdominales et céphalées.

**Tableau 1. Résumé des effets indésirables répertoriés dans le cadre de neuf études cliniques, survenus chez ≥1% des patients traités par 75 mg de Tamiflu 2× par jour pour une grippe contractée naturellement**

Effet indésirable (classes d'organes selon le schéma MEDDRA)	Traitement*	
	Placebo n= 1050	Oseltamivir 75 mg 2×/jour n= 1057
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	52 (5,0%)	39 (3,7%)
Bronchite aiguë	10 (1,0%)	11 (1,0%)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Etourdissements	31 (3,0%)	20 (1,9%)
Céphalées	16 (1,5%)	17 (1,6%)
Insomnie	10 (1,0%)	11 (1,0%)
Vertiges**	6 (0,6%)	9 (0,9%)
Fatigue**	7 (0,7%)	8 (0,8%)
<b>Organes respiratoires</b>		
Toux**	12 (1,1%)	10 (0,9%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées (sans vomissements)	71 (6,8%)	113 (10,7%)
Vomissements	32 (3,0%)	85 (8,0%)
Diarrhée	84 (8,0%)	58 (5,5%)
Douleurs abdominales	21 (2,0%)	23 (2,2%)
Effet indésirable	Prophylaxie	
	Placebo n= 1434	Oseltamivir 75 mg 1×/jour n= 1480
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	17 (1,2%)	11 (0,7%)
Bronchite aiguë	1 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Etourdissements	21 (1,5%)	24 (1,6%)
Céphalées	251 (17,5%)	298 (20,1%)
Insomnie	14 (1,0%)	18 (1,2%)
Vertiges**	3 (0,2%)	4 (0,3%)
Fatigue**	107 (7,5%)	117 (7,9%)
<b>Organes respiratoires</b>		
Toux**	86 (6,0%)	83 (5,6%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées (sans vomissements)	56 (3,9%)	104 (7,0%)
Vomissements	15 (1,0%)	31 (2,1%)
Diarrhée	38 (2,6%)	48 (3,2%)
Douleurs abdominales	23 (1,6%)	30 (2,0%)

\* Ont été recensés tous les effets indésirables survenus dans les études thérapeutiques avec une fréquence supérieure à 1% chez les patients prenant 75 mg d'oseltamivir 2× par jour.

\*\* Ces effets indésirables ne répondent plus aux critères retenus pour compter parmi les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés dans le groupe thérapeutique. Pour des raisons d'exhaustivité, ils continuent toutefois de figurer, étant donné qu'ils apparaissaient dans une version plus ancienne de ce tableau, qui s'appuyait sur des données plus restreintes.

Globalement, le profil de tolérance chez les patients à risque était qualitativement semblable à celui observé chez de jeunes adultes en bonne santé.

#### *Etudes sur la prophylaxie de la grippe*

Au total, 3434 sujets (adolescents, adultes sains et personnes âgées) ont participé aux études de phase III sur la prophylaxie de la grippe. Parmi eux, 1480 ont reçu l'oseltamivir à la dose recommandée de 75 mg 1× par jour pendant six semaines. Malgré cette longue période d'administration, les effets indésirables ont été qualitativement très semblables à ceux constatés dans les études thérapeutiques (Tableau 1). Les effets indésirables survenus, dans les études prophylactiques, plus fréquemment avec Tamiflu qu'avec placebo et en plus grand nombre que dans les études thérapeutiques, sont les suivants: douleurs et algies, rhinorrhée, dyspepsie et infections du haut appareil respiratoire. La différence d'incidence de ces effets indésirables entre Tamiflu et placebo a toutefois été inférieure à 1%. Il n'a été noté aucune différence cliniquement significative entre le profil de tolérance chez les 942 sujets âgés ayant reçu Tamiflu ou un placebo et celui de la population plus jeune.

Au cours d'une étude sur la prophylaxie d'une durée de 12 semaines portant sur 475 patients immunodéprimés, y compris 18 enfants âgés de 1 à 12 ans, le profil de sécurité des participants ayant reçu du Tamiflu correspondait en tout point à celui observé au cours des études cliniques menées antérieurement sur la prophylaxie par Tamiflu.

#### *Etudes thérapeutiques chez l'enfant*

Au total, 1032 enfants âgés de 1 à 12 ans (698 enfants par ailleurs en bonne santé âgés de 1 à 12 ans et 334 enfants asthmatiques âgés de six à 12 ans) ont participé aux études de phase III sur l'oseltamivir administré contre la grippe à titre thérapeutique. 515 enfants ont été traités par la suspension buvable d'oseltamivir.

Les effets indésirables survenus chez plus de 1% des enfants sont répertoriés au Tableau 2. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé a été le vomissement. D'autres événements fréquemment rapportés chez l'enfant ont consisté en douleurs abdominales, épistaxis, otalgies et conjonctivite. Ces événements ne sont généralement survenus qu'une seule fois, ont disparu malgré la poursuite du traitement à la même posologie et n'ont pas entraîné d'arrêt du traitement dans la majorité des cas.

**Tableau 2. Effets indésirables les plus fréquents, survenus chez  $\geq 1\%$  des enfants âgés de 1 à 12 ans ayant participé aux études de phase III sur le traitement d'une grippe contractée naturellement**

Effet indésirable (classes d'organes selon le schéma MEDDRA)	Traitement <sup>1</sup>	
	Placebo  n= 517	Oseltamivir 2 mg/kg bid  n= 515
<b>Infections et infestations</b>		
Pneumonie	3,3%	1,9%
Sinusite	2,5%	1,7%
Bronchite	2,1%	1,6%
<b>Troubles de la circulation sanguine et lymphatique</b>		
Lymphadénopathie	1,5%	1,0%
<b>Troubles oculaires</b>		
Conjonctivite	0,4%	1,0%
<b>Troubles de l'oreille et de l'oreille interne</b>		
Otite moyenne	11,2%	8,7%
Otalgies	1,2%	1,7%
Troubles du tympan	1,2%	1,0%
<b>Organes respiratoires</b>		
Asthme	3,7%	3,5%
Epistaxis	2,5%	3,1%
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Vomissements	9,3%	15,0%
Diarrhée	10,6%	9,5%
Douleurs abdominales	3,9%	4,7%
Nausées	4,3%	3,3%
<b>Troubles cutanés</b>		
Dermatite	1,9%	1,0%
Effet indésirable	Traitement <sup>2</sup>	
	Oseltamivir 30-75 mg selon l'âge <sup>3</sup>  n= 158	Oseltamivir 30-75 mg selon l'âge <sup>3</sup>  n= 99
<b>Infections et infestations</b>		
Pneumonie	-	-
Sinusite	-	-
Bronchite	1,9%	-

Effet indésirable	Traitement <sup>2</sup>	Prophylaxie <sup>2</sup>
	Oseltamivir 30-75 mg selon l'âge <sup>3</sup>	Oseltamivir 30-75 mg selon l'âge <sup>3</sup>
	n= 158	n= 99
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique		
Lymphadénopathie	0,6%	-
Troubles oculaires		
Conjonctivite	-	-
Troubles de l'oreille et de l'oreille interne		
Otite moyenne	1,3%	2,0%
Otalgies	-	-
Troubles du tympan	-	-
Organes respiratoires		
Asthme	-	1,0%
Epistaxis	1,3%	1,0%
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissements	19,6%	10,1%
Diarrhée	3,2%	1,0%
Douleurs abdominales	1,9%	3,0%
Nausées	6,3%	4,0%
Troubles cutanés		
Dermatite	0,6%	-

<sup>1</sup> Données regroupées à partir d'études de phase III sur le traitement d'une grippe contractée naturellement.

<sup>2</sup> Etude non contrôlée comparant le traitement (2× par jour pendant cinq jours) et la prophylaxie (1× par jour pendant 10 jours).

<sup>3</sup> Dose unitaire = dose administrée en fonction de l'âge (voir sous «Propriétés/Effets»).

Ont été inclus dans les effets indésirables ceux qui sont survenus, dans les études thérapeutiques, avec une fréquence ≥1% dans le groupe ayant reçu 75 mg d'oseltamivir 2× par jour.

#### *Prophylaxie de la grippe chez l'enfant*

Des patients de pédiatrie âgés de 1 à 12 ans ont participé à domicile à une étude de prophylaxie postexposition; il s'agissait aussi bien de cas initiaux (n= 134) que de cas contacts (n= 222). Les effets indésirables gastro-intestinaux, notamment les vomissements, ont été les plus fréquents. Les effets indésirables constatés correspondaient à ceux observés antérieurement (voir tableau ci-dessus).

#### *Expérience après commercialisation*

##### *Système immunitaire*

De rares cas d'allergies, de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes ainsi qu'un oedème de la face ont été rapportés.

##### *Troubles psychiatriques*

Des convulsions et des délires (y compris des signes tels que troubles de la conscience, confusion, comportement anormal, délires, hallucinations, agitation, états anxieux, cauchemars) ont été observés pendant le traitement par Tamiflu, en particulier chez des enfants et des adolescents. Dans de rares cas, ces situations ont provoqué des blessures involontaires. Une relation directe avec l'utilisation de Tamiflu n'est pas connue. Ce type de troubles neuropsychiatriques a aussi été observé chez des patients grippés qui n'avaient pas pris Tamiflu.

##### *Yeux*

Des troubles visuels ont été observés (fréquence inconnue).

##### *Coeur*

Des cas d'arythmie cardiaque ont été observés (fréquence inconnue).

##### *Troubles gastro-intestinaux*

Des hémorragies gastro-intestinales ont été observées dans de rares cas après la prise de Tamiflu. On a signalé des cas de colite hémorragique ayant disparu après la grippe ou à l'arrêt de Tamiflu.

##### *Troubles hépatobiliaires*

Dans de très rares cas, des patients souffrant d'une infection grippale ont présenté une hépatite et une augmentation des enzymes hépatiques.

Des cas isolés de pancréatite, d'angio-oedème, d'oedème laryngé, de bronchospasme, d'oedème du visage, d'éosinophilie, de leucopénie et d'hématurie ont été rapportés.

##### *Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés*

De rares cas de réactions d'hypersensibilité, telles que des allergies cutanées (dermatite, exanthème médicamenteux, eczéma, urticaire) et, dans de très rares cas, un érythème multiforme exsudatif, une épidermolyse toxique aiguë (syndrome de Lyell) ou un syndrome de Stevens-Johnson ont été observés.

#### **Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a pour l'instant été enregistré, mais il faut s'attendre qu'un surdosage aigu se traduise par des nausées, avec ou sans vomissements. Après ingestion de doses uniques allant jusqu'à 1000 mg de Tamiflu, un sujet sain d'un groupe de six a présenté des nausées et un autre des vomissements qui ont duré deux jours.

#### **Propriétés/Effets**

Code ATC: J05AH02

### *Mécanisme d'action*

Le phosphate d'oseltamivir est un promédicament. Le métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir) est un inhibiteur puissant et sélectif des neuraminidases du virus de la grippe de type A et de type B; ces enzymes sont des glycoprotéines situées à la surface du virion. L'activité enzymatique de la neuraminidase virale est essentielle à la libération, à partir de la cellule infectée, de particules virales nouvellement formées ainsi qu'à la propagation de virus infectieux dans l'organisme.

Le carboxylate d'oseltamivir inhibe les neuraminidases des virus grippaux de type A et de type B. *In vitro*, les concentrations de métabolite actif requises pour inhiber 50% de l'activité enzymatique sont de l'ordre de quelques nanomoles. Le carboxylate d'oseltamivir inhibe également les infections à influenza virus et la croissance des virus *in vitro* ainsi que leur réplication et leur pathogénicité *in vivo*.

### *Efficacité clinique*

Lors d'études sur des infections grippales contractées naturellement ou induites expérimentalement, le traitement par Tamiflu n'a pas compromis la réaction immunitaire normale à médiation humorale. Il n'y a pas lieu de s'attendre à ce que l'administration de Tamiflu influe sur la réaction des anticorps à des vaccins inactivés.

### *Etudes lors de grippe contractée naturellement*

#### *Traitement de la grippe chez l'adulte*

Lors d'études cliniques de phase III menées dans l'hémisphère nord pendant l'épidémie de grippe de l'hiver 1997–1998, le traitement par Tamiflu a été instauré jusqu'à 40 heures après que l'apparition des symptômes a été signalée. Dans ces études, 97% des patients étaient infectés par le virus de type A et 3% par le virus de type B. Le traitement par Tamiflu a significativement réduit, de 32 heures, la durée des principaux symptômes cliniques de la grippe. De même, la sévérité de l'infection chez les patients avec grippe confirmée qui prenaient Tamiflu a diminué de 38% par rapport aux patients sous placebo. Tamiflu a en outre abaissé de presque 50% l'incidence des complications grippales nécessitant une antibiothérapie chez de jeunes adultes par ailleurs en bonne santé. Ces complications consistaient notamment en bronchite, pneumonie, sinusite et otite moyenne. Ces études de phase III ont également livré des éléments plaidant clairement en faveur d'une efficacité à l'égard de critères d'évaluation secondaires de l'activité antivirale, en ce sens que tant la durée de l'excrétion virale que la surface sous la courbe (AUC) du titre viral ont diminué.

Les données d'une étude thérapeutique menée chez des patients âgés montrent que la prise de Tamiflu (75 mg 2×/jour pendant cinq jours) entraîne un raccourcissement cliniquement significatif de la durée (médiane) de la maladie; ces résultats sont analogues à ceux recueillis dans des études thérapeutiques effectuées chez des jeunes adolescents. Dans une étude séparée, des patients de plus de 13 ans présentant une infection grippale ainsi qu'une cardiopathie et/ou une affection chronique des voies respiratoires ont reçu le même traitement par Tamiflu ou un placebo. Aucune différence n'a été enregistrée entre Tamiflu et le placebo en ce qui concerne le délai (médian) jusqu'à la régression de tous les symptômes, mais la durée de l'affection fébrile a été raccourcie d'un jour environ sous Tamiflu. La proportion de patients avec excrétion virale les deuxième et quatrième jours a été également fortement réduite sous Tamiflu. Du point de vue de l'innocuité, il n'y a eu aucune différence entre populations à risque et population adulte générale.

#### *Traitement de la grippe chez l'enfant*

Une étude en double insu contrôlée contre placebo a été conduite chez 695 enfants âgés de 1 à 12 ans (âge médian: 5,3 ans), qui présentaient un épisode fébrile (>37,8 °C), de la toux ou un coryza, et qui avaient été recrutés alors que l'on savait que la grippe sévissait dans la population. Dans cette étude, 67% des patients étaient infectés par le virus grippal de type A et 33% par celui de type B.

Le traitement par Tamiflu, instauré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes, a réduit de 35,8 heures la durée de l'affection (délai jusqu'à la régression de la toux, de la congestion nasale, de la fièvre, et jusqu'au retour à un état de santé normal et une activité courante) par rapport au placebo. La proportion de patients avec otite moyenne aiguë a été inférieure de 40% chez les enfants sous Tamiflu par rapport à celle relevée chez les patients sous placebo. Dans un sous-groupe d'enfants âgés de cinq ans au plus, le risque d'otite moyenne a été réduit de 56% par Tamiflu. Dans le groupe traité par Tamiflu, la consommation d'antibiotiques a été dans l'ensemble inférieure de 40% à celle constatée sous placebo. Les enfants qui prenaient Tamiflu ont retrouvé un état de santé normal et ont repris leurs activités courantes presque deux jours plus tôt que ceux qui prenaient le placebo.

Une seconde étude a été menée chez 334 enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans. 53,6% d'entre eux se sont avérés infectés par la grippe. Dans le groupe traité par l'oseltamivir, la durée moyenne de la maladie n'a pas pu être raccourcie de manière significative.

### *Prophylaxie de la grippe*

L'efficacité de l'oseltamivir dans la prévention de l'infection grippale naturelle a été montrée dans une étude de prophylaxie post-exposition à domicile ainsi que dans deux études de prophylaxie saisonnière. Pour toutes ces études, le paramètre primaire d'efficacité était l'incidence des infections grippales biologiquement confirmées.

La virulence des épidémies de grippe n'est pas prévisible; elle varie au sein d'une même région et d'une saison à l'autre. C'est pourquoi le nombre de patients qu'il est nécessaire de traiter à titre prophylactique pour prévenir un cas de grippe (number needed to treat = NNT) varie également.

#### *Prophylaxie postexposition*

Dans une étude, l'oseltamivir a été administré à raison de 75 mg 1× par jour à des personnes (dont 12,6% étaient vaccinées contre la grippe) en contact avec un cas de grippe (cas initial); la prophylaxie a commencé au cours des deux jours suivant l'apparition des symptômes chez le cas initial et a duré sept jours. Le diagnostic de grippe a été confirmé chez 163 cas initiaux sur 377. L'oseltamivir a abaissé significativement l'incidence de l'infection grippale clinique chez les personnes en contact avec les cas initiaux confirmés, de 24/200 (12%) dans le groupe placebo à 2/205 (1%) dans le groupe oseltamivir, ce qui représente une réduction de 92% (intervalle de confiance à 95%: 6–16;  $p \leq 0,0001$ ). Le «number needed to treat» (NNT) chez les personnes en contact avec de réels cas de grippe était de 10 (intervalle de confiance à 95%: 9–12) et de 16 (intervalle de confiance à 95%: 15–19) au sein de l'ensemble de la population (ITT), indépendamment du statut infectieux du cas initial.

L'efficacité de l'oseltamivir dans la prévention de l'infection grippale naturelle a été montrée dans une étude de prophylaxie post-exposition à domicile, englobant des adultes, des adolescents et des enfants de 1 à 12 ans, représentant tant des cas initiaux que des cas contacts familiaux. Le paramètre d'efficacité primaire de cette étude était l'incidence des cas de grippe clinique biologiquement confirmée dans les foyers. La prophylaxie par l'oseltamivir a duré 10 jours\*. Dans l'ensemble de la population, on a noté une réduction de l'incidence des cas de grippe biologiquement confirmée, celle-ci passant de 20% (27/136) dans le groupe

sans prophylaxie à 7% (10/135) dans le groupe sous prophylaxie, ce qui correspond à une diminution de 62,7% (intervalle de confiance à 95%: 26,0–81,2; p= 0,0042). Dans les foyers avec cas initiaux de grippe, l'incidence de l'infection a régressé, passant de 26% (23/89) dans le groupe sans prophylaxie à 11% (9/84) dans le groupe sous prophylaxie, ce qui représente une réduction de 58,5% (intervalle de confiance à 95%: 15,6–79,6; p= 0,0114).

Selon une analyse de sous-groupe chez des enfants âgés entre 1 et 12 ans, l'incidence des cas cliniques de grippe biologiquement confirmée chez l'enfant a été significativement réduite, celle-ci passant de 19% (21/111) dans le groupe sans prophylaxie à 7% (7/104) dans le groupe sous prophylaxie, soit une réduction de 64,4% (intervalle de confiance à 95%: 15,8–85,0; p= 0,0188). Chez des enfants qui, initialement, n'excrétaient pas encore de virus, l'incidence des cas cliniques de grippe biologiquement confirmée a été de 21% (15/70) dans le groupe sans prophylaxie contre 4% (2/47) dans le groupe sous prophylaxie, soit une réduction de 80,1% (intervalle de confiance à 95%: 22,0–94,9; p= 0,0206). Le NNT pour la population pédiatrique totale était de 9 (intervalle de confiance à 95%: 7–24) et de 8 (intervalle de confiance à 95%: 6, limite supérieure non déterminable) dans la population globale (ITT) et les cas contacts pédiatriques de cas initiaux infectés (ITTII).

\* Posologie en fonction de l'âge: 1–2 ans: 30 mg/jour; 3–5 ans: 45 mg/jour; 6–12 ans: 60 mg/jour; >12 ans: 75 mg/jour.

#### *Prophylaxie pendant une épidémie de grippe dans la population*

Dans une analyse commune de deux autres études menées chez des adultes non vaccinés, par ailleurs en bonne santé, l'oseltamivir administré à raison 75 mg 1× par jour pendant 6 semaines a significativement réduit l'incidence des cas cliniques de grippe, celle-ci passant de 25/519 (4,8%) dans le groupe placebo à 6/520 (1,2%) dans le groupe oseltamivir, soit une réduction de 76% (intervalle de confiance à 95%: 1,6–5,7; p= 0,0006) pendant une vague de grippe dans la population. Dans cette étude, le NNT était de 28 (intervalle de confiance à 95%: 24–50).

Dans une étude menée chez des personnes âgées de maisons de retraite, dont 80% avaient été vaccinées au cours de la saison considérée, l'oseltamivir administré à raison 75 mg 1× par jour pendant 6 semaines a significativement réduit l'incidence des cas cliniques de grippe, celle-ci passant de 12/272 (4,4%) dans le groupe placebo à 1/276 (0,4%) dans le groupe oseltamivir, soit une réduction de 92% (intervalle de confiance à 95%: 1,5–6,6; p= 0,0015). Dans cette étude, le NNT était de 25 (intervalle de confiance à 95%: 23–62).

Il n'a pas été mené d'études spéciales sur la diminution du risque de complications.

#### *Traitement de la grippe chez des populations à haut risque*

La durée médiane de l'infection grippale n'a pas été significativement raccourcie chez des patients âgés (≥65 ans) ni chez des patients présentant une infection cardiaque et/ou respiratoire chroniques ayant reçu l'oseltamivir (75 mg 2×/jour pendant cinq jours). La durée totale de l'épisode fébrile a été réduite d'un jour dans les groupes traités par l'oseltamivir. Chez des patients âgés avec grippe confirmée, l'oseltamivir a significativement réduit l'incidence de certaines complications du bas appareil respiratoire (bronchite principalement) traitées par des antibiotiques, cette incidence passant de 19% (52/268) dans le groupe placebo à 12% (29/250) dans le groupe oseltamivir (p= 0,0156).

Chez des patients avec grippe confirmée présentant une affection cardiaque et/ou respiratoire chroniques, l'incidence combinée des complications du bas appareil respiratoire (bronchite principalement) traitées par des antibiotiques a été de 17% (22/133) dans le groupe placebo et de 14% (16/118) dans le groupe oseltamivir (p= 0,5976).

#### *Prophylaxie de la grippe chez des patients immunodéprimés*

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo sur la prophylaxie saisonnière a été menée auprès de 475 patients immunodéprimés, y compris 18 enfants âgés de 1 à 12 ans. Le critère de jugement principal de cette étude était l'incidence de la grippe cliniquement manifeste avec confirmation par des examens de laboratoire, c'est-à-dire soit par cultures du virus, soit par l'augmentation d'un facteur 4 des titres d'anticorps HAI. L'incidence de la grippe cliniquement manifeste et confirmée par le laboratoire était de 7/238 (2,9%) dans le groupe placebo et de 5/237 (2,1%) dans le groupe oseltamivir (soit une réduction de 28,3%, [intervalle de confiance 95% –2,3–4,1; p= 0,772]).

L'évaluation par l'analyse par RT-PCR des cas de grippe cliniquement manifeste et confirmée par le laboratoire a montré que l'incidence était de 7/238 (2,9%) dans le groupe placebo et de 2/237 (0,8%) dans le groupe oseltamivir (soit une réduction de 71,3%, [intervalle de confiance 95% –0,6–5,2; p= 0,176]). Chez les participants n'excrétant pas de virus à l'inclusion, l'incidence était de 7/231 (3,0%) dans le groupe placebo et de 1/232 (0,4%) dans le groupe oseltamivir (soit une réduction de 85,8%, [intervalle de confiance 95% 0,1–5,7; p= 0,037]).

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

Dans les études cliniques menées à ce jour sur la prophylaxie postexposition de la grippe (7 jours), postexposition dans le cadre familial (10 jours) ou lors d'une flambée de grippe (42 jours), aucun indice suggérant l'apparition d'une résistance médicamenteuse liée à l'administration de Tamiflu chez des patients immunodéprimés.

Aucune résistance n'a été constatée au cours d'une étude sur la prophylaxie d'une durée de 12 semaines incluant 475 patients immunodéprimés (n= 475, analyse en ITT). 4 participants ont développé, à cette occasion, une grippe confirmée par le laboratoire, sans signe suggérant l'apparition d'une résistance. Des évaluations de rapports après commercialisation menées dans le cadre de la pandémie à H1N1 de 2009, n'ont mis en évidence aucun cas de résistance chez des patients immunodéprimés.

Le risque d'une résistance médicamenteuse lors d'utilisation clinique pour le traitement de la grippe a été étudié en détail. Dans toutes les études cliniques sponsorisées par Roche sur les infections naturelles, on a trouvé chez 0,32% (4/1245) des adultes et des adolescents des virus résistants à l'oseltamivir lors d'un examen purement phénotypique et chez 0,4% (5/1245) en cas d'examen phénotypique et génotypique (une génotypisation complète n'a pas été effectuée dans toutes les études), indépendamment des doses thérapeutiques utilisées. Chez les enfants âgés entre 1 et 12 ans, ces virus résistants ont été décelés chez 4,1% (19/464), resp. 5,4% (25/464) des cas. Chez tous ces patients, la présence du virus résistant au carboxylate d'oseltamivir n'a été constatée que passagèrement. Les patients ont éliminé le virus normalement et n'ont pas présenté de péjoration clinique.

Plusieurs mutations de la neuraminidase virale ayant conduit à une résistance ont été définies dans des études *in vitro* de Roche ou rapportées dans la littérature publiée. Les mutations induisant une résistance présentent une tendance à la spécificité en ce qui concerne le sous-type viral. Le degré de diminution de la sensibilité varie fortement en fonction des différentes mutations et va de 2× pour la I222V dans N1 à 30'000× pour la R292K dans N2. Des mutations résistantes de la neuraminidase n'ont pas été constatées pour l'Influenza B. Les mutations détectées de la N1 neuraminidase identifiées sur des virus et chez des patients traités par Tamiflu dans le cadre des essais cliniques (y compris des virus H5N1) induisant une résistance ou une sensibilité clinique réduite au carboxylate d'oseltamivir sont la H274Y et dans un cas la N294S et les E119V et R292K, ainsi que dans un autre cas

la N294S et la SASG245-248del de la neuraminidase N2. Dans la neuraminidase de l'Influenza B on a rapporté un cas de mutation G402S ayant causé une diminution de la sensibilité de 4× et un cas de mutation D198N (sensibilité réduite de 10×) chez une enfant immunodéficitaire.

Des virus porteurs du génotype résistant à la neuraminidase présentent à des degrés divers une diminution de l'activité par rapport au type sauvage. Des essais sur l'infectiosité, la pathogénicité et la capacité de transmission chez la souris et le furet montrent que la mutation R292K dans N2 a des effets durables, tandis que les mutations E119V dans N2 et D198N dans B ne diffèrent que très peu du type sauvage. Les effets des mutations H274Y dans N1 et N294S dans N2 semblent se situer entre deux.

Des mutations survenant naturellement dans le virus Influenza A/H1N1 présentant une sensibilité limitée *in vitro* à l'oseltamivir ont été trouvées chez des patients qui n'avaient pas été traités par l'oseltamivir. La signification clinique de cette mutation n'est pas connue. Le degré de diminution de la sensibilité à l'oseltamivir et l'incidence de ces virus peut varier en fonction de la saison et de la région.

### **Pharmacocinétique**

#### *Absorption*

Après administration orale de phosphate d'oseltamivir, l'oseltamivir est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et rapidement transformé en son métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir) par des estérases du foie et/ou de la paroi intestinale. 75% au moins d'une dose orale parviennent dans la circulation sous forme du métabolite actif. Par rapport à la disponibilité systémique du métabolite actif, l'exposition au promédicament est inférieure à 5%. Les concentrations plasmatiques du métabolite actif sont proportionnelles à la dose et ne sont pas notablement modifiées par la prise simultanée de nourriture (voir sous «Posologie/Mode d'emploi»).

#### *Distribution*

Le volume moyen de distribution ( $V_{SS}$ ) du métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir) chez l'homme est d'environ 23 litres.

Le métabolite actif atteint tous les sites importants de l'infection grippale, comme l'ont montré des études chez le furet, le rat et le lapin. Dans ces études, on a retrouvé, après administration orale de phosphate d'oseltamivir, des concentrations antivirales du métabolite actif dans les poumons, le liquide de lavage broncho-alvéolaire, la muqueuse nasale, l'oreille moyenne et la trachée.

La liaison du métabolite actif aux protéines plasmatiques humaines est négligeable (3% environ).

#### *Métabolisme*

L'oseltamivir est presque entièrement transformé en son métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir) par des estérases localisées essentiellement dans le foie et la paroi intestinale. Ni l'oseltamivir ni le métabolite actif ne sont des substrats – ou des inhibiteurs – des principales isoenzymes du cytochrome P450. Aussi est-il peu probable qu'interviennent des interactions résultant d'une compétition avec ces enzymes.

#### *Élimination*

L'oseltamivir absorbé est éliminé principalement (à plus de 90%) sous la forme de son métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir). Ce dernier est éliminé avec l'urine, sans autre métabolisation. Une fois les concentrations maximales atteintes, le taux de métabolite actif diminue avec une demi-vie de 6 à 10 heures.

Le métabolite actif est entièrement éliminé par les reins (à plus de 99%). La clairance rénale (18,8 l/h) est supérieure au taux de filtration glomérulaire (7,5 l/h), ce qui indique que la sécrétion tubulaire s'ajoute à la filtration glomérulaire. Moins de 20% d'une dose orale radiomarquée sont éliminés dans les fèces.

#### *Cinétique pour certains groupes de patients*

##### *Troubles de la fonction rénale*

##### *Traitement de la grippe*

L'administration de 100 mg de Tamiflu 2× par jour pendant cinq jours à des patients souffrant d'insuffisance rénale à des degrés divers a montré que la disponibilité systémique du métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir) était inversement proportionnelle à la diminution de la fonction rénale.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est située entre 10 et 30 ml/min, une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire. En revanche, chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 10–30 ml/min, il est conseillé de réduire la dose à 75 mg de Tamiflu 1× par jour pendant cinq jours. Tamiflu n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $\leq 10$  ml/min ni en cas d'insuffisance rénale sévère nécessitant des hémodialyses chroniques ou une dialyse péritonéale continue (voir sous «Posologie/Mode d'emploi» ainsi que sous «Mises en garde et précautions»).

##### *Prophylaxie de la grippe*

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 10–30 ml/min, il est recommandé de réduire la dose de Tamiflu à 75 mg tous les deux jours ou à 30 mg de suspension buvable par jour. Il n'existe pas de recommandations posologiques pour les patients avec insuffisance rénale terminale nécessitant des hémodialyses chroniques ou une dialyse péritonéale continue, ni pour les patients dont la clairance de la créatinine est  $\leq 10$  ml/min (voir sous «Posologie/Mode d'emploi, Instructions spéciales pour la posologie» et sous «Mises en garde et précautions»).

##### *Troubles de la fonction hépatique*

Des études *in vitro* et des essais chez l'animal ont confirmé qu'il n'y a lieu de s'attendre chez les patients avec insuffisance hépatique légère à modérée, ni à une augmentation significative de l'exposition à l'oseltamivir ou à ses métabolites actifs (cf. «Cinétique pour certains groupes de patients»). La sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été testées en cas de troubles sévères de la fonction hépatique.

##### *Patients âgés*

La disponibilité systémique du métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir) à l'état d'équilibre chez des patients âgés (de 65 à 78 ans) s'est avérée de 25 à 35% plus élevée que chez des adultes jeunes ayant reçu des doses comparables de Tamiflu. Les demi-vies mesurées chez des patients âgés étaient comparables à celles d'adultes jeunes. Sur la base des données concernant la disponibilité systémique et la tolérance, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir sous «Posologie/Mode d'emploi»).

##### *Enfants*

La pharmacocinétique de Tamiflu en pédiatrie a été étudiée dans le cadre d'études portant sur l'administration de doses uniques à des enfants âgés de 1 à 16 ans.

La cinétique lors d'administration répétée a été étudiée chez un petit nombre d'enfants âgés de 3 à 12 ans ayant participé à une étude clinique.

Les jeunes patients ont éliminé tant l'oseltamivir que son métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir) plus rapidement que les adultes, ce qui entraîne une moindre disponibilité systémique pour une même dose en mg/kg. Des doses de 2 mg/kg entraînent une disponibilité systémique du carboxylate d'oseltamivir comparable à celle obtenue chez l'adulte recevant une dose unique de 75 mg sous forme de gélule (environ 1 mg/kg). La pharmacocinétique de l'oseltamivir chez l'enfant de plus de 12 ans est comparable à celle observée chez les patients adultes.

Il n'existe pas de données relatives à l'enfant souffrant d'insuffisance rénale.

#### *Traitement de la grippe de type B*

Environ 15% de la population étudiée étaient infectés par le virus grippal de type B, la proportion variant de 1% à 33% selon les études. La durée médiane de l'affection chez les patients infectés par le virus de type B n'a pas significativement varié par rapport aux autres groupes thérapeutiques des différentes études. Une analyse a été effectuée à partir des données de 504 patients infectés par le virus de type B, provenant de toutes les études. L'oseltamivir a réduit le délai jusqu'à régression de l'ensemble des symptômes de 0,7 jour (intervalle de confiance à 95%: 0,1–1,6 jour;  $p = 0,022$ ) et la durée de la fièvre ( $\geq 37,8$  °C), de la toux et du coryza d'un jour (intervalle de confiance à 95%: 0,4–1,7 jour;  $p < 0,001$ ) par rapport au placebo.

#### **Données précliniques**

Sur la base d'études conventionnelles sur la sécurité pharmacologique, la toxicité lors de prises multiples et la génotoxicité, les données précliniques ne montrent aucun risque particulier pour l'homme.

#### *Cancérogénicité*

Les résultats de trois études consacrées au potentiel cancérogène (deux études d'une durée de deux ans sur l'administration d'oseltamivir à des rats et des souris ainsi qu'une étude de six mois avec le métabolite actif chez des souris transgéniques [Tg:AC]) se sont révélés négatifs.

#### *Mutagénicité*

Les tests de génotoxicité standard étaient négatifs pour l'oseltamivir et pour ses métabolites actifs.

#### *Térogénicité*

Des études portant sur la térogénèse ont été menées chez des rats et des lapins avec l'administration de doses pouvant atteindre respectivement 1500 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour. Aucun trouble du développement embryonnaire/foetal n'a été observé.

#### *Toxicité sur la reproduction*

Dans le cadre d'une étude de fertilité chez le rat avec des doses pouvant atteindre 1500 mg/kg/jour, aucun effet indésirable n'a été observé, ni chez le mâle ni chez la femelle. Lors d'études prénatales et postnatales chez le rat avec des doses de 1500 mg/kg/jour, un dépassement du terme a été observé. La marge de sécurité thérapeutique entre l'exposition chez l'homme et la dose maximale inefficace (500 mg/kg/jour) chez le rat est multipliée par 480 pour l'oseltamivir et par 44 pour le métabolite actif. Chez le rat et le lapin, l'exposition foetale au produit a représenté environ 15–20% de l'exposition chez la mère.

Chez les rats femelles qui allaitent, l'oseltamivir et son métabolite actif (le carboxylate d'oseltamivir) passent dans le lait maternel. Les rares données disponibles montrent que, chez la femme, l'oseltamivir et son métabolite actif peuvent passer dans le lait maternel. En se fondant sur les données obtenues chez l'animal, il faut compter avec des concentrations de 0,01 mg/jour d'oseltamivir resp. de 0,3 mg/jour de son métabolite actif.

#### *Toxicité chez de jeunes animaux*

Alors que des doses orales isolées et très élevées de phosphate d'oseltamivir n'avaient aucun effet chez les rats adultes, ces doses étaient toxiques les jeunes rats âgés de 7 jours, pouvant être même mortelles. Ces effets ont été observés à des doses de 700 mg/kg et supérieures.

#### *Toxicité cutanée*

Au cours d'un test de maximalisation chez le cobaye, il a été observé que l'oseltamivir pouvait provoquer des réactions cutanées. Chez environ 50% des animaux ayant été traités avec le principe actif non formulé, un érythème est apparu après exposition. Chez le lapin, une irritation oculaire réversible a été observée.

#### **Remarques particulières**

##### *Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention EXP sur le récipient.

##### *Remarques concernant le stockage*

##### *Gélules*

Ne pas stocker au-dessus de 25 °C.

##### *Poudre pour suspension buvable*

Ne pas stocker au-dessus de 25 °C.

Suspension reconstituée: délai de conservation: 17 jours au réfrigérateur (à 2–8 °C) ou 10 jours à une température inférieure à 25 °C.

##### *Remarques concernant la manipulation*

##### *Reconstitution de la suspension prête à l'emploi*

Il est recommandé que la suspension de Tamiflu soit reconstituée par le pharmacien avant d'être remise au patient (voir sous «Posologie/Mode d'emploi»).

1. Tapoter plusieurs fois avec précaution le flacon fermé, afin de disperser la poudre.
2. Remplir le gobelet gradué de 52 ml d'eau potable (le gobelet gradué est contenu dans l'emballage).
3. Verser les 52 ml d'eau potable dans le flacon, refermer le flacon et agiter soigneusement le flacon fermé pendant 15 secondes.
4. Oter le bouchon de sécurité et fixer l'adaptateur dans le col du flacon.
5. Refermer fermement le flacon avec le bouchon de sécurité. L'adaptateur est maintenant bien en place, de même que le bouchon de sécurité enfants.

Remettre au patient l'information qui lui est destinée ainsi que la seringue pour administration orale. Il est recommandé d'inscrire la date de péremption de la suspension prête à l'emploi sur l'étiquette du flacon (conservation: 17 jours au réfrigérateur [à 2–8 °C] ou 10 jours à une température inférieure à 25 °C).

*Remarques concernant l'élimination*

A la fin du traitement ou après la date de péremption, les médicaments non utilisés doivent être rendus, dans leur emballage d'origine, à celui, médecin ou pharmacien, qui les avait remis afin que ce dernier procède à leur élimination en bonne et due forme.

**Numéro d'autorisation**

55196, 56176 (Swissmedic).

**Titulaire de l'autorisation**

Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach.

**Mise à jour de l'information**

Février 2010.

---

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA. © Copyright 2010 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [14.07.2010]