

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 et plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante (voir rubrique 5.1).

Tamiflu est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

Prévention de la grippe

- En prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.
- L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus.
- Tamiflu est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

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

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

Sur la base de données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi, Tamiflu peut être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois, pour le traitement, lors d'une pandémie grippale. Le médecin traitant doit prendre en compte la pathogénicité de la souche circulante et l'existence d'une

affection sous-jacente chez le patient afin de s'assurer qu'il en résulte un bénéfice potentiel pour l'enfant.

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 ou les enfants (âgés d'un an ou plus) qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : en l'absence de formulation adaptée, une préparation par la pharmacie doit être de préférence utilisée dans la mesure où la seringue fournie dans la boîte de Tamiflu 12 mg/ml, poudre pour suspension buvable (avec des graduations en mg), ne permet pas un ajustement approprié de la dose et que les seringues commercialisées disponibles (avec des graduations en ml) peuvent conduire à des inexactitudes de dose non acceptables (voir ci-dessous en 4.2).

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 chez les enfants âgés d'un an et plus :

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

Les enfants capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement avec des gélules de Tamiflu (30 mg, 45 mg, 75 mg) deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

➤ Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : La posologie recommandée pour le traitement chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois est entre 2 mg/kg deux fois par jour et 3 mg/kg deux fois par jour lors d'une pandémie grippale. Ceci est basé sur des données limitées de pharmacocinétique montrant que ces posologies permettent d'obtenir chez la majorité des patients, des expositions plasmatiques au produit similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les enfants plus âgés et les adultes (voir rubrique 5.2). Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées pour le traitement des nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 5 jours
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg deux fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg deux fois par jour
0 à 1 mois*	2 mg/kg deux fois par jour

* Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel du traitement par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Ces recommandations posologiques en fonction de l'âge ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-menstruel inférieur à 37 semaines (correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal). Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

Prévention 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 :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 10 jours
≤ 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 capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif avec des gélules de Tamiflu (30 mg, 45 mg, 75 mg) une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

➤ Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : La posologie recommandée pour la prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière pour le traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les enfants âgés de plus d'un an et les adultes montrant qu'une dose en prophylaxie équivalente à la moitié de la dose journalière pour le traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe. Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 10 jours
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg une fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg une fois par jour
0 à 1 mois*	2 mg/kg une fois par jour

* Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel de la prophylaxie par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Ces recommandations posologiques en fonction de l'âge ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-menstruel inférieur à 37 semaines (correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal). Les données disponibles sont insuffisantes

chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

Prophylaxie en période épidémique

La 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.

Préparation extemporanée

Lorsque Tamiflu poudre pour suspension buvable n'est pas disponible

Lorsque la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, les patients ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu préparées dans une pharmacie ou préparées au domicile.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

Une information détaillée sur la préparation au domicile est disponible à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

Préparation par la pharmacie

➤ Adultes et enfants âgés de plus d'un an ne pouvant pas avaler de gélules

Ce protocole décrit la préparation d'une solution de 15 mg/ml qui permettra d'obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d'une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d'une durée de 10 jours.

Le pharmacien peut préparer une suspension (15 mg/ml) à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l'eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v.

Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour un traitement d'une durée de 5 jours ou d'une durée de 10 jours en prophylaxie pour le patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous :

Volume de suspension (15 mg/ml) préparé en fonction du poids du patient

Poids corporel (kg)	Volume total selon le poids du patient (ml)
10 à 15 kg	30 ml
> 15 à 23 kg	40 ml
> 23 à 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) nécessaires pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus : 30 ml, 40 ml, 50 ml ou 60 ml) de suspension (15 mg/ml) comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires pour préparer le volume total de suspension (15 mg/ml)

Volume total de suspension à préparer	Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir)			Volume nécessaire de véhicule
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 gélules (450 mg)	10 gélules (450 mg)	15 gélules (450 mg)	29 ml
40 ml	8 gélules (600 mg)	Veuillez utiliser un autre dosage de gélule *		38,5 ml

Volume total de suspension à préparer	Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir)			Volume nécessaire de véhicule
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	10 gélules (750 mg)	Veuillez utiliser un autre dosage de gélule *	25 gélules (750 mg)	48 ml
60 ml	12 gélules (900 mg)	20 gélules (900 mg)	30 gélules (900 mg)	57 ml

* Aucun nombre entier de gélules ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise. En conséquence, veuillez utiliser soit des gélules de 30 mg, soit des gélules de 75 mg.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension (15 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu :

1. Séparez délicatement le corps et la tête de la gélule et transférez les contenus du nombre de gélules Tamiflu nécessaire dans un mortier propre.
2. Broyez les granulés en une fine poudre.
3. Ajoutez un tiers (1/3) de la quantité spécifiée de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) et mélangez la poudre jusqu'à la formation d'une suspension homogène.
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphthalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.
5. Ajoutez un autre tiers (1/3) de véhicule dans le mortier, rincez le pilon et le mortier et transférez le véhicule dans le flacon.
6. Répétez le rinçage (étape 5) avec le restant de véhicule.
7. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.
8. Bien agiter afin de dissoudre complètement la substance active et d'assurer une distribution homogène du médicament dissous dans la suspension finale.
(Remarque : un résidu non dissous peut être visible mais il est dû à des excipients inertes des gélules Tamiflu, qui sont insolubles. Cependant, la substance active, le phosphate d'oseltamivir, se dissout facilement dans le véhicule spécifié et forme ainsi une solution homogène.)
9. Collez une étiquette sur le flacon indiquant "Agiter légèrement avant utilisation".
10. Informez les parents ou le personnel soignant qu'après que le patient ait terminé son traitement, toute solution restante doit être éliminée. Il est recommandé que cette information figure en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l'étiquetage réalisé par la pharmacie.
11. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (voir ci-dessous).

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie (15 mg/ml)

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

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

**Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie à partir des gélules
Tamiflu pour les enfants âgés d'un an ou plus**

Poids corporel (kg)	Dose (mg)	Volume par dose 15 mg/ml	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
10 kg à 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml deux fois par jour	2 ml une fois par jour
> 15 à 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml deux fois par jour	3 ml une fois par jour
> 23 à 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml deux fois par jour	4 ml une fois par jour
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml deux fois par jour	5 ml une fois par jour

Remarque : ce protocole conduit à une suspension de 15 mg/ml, ce qui est différent de la poudre pour suspension buvable Tamiflu commercialisée.

Délivrez la suspension avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée (2 ml, 3 ml, 4 ml ou 5 ml) sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

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

➤ Nourrissons âgés de moins d'un an

Ce protocole décrit la préparation d'une solution de 10 mg/ml qui permettra d'obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d'une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d'une durée de 10 jours.

Le pharmacien peut préparer une suspension (10 mg/ml) à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l'eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v.

Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour chaque patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous :

Volume de suspension (10 mg/ml) préparé en fonction du poids du patient

Poids corporel (kg)	Volume total selon le poids du patient (ml)
≤ 7 kg	30 ml
> 7 à 12 kg	45 ml

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) nécessaires pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus : 30 ml, 45 ml) de suspension (10 mg/ml) comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires pour préparer le volume total de suspension (10 mg/ml)

Volume total de suspension à préparer	Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir)			Volume nécessaire de véhicule
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 gélules (300 mg)	Veillez utiliser un autre dosage de gélule*	10 gélules (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 gélules (450 mg)	10 gélules (450 mg)	15 gélules (450 mg)	44 ml

* Aucun nombre entier de gélules ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise. En conséquence, veuillez utiliser soit des gélules de 30 mg, soit des gélules de 75 mg.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu :

1. Séparez délicatement le corps et la tête de la gélule et transférez les contenus du nombre de gélules Tamiflu nécessaire dans un mortier propre.
2. Broyez les granulés en une fine poudre.
3. Ajoutez un tiers (1/3) de la quantité spécifiée de véhicule et mélangez la poudre jusqu'à la formation d'une suspension homogène.
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.
5. Ajoutez un autre tiers (1/3) de véhicule dans le mortier, rincez le pilon et le mortier et transférez le véhicule dans le flacon.
6. Répétez le rinçage (étape 5) avec le restant de véhicule.
7. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.
8. Bien agiter afin de dissoudre complètement la substance active et d'assurer une distribution homogène du médicament dissous dans la suspension finale.
(Remarque : un résidu non dissous peut être visible mais il est dû à des excipients inertes des gélules Tamiflu, qui sont insolubles. Cependant, la substance active, le phosphate d'oseltamivir, se dissout facilement dans le véhicule spécifié et forme ainsi une solution homogène.)
9. Collez une étiquette sur le flacon indiquant "Agiter légèrement avant utilisation".
10. Informez les parents ou le personnel soignant qu'après que le patient ait terminé son traitement, toute solution restante doit être éliminée. Il est recommandé que cette information figure en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l'étiquetage réalisé par la pharmacie.
11. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (voir ci-dessous).

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml)

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

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

Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu pour les nourrissons âgés de moins d'un mois

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
3 kg	0,60 ml deux fois par jour	0,60 ml une fois par jour
3,5 kg	0,70 ml deux fois par jour	0,70 ml une fois par jour
4 kg	0,80 ml deux fois par jour	0,80 ml une fois par jour
4,5 kg	0,90 ml deux fois par jour	0,90 ml une fois par jour

Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu pour les nourrissons âgés de un à douze mois

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
4 kg	1,00 ml deux fois par jour	1,00 ml une fois par jour
4,5 kg	1,10 ml deux fois par jour	1,10 ml une fois par jour

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
5 kg	1,30 ml deux fois par jour	1,30 ml une fois par jour
5,5 kg	1,40 ml deux fois par jour	1,40 ml une fois par jour
6 kg	1,50 ml deux fois par jour	1,50 ml une fois par jour
7 kg	2,10 ml deux fois par jour	2,10 ml une fois par jour
8 kg	2,40 ml deux fois par jour	2,40 ml une fois par jour
9 kg	2,70 ml deux fois par jour	2,70 ml une fois par jour
≥ 10 kg	3,00 ml deux fois par jour	3,00 ml une fois par jour

Remarque : ce protocole conduit à une suspension de 10 mg/ml, qui est différente de la poudre pour suspension buvable Tamiflu commercialisée.

Délivrez la suspension avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

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

Préparation au domicile

Lorsque la suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, une préparation par la pharmacie à partir de gélules de Tamiflu peut être utilisée (voir les instructions détaillées ci-dessus dans la rubrique 4.2). Si la préparation par la pharmacie n'est également pas disponible, les doses de Tamiflu peuvent être préparées au domicile. Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

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

Lorsque seules des gélules de 75 mg sont disponibles, et que des doses de 30 mg ou 45 mg sont nécessaires, la préparation implique des étapes supplémentaires. Des instructions détaillées sont disponibles à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

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 modérée à sévère. Les doses recommandées sont décrites dans le tableau ci-dessous.

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

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

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

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

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

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.

Patients immunodéprimés

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

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.

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.

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

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).

Aucune donnée permettant de recommander une posologie chez des nourrissons nés prématurés (âge post-menstruel* inférieur à 37 semaines) n'est disponible.

* Temps écoulé entre le premier jour des dernières règles normales et le jour de l'évaluation, correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal.

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

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).

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

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

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

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, des antiacides (magnésium, hydroxydes d'aluminium et carbonates de calcium), de la rimantadine ou de la warfarine (chez les sujets stables sous warfarine et non grippés).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Bien qu'aucune étude clinique contrôlée n'ait été conduite sur l'utilisation de l'oseltamivir chez la femme enceinte, des données limitées issues des cas rapportés depuis la commercialisation et de la surveillance observationnelle rétrospective sont disponibles. Ces données conjointement avec les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les femmes enceintes peuvent recevoir Tamiflu après prise en considération des informations disponibles sur la sécurité d'emploi, la pathogénicité de la souche virale grippale circulante et l'existence d'une affection sous-jacente.

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

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 lors des essais cliniques chez 4624 patients adultes/adolescents et 1480 enfants traités pour la grippe par Tamiflu ou un placebo, et 3533 patients adultes/adolescents et 148 enfants traités par Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe. De plus, 475 patients immunodéprimés (dont 18 enfants) ont reçu Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe.

Chez les adultes/adolescents, les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les vomissements et les céphalées dans les études de traitement, et les nausées, les vomissements, les céphalées et les douleurs 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, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements, les nausées, la dyspepsie, les douleurs abdominales et les céphalées. Chez la majorité des patients, ces EIs n'ont pas conduit à l'arrêt de Tamiflu.

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), et très rare ($< 1/10\ 000$). Les EIs sont attribués à la catégorie appropriée dans les tableaux conformément à l'analyse poolée provenant des essais cliniques.

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

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

Le profil de sécurité de Tamiflu rapporté chez les sujets ayant reçu Tamiflu en prophylaxie à la dose recommandée (75 mg une fois par jour jusqu'à 6 semaines) était qualitativement semblable à celui

observé dans les études de traitement malgré une durée d'administration plus longue dans les études de prophylaxie.

Tableau 1 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 rapportés depuis la commercialisation.

Système Organe Classe (SOC)	Événements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombocytopénie ^a
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité ^a	Réactions anaphylactiques ^b , réactions anaphylactoïdes ^b
Affections psychiatriques				Agitation ^a , comportement anormal ^b , anxiété ^a , confusion ^a , visions ^b , délire ^b , hallucination ^a , cauchemars ^a , auto-agressivité ^a
Affections du système nerveux	Céphalées		Niveau de conscience altéré ^a , convulsion ^a	
Affections oculaires				Trouble visuel ^a
Affections cardiaques			Arythmie cardiaque ^a	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements		Saignements gastro-intestinaux ^a , colite hémorragique ^a
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ^a	Hépatite fulminante ^b , insuffisance hépatique ^b , hépatites ^b
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eczéma ^a , dermatites ^a , rash ^a , urticaire ^a	Oedème angioneurotique ^a , érythème polymorphe ^b , syndrome de Stevens-Johnson ^b , nécrolyse épidermique toxique ^b
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur		

^a Ces événements indésirables ont été identifiés depuis la commercialisation. Ils ont été également rapportés lors des études cliniques poolées avec une fréquence présentée dans le tableau ci-dessus.

^b Dans la mesure où cet événement indésirable n'a pas été observé chez les 5598 sujets qui ont reçu du Tamiflu dans les études cliniques poolées, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le point estimé n'est pas supérieure à 3/5598 (par exemple 1/1866 ou moins = rare).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 2647) et des études de prophylaxie (n = 1945) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, herpes simplex, grippe, nasopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite
- *Affections du système nerveux* : insomnie
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : toux, congestion nasale, mal de gorge, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), diarrhées, dyspepsie
- *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : arthralgies, douleur dorsale, myalgies
- *Affections des organes de reproduction et du sein* : dysménorrhée
- *Troubles généraux* : sensation vertigineuse (dont vertige), fatigue, syndrome de type grippal, douleur des membres, pyrexie

Traitement et prophylaxie de la grippe chez les enfants :

Un total de 1480 enfants (dont des enfants, sans facteur de risque âgés de 1 à 12 ans et des enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans) ont participé à des études cliniques avec Tamiflu en traitement de la grippe. Parmi eux, 858 enfants ont reçu le traitement avec la suspension d'oseltamivir. Un total de 148 enfants ont reçu la dose recommandée de Tamiflu une fois par jour dans une étude clinique de prophylaxie post-exposition en milieu familial (n = 99) et dans une autre étude clinique pédiatrique de prophylaxie de 6 semaines (n = 49). Le tableau 2 présente les EIs les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques pédiatriques.

Tableau 2 Événements indésirables survenus le plus fréquemment (≥ 1 % dans le groupe oseltamivir) lors des études ^{a, b} d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants

Système Organe Classe (SOC)	Événements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux		Céphalées		
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), dyspepsie, nausées		

^a L'étude de prophylaxie n'a pas de bras placebo, étude non contrôlée.

^b Dose unitaire = posologie en fonction de l'âge/poids (30 mg à 75 mg une fois par jour).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 858) et des études de prophylaxie (n = 148) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo ou non traités en prophylaxie que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, nasopharyngite, otite moyenne, pneumonie, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures
- *Affections oculaires* : conjonctivite (dont rougeur oculaire, larmoiements, douleur oculaire)

- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : otalgie
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : asthme (dont asthme aggravé), toux, épistaxis, congestion nasale, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : diarrhées
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : dermatite (dont dermatite allergique et dermatite atopique)
- *Troubles généraux* : pyrexie

Les EI supplémentaires *Peu Fréquents* (fréquence $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) suivants ont été rapportés dans des études cliniques pédiatriques de traitement. Ces EI précédemment qualifiés de *Fréquents* (fréquence $\geq 1/100$ à $< 1/10$) ne remplissent plus les critères pour être inclus dans la rubrique précédente au vu de l'ensemble plus important des données.

- *Affections hématologiques et du système lymphatique* : lymphadénopathie
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : affections de la membrane du tympan

Description d'effets indésirables spécifiques :

Affections psychiatriques et affections du système nerveux

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

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

Affections hépato-biliaires

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

Informations complémentaires dans les populations particulières :

Nourrissons âgés de moins d'un an

Les informations disponibles sur la sécurité d'emploi de l'oseltamivir administré dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an proviennent d'études observationnelles prospectives et rétrospectives (comprenant dans leur ensemble plus de 2400 nourrissons de cette classe d'âge), de données épidémiologiques, ainsi que des cas rapportés depuis la commercialisation. Ces informations suggèrent que le profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an est similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés d'un an et plus.

Patients âgés et patients présentant une affection chronique cardiaque et/ou respiratoire

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

Patients immunodéprimés

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

Enfants ayant un asthme bronchique préexistant

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

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

Etudes cliniques : 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 trouvés porteurs de virus résistants à l'oseltamivir l'ont été de manière transitoire et ont éliminé naturellement le virus et ce sans aggravation clinique.

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

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

L'émergence de résistance associée à l'utilisation de Tamiflu n'a pas été mise en évidence au cours des études cliniques conduites à ce jour en prophylaxie post-exposition (7 jours), en prophylaxie post-exposition en milieu familial (10 jours) et en prophylaxie saisonnière de la grippe (42 jours) chez les

patients immunocompétents. Aucune résistance n'a été observée durant une étude en prophylaxie de 12 semaines chez des patients immunodéprimés.

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

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

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 ($p = 0,0148$).

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

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).

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

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

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

Enfants âgés d'un an et plus : 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.

Nourrissons âgés de moins de 12 mois : Des données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi sont disponibles chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Une modélisation pharmacocinétique a été réalisée en utilisant ces données ainsi que les données provenant d'études chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an. Les résultats montrent que des doses de 3 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois et de 2,5 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 1 à 3 mois permettent d'obtenir des expositions similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an (voir rubriques 4.1 et 4.2). Il n'y a pas actuellement de données disponibles chez les nourrissons âgés de moins d'un mois utilisant Tamiflu.

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 carcinogénèse chez le rongeur ont mis en évidence une tendance à l'augmentation, dose-dépendante, de certaines tumeurs types de la race du rongeur étudiée. Toutefois, au regard de l'amplitude de l'exposition chez ces rongeurs par rapport à l'exposition attendue en usage clinique, ces données ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de Tamiflu dans les indications approuvées.

Des études de tératogénèse ont été conduites chez le rat et le lapin à des doses allant respectivement jusqu'à 1500 mg/kg/j et 500 mg/kg/j. Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé. Une étude de fertilité chez le rat à une dose allant jusqu'à 1500 mg/kg/j n'a montré d'effets secondaires sur aucun des sexes. Dans les études de péri- et post-natalité une mise bas prolongée a été notée à la dose de 1500 mg/kg/j : la marge de sécurité thérapeutique entre l'exposition humaine et la dose la plus élevée sans effet chez le rat (500 mg/kg/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. Des données limitées indiquent que l'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait humain. Une extrapolation à partir des données chez l'animal donne des estimations de 0,01 mg/jour et 0,3 mg/jour, respectivement pour chaque composé.

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

Alors que des doses orales uniques très élevées de sel de phosphate d'oseltamivir, jusqu'à la dose testée la plus élevée (1310 mg/kg), n'ont entraîné aucun effet indésirable sur des rats adultes, ces mêmes doses se sont révélées toxiques chez de jeunes rats âgés de 7 jours, allant jusqu'au décès. Ces effets ont été observés à des doses de 657 mg/kg et plus. A la dose de 500 mg/kg, aucun effet indésirable n'a été observé, y compris lors d'un traitement prolongé (500 mg/kg/jour administrés entre le 7^{ième} et le 21^{ième} jour du post partum).

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

7 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie :

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

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.

Instructions particulières concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination de la préparation extemporanée préparée pour les enfants âgés de moins de 12 mois

Préparation extemporanée Lorsque la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, les patients ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu préparées dans une pharmacie ou préparées au domicile.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile. Une information détaillée sur la préparation par la pharmacie est disponible à la rubrique 4.2. Une information détaillée sur la préparation au domicile est disponible à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

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

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 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 <http://www.ema.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 et plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante (voir rubrique 5.1).

Tamiflu est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

Prévention de la grippe

- En prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.
- L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus.
- Tamiflu est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

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

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

Sur la base de données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi, Tamiflu peut être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois, pour le traitement, lors d'une pandémie grippale. Le médecin traitant doit prendre en compte la pathogénicité de la souche circulante et l'existence d'une

affection sous-jacente chez le patient afin de s'assurer qu'il en résulte un bénéfice potentiel pour l'enfant.

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 ou les enfants (âgés d'un an ou plus) qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : en l'absence de formulation adaptée, une préparation par la pharmacie doit être de préférence utilisée dans la mesure où la seringue fournie dans la boîte de Tamiflu 12 mg/ml, poudre pour suspension buvable (avec des graduations en mg), ne permet pas un ajustement approprié de la dose et que les seringues commercialisées disponibles (avec des graduations en ml) peuvent conduire à des inexactitudes de dose non acceptables (voir ci-dessous en 4.2).

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 chez les enfants âgés d'un an et plus :

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

Les enfants capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement avec des gélules de Tamiflu (30 mg, 45 mg, 75 mg) deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

➤ Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : La posologie recommandée pour le traitement chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois est entre 2 mg/kg deux fois par jour et 3 mg/kg deux fois par jour lors d'une pandémie grippale. Ceci est basé sur des données limitées de pharmacocinétique montrant que ces posologies permettent d'obtenir chez la majorité des patients, des expositions plasmatiques au produit similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les enfants plus âgés et les adultes (voir rubrique 5.2). Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées pour le traitement des nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 5 jours
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg deux fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg deux fois par jour
0 à 1 mois*	2 mg/kg deux fois par jour

* Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel du traitement par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Ces recommandations posologiques en fonction de l'âge ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-menstruel inférieur à 37 semaines (correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal). Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

Prévention 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 :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 10 jours
≤ 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 capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif avec des gélules de Tamiflu (30 mg, 45 mg, 75 mg) une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

➤ Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : La posologie recommandée pour la prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière pour le traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les enfants âgés de plus d'un an et les adultes montrant qu'une dose en prophylaxie équivalente à la moitié de la dose journalière pour le traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe. Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 10 jours
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg une fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg une fois par jour
0 à 1 mois*	2 mg/kg une fois par jour

* Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel de la prophylaxie par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Ces recommandations posologiques en fonction de l'âge ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-menstruel inférieur à 37 semaines (correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal). Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

Prophylaxie en période épidémique

La 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.

Préparation extemporanée

Lorsque Tamiflu poudre pour suspension buvable n'est pas disponible

Lorsque la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, les patients ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu préparées dans une pharmacie ou préparées au domicile.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

Une information détaillée sur la préparation au domicile est disponible à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

Préparation par la pharmacie

➤ Adultes et enfants âgés de plus d'un an ne pouvant pas avaler de gélules

Ce protocole décrit la préparation d'une solution de 15 mg/ml qui permettra d'obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d'une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d'une durée de 10 jours.

Le pharmacien peut préparer une suspension (15 mg/ml) à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l'eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v.

Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour un traitement d'une durée de 5 jours ou d'une durée de 10 jours en prophylaxie pour le patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous :

Volume de suspension (15 mg/ml) préparé en fonction du poids du patient

Poids corporel (kg)	Volume total selon le poids du patient (ml)
10 à 15 kg	30 ml
> 15 à 23 kg	40 ml
> 23 à 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) nécessaires pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus : 30 ml, 40 ml, 50 ml ou 60 ml) de suspension (15 mg/ml) comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires pour préparer le volume total de suspension (15 mg/ml)

Volume total de suspension à préparer	Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir)			Volume nécessaire de véhicule
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 gélules (450 mg)	10 gélules (450 mg)	15 gélules (450 mg)	29 ml
40 ml	8 gélules (600 mg)	Veillez utiliser un autre dosage de gélule *	20 gélules (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 gélules (750 mg)	Veillez utiliser un autre dosage de gélule *	25 gélules (750 mg)	48 ml
60 ml	12 gélules (900 mg)	20 gélules (900 mg)	30 gélules (900 mg)	57 ml

* Aucun nombre entier de gélules ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise. En conséquence, veuillez utiliser soit des gélules de 30 mg, soit des gélules de 75 mg.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension (15 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu :

1. Séparez délicatement le corps et la tête de la gélule et transférez les contenus du nombre de gélules Tamiflu nécessaire dans un mortier propre.
2. Broyez les granulés en une fine poudre.
3. Ajoutez un tiers (1/3) de la quantité spécifiée de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) et mélangez la poudre jusqu'à la formation d'une suspension homogène.
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.
5. Ajoutez un autre tiers (1/3) de véhicule dans le mortier, rincez le pilon et le mortier et transférez le véhicule dans le flacon.
6. Répétez le rinçage (étape 5) avec le restant de véhicule.
7. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.
8. Bien agiter afin de dissoudre complètement la substance active et d'assurer une distribution homogène du médicament dissous dans la suspension finale.
(Remarque : un résidu non dissous peut être visible mais il est dû à des excipients inertes des gélules Tamiflu, qui sont insolubles. Cependant, la substance active, le phosphate d'oseltamivir, se dissout facilement dans le véhicule spécifié et forme ainsi une solution homogène.)
9. Collez une étiquette sur le flacon indiquant "Agiter légèrement avant utilisation".
10. Informez les parents ou le personnel soignant qu'après que le patient ait terminé son traitement, toute solution restante doit être éliminée. Il est recommandé que cette information figure en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l'étiquetage réalisé par la pharmacie.
11. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (voir ci-dessous).

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie (15 mg/ml)

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

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

**Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie à partir des gélules
Tamiflu pour les enfants âgés d'un an ou plus**

Poids corporel (kg)	Dose (mg)	Volume par dose 15 mg/ml	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
10 kg à 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml deux fois par jour	2 ml une fois par jour
> 15 à 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml deux fois par jour	3 ml une fois par jour
> 23 à 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml deux fois par jour	4 ml une fois par jour
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml deux fois par jour	5 ml une fois par jour

Remarque : ce protocole conduit à une suspension de 15 mg/ml, ce qui est différent de la poudre pour suspension buvable Tamiflu commercialisée.

Délivrez la suspension avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée (2 ml, 3 ml, 4 ml ou 5 ml) sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

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

➤ Nourrissons âgés de moins d'un an

Ce protocole décrit la préparation d'une solution de 10 mg/ml qui permettra d'obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d'une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d'une durée de 10 jours.

Le pharmacien peut préparer une suspension (10 mg/ml) à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l'eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v.

Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour chaque patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous :

Volume de suspension (10 mg/ml) préparé en fonction du poids du patient

Poids corporel (kg)	Volume total selon le poids du patient (ml)
≤ 7 kg	30 ml
> 7 à 12 kg	45 ml

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) nécessaires pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus : 30 ml, 45 ml) de suspension (10 mg/ml) comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires pour préparer le volume total de suspension (10 mg/ml)

Volume total de suspension à préparer	Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir)			Volume nécessaire de véhicule
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 gélules (300 mg)	Veillez utiliser un autre dosage de gélule*	10 gélules (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 gélules (450 mg)	10 gélules (450 mg)	15 gélules (450 mg)	44 ml

* Aucun nombre entier de gélules ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise. En conséquence, veuillez utiliser soit des gélules de 30 mg, soit des gélules de 75 mg.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu :

1. Séparez délicatement le corps et la tête de la gélule et transférez les contenus du nombre de gélules Tamiflu nécessaire dans un mortier propre.
2. Broyez les granulés en une fine poudre.
3. Ajoutez un tiers (1/3) de la quantité spécifiée de véhicule et mélangez la poudre jusqu'à la formation d'une suspension homogène.
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.
5. Ajoutez un autre tiers (1/3) de véhicule dans le mortier, rincez le pilon et le mortier et transférez le véhicule dans le flacon.
6. Répétez le rinçage (étape 5) avec le restant de véhicule.
7. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.
8. Bien agiter afin de dissoudre complètement la substance active et d'assurer une distribution homogène du médicament dissous dans la suspension finale.
(Remarque : un résidu non dissous peut être visible mais il est dû à des excipients inertes des gélules Tamiflu, qui sont insolubles. Cependant, la substance active, le phosphate d'oseltamivir, se dissout facilement dans le véhicule spécifié et forme ainsi une solution homogène.)
9. Collez une étiquette sur le flacon indiquant "Agiter légèrement avant utilisation".
10. Informez les parents ou le personnel soignant qu'après que le patient ait terminé son traitement, toute solution restante doit être éliminée. Il est recommandé que cette information figure en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l'étiquetage réalisé par la pharmacie.
11. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (voir ci-dessous).

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml)

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

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

Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu pour les nourrissons âgés de moins d'un mois

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
3 kg	0,60 ml deux fois par jour	0,60 ml une fois par jour
3,5 kg	0,70 ml deux fois par jour	0,70 ml une fois par jour
4 kg	0,80 ml deux fois par jour	0,80 ml une fois par jour
4,5 kg	0,90 ml deux fois par jour	0,90 ml une fois par jour

Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu pour les nourrissons âgés de un à douze mois

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
4 kg	1,00 ml deux fois par jour	1,00 ml une fois par jour
4,5 kg	1,10 ml deux fois par jour	1,10 ml une fois par jour
5 kg	1,30 ml deux fois par jour	1,30 ml une fois par jour
5,5 kg	1,40 ml deux fois par jour	1,40 ml une fois par jour
6 kg	1,50 ml deux fois par jour	1,50 ml une fois par jour
7 kg	2,10 ml deux fois par jour	2,10 ml une fois par jour
8 kg	2,40 ml deux fois par jour	2,40 ml une fois par jour
9 kg	2,70 ml deux fois par jour	2,70 ml une fois par jour
≥ 10 kg	3,00 ml deux fois par jour	3,00 ml une fois par jour

Remarque : ce protocole conduit à une suspension de 10 mg/ml, qui est différente de la poudre pour suspension buvable Tamiflu commercialisée.

Délivrez la suspension avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

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

Préparation au domicile

Lorsque la suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, une préparation par la pharmacie à partir de gélules de Tamiflu peut être utilisée (voir les instructions détaillées ci-dessus dans la rubrique 4.2). Si la préparation par la pharmacie n'est également pas disponible, les doses de Tamiflu peuvent être préparées au domicile. Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

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

Lorsque seules des gélules de 75 mg sont disponibles, et que des doses de 30 mg ou 45 mg sont nécessaires, la préparation implique des étapes supplémentaires. Des instructions détaillées sont disponibles à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

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 modérée à sévère. Les doses recommandées sont décrites dans le tableau ci-dessous.

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

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

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

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

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

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.

Patients immunodéprimés

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

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.

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.

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

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).

Aucune donnée permettant de recommander une posologie chez des nourrissons nés prématurés (âge post-menstruel* inférieur à 37 semaines) n'est disponible.

* Temps écoulé entre le premier jour des dernières règles normales et le jour de l'évaluation, correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal.

Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. L'utilisation de Tamiflu ne doit pas influencer sur la décision de vaccination annuelle contre la grippe. La protection contre la grippe ne dure que pendant la période de traitement par Tamiflu. Tamiflu doit être utilisé en traitement et prophylaxie de la grippe seulement si des données épidémiologiques fiables confirment la circulation du virus.

Il a été montré que la sensibilité à l'oseltamivir des souches virales grippales en circulation était très variable (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les prescripteurs doivent prendre en compte l'information la plus récente disponible sur le profil de sensibilité à l'oseltamivir des virus en circulation avant de décider de l'utilisation de Tamiflu.

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).

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

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

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

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, des antiacides (magnésium, hydroxydes d'aluminium et carbonates de calcium), de la rimantadine ou de la warfarine (chez les sujets stables sous warfarine et non grippés).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Bien qu'aucune étude clinique contrôlée n'ait été conduite sur l'utilisation de l'oseltamivir chez la femme enceinte, des données limitées issues des cas rapportés depuis la commercialisation et de la surveillance observationnelle rétrospective sont disponibles. Ces données conjointement avec les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les femmes enceintes peuvent recevoir Tamiflu après prise en considération des informations disponibles sur la sécurité d'emploi, la pathogénicité de la souche virale grippale circulante et l'existence d'une affection sous-jacente.

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

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 lors des essais cliniques chez 4624 patients adultes/adolescents et 1480 enfants traités pour la grippe par Tamiflu ou un placebo, et 3533 patients adultes/adolescents et 148 enfants traités par Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe. De plus, 475 patients immunodéprimés (dont 18 enfants) ont reçu Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe.

Chez les adultes/adolescents, les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les vomissements et les céphalées dans les études de traitement, et les nausées, les vomissements, les céphalées et les douleurs 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, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements, les nausées, la dyspepsie, les douleurs abdominales et les céphalées. Chez la majorité des patients, ces EIs n'ont pas conduit à l'arrêt de Tamiflu.

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

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

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

Tableau 1 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 rapportés depuis la commercialisation.

Système Organe Classe (SOC)	Événements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombocytopénie ^a
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité ^a	Réactions anaphylactiques ^b , réactions anaphylactoïdes ^b
Affections psychiatriques				Agitation ^a , comportement anormal ^b , anxiété ^a , confusion ^a , visions ^b , délire ^b , hallucination ^a , cauchemars ^a , auto-agressivité ^a
Affections du système nerveux	Céphalées		Niveau de conscience altéré ^a , convulsion ^a	
Affections oculaires				Trouble visuel ^a
Affections cardiaques			Arythmie cardiaque ^a	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements		Saignements gastro-intestinaux ^a , colite hémorragique ^a
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ^a	Hépatite fulminante ^b , insuffisance hépatique ^b , hépatites ^b

Système Organe Classe (SOC)	Evénements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eczéma ^a , dermatites ^a , rash ^a , urticaire ^a	Oedème angioneurotique ^a , érythème polymorphe ^b , syndrome de Stevens-Johnson ^b , nécrolyse épidermique toxique ^b
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur		

^a Ces événements indésirables ont été identifiés depuis la commercialisation. Ils ont été également rapportés lors des études cliniques poolées avec une fréquence présentée dans le tableau ci-dessus.

^b Dans la mesure où cet événement indésirable n'a pas été observé chez les 5598 sujets qui ont reçu du Tamiflu dans les études cliniques poolées, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le point estimé n'est pas supérieure à 3/5598 (par exemple 1/1866 ou moins = rare).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 2647) et des études de prophylaxie (n = 1945) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, herpes simplex, grippe, nasopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite
- *Affections du système nerveux* : insomnie
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : toux, congestion nasale, mal de gorge, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), diarrhées, dyspepsie
- *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : arthralgies, douleur dorsale, myalgies
- *Affections des organes de reproduction et du sein* : dysménorrhée
- *Troubles généraux* : sensation vertigineuse (dont vertige), fatigue, syndrome de type grippal, douleur des membres, pyrexie

Traitement et prophylaxie de la grippe chez les enfants :

Un total de 1480 enfants (dont des enfants, sans facteur de risque âgés de 1 à 12 ans et des enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans) ont participé à des études cliniques avec Tamiflu en traitement de la grippe. Parmi eux, 858 enfants ont reçu le traitement avec la suspension d'oseltamivir. Un total de 148 enfants ont reçu la dose recommandée de Tamiflu une fois par jour dans une étude clinique de prophylaxie post-exposition en milieu familial (n = 99) et dans une autre étude clinique pédiatrique de prophylaxie de 6 semaines (n = 49). Le tableau 2 présente les EIs les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques pédiatriques.

Tableau 2 Événements indésirables survenus le plus fréquemment ($\geq 1\%$ dans le groupe oseltamivir) lors des études ^{a, b} d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants

Système Organe Classe (SOC)	Événements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux		Céphalées		
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), dyspepsie, nausées		

^a L'étude de prophylaxie n'a pas de bras placebo, étude non contrôlée.

^b Dose unitaire = posologie en fonction de l'âge/poids (30 mg à 75 mg une fois par jour).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 858) et des études de prophylaxie (n = 148) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo ou non traités en prophylaxie que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, nasopharyngite, otite moyenne, pneumonie, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures
- *Affections oculaires* : conjonctivite (dont rougeur oculaire, larmoiements, douleur oculaire)
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : otalgie
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : asthme (dont asthme aggravé), toux, épistaxis, congestion nasale, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : diarrhées
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : dermatite (dont dermatite allergique et dermatite atopique)
- *Troubles généraux* : pyrexie

Les EIs supplémentaires *Peu Fréquents* (fréquence $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) suivants ont été rapportés dans des études cliniques pédiatriques de traitement. Ces EIs précédemment qualifiés de *Fréquents* (fréquence $\geq 1/100$ à $< 1/10$) ne remplissent plus les critères pour être inclus dans la rubrique précédente au vu de l'ensemble plus important des données.

- *Affections hématologiques et du système lymphatique* : lymphadénopathie
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : affections de la membrane du tympan

Description d'effets indésirables spécifiques :

Affections psychiatriques et affections du système nerveux

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

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

Affections hépato-biliaires

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

Informations complémentaires dans les populations particulières :

Nourrissons âgés de moins d'un an

Les informations disponibles sur la sécurité d'emploi de l'oseltamivir administré dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an proviennent d'études observationnelles prospectives et rétrospectives (comprenant dans leur ensemble plus de 2400 nourrissons de cette classe d'âge), de données épidémiologiques, ainsi que des cas rapportés depuis la commercialisation. Ces informations suggèrent que le profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an est similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés d'un an et plus.

Patients âgés et patients présentant une affection chronique cardiaque et/ou respiratoire

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

Patients immunodéprimés

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

Enfants ayant un asthme bronchique préexistant

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

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

Etudes cliniques : 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 trouvés porteurs de virus résistants à l'oseltamivir l'ont été de manière transitoire et ont éliminé naturellement le virus et ce sans aggravation clinique.

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

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

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

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

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

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 ($p = 0,0148$).

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

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 (ITII).

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

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

Prophylaxie de la grippe chez les patients immunodéprimés : une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle a été menée pour la prophylaxie saisonnière de la grippe chez 475 patients immunodéprimés (388 patients avec transplantation d'organe solide [195 sous placebo ; 193 sous oseltamivir], 87 patients avec transplantation de cellules souches hématopoïétiques [43 sous placebo ; 44 sous oseltamivir], aucun patient avec d'autres pathologies immunosuppressives), dont 18 enfants âgés de 1 à 12 ans. Le critère primaire dans cette étude était l'incidence de grippe confirmée par le

laboratoire par culture virale et/ou augmentation du taux d'anticorps HAI d'un facteur 4. L'incidence de grippe confirmée par le laboratoire a été de 2,9 % (7/238) dans le groupe placebo et de 2,1 % (5/237) dans le groupe oseltamivir (IC à 95 % - 2,3 % - 4,1 % ; p = 0,772).

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

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

Enfants âgés d'un an et plus : 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.

Nourrissons âgés de moins de 12 mois : Des données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi sont disponibles chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Une modélisation pharmacocinétique a été réalisée en utilisant ces données ainsi que les données provenant d'études chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an. Les résultats montrent que des doses de 3 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois et de 2,5 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 1 à 3 mois permettent d'obtenir des expositions similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an (voir rubriques 4.1 et 4.2). Il n'y a pas actuellement de données disponibles chez les nourrissons âgés de moins d'un mois utilisant Tamiflu.

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

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

Alors que des doses orales uniques très élevées de sel de phosphate d'oseltamivir, jusqu'à la dose testée la plus élevée (1310 mg/kg), n'ont entraîné aucun effet indésirable sur des rats adultes, ces mêmes doses se sont révélées toxiques chez de jeunes rats âgés de 7 jours, allant jusqu'au décès. Ces effets ont été observés à des doses de 657 mg/kg et plus. A la dose de 500 mg/kg, aucun effet

indésirable n'a été observé, y compris lors d'un traitement prolongé (500 mg/kg/jour administrés entre le 7^{ième} et le 21^{ième} jour du post partum).

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 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

7 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie :

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

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.

Instructions particulières concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination de la préparation extemporanée préparée pour les enfants âgés de moins de 12 mois

Préparation extemporanée

Lorsque la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, les patients ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu préparées dans une pharmacie ou préparées au domicile.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile. Une information détaillée sur la préparation par la pharmacie est disponible à la rubrique 4.2. Une information détaillée sur la préparation au domicile est disponible à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

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

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 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 <http://www.ema.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 et plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante (voir rubrique 5.1).

Tamiflu est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

Prévention de la grippe

- En prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.
- L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus.
- Tamiflu est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

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

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

Sur la base de données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi, Tamiflu peut être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois, pour le traitement, lors d'une pandémie grippale. Le médecin traitant doit prendre en compte la pathogénicité de la souche circulante et l'existence d'une

affection sous-jacente chez le patient afin de s'assurer qu'il en résulte un bénéfice potentiel pour l'enfant.

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 ou les enfants (âgés d'un an ou plus) qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : en l'absence de formulation adaptée, une préparation par la pharmacie doit être de préférence utilisée dans la mesure où la seringue fournie dans la boîte de Tamiflu 12 mg/ml, poudre pour suspension buvable (avec des graduations en mg), ne permet pas un ajustement approprié de la dose et que les seringues commercialisées disponibles (avec des graduations en ml) peuvent conduire à des inexactitudes de dose non acceptables (voir ci-dessous en 4.2).

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 capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement avec des gélules de Tamiflu (30mg, 45 mg, 75 mg) deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

➤ Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : La posologie recommandée pour le traitement chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois est entre 2 mg/kg deux fois par jour et 3 mg/kg deux fois par jour lors d'une pandémie grippale. Ceci est basé sur des données limitées de pharmacocinétique montrant que ces posologies permettent d'obtenir chez la majorité des patients, des expositions plasmatiques au produit similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les enfants plus âgés et les adultes (voir rubrique 5.2). Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées pour le traitement des nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 5 jours
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg deux fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg deux fois par jour
0 à 1 mois*	2 mg/kg deux fois par jour

* Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel du traitement par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Ces recommandations posologiques en fonction de l'âge ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-menstruel inférieur à 37 semaines (correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal). Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

Prévention 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 capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif avec des gélules de Tamiflu (30 mg, 45 mg, 75 mg) une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension.

➤ Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : La posologie recommandée pour la prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière pour le traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les enfants âgés de plus d'un an et les adultes montrant qu'une dose en prophylaxie équivalente à la moitié de la dose journalière pour le traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe. Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 10 jours
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg une fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg une fois par jour
0 à 1 mois*	2 mg/kg une fois par jour

* Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel de la prophylaxie par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Ces recommandations posologiques en fonction de l'âge ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-menstruel inférieur à 37 semaines (correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal). Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

Prophylaxie en période épidémique

La 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.

Préparation extemporanée

Lorsque Tamiflu poudre pour suspension buvable n'est pas disponible

Lorsque la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, les patients ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu préparées dans une pharmacie ou préparées au domicile.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile. Une information détaillée sur la préparation au domicile est disponible à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

Préparation par la pharmacie

➤ *Adultes et enfants âgés de plus d'un an ne pouvant pas avaler de gélules*

Ce protocole décrit la préparation d'une solution de 15 mg/ml qui permettra d'obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d'une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d'une durée de 10 jours.

Le pharmacien peut préparer une suspension (15 mg/ml) à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l'eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v.

Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour un traitement d'une durée de 5 jours ou d'une durée de 10 jours en prophylaxie pour le patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous :

Volume de suspension (15 mg/ml) préparé en fonction du poids du patient

Poids corporel (kg)	Volume total selon le poids du patient (ml)
10 à 15 kg	30 ml
> 15 à 23 kg	40 ml
> 23 à 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) nécessaires pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus : 30 ml, 40 ml, 50 ml ou 60 ml) de suspension (15 mg/ml) comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires pour préparer le volume total de suspension (15 mg/ml)

Volume total de suspension à préparer	Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir)			Volume nécessaire de véhicule
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 gélules (450 mg)	10 gélules (450 mg)	15 gélules (450 mg)	29 ml
40 ml	8 gélules (600 mg)	Veillez utiliser un autre dosage de gélule *	20 gélules (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 gélules (750 mg)	Veillez utiliser un autre dosage de gélule *	25 gélules (750 mg)	48 ml
60 ml	12 gélules (900 mg)	20 gélules (900 mg)	30 gélules (900 mg)	57 ml

* Aucun nombre entier de gélules ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise. En conséquence, veuillez utiliser soit des gélules de 30 mg, soit des gélules de 75 mg.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension (15 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu :

1. Séparez délicatement le corps et la tête de la gélule et transférez les contenus du nombre de gélules Tamiflu nécessaire dans un mortier propre.
2. Broyez les granulés en une fine poudre.
3. Ajoutez un tiers (1/3) de la quantité spécifiée de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) et mélangez la poudre jusqu'à la formation d'une suspension homogène.
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphthalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.
5. Ajoutez un autre tiers (1/3) de véhicule dans le mortier, rincez le pilon et le mortier et transférez le véhicule dans le flacon.
6. Répétez le rinçage (étape 5) avec le restant de véhicule.
7. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.
8. Bien agiter afin de dissoudre complètement la substance active et d'assurer une distribution homogène du médicament dissous dans la suspension finale.
(Remarque : un résidu non dissous peut être visible mais il est dû à des excipients inertes des gélules Tamiflu, qui sont insolubles. Cependant, la substance active, le phosphate d'oseltamivir, se dissout facilement dans le véhicule spécifié et forme ainsi une solution homogène.)
9. Collez une étiquette sur le flacon indiquant "Agiter légèrement avant utilisation".
10. Informez les parents ou le personnel soignant qu'après que le patient ait terminé son traitement, toute solution restante doit être éliminée. Il est recommandé que cette information figure en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l'étiquetage réalisé par la pharmacie.
11. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (voir ci-dessous).

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie (15 mg/ml)

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

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

Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie à partir des gélules Tamiflu pour les enfants âgés d'un an ou plus

Poids corporel (kg)	Dose (mg)	Volume par dose 15 mg/ml	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
10 kg à 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml deux fois par jour	2 ml une fois par jour
> 15 à 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml deux fois par jour	3 ml une fois par jour
> 23 à 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml deux fois par jour	4 ml une fois par jour
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml deux fois par jour	5 ml une fois par jour

Remarque : ce protocole conduit à une suspension de 15 mg/ml, ce qui est différent de la poudre pour suspension buvable Tamiflu commercialisée.

Délivrez la suspension avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée (2 ml, 3 ml, 4 ml ou 5 ml) sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

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

➤ *Nourrissons âgés de moins d'un an*

Ce protocole décrit la préparation d'une solution de 10 mg/ml qui permettra d'obtenir pour un patient les doses nécessaires pour un traitement d'une durée de 5 jours ou pour une prophylaxie d'une durée de 10 jours.

Le pharmacien peut préparer une suspension (10 mg/ml) à partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg ou 75 mg gélules en utilisant de l'eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v.

Premièrement, calculez le volume total nécessaire à préparer et à délivrer pour chaque patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient selon la recommandation figurant dans le tableau ci-dessous :

Volume de suspension (10 mg/ml) préparé en fonction du poids du patient

Poids corporel (kg)	Volume total selon le poids du patient (ml)
≤ 7 kg	30 ml
> 7 à 12 kg	45 ml

Deuxièmement, déterminez le nombre de gélules et la quantité de véhicule (eau contenant du benzoate de sodium ajouté comme conservateur à la concentration de 0,1 % m/v) nécessaires pour préparer le volume total (calculé à partir du tableau ci-dessus : 30 ml, 45 ml) de suspension (10 mg/ml) comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Nombre de gélules et quantité de véhicule nécessaires pour préparer le volume total de suspension (10 mg/ml)

Volume total de suspension à préparer	Nombre de gélules Tamiflu nécessaire (mg d'oseltamivir)			Volume nécessaire de véhicule
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 gélules (300 mg)	Veillez utiliser un autre dosage de gélule*	10 gélules (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 gélules (450 mg)	10 gélules (450 mg)	15 gélules (450 mg)	44 ml

* Aucun nombre entier de gélules ne peut être utilisé pour obtenir la concentration requise. En conséquence, veuillez utiliser soit des gélules de 30 mg, soit des gélules de 75 mg.

Troisièmement, suivre le protocole ci-dessous pour préparer la suspension (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu :

1. Séparez délicatement le corps et la tête de la gélule et transférez les contenus du nombre de gélules Tamiflu nécessaire dans un mortier propre.
2. Broyez les granules en une fine poudre.
3. Ajoutez un tiers (1/3) de la quantité spécifiée de véhicule et mélangez la poudre jusqu'à la formation d'une suspension homogène.
4. Transférez la suspension dans un flacon en verre brun ou un flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) brun. Un entonnoir peut être utilisé pour éviter tout débordement.
5. Ajoutez un autre tiers (1/3) de véhicule dans le mortier, rincez le pilon et le mortier et transférez le véhicule dans le flacon.
6. Répétez le rinçage (étape 5) avec le restant de véhicule.
7. Fermez le flacon en utilisant un bouchon de sécurité enfant.

8. Bien agiter afin de dissoudre complètement la substance active et d'assurer une distribution homogène du médicament dissous dans la suspension finale.
(Remarque : un résidu non dissous peut être visible mais il est dû à des excipients inertes des gélules Tamiflu, qui sont insolubles. Cependant, la substance active, le phosphate d'oseltamivir, se dissout facilement dans le véhicule spécifié et forme ainsi une solution homogène.)
9. Collez une étiquette sur le flacon indiquant "Agiter légèrement avant utilisation".
10. Informez les parents ou le personnel soignant qu'après que le patient ait terminé son traitement, toute solution restante doit être éliminée. Il est recommandé que cette information figure en collant une étiquette sur le flacon ou en ajoutant une information à l'étiquetage réalisé par la pharmacie.
11. Collez une étiquette avec la date de péremption appropriée selon les conditions de conservation (voir ci-dessous).

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml)

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

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

Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu pour les nourrissons âgés de moins d'un mois

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
3 kg	0,60 ml deux fois par jour	0,60 ml une fois par jour
3,5 kg	0,70 ml deux fois par jour	0,70 ml une fois par jour
4 kg	0,80 ml deux fois par jour	0,80 ml une fois par jour
4,5 kg	0,90 ml deux fois par jour	0,90 ml une fois par jour

Tableau des posologies pour la suspension préparée par la pharmacie (10 mg/ml) à partir des gélules Tamiflu pour les nourrissons âgés de un à douze mois

Poids corporel (arrondi à 0,5 kg près)	Dose pour le traitement (pendant 5 jours)	Dose pour la prophylaxie (pendant 10 jours)
4 kg	1,00 ml deux fois par jour	1,00 ml une fois par jour
4,5 kg	1,10 ml deux fois par jour	1,10 ml une fois par jour
5 kg	1,30 ml deux fois par jour	1,30 ml une fois par jour
5,5 kg	1,40 ml deux fois par jour	1,40 ml une fois par jour
6 kg	1,50 ml deux fois par jour	1,50 ml une fois par jour
7 kg	2,10 ml deux fois par jour	2,10 ml une fois par jour
8 kg	2,40 ml deux fois par jour	2,40 ml une fois par jour
9 kg	2,70 ml deux fois par jour	2,70 ml une fois par jour
≥ 10 kg	3,00 ml deux fois par jour	3,00 ml une fois par jour

Remarque : ce protocole conduit à une suspension de 10 mg/ml, qui est différente de la poudre pour suspension buvable Tamiflu commercialisée.

Délivrez la suspension avec une seringue pour administration orale graduée pour mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, marquez ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée sur la seringue pour administration orale pour chaque patient.

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

Préparation au domicile

Lorsque la suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, une préparation par la pharmacie à partir de gélules de Tamiflu peut être utilisée (voir les instructions détaillées ci-dessus dans la rubrique 4.2). Si la préparation par la pharmacie n'est également pas disponible, les doses de Tamiflu peuvent être préparées au domicile. Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

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

Lorsque seules des gélules de 75 mg sont disponibles, et que des doses de 30 mg ou 45 mg sont nécessaires, la préparation implique des étapes supplémentaires. Des instructions détaillées sont disponibles à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

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 modérée à sévère. Les doses recommandées sont décrites dans le tableau ci-dessous.

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

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

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

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

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

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.

Patients immunodéprimés

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

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.

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.

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

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).

Aucune donnée permettant de recommander une posologie chez des nourrissons nés prématurés (âge post-ménstruel* inférieur à 37 semaines) n'est disponible.

* Temps écoulé entre le premier jour des dernières règles normales et le jour de l'évaluation, correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal.

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

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).

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

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

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

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, des antiacides (magnésium, hydroxydes d'aluminium et carbonates de calcium), de la rimantadine ou de la warfarine (chez les sujets stables sous warfarine et non grippés).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Bien qu'aucune étude clinique contrôlée n'ait été conduite sur l'utilisation de l'oseltamivir chez la femme enceinte, des données limitées issues des cas rapportés depuis la commercialisation et de la surveillance observationnelle rétrospective sont disponibles. Ces données conjointement avec les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les femmes enceintes peuvent recevoir Tamiflu après prise en considération des informations disponibles sur la sécurité d'emploi, la pathogénicité de la souche virale grippale circulante et l'existence d'une affection sous-jacente.

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

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 lors des essais cliniques chez 4624 patients adultes/adolescents et 1480 enfants traités pour la grippe par Tamiflu ou un placebo, et 3533 patients adultes/adolescents et 148 enfants traités par Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe. De plus, 475 patients immunodéprimés (dont 18 enfants) ont reçu Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe.

Chez les adultes/adolescents, les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les vomissements et les céphalées dans les études de traitement, et les nausées, les vomissements, les céphalées et les douleurs 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, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements, les nausées, la dyspepsie, les douleurs abdominales et les céphalées. Chez la majorité des patients, ces EIs n'ont pas conduit à l'arrêt de Tamiflu.

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), et très rare ($< 1/10\ 000$). Les EIs sont attribués à la catégorie appropriée dans les tableaux conformément à l'analyse poolée provenant des essais cliniques.

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

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

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

Tableau 1 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 rapportés depuis la commercialisation.

Système Organe Classe (SOC)	Événements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombocytopénie ^a
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité ^a	Réactions anaphylactiques ^b , réactions anaphylactoïdes ^b
Affections psychiatriques				Agitation ^a , comportement anormal ^b , anxiété ^a , confusion ^a , visions ^b , délire ^b , hallucination ^a , cauchemars ^a , auto- agressivité ^a
Affections du système nerveux	Céphalées		Niveau de conscience altéré ^a , convulsion ^a	

Système Organe Classe (SOC)	Evénements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections oculaires				Trouble visuel ^a
Affections cardiaques			Arythmie cardiaque ^a	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements		Saignements gastro-intestinaux ^a , colite hémorragique ^a
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ^a	Hépatite fulminante ^b , insuffisance hépatique ^b , hépatites ^b
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eczéma ^a , dermatites ^a , rash ^a , urticaire ^a	Oedème angioneurotique ^a , érythème polymorphe ^b , syndrome de Stevens-Johnson ^b , nécrolyse épidermique toxique ^b
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur		

^a Ces événements indésirables ont été identifiés depuis la commercialisation. Ils ont été également rapportés lors des études cliniques poolées avec une fréquence présentée dans le tableau ci-dessus.

^b Dans la mesure où cet événement indésirable n'a pas été observé chez les 5598 sujets qui ont reçu du Tamiflu dans les études cliniques poolées, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le point estimé n'est pas supérieure à 3/5598 (par exemple 1/1866 ou moins = rare).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 2647) et des études de prophylaxie (n = 1945) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, herpes simplex, grippe, nasopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite
- *Affections du système nerveux* : insomnie
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : toux, congestion nasale, mal de gorge, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), diarrhées, dyspepsie
- *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : arthralgies, douleur dorsale, myalgies
- *Affections des organes de reproduction et du sein* : dysménorrhée
- *Troubles généraux* : sensation vertigineuse (dont vertige), fatigue, syndrome de type grippal, douleur des membres, pyrexie

Traitement et prophylaxie de la grippe chez les enfants :

Un total de 1480 enfants (dont des enfants, sans facteur de risque âgés de 1 à 12 ans et des enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans) ont participé à des études cliniques avec Tamiflu en traitement de la

grippe. Parmi eux, 858 enfants ont reçu le traitement avec la suspension d'oseltamivir. Un total de 148 enfants ont reçu la dose recommandée de Tamiflu une fois par jour dans une étude clinique de prophylaxie post-exposition en milieu familial (n = 99) et dans une autre étude clinique pédiatrique de prophylaxie de 6 semaines (n = 49). Le tableau 2 présente les EIs les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques pédiatriques.

Tableau 2 Événements indésirables survenus le plus fréquemment ($\geq 1\%$ dans le groupe oseltamivir) lors des études ^{a, b} d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants

Système Organe Classe (SOC)	Événements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux		Céphalées		
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), dyspepsie, nausées		

^a L'étude de prophylaxie n'a pas de bras placebo, étude non contrôlée.

^b Dose unitaire = posologie en fonction de l'âge/poids (30 mg à 75 mg une fois par jour).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 858) et des études de prophylaxie (n = 148) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo ou non traités en prophylaxie que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, nasopharyngite, otite moyenne, pneumonie, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures
- *Affections oculaires* : conjonctivite (dont rougeur oculaire, larmoiements, douleur oculaire)
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : otalgie
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : asthme (dont asthme aggravé), toux, épistaxis, congestion nasale, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : diarrhées
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : dermatite (dont dermatite allergique et dermatite atopique)
- *Troubles généraux* : pyrexie

Les EIs supplémentaires *Peu Fréquents* (fréquence $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) suivants ont été rapportés dans des études cliniques pédiatriques de traitement. Ces EIs précédemment qualifiés de *Fréquents* (fréquence $\geq 1/100$ à $< 1/10$) ne remplissent plus les critères pour être inclus dans la rubrique précédente au vu de l'ensemble plus important des données.

- *Affections hématologiques et du système lymphatique* : lymphadénopathie
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : affections de la membrane du tympan

Description d'effets indésirables spécifiques :

Affections psychiatriques et affections du système nerveux

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

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

Affections hépato-biliaires

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

Informations complémentaires dans les populations particulières :

Nourrissons âgés de moins d'un an

Les informations disponibles sur la sécurité d'emploi de l'oseltamivir administré dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an proviennent d'études observationnelles prospectives et rétrospectives (comprenant dans leur ensemble plus de 2400 nourrissons de cette classe d'âge), de données épidémiologiques, ainsi que des cas rapportés depuis la commercialisation. Ces informations suggèrent que le profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an est similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés d'un an et plus.

Patients âgés et patients présentant une affection chronique cardiaque et/ou respiratoire

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

Patients immunodéprimés

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

Enfants ayant un asthme bronchique préexistant

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

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

Etudes cliniques : 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 trouvés porteurs de virus résistants à l'oseltamivir l'ont été de manière transitoire et ont éliminé naturellement le virus et ce sans aggravation clinique.

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

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

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

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

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

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 ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) 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 ($p = 0,0148$).

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

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).

Prophylaxie de la grippe chez les patients immunodéprimés : une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle a été menée pour la prophylaxie saisonnière de la grippe chez 475 patients

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

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

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

Enfants âgés d'un an et plus : 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.

Nourrissons âgés de moins de 12 mois : Des données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi sont disponibles chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Une modélisation pharmacocinétique a été réalisée en utilisant ces données ainsi que les données provenant d'études chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an. Les résultats montrent que des doses de 3 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois et de 2,5 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 1 à 3 mois permettent d'obtenir des expositions similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an (voir rubriques 4.1 et 4.2). Il n'y a pas actuellement de données disponibles chez les nourrissons âgés de moins d'un mois utilisant Tamiflu.

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

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

Alors que des doses orales uniques très élevées de sel de phosphate d'oseltamivir, jusqu'à la dose testée la plus élevée (1310 mg/kg), n'ont entraîné aucun effet indésirable sur des rats adultes, ces mêmes doses se sont révélées toxiques chez de jeunes rats âgés de 7 jours, allant jusqu'au décès. Ces effets ont été observés à des doses de 657 mg/kg et plus. A la dose de 500 mg/kg, aucun effet indésirable n'a été observé, y compris lors d'un traitement prolongé (500 mg/kg/jour administrés entre le 7^{ième} et le 21^{ième} jour du post partum).

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)

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

7 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conservation de la suspension préparée par la pharmacie :

Conditions de conservation à température ambiante : stable pendant 3 semaines (21 jours) lorsque conservé à température ambiante "A conserver à une température ne dépassant pas 25°C".

Conditions de conservation au réfrigérateur : stable pendant 6 semaines lorsque conservé à une température entre 2°C et 8°C.

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.

Instructions particulières concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination de la préparation extemporanée préparée pour les enfants âgés de moins de 12 mois

Préparation extemporanée

Lorsque la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, les patients ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu préparées dans une pharmacie ou préparées au domicile.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile. Une information détaillée sur la préparation par la pharmacie est disponible à la rubrique 4.2. Une information détaillée sur la préparation au domicile est disponible à la rubrique 3 de la notice de Tamiflu gélules.

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

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 <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tamiflu 6 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 6 mg d'oseltamivir.
Un flacon de suspension reconstituée (65 ml) contient 390 mg de substance active (oseltamivir).

Un flacon de 13 g de Tamiflu poudre pour suspension buvable contient 11,142 g de sorbitol.
5 ml de suspension d'oseltamivir délivre 0,9 g de sorbitol.
7,5 ml de suspension d'oseltamivir délivre 1,3 g de sorbitol.
10 ml de suspension d'oseltamivir délivre 1,7 g de sorbitol.
12,5 ml de suspension d'oseltamivir délivre 2,1 g de sorbitol.

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 et plus, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante (voir rubrique 5.1).

Tamiflu est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

Prévention de la grippe

- En prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.
- L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus.
- Tamiflu est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

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

L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de la grippe doit être déterminée sur la base des recommandations officielles. Les décisions relatives à l'utilisation de l'oseltamivir pour le traitement et la prophylaxie doivent prendre en compte les données sur les caractéristiques des virus de

la grippe circulants, l'information disponible sur le profil de sensibilité au médicament antigrippal à chaque saison et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients (voir rubrique 5.1).

Sur la base de données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi, Tamiflu peut être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois, pour le traitement, lors d'une pandémie grippale. Le médecin traitant doit prendre en compte la pathogénicité de la souche circulante et l'existence d'une affection sous-jacente chez le patient afin de s'assurer qu'il en résulte un bénéfice potentiel pour l'enfant.

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 ou les enfants (> 40 kg) qui peuvent avaler des gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en gélules.

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 6 mg/ml suspension buvable est indiquée dans le tableau ci-dessous. Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules sont disponibles comme alternative à la dose recommandée de Tamiflu 6 mg/ml suspension.

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

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

Pour l'administration du produit une seringue de 10 ml pour administration orale est fournie dans l'emballage.

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

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois :

La posologie recommandée pour le traitement des nourrissons âgés de moins de 12 mois est entre 2 mg/kg deux fois par jour et 3 mg/kg deux fois par jour lors d'une pandémie grippale. Ceci est basé sur des données de pharmacocinétique limitées montrant que ces doses permettent d'obtenir chez la

majorité des patients des expositions plasmatiques du médicament similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les enfants plus âgés et chez les adultes (voir rubrique 5.2). En cas de pandémie, une seringue de 3 ml pour administration orale (graduée tous les 0,1 ml) devra être utilisée pour l'administration aux enfants âgés de moins de 12 mois ayant besoin de 6 mg à 18 mg d'oseltamivir.

Les parents et les soignants doivent être informés de l'endroit dans lequel ils peuvent se procurer la seringue de 3 ml pour administration orale.

Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées chez les nourrissons âgés de moins d'un an :

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

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

*Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons de moins de un mois.

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

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

Tableau de posologies d'Oseltamivir chez les enfants âgés de 91 à < 365 jours : 3 mg/kg deux fois par jour Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours	Quantité de suspension buvable à prélever
6 kg	18 mg deux fois par jour	3,0 ml deux fois par jour
7 kg	21 mg deux fois par jour	3,5 ml deux fois par jour
8 kg	24 mg deux fois par jour	4,0 ml deux fois par jour
9 kg	27 mg deux fois par jour	4,5 ml deux fois par jour
10 kg	30 mg deux fois par jour	5,0 ml deux fois par jour

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel du traitement par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Ces recommandations posologiques en fonction de l'âge ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-menstruel inférieur à 37 semaines. Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

Prévention 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 6mg/ml suspension.

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

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

Pour l'administration du produit une seringue de 10 ml pour administration orale est fournie dans l'emballage.

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

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois :

La posologie recommandée en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière du traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les enfants âgés de plus de 1 an et chez les adultes qui ont montré que la posologie en prophylaxie correspondant à la moitié de la posologie journalière du traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe.

En cas de pandémie, une seringue de 3 ml pour administration orale (graduée tous les 0,1 ml) devra être utilisée pour l'administration aux enfants âgés de moins d'un an ayant besoin de 6 mg à 18 mg d'oseltamivir.

Les parents et les soignants doivent être informés de l'endroit dans lequel ils peuvent se procurer la seringue de 3 ml pour administration orale.

Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées chez les nourrissons âgés de moins d'un an :

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

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

*Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration de Tamiflu à des nourrissons de moins de un mois.

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

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

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

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

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel de la prophylaxie par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Ces recommandations posologiques en fonction de l'âge ne sont pas destinées aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-menstruel inférieur à 37 semaines. Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

Prophylaxie en période épidémique

La 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 modérée à sévère. Les doses recommandées sont décrites dans le tableau ci-dessous.

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

* Données issues des essais menés chez les patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA); la clairance du carboxylate d'oseltamivir étant généralement plus élevée avec la technique

de dialyse péritonéale automatisée (DPA). Le changement de technique de la DPA à la DPCA est laissé à l'appréciation du néphrologue.

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

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

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

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.

Patients immunodéprimés

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

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.

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.

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

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).

Aucune donnée permettant de recommander une posologie chez des nourrissons nés prématurés (âge post-ménstruel* inférieur à 37 semaines) n'est disponible.

* Temps écoulé entre le premier jour des dernières règles normales et le jour de l'évaluation, correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal.

Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. L'utilisation de Tamiflu ne doit pas influencer sur la décision de vaccination annuelle contre la grippe. La protection contre la grippe ne dure

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

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).

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

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

Le sorbitol peut provoquer un effet laxatif modéré.

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, des antiacides (magnésium, hydroxydes d'aluminium et carbonates de calcium), de la rimantadine ou de la warfarine (chez les sujets stables sous warfarine et non grippés).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Bien qu'aucune étude clinique contrôlée n'ait été conduite sur l'utilisation de l'oseltamivir chez la femme enceinte, des données limitées issues des cas rapportés depuis la commercialisation et de la surveillance observationnelle rétrospective sont disponibles. Ces données conjointement avec les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les femmes enceintes peuvent recevoir Tamiflu après prise en considération des informations disponibles

sur la sécurité d'emploi, la pathogénicité de la souche virale grippale circulante et l'existence d'une affection sous-jacente.

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

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 lors des essais cliniques chez 4624 patients adultes/adolescents et 1480 enfants traités pour la grippe par Tamiflu ou un placebo, et 3533 patients adultes/adolescents et 148 enfants traités par Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe. De plus, 475 patients immunodéprimés (dont 18 enfants) ont reçu Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe.

Chez les adultes/adolescents, les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les vomissements et les céphalées dans les études de traitement, et les nausées, les vomissements, les céphalées et les douleurs 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, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements, les nausées, la dyspepsie, les douleurs abdominales et les céphalées. Chez la majorité des patients, ces EIs n'ont pas conduit à l'arrêt de Tamiflu.

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), et très rare ($< 1/10\ 000$). Les EIs sont attribués à la catégorie appropriée dans les tableaux conformément à l'analyse poolée provenant des essais cliniques.

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

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

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

Tableau 1 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 rapportés depuis la commercialisation.

Système Organe Classe (SOC)	Événements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombocytopénie ^a
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité ^a	Réactions anaphylactiques ^b , réactions anaphylactoïdes ^b
Affections psychiatriques				Agitation ^a , comportement anormal ^b , anxiété ^a , confusion ^a , visions ^b , délire ^b , hallucination ^a , cauchemars ^a , auto-agressivité ^a
Affections du système nerveux	Céphalées		Niveau de conscience altéré ^a , convulsion ^a	
Affections oculaires				Trouble visuel ^a
Affections cardiaques			Arythmie cardiaque ^a	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements		Saignements gastro-intestinaux ^a , colite hémorragique ^a
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ^a	Hépatite fulminante ^b , insuffisance hépatique ^b , hépatites ^b
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eczéma ^a , dermatites ^a , rash ^a , urticaire ^a	Oedème angioneurotique ^a , érythème polymorphe ^b , syndrome de Stevens-Johnson ^b , nécrolyse épidermique toxique ^b
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur		

^a Ces événements indésirables ont été identifiés depuis la commercialisation. Ils ont été également rapportés lors des études cliniques poolées avec une fréquence présentée dans le tableau ci-dessus.

^b Dans la mesure où cet événement indésirable n'a pas été observé chez les 5598 sujets qui ont reçu du Tamiflu dans les études cliniques poolées, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le point estimé n'est pas supérieure à 3/5598 (par exemple 1/1866 ou moins = rare).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 2647) et des études de prophylaxie (n = 1945) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, herpes simplex, grippe, nasopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite
- *Affections du système nerveux* : insomnie
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : toux, congestion nasale, mal de gorge, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), diarrhées, dyspepsie
- *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : arthralgies, douleur dorsale, myalgies
- *Affections des organes de reproduction et du sein* : dysménorrhée
- *Troubles généraux* : sensation vertigineuse (dont vertige), fatigue, syndrome de type grippal, douleur des membres, pyrexie

Traitement et prophylaxie de la grippe chez les enfants :

Un total de 1480 enfants (dont des enfants, sans facteur de risque âgés de 1 à 12 ans et des enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans) ont participé à des études cliniques avec Tamiflu en traitement de la grippe. Parmi eux, 858 enfants ont reçu le traitement avec la suspension d'oseltamivir. Un total de 148 enfants ont reçu la dose recommandée de Tamiflu une fois par jour dans une étude clinique de prophylaxie post-exposition en milieu familial (n = 99) et dans une autre étude clinique pédiatrique de prophylaxie de 6 semaines (n = 49). Le tableau 2 présente les EIs les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques pédiatriques.

Tableau 2 Événements indésirables survenus le plus fréquemment (≥ 1 % dans le groupe oseltamivir) lors des études ^{a, b} d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants

Système Organe Classe (SOC)	Événements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux		Céphalées		
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), dyspepsie, nausées		

^a L'étude de prophylaxie n'a pas de bras placebo, étude non contrôlée.

^b Dose unitaire = posologie en fonction de l'âge/poids (30 mg à 75 mg une fois par jour).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 858) et des études de prophylaxie (n = 148) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo ou non traités en prophylaxie que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, nasopharyngite, otite moyenne, pneumonie, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures
- *Affections oculaires* : conjonctivite (dont rougeur oculaire, larmoiements, douleur oculaire)
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : otalgie

- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : asthme (dont asthme aggravé), toux, épistaxis, congestion nasale, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : diarrhées
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : dermatite (dont dermatite allergique et dermatite atopique)
- *Troubles généraux* : pyrexie

Les EI supplémentaires *Peu Fréquents* (fréquence $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) suivants ont été rapportés dans des études cliniques pédiatriques de traitement. Ces EI précédemment qualifiés de *Fréquents* (fréquence $\geq 1/100$ à $< 1/10$) ne remplissent plus les critères pour être inclus dans la rubrique précédente au vu de l'ensemble plus important des données.

- *Affections hématologiques et du système lymphatique* : lymphadénopathie
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : affections de la membrane du tympan

Description d'effets indésirables spécifiques :

Affections psychiatriques et affections du système nerveux

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

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

Affections hépato-biliaires

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

Informations complémentaires dans les populations particulières :

Nourrissons âgés de moins d'un an

Les informations disponibles sur la sécurité d'emploi de l'oseltamivir administré dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an proviennent d'études observationnelles prospectives et rétrospectives (comprenant dans leur ensemble plus de 2400 nourrissons de cette classe d'âge), de données épidémiologiques, ainsi que des cas rapportés depuis la commercialisation. Ces informations suggèrent que le profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an est similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés d'un an et plus.

Patients âgés et patients présentant une affection chronique cardiaque et/ou respiratoire

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

Patients immunodéprimés

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

Enfants ayant un asthme bronchique préexistant

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

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

Etudes cliniques : 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 trouvés porteurs de virus résistants à l'oseltamivir l'ont été de manière transitoire et ont éliminé naturellement le virus et ce sans aggravation clinique.

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

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

L'émergence de résistance associée à l'utilisation de Tamiflu n'a pas été mise en évidence au cours des études cliniques conduites à ce jour en prophylaxie post-exposition (7 jours), en prophylaxie post-exposition en milieu familial (10 jours) et en prophylaxie saisonnière de la grippe (42 jours) chez les

patients immunocompétents. Aucune résistance n'a été observée durant une étude en prophylaxie de 12 semaines chez des sujets immunodéprimés.

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

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

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 ($p = 0,0148$).

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

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).

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

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

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

Enfants âgés d'un an et plus : 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.

Nourrissons âgés de moins de 12 mois : Des données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi sont disponibles chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Une modélisation pharmacocinétique a été réalisée en utilisant ces données ainsi que les données provenant d'études chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an. Les résultats montrent que des doses de 3 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois et de 2,5 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 1 à 3 mois permettent d'obtenir des expositions similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an (voir rubriques 4.1 et 4.2). Il n'y a pas actuellement de données disponibles chez les nourrissons âgés de moins d'un mois utilisant Tamiflu.

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 carcinogénèse chez le rongeur ont mis en évidence une tendance à l'augmentation, dose-dépendante, de certaines tumeurs types de la race du rongeur étudiée. Toutefois, au regard de l'amplitude de l'exposition chez ces rongeurs par rapport à l'exposition attendue en usage clinique, ces données ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de Tamiflu dans les indications approuvées.

Des études de tératogénèse ont été conduites chez le rat et le lapin à des doses allant respectivement jusqu'à 1500 mg/kg/j et 500 mg/kg/j. Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé. Une étude de fertilité chez le rat à une dose allant jusqu'à 1500 mg/kg/j n'a montré d'effets secondaires sur aucun des sexes. Dans les études de péri- et post-natalité une mise bas prolongée a été notée à la dose de 1500 mg/kg/j : la marge de sécurité thérapeutique entre l'exposition humaine et la dose la plus élevée sans effet chez le rat (500 mg/kg/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. Des données limitées indiquent que l'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait humain. Une extrapolation à partir des données chez l'animal donne des estimations de 0,01 mg/jour et 0,3 mg/jour, respectivement pour chaque composé.

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

Alors que des doses orales uniques très élevées de sel de phosphate d'oseltamivir, jusqu'à la dose testée la plus élevée (1310 mg/kg), n'ont entraîné aucun effet indésirable sur des rats adultes, ces mêmes doses se sont révélées toxiques chez de jeunes rats âgés de 7 jours, allant jusqu'au décès. Ces effets ont été observés à des doses de 657 mg/kg et plus. A la dose de 500 mg/kg, aucun effet indésirable n'a été observé, y compris lors d'un traitement prolongé (500 mg/kg/jour administrés entre le 7^{ième} et le 21^{ième} jour du post partum).

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 température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 10 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 13 g de poudre pour suspension buvable, un adaptateur en plastique, une seringue de 10 ml pour administration orale en plastique et un gobelet gradué en plastique. Après reconstitution avec 55 ml d'eau, le volume de suspension buvable utilisable correspond à un total de 10 doses d'oseltamivir 30 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 55 ml d'eau en remplissant le gobelet gradué jusqu'au niveau indiqué (le gobelet est fourni dans l'emballage)
3. Ajouter les 55 ml d'eau dans le flacon, reboucher le flacon puis agiter vigoureusement le flacon fermé pendant 15 secondes.
4. Retirer le bouchon de sécurité, et pousser l'adaptateur dans le goulot du flacon.
5. Fermez le flacon hermétiquement avec le bouchon de sécurité (par dessus l'adaptateur). Cela permettra d'assurer la mise en place correcte de l'adaptateur dans le flacon.

Tamiflu poudre pour suspension devra avoir l'apparence d'une suspension opaque et de couleur blanche ou jaune pâle après reconstitution.

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

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/XXX

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

Date de première autorisation : {JJ Mois AAAA}

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 <http://www.ema.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.
30 mg de suspension d'oseltamivir délivre 0,9 g de sorbitol.
45 mg de suspension d'oseltamivir délivre 1,3 g de sorbitol.
60 mg de suspension d'oseltamivir délivre 1,7 g de sorbitol.
75 mg de suspension d'oseltamivir délivre 2,1 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 et plus, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante (voir rubrique 5.1).

Tamiflu est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

Prévention de la grippe

- En prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.
- L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus.
- Tamiflu est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale (voir rubrique 5.2).

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

L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de la grippe doit être déterminée sur la base des recommandations officielles. Les décisions relatives à l'utilisation de l'oseltamivir pour le

traitement et la prophylaxie doivent prendre en compte les données sur les caractéristiques des virus de la grippe circulants, l'information disponible sur le profil de sensibilité au médicament antigrippal à chaque saison et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients (voir rubrique 5.1).

Sur la base de données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi, Tamiflu peut être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois, pour le traitement, lors d'une pandémie grippale. Le médecin traitant doit prendre en compte la pathogénicité de la souche circulante et l'existence d'une affection sous-jacente chez le patient afin de s'assurer qu'il en résulte un bénéfice potentiel pour l'enfant.

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 ou les enfants (> 40 kg) qui peuvent avaler des gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en gélules.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : cette formulation n'est pas adaptée à l'administration à des nourrissons âgés de moins de 12 mois. Pour plus de détails, voir les rubriques ci-dessous.

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 chez les enfants âgés d'un an et plus :

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

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

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

➤ Pour les nourrissons âgés de moins d'un an : cette formulation (Tamiflu 12 mg/ml poudre pour suspension buvable) n'est pas adaptée dans la mesure où la seringue fournie dans la boîte (avec des graduations en mg), ne permet pas un ajustement approprié de la dose et que l'utilisation de seringues avec des graduations en ml peut conduire à des inexactitudes de doses non acceptables. En l'absence

de formulation adaptée, la préparation par la pharmacie doit être de préférence utilisée. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit des gélules 30 mg, 45 mg et 75 mg (rubrique 4.2).

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 :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 10 jours
≤ 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 (une seringue avec des graduations en ml ne peut pas être utilisée).

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.

➤ Pour les nourrissons âgés de moins d'un an : cette formulation (Tamiflu 12 mg/ml poudre pour suspension buvable) n'est pas adaptée dans la mesure où la seringue fournie dans la boîte (avec des graduations en mg), ne permet pas un ajustement approprié de la dose et que l'utilisation de seringues avec des graduations en ml peut conduire à des inexactitudes de doses non acceptables. En l'absence de formulation adaptée, la préparation par la pharmacie doit être de préférence utilisée. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit des gélules 30 mg, 45 mg et 75 mg (rubrique 4.2).

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 modérée à sévère. Les doses recommandées sont décrites dans le tableau ci-dessous.

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

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

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

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

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

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.

Patients immunodéprimés

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

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.

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.

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

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).

Aucune donnée permettant de recommander une posologie chez des nourrissons nés prématurés (âge post-menstruel* inférieur à 37 semaines) n'est disponible.

* Temps écoulé entre le premier jour des dernières règles normales et le jour de l'évaluation, correspondant à l'âge gestationnel plus l'âge post-natal.

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

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).

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

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

Le sorbitol peut provoquer un effet laxatif modéré.

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, des antiacides (magnésium, hydroxydes d'aluminium et carbonates de calcium), de la rimantadine ou de la warfarine (chez les sujets stables sous warfarine et non grippés).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Bien qu'aucune étude clinique contrôlée n'ait été conduite sur l'utilisation de l'oseltamivir chez la femme enceinte, des données limitées issues des cas rapportés depuis la commercialisation et de la surveillance observationnelle rétrospective sont disponibles. Ces données conjointement avec les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les femmes enceintes peuvent recevoir Tamiflu après prise en considération des informations disponibles sur la sécurité d'emploi, la pathogénicité de la souche virale grippale circulante et l'existence d'une affection sous-jacente.

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

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 lors des essais cliniques chez 4624 patients adultes/adolescents et 1480 enfants traités pour la grippe par Tamiflu ou un placebo, et 3533 patients adultes/adolescents et 148 enfants traités par Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe. De plus, 475 patients immunodéprimés (dont 18 enfants) ont reçu Tamiflu ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe.

Chez les adultes/adolescents, les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les vomissements et les céphalées dans les études de traitement, et les nausées, les vomissements, les céphalées et les douleurs 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, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements, les nausées, la dyspepsie, les douleurs abdominales et les céphalées. Chez la majorité des patients, ces EIs n'ont pas conduit à l'arrêt de Tamiflu.

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), et très rare ($< 1/10\ 000$). Les EIs sont attribués à la catégorie appropriée dans les tableaux conformément à l'analyse poolée provenant des essais cliniques.

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

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

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

Tableau 1 Evénements 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 rapportés depuis la commercialisation.

Système Organe Classe (SOC)	Evénements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombocytopénie ^a
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité ^a	Réactions anaphylactiques ^b , réactions anaphylactoïdes ^b
Affections psychiatriques				Agitation ^a , comportement anormal ^b , anxiété ^a , confusion ^a , visions ^b , délire ^b , hallucination ^a , cauchemars ^a , auto-agressivité ^a
Affections du système nerveux	Céphalées		Niveau de conscience altéré ^a , convulsion ^a	
Affections oculaires				Trouble visuel ^a
Affections cardiaques			Arythmie cardiaque ^a	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements		Saignements gastro-intestinaux ^a , colite hémorragique ^a
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ^a	Hépatite fulminante ^b , insuffisance hépatique ^b , hépatites ^b

Système Organe Classe (SOC)	Evénements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eczéma ^a , dermatites ^a , rash ^a , urticaire ^a	Oedème angioneurotique ^a , érythème polymorphe ^b , syndrome de Stevens-Johnson ^b , nécrolyse épidermique toxique ^b
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur		

^a Ces événements indésirables ont été identifiés depuis la commercialisation. Ils ont été également rapportés lors des études cliniques poolées avec une fréquence présentée dans le tableau ci-dessus.

^b Dans la mesure où cet événement indésirable n'a pas été observé chez les 5598 sujets qui ont reçu du Tamiflu dans les études cliniques poolées, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le point estimé n'est pas supérieure à 3/5598 (par exemple 1/1866 ou moins = rare).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 2647) et des études de prophylaxie (n = 1945) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, herpes simplex, grippe, nasopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, sinusite
- *Affections du système nerveux* : insomnie
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : toux, congestion nasale, mal de gorge, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), diarrhées, dyspepsie
- *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : arthralgies, douleur dorsale, myalgies
- *Affections des organes de reproduction et du sein* : dysménorrhée
- *Troubles généraux* : sensation vertigineuse (dont vertige), fatigue, syndrome de type grippal, douleur des membres, pyrexie

Traitement et prophylaxie de la grippe chez les enfants :

Un total de 1480 enfants (dont des enfants, sans facteur de risque âgés de 1 à 12 ans et des enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans) ont participé à des études cliniques avec Tamiflu en traitement de la grippe. Parmi eux, 858 enfants ont reçu le traitement avec la suspension d'oseltamivir. Un total de 148 enfants ont reçu la dose recommandée de Tamiflu une fois par jour dans une étude clinique de prophylaxie post-exposition en milieu familial (n = 99) et dans une autre étude clinique pédiatrique de prophylaxie de 6 semaines (n = 49). Le tableau 2 présente les EIs les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques pédiatriques.

Tableau 2 Événements indésirables survenus le plus fréquemment ($\geq 1\%$ dans le groupe oseltamivir) lors des études ^{a, b} d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants

Système Organe Classe (SOC)	Événements indésirables selon leur fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux		Céphalées		
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Douleurs abdominales (dont douleur abdominale supérieure), dyspepsie, nausées		

^a L'étude de prophylaxie n'a pas de bras placebo, étude non contrôlée.

^b Dose unitaire = posologie en fonction de l'âge/poids (30 mg à 75 mg une fois par jour).

Une liste des événements indésirables (EIs) survenus fréquemment au cours des études de traitement (n = 858) et des études de prophylaxie (n = 148) est présentée ci-dessous. Ces événements sont soit survenus plus fréquemment chez les patients sous placebo ou non traités en prophylaxie que chez les patients sous oseltamivir, soit la différence de fréquence entre les deux bras était inférieure à 1%. Les événements indésirables survenus fréquemment sont ceux apparaissant avec une fréquence supérieure à 1 pour 100 patients, et inférieure à 1 pour 10 patients.

- *Infections et infestations* : bronchite, nasopharyngite, otite moyenne, pneumonie, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures
- *Affections oculaires* : conjonctivite (dont rougeur oculaire, larmoiements, douleur oculaire)
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : otalgie
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : asthme (dont asthme aggravé), toux, épistaxis, congestion nasale, rhinorrhée
- *Affections gastro-intestinales* : diarrhées
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : dermatite (dont dermatite allergique et dermatite atopique)
- *Troubles généraux* : pyrexie

Les EIs supplémentaires *Peu Fréquents* (fréquence $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) suivants ont été rapportés dans des études cliniques pédiatriques de traitement. Ces EIs précédemment qualifiés de *Fréquents* (fréquence $\geq 1/100$ à $< 1/10$) ne remplissent plus les critères pour être inclus dans la rubrique précédente au vu de l'ensemble plus important des données.

- *Affections hématologiques et du système lymphatique* : lymphadénopathie
- *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : affections de la membrane du tympan

Description d'effets indésirables spécifiques :

Affections psychiatriques et affections du système nerveux

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

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

Affections hépato-biliaires

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

Informations complémentaires dans les populations particulières :

Nourrissons âgés de moins d'un an

Les informations disponibles sur la sécurité d'emploi de l'oseltamivir administré dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an proviennent d'études observationnelles prospectives et rétrospectives (comprenant dans leur ensemble plus de 2400 nourrissons de cette classe d'âge), de données épidémiologiques, ainsi que des cas rapportés depuis la commercialisation. Ces informations suggèrent que le profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an est similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés d'un an et plus.

Patients âgés et patients présentant une affection chronique cardiaque et/ou respiratoire

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

Patients immunodéprimés

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

Enfants ayant un asthme bronchique préexistant

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

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

Etudes cliniques : 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 trouvés porteurs de virus résistants à l'oseltamivir l'ont été de manière transitoire et ont éliminé naturellement le virus et ce sans aggravation clinique.

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

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

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

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

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

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 ($p = 0,0148$).

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

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 (ITIII).

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

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

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

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

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

Enfants âgés d'un an et plus : 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.

Nourrissons âgés de moins de 12 mois : Des données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi sont disponibles chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Une modélisation pharmacocinétique a été réalisée en utilisant ces données ainsi que les données provenant d'études chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an. Les résultats montrent que des doses de 3 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois et de 2,5 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 1 à 3 mois permettent d'obtenir des expositions similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an (voir rubriques 4.1 et 4.2). Il n'y a pas actuellement de données disponibles chez les nourrissons âgés de moins d'un mois utilisant Tamiflu.

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

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

Alors que des doses orales uniques très élevées de sel de phosphate d'oseltamivir, jusqu'à la dose testée la plus élevée (1310 mg/kg), n'ont entraîné aucun effet indésirable sur des rats adultes, ces mêmes doses se sont révélées toxiques chez de jeunes rats âgés de 7 jours, allant jusqu'au décès. Ces effets ont été observés à des doses de 657 mg/kg et plus. A la dose de 500 mg/kg, aucun effet indésirable n'a été observé, y compris lors d'un traitement prolongé (500 mg/kg/jour administrés entre le 7^{ième} et le 21^{ième} jour du post partum).

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.

Seule la seringue présente dans le conditionnement avec des doses indiquées en mg doit être utilisée. Elle ne doit pas être remplacée par une seringue avec des graduations en ml.

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 <http://www.ema.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

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance présentée dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 6.0 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

PSURs

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.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

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/1/02/222/001

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 6 mg/ml
poudre pour suspension buvable
Oseltamivir

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

1 flacon de 13 g de poudre pour suspension buvable contient 390 mg d'oseltamivir. Le volume final du flacon après reconstitution avec 55 ml d'eau est de 65 ml. Chaque ml de suspension contient 6 mg d'oseltamivir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du sorbitol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 Flacon
Contient 1 bouchon adaptateur en plastique, 1 gobelet gradué en plastique (55 ml) et 1 seringue de 10 ml pour administration orale en plastique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Pour administration orale après reconstitution de la suspension
Bien agiter le flacon avant usage
Attention : seringue pour administration orale graduée en millilitres (ml)

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 température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 10 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/XXX

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 6 mg/ml
poudre pour suspension buvable
Oseltamivir

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Pour administration orale après reconstitution de la suspension
Bien agiter le flacon avant usage

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Le volume de la suspension reconstituée est de 65 ml

6. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du sorbitol

**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 température ambiante (ne dépassant pas
25°C) pendant 10 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

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 de la suspension
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 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 (plus de 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 des médicaments appropriés pour traiter la fièvre (température élevée).

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. 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 d'un an et plus et enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu suspension orale 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).

Enfants âgés d'un an et plus :

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 à partir d'une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg)

➤ Nourrissons âgés de moins d'un an : Des données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi sont disponibles chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Une modélisation pharmacocinétique a été réalisée en utilisant ces données ainsi que les données provenant d'études chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an. Les résultats montrent que des doses de 3 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois et de 2,5 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 1 à 3 mois permettent d'obtenir des expositions similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an (voir le tableau ci-dessous pour les posologies recommandées en fonction du poids). Il n'y a pas actuellement de données disponibles chez les nourrissons âgés de moins d'un mois utilisant Tamiflu.

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 5 jours (traitement)
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg deux fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg deux fois par jour
0 à 1 mois	2 mg/kg deux fois par jour

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel du traitement par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

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 d'un an et plus et enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu suspension orale 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).

Enfants âgés d'un an et plus :

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 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.

➤ **Nourrissons âgés de moins d'un an** : La posologie recommandée pour la prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière pour le traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les enfants âgés de plus d'un an et les adultes montrant qu'une dose en prophylaxie équivalente à la moitié de la dose journalière pour le traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe. Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 10 jours (prévention)
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg une fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg une fois par jour
0 à 1 mois	2 mg/kg une fois par jour

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel de la prophylaxie par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Lorsque la suspension orale de Tamiflu n'est pas disponible

Lorsque la suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, une préparation par la pharmacie à partir de gélules de Tamiflu peut être utilisée (voir à la fin de la notice les informations destinées aux professionnels de santé). Si la préparation par la pharmacie n'est également pas disponible, les doses de Tamiflu peuvent être préparées au domicile. Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

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

Lorsque seules des gélules de 75 mg sont disponibles, et que des doses de 30 mg ou 45 mg sont nécessaires, la préparation implique des étapes supplémentaires.

➤ **Enfants âgés d'un an et plus** : Préparation de doses de Tamiflu de 30 mg ou de 60 mg à partir des gélules de 30 mg

Pour préparer les doses de Tamiflu pour les patients qui ne peuvent pas avaler de gélules, vous aurez besoin de suivre toutes les étapes ci-dessous pour mélanger la poudre des gélules Tamiflu avec des aliments.

Gélule Tamiflu	
Une gélule de 30 mg pour une dose de 30 mg	
Deux gélules de 30 mg pour une dose de 60 mg	

Vous aurez besoin :

1. d'**une** ou de **deux** gélules de 30 mg de Tamiflu, en fonction du poids du patient, comme indiqué dans le tableau ci-dessous
2. d'une paire de ciseaux
3. d'un petit bol pour chaque patient (utilisez un bol distinct pour chaque patient)
4. d'une cuillère à café

5. d'un de ces aliments afin de masquer le goût amer de la poudre Tamiflu :
 - eau sucrée (si vous utilisez de l'eau sucrée, réalisez le mélange maintenant dans un bol ou une tasse séparés en mélangeant une cuillère à café d'eau avec les trois quarts [3/4] d'une cuillère à café de sucre) ;
 - chocolat liquide ;
 - sirop de cerises ;
 - coulis pour dessert comme une sauce caramel ou chocolat.

Pour déterminer la quantité correcte de médicament à utiliser, trouvez le poids du patient sur le côté gauche du tableau ci-dessous. Puis, regardez la colonne de droite pour voir le nombre de gélules que vous devez donner au patient pour **une** dose.

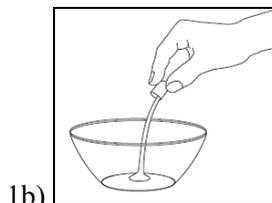
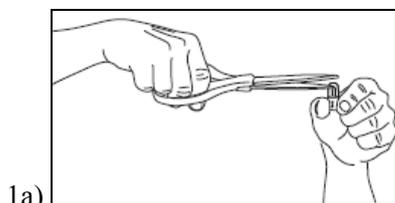
Poids	Dose de Tamiflu	Nombre de gélules
Jusqu'à 15 kg	30 mg	1 gélule
Plus de 23 kg et jusqu'à 40 kg	60 mg	2 gélules

(Remarque : Vous devez utiliser uniquement des gélules de 30 mg pour les doses de 30 mg et 60 mg. N'essayez pas de préparer une dose de 45 mg ou de 75 mg en utilisant le contenu de gélules de 30 mg.)

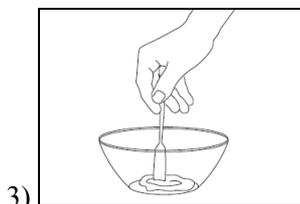
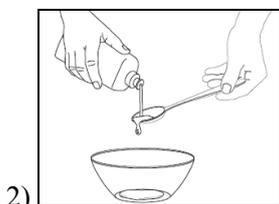
Comment préparer la dose de 30 mg ou de 60 mg à partir des gélules de 30 mg

Ces instructions vous montrent comment réaliser **une** dose de Tamiflu, que vous devez utiliser immédiatement.

1. Ouvrez délicatement **une** ou **deux** gélules de 30 mg de Tamiflu (en fonction du poids du patient) au-dessus du bol. Pour ouvrir une gélule, tenez-la à la verticale et coupez l'extrémité arrondie avec les ciseaux (voir schéma 1a ci-dessous). Versez la totalité de la poudre dans le bol (schéma 1b). Faites attention avec la poudre, car elle peut irriter votre peau et vos yeux.



2. Ajoutez une petite quantité d'aliment sucré (pas plus d'une cuillère à café) dans le bol afin de masquer le goût amer de la poudre Tamiflu (schéma 2).
3. Mélangez bien le tout (schéma 3).



4. Donnez la totalité du contenu du bol au patient.
5. 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.
6. Répétez ces instructions chaque fois qu'il sera nécessaire de prendre ce médicament

➤ **Enfants âgés de moins d'un an : Préparation de doses de Tamiflu à partir des gélules de 30 mg**

Les enfants pesant 10 kg ou moins ont besoin d'une dose de Tamiflu de 30 mg ou moins. Pour préparer les doses de Tamiflu pour ces enfants, vous aurez besoin d'ouvrir une gélule de Tamiflu et de préparer dans un premier temps un mélange poudre-eau. Vous devrez prélever un volume correct de ce mélange et pour en améliorer le goût, vous pourrez le mélanger avec un aliment sucré pour l'administration. Suivez les instructions détaillées pour ces étapes comme décrit ci-dessous.

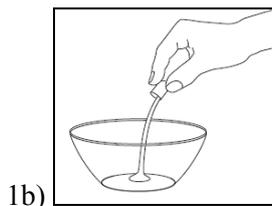
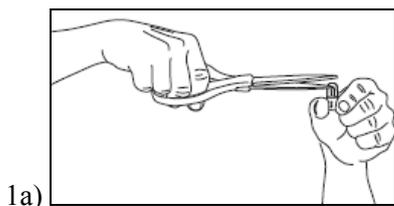
Vous aurez besoin :

1. d'une gélule de 30 mg de Tamiflu
2. d'une paire de ciseaux
3. de deux petits bols pour chaque enfant (utilisez des paires de bols séparées pour chaque enfant)
4. de deux seringues pour administration orale :
 - une seringue appropriée pour prélever au moins 3 ml d'eau (seringue de 3 ml ou de 5 ml)
 - une seringue de taille recommandée pour le mélange Tamiflu présentant des graduations de 0,1 ml (un dixième d'un millilitre) (voir le tableau à l'étape 3 ci-dessous)
5. d'une cuillère à café
6. d'un de ces aliments afin de masquer le goût amer de la poudre Tamiflu :
 - eau sucrée (si vous utilisez de l'eau sucrée, réalisez le mélange maintenant dans un bol ou une tasse séparés en mélangeant une cuillère à café d'eau avec les trois quarts [3/4] d'une cuillère à café de sucre) ;
 - chocolat liquide ;
 - sirop de cerises ;
 - coulis pour dessert comme une sauce caramel ou chocolat.

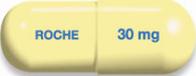
Comment préparer les doses de Tamiflu pour les enfants âgés de moins d'un an à partir des gélules de 30 mg

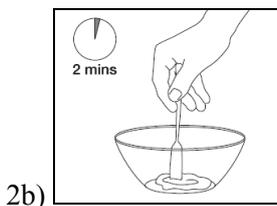
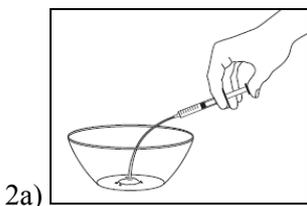
Ces instructions vous montrent comment réaliser **une** dose de Tamiflu, que vous devez utiliser immédiatement.

1. Ouvrez délicatement **UNE** gélule de 30 mg de Tamiflu au-dessus du premier bol. Pour ouvrir une gélule, tenez-la à la verticale et coupez l'extrémité arrondie avec les ciseaux (voir schéma 1a ci-dessous). Versez la totalité de la poudre dans le bol (schéma 1b). Faites attention avec la poudre, car elle peut irriter votre peau et vos yeux.



2. Suivre le schéma ci-dessous. Utilisez une seringue de 3 ml (ou de 5 ml) pour mesurer 3,0 ml d'eau et ajoutez-les à la poudre dans le bol (schéma 2a). Mélangez le tout pendant environ 2 minutes (schéma 2b).

Gélule Tamiflu	Quantité d'eau à ajouter
UNE gélule 30 mg 	3,0 ml (trois millilitres)



(Remarque : le contenu de la gélule peut ne pas se dissoudre dans sa totalité. Ne vous inquiétez pas, car la poudre non dissoute correspond juste à des composants inactifs).

- Suivre les tableaux ci-dessous pour trouver la dose correcte de mélange Tamiflu. Utilisez le tableau 3a pour l'administration à des enfants âgés de un mois à douze mois. Utilisez le tableau 3b pour l'administration à des enfants âgés de moins d'un mois.

Trouvez le poids de l'enfant sur le côté gauche du tableau, puis regardez la colonne sur le côté droit du tableau pour voir la quantité de mélange Tamiflu que vous devez aspirer dans la seringue de taille appropriée.

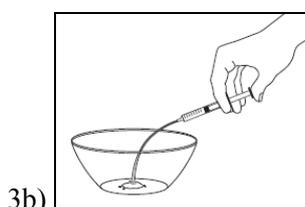
Aspirez à partir du premier bol la quantité correcte de mélange Tamiflu dans la seringue de taille appropriée (schéma 3a), puis expulsez-la doucement à partir de la seringue dans le second bol (schéma 3b).

Tableau 3a Doses de Tamiflu chez les enfants âgés de 1 mois à 12 mois

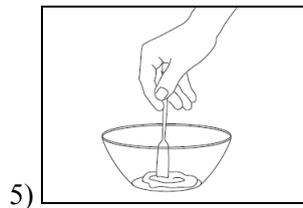
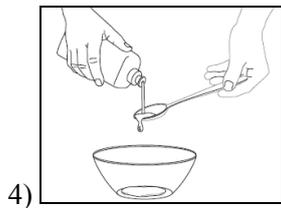
Poids de l'enfant	Dose de Tamiflu	Quantité nécessaire de mélange Tamiflu à aspirer dans la seringue	Taille de seringue à utiliser
4 kg	10 mg	1,00 ml	2 ml (ou 3 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml	2 ml (ou 3 ml)
5 kg	12,5 mg	1,30 ml	2 ml (ou 3 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml	2 ml (ou 3 ml)
6 kg	15 mg	1,50 ml	2 ml (ou 3 ml)
7 kg	21 mg	2,10 ml	3 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml	3 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml	3 ml
égal à ou plus de 10 kg	30 mg	3,00 ml	3 ml (ou 5 ml)

Tableau 3 b Doses de Tamiflu chez les enfants âgés de moins d'un mois

Poids de l'enfant	Dose de Tamiflu	Quantité nécessaire de mélange Tamiflu à aspirer dans la seringue	Taille de seringue à utiliser
3 kg	6 mg	0,60 ml	1 ml (ou 2 ml)
3,5 kg	7 mg	0,70 ml	1 ml (ou 2 ml)
4 kg	8 mg	0,80 ml	1 ml (ou 2 ml)
4,5 kg	9 mg	0,90 ml	1 ml (ou 2 ml)



- Ajoutez une petite quantité d'aliment sucré (pas plus d'une cuillère à café) dans le second bol. Ceci masquera le goût amer du mélange Tamiflu (schéma 4).
- Mélangez bien l'aliment sucré et le mélange Tamiflu (schéma 5).



6. Donnez la totalité du contenu du second bol (aliment sucré avec mélange Tamiflu) à l'enfant.
7. S'il reste du mélange dans le second bol, rincez le bol avec une petite quantité d'eau et faites boire au patient le mélange restant.
8. Donnez à l'enfant quelque chose à boire.
9. Jetez tout mélange Tamiflu non utilisé resté dans le premier bol.
10. Répétez ces instructions chaque fois qu'il sera nécessaire de prendre ce médicament

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.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de Tamiflu sont des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac, des problèmes d'estomac, des maux de tête et des douleurs. 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.

Durant le traitement par Tamiflu, de rares événements (*pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000*) 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 volontaire 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. Ces événements neuropsychiatriques ont également été rapportés chez des patients atteints de grippe qui n'avaient pas été traités par Tamiflu.

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

Effets indésirables très fréquents (*pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10*) :

- Maux de tête
- Nausées

Effets indésirables fréquents (*pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100*) :

- Bronchite
- Bouton de fièvre
- Diarrhées
- Sensations vertigineuses
- Fièvre
- Inflammation du foie
- Syndrome grippal
- Douleur
- Difficultés d'endormissement
- Douleur à l'estomac
- Lourdeur abdominale
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Fatigue
- Vomissements

Effets indésirables peu fréquents (*pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000*) :

- Troubles du rythme cardiaque
- Perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique
- Réactions cutanées

Effets indésirables rares (*pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000*) :

- Réactions allergiques
- Saignement gastro-intestinal
- Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang)
- Troubles visuels

Enfants (âgés de 1 à 12 ans)

Effets indésirables très fréquents (*pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10*) :

- Toux
- Congestion nasale
- Vomissements

Effets indésirables fréquents (*pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100*) :

- Aggravation d'un asthme préexistant
- Bronchite
- Conjonctivite
- Diarrhées
- Inflammation de l'oreille et autres troubles auriculaires
- Fièvre

- Maux de tête
- Inflammation des poumons
- Inflammation cutanée
- Nausées
- Saignements de nez
- Réactions cutanées
- Douleur à l'estomac
- Lourdeur abdominale
- Infections des voies respiratoires supérieures

Effets indésirables peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000) :

- Troubles du rythme cardiaque
- Perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique
- Œdèmes des ganglions lymphatiques

Effets indésirables rares (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Réactions allergiques
- Saignement gastro-intestinal
- Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang)
- Troubles visuels

Nourrissons (âgés de 6 à 12 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque Tamiflu est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les enfants plus âgés (un an et plus). Veuillez lire la rubrique ci-dessus pour plus d'informations.

Nourrissons (âgés de 0 à 6 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque Tamiflu est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 1 à 6 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois et chez les enfants plus âgés (un an et plus), à l'exception de la thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang). Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois. Veuillez lire la rubrique ci-dessus pour plus d'informations.

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.

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

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 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) et 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 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.

Tamiflu 30 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

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

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 47 61 40 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 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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 <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Lorsque la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, les patients ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu préparées dans une pharmacie ou préparées au domicile.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

Une information détaillée sur la préparation par la pharmacie est disponible à la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit de Tamiflu gélules.

Des seringues de volume et graduations appropriés doivent être fournies pour l'administration de la préparation de la pharmacie, ainsi que pour l'administration de la préparation au domicile. Dans les deux cas, les volumes requis doivent être de préférence indiqués sur les seringues. Pour la préparation au domicile, des seringues distinctes doivent être fournies pour prélever le volume correct d'eau et pour mesurer le mélange Tamiflu-eau. Pour mesurer 3 ml d'eau, des seringues de 3 ml ou de 5 ml doivent être utilisées.

Veillez trouver ci-dessous la taille appropriée de seringue à utiliser pour prélever le volume correct de mélange Tamiflu.

Pour les enfants âgés de 1 mois à 12 mois :

Dose de Tamiflu	Quantité de mélange Tamiflu	Taille de seringue à utiliser (avec graduations de 0.1 ml)
10 mg	1,00 ml	2 ml (ou 3 ml)
11,25 mg	1,10 ml	2 ml (ou 3 ml)
12,5 mg	1,30 ml	2 ml (ou 3 ml)
13,75 mg	1,40 ml	2 ml (ou 3 ml)
15 mg	1,50 ml	2 ml (ou 3 ml)
21 mg	2,10 ml	3 ml
24 mg	2,40 ml	3 ml
27 mg	2,70 ml	3 ml
30 mg	3,00 ml	3 ml (ou 5 ml)

Pour les enfants âgés de moins d'un mois :

Dose de Tamiflu	Quantité de mélange Tamiflu	Taille de seringue à utiliser (avec graduations de 0.1 ml)
6 mg	0,60 ml	1 ml (ou 2 ml)
7 mg	0,70 ml	1 ml (ou 2 ml)
8 mg	0,80 ml	1 ml (ou 2 ml)
9 mg	0,90 ml	1 ml (ou 2 ml)

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

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 (plus de 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 des médicaments appropriés pour traiter la fièvre (température élevée).

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. 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 d'un an et plus et enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu suspension orale 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).

Enfants âgés d'un an et plus :

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 à partir d'une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg)

➤ Nourrissons âgés de moins d'un an : Des données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi sont disponibles chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Une modélisation pharmacocinétique a été réalisée en utilisant ces données ainsi que les données provenant d'études chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an. Les résultats montrent que des doses de 3 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois et de 2,5 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 1 à 3 mois permettent d'obtenir des expositions similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an (voir le tableau ci-dessous pour les posologies recommandées en fonction du poids). Il n'y a pas actuellement de données disponibles chez les nourrissons âgés de moins d'un mois utilisant Tamiflu.

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 5 jours (traitement)
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg deux fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg deux fois par jour
0 à 1 mois	2 mg/kg deux fois par jour

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel du traitement par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

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 d'un an et plus et enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu suspension orale 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).

Enfants âgés d'un an et plus :

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 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.

➤ **Nourrissons âgés de moins d'un an** : La posologie recommandée pour la prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière pour le traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les enfants âgés de plus d'un an et les adultes montrant qu'une dose en prophylaxie équivalente à la moitié de la dose journalière pour le traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe. Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 10 jours (prévention)
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg une fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg une fois par jour
0 à 1 mois	2 mg/kg une fois par jour

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel de la prophylaxie par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Lorsque la suspension orale de Tamiflu n'est pas disponible

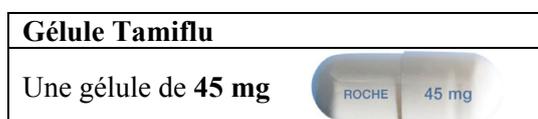
Lorsque la suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, une préparation par la pharmacie à partir de gélules de Tamiflu peut être utilisée (voir à la fin de la notice les informations destinées aux professionnels de santé). Si la préparation par la pharmacie n'est également pas disponible, les doses de Tamiflu peuvent être préparées au domicile. Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

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

Lorsque seules des gélules de 75 mg sont disponibles, et que des doses de 30 mg ou 45 mg sont nécessaires, la préparation implique des étapes supplémentaires.

➤ **Enfants âgés d'un an et plus** : Préparation de doses de Tamiflu de 45 mg à partir des gélules de 45 mg

Pour préparer les doses de Tamiflu pour les patients qui ne peuvent pas avaler de gélules, vous aurez besoin de suivre toutes les étapes ci-dessous pour mélanger la poudre des gélules Tamiflu avec des aliments.



Vous aurez besoin :

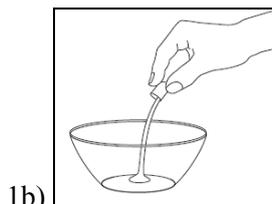
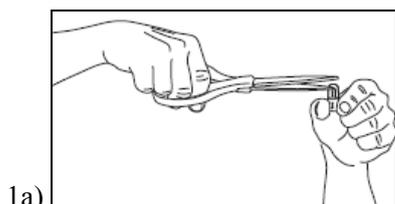
1. d'une gélule de 45 mg de Tamiflu
2. d'une paire de ciseaux
3. d'un petit bol pour chaque patient (utilisez un bol distinct pour chaque patient)
4. d'une cuillère à café
5. d'un de ces aliments afin de masquer le goût amer de la poudre Tamiflu :
 - eau sucrée (si vous utilisez de l'eau sucrée, réalisez le mélange maintenant dans un bol ou une tasse séparés en mélangeant une cuillère à café d'eau avec les trois quarts [3/4] d'une cuillère à café de sucre) ;
 - chocolat liquide ;
 - sirop de cerises ;
 - coulis pour dessert comme une sauce caramel ou chocolat.

(Remarque : Vous devez utiliser uniquement des gélules de 45 mg pour les doses de 45 mg. N'essayez pas de préparer une dose de 30 mg ou de 75 mg en utilisant le contenu des gélules de 45 mg.)

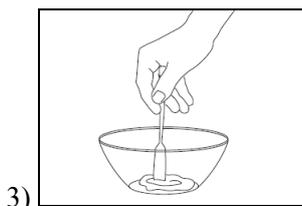
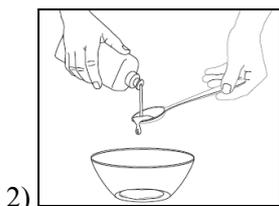
Comment préparer la dose de 45 mg à partir des gélules de 45 mg

Ces instructions vous montrent comment réaliser **une** dose de Tamiflu, que vous devez utiliser immédiatement.

1. Ouvrez délicatement **une** gélule de 45 mg de Tamiflu au-dessus du bol. Pour ouvrir une gélule, tenez-la à la verticale et coupez l'extrémité arrondie avec les ciseaux (voir schéma 1a ci-dessous). Versez la totalité de la poudre dans le bol (schéma 1b). Faites attention avec la poudre, car elle peut irriter votre peau et vos yeux.



2. Ajoutez une petite quantité d'aliment sucré (pas plus d'une cuillère à café) dans le bol afin de masquer le goût amer de la poudre Tamiflu (schéma 2).
3. Mélangez bien le tout (schéma 3).



4. Donnez la totalité du contenu du bol au patient.
5. 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.
6. Répétez ces instructions chaque fois qu'il sera nécessaire de prendre ce médicament

➤ **Enfants âgés de moins d'un an : Préparation de doses de Tamiflu à partir des gélules de 45 mg**

Les enfants pesant 10 kg ou moins ont besoin d'une dose de Tamiflu de 30 mg ou moins. Pour préparer les doses de Tamiflu pour ces enfants, vous aurez besoin d'ouvrir une gélule de Tamiflu et de préparer dans un premier temps un mélange poudre-eau. Vous devrez prélever un volume correct de ce mélange et pour en améliorer le goût, vous pourrez le mélanger avec un aliment sucré pour l'administration. Suivez les instructions détaillées pour ces étapes comme décrit ci-dessous.

Vous aurez besoin :

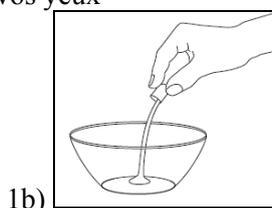
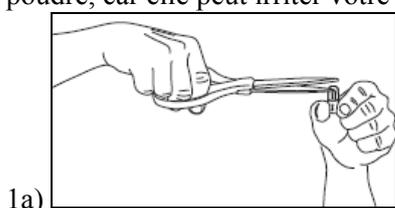
1. d'**une** gélule de 45 mg de Tamiflu
2. d'une paire de ciseaux
3. de deux petits bols pour chaque enfant (utilisez des paires de bols séparées pour chaque enfant)
4. de deux seringues pour administration orale :
 - une seringue appropriée pour prélever au moins 4,5 ml d'eau (seringue de 5 ml)
 - une seringue de taille recommandée pour le mélange Tamiflu présentant des graduations de 0,1 ml (un dixième d'un millilitre) (voir le tableau à l'étape 3 ci-dessous)
5. d'une cuillère à café

6. d'un de ces aliments afin de masquer le goût amer de la poudre Tamiflu :
- eau sucrée (si vous utilisez de l'eau sucrée, réalisez le mélange maintenant dans un bol ou une tasse séparés en mélangeant une cuillère à café d'eau avec les trois quarts [3/4] d'une cuillère à café de sucre) ;
 - chocolat liquide ;
 - sirop de cerises ;
 - coulis pour dessert comme une sauce caramel ou chocolat.

Comment préparer des doses de Tamiflu pour les enfants âgés de moins d'un an à partir des gélules de 45 mg

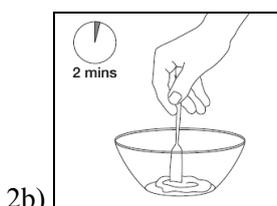
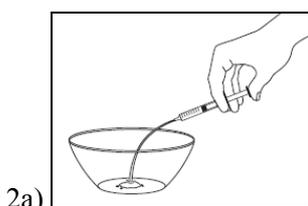
Ces instructions vous montrent comment réaliser **une** dose de Tamiflu, que vous devez utiliser immédiatement.

1. Ouvrez délicatement **UNE** gélule de 45 mg de Tamiflu au-dessus du premier bol. Pour ouvrir une gélule, tenez-la à la verticale et coupez l'extrémité arrondie avec les ciseaux (voir schéma 1a ci-joint). Versez la totalité de la poudre dans le bol (schéma 1b). Faites attention avec la poudre, car elle peut irriter votre peau et vos yeux



2. Suivre le schéma ci-dessous. Utilisez une seringue de 5 ml pour mesurer 4,5 ml d'eau et ajoutez-les à la poudre dans le bol (schéma 2a). Mélangez le tout pendant environ 2 minutes (schéma 2b).

Gélule Tamiflu	Quantité d'eau à ajouter
UNE gélule 45 mg 	4,5 ml (quatre millilitres et demi)



(Remarque : le contenu de la gélule peut ne pas se dissoudre dans sa totalité. Ne vous inquiétez pas, car la poudre non dissoute correspond juste à des composants inactifs).

3. Suivre les tableaux ci-dessous pour trouver la dose correcte de mélange Tamiflu. Utilisez le tableau 3a pour l'administration à des enfants âgés de un mois à douze mois. Utilisez le tableau 3b pour l'administration à des enfants âgés de moins d'un mois.

Trouvez le poids de l'enfant sur le côté gauche du tableau, puis regardez la colonne sur le côté droit du tableau pour voir la quantité de mélange Tamiflu que vous devez aspirer dans la seringue de taille appropriée.

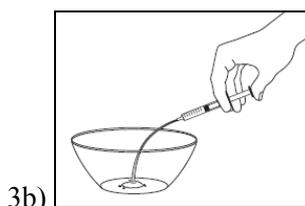
Aspirez à partir du premier bol la quantité correcte de mélange Tamiflu dans la seringue de taille appropriée (schéma 3a), puis expulsez-la doucement à partir de la seringue dans le second bol (schéma 3b).

Tableau 3a Doses de Tamiflu chez les enfants âgés de 1 mois à 12 mois

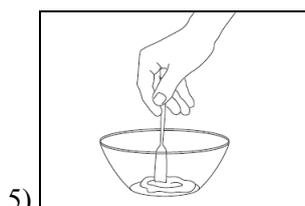
Poids de l'enfant	Dose de Tamiflu	Quantité nécessaire de mélange Tamiflu à aspirer dans la seringue	Taille de seringue à utiliser
4 kg	10 mg	1,00 ml	2 ml (ou 3 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml	2 ml (ou 3 ml)
5 kg	12,5 mg	1,30 ml	2 ml (ou 3 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml	2 ml (ou 3 ml)
6 kg	15 mg	1,50 ml	2 ml (ou 3 ml)
7 kg	21 mg	2,10 ml	3 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml	3 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml	3 ml
égal à ou plus de 10 kg	30 mg	3,00 ml	3 ml (ou 5 ml)

Tableau 3 b Doses de Tamiflu chez les enfants âgés de moins d'un mois

Poids de l'enfant	Dose de Tamiflu	Quantité nécessaire de mélange Tamiflu à aspirer dans la seringue	Taille de seringue à utiliser
3 kg	6 mg	0,60 ml	1 ml (ou 2 ml)
3,5 kg	7 mg	0,70 ml	1 ml (ou 2 ml)
4 kg	8 mg	0,80 ml	1 ml (ou 2 ml)
4,5 kg	9 mg	0,90 ml	1 ml (ou 2 ml)



- Ajoutez une petite quantité d'aliment sucré (pas plus d'une cuillère à café) dans le second bol. Ceci masquera le goût amer du mélange Tamiflu (schéma 4).
- Mélangez bien l'aliment sucré et le mélange Tamiflu (schéma 5).



- Donnez la totalité du contenu du second bol (aliment sucré avec mélange Tamiflu) à l'enfant.
- S'il reste du mélange dans le second bol, rincez le bol avec une petite quantité d'eau et faites boire au patient le mélange restant.
- Donnez à l'enfant quelque chose à boire.
- Jetez tout mélange Tamiflu non utilisé resté dans le premier bol.
- Répétez ces instructions chaque fois qu'il sera nécessaire de prendre ce médicament

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de Tamiflu sont des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac, des problèmes d'estomac, des maux de tête et des douleurs. 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.

Durant le traitement par Tamiflu, de rares événements (*pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000*) 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 volontaire 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. Ces événements neuropsychiatriques ont également été rapportés chez des patients atteints de grippe qui n'avaient pas été traités par Tamiflu.

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

Effets indésirables très fréquents (*pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10*) :

- Maux de tête
- Nausées

Effets indésirables fréquents (*pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100*) :

- Bronchite
- Bouton de fièvre
- Diarrhées
- Sensations vertigineuses
- Fièvre
- Inflammation du foie
- Syndrome grippal
- Douleur
- Difficultés d'endormissement
- Douleur à l'estomac
- Lourdeur abdominale
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Fatigue
- Vomissements

Effets indésirables peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000) :

- Troubles du rythme cardiaque
- Perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique
- Réactions cutanées

Effets indésirables rares (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Réactions allergiques
- Saignement gastro-intestinal
- Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang)
- Troubles visuels

Enfants (âgés de 1 à 12 ans)

Effets indésirables très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10) :

- Toux
- Congestion nasale
- Vomissements

Effets indésirables fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100) :

- Aggravation d'un asthme préexistant
- Bronchite
- Conjonctivite
- Diarrhées
- Inflammation de l'oreille et autres troubles auriculaires
- Fièvre
- Maux de tête
- Inflammation des poumons
- Inflammation cutanée
- Nausées
- Saignements de nez
- Réactions cutanées
- Douleur à l'estomac
- Lourdeur abdominale
- Infections des voies respiratoires supérieures

Effets indésirables peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000) :

- Troubles du rythme cardiaque
- Perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique
- Œdèmes des ganglions lymphatiques

Effets indésirables rares (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Réactions allergiques
- Saignement gastro-intestinal
- Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang)
- Troubles visuels

Nourrissons (âgés de 6 à 12 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque Tamiflu est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les enfants plus âgés (un an et plus). Veuillez lire la rubrique ci-dessus pour plus d'informations.

Nourrissons (âgés de 0 à 6 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque Tamiflu est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 1 à 6 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois et chez les enfants plus âgés (un an et plus), à l'exception de la thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang). Il n'y a pas de données disponibles concernant

l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois. Veuillez lire la rubrique ci-dessus pour plus d'informations.

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.

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

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 (45 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 noir (E172) et 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 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 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

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 47 61 40 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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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 <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé : Lorsque la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, les patients ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu préparées dans une pharmacie ou préparées au domicile.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

Une information détaillée sur la préparation par la pharmacie est disponible à la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit de Tamiflu gélules.

Des seringues de volume et graduations appropriés doivent être fournies pour l'administration de la préparation de la pharmacie, ainsi que pour l'administration de la préparation au domicile. Dans les deux cas, les volumes requis doivent être de préférence indiqués sur les seringues. Pour la préparation au domicile, des seringues distinctes doivent être fournies pour prélever le volume correct d'eau et pour mesurer le mélange Tamiflu-eau. Pour mesurer 4,5 ml d'eau, une seringue de 5 ml doit être utilisée.

Veuillez trouver ci-dessous la taille appropriée de seringue à utiliser pour prélever le volume correct de mélange Tamiflu.

Pour les enfants âgés de 1 mois à 12 mois :

Dose de Tamiflu	Quantité de mélange Tamiflu	Taille de seringue à utiliser (avec graduations de 0.1 ml)
10 mg	1,00 ml	2 ml (ou 3 ml)
11,25 mg	1,10 ml	2 ml (ou 3 ml)
12,5 mg	1,30 ml	2 ml (ou 3 ml)
13,75 mg	1,40 ml	2 ml (ou 3 ml)
15 mg	1,50 ml	2 ml (ou 3 ml)
21 mg	2,10 ml	3 ml
24 mg	2,40 ml	3 ml
27 mg	2,70 ml	3 ml
30 mg	3,00 ml	3 ml (ou 5 ml)

Pour les enfants âgés de moins d'un mois :

Dose de Tamiflu	Quantité de mélange Tamiflu	Taille de seringue à utiliser (avec graduations de 0.1 ml)
6 mg	0,60 ml	1 ml (ou 2 ml)
7 mg	0,70 ml	1 ml (ou 2 ml)
8 mg	0,80 ml	1 ml (ou 2 ml)
9 mg	0,90 ml	1 ml (ou 2 ml)

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 (plus de 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 des médicaments appropriés pour traiter la fièvre (température élevée).

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. 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 d'un an et plus et enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu suspension orale 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.

➤ Nourrissons âgés de moins d'un an : Des données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi sont disponibles chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans. Une modélisation pharmacocinétique a été réalisée en utilisant ces données ainsi que les données provenant d'études chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an. Les résultats montrent que des doses de 3 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 3 à 12 mois et de 2,5 mg/kg deux fois par jour chez les nourrissons âgés de 1 à 3 mois permettent d'obtenir des expositions similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un an (voir le tableau ci-

dessous pour les posologies recommandées en fonction du poids). Il n'y a pas actuellement de données disponibles chez les nourrissons âgés de moins d'un mois utilisant Tamiflu.

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 5 jours (traitement)
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg deux fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg deux fois par jour
0 à 1 mois	2 mg/kg deux fois par jour

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel du traitement par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

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 d'un an et plus et enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu suspension orale 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.

➤ Nourrissons âgés de moins d'un an : La posologie recommandée pour la prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière pour le traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les enfants âgés de plus d'un an et les adultes montrant qu'une dose en prophylaxie équivalente à la moitié de la dose journalière pour le traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe. Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 10 jours (prévention)
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg une fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg une fois par jour
0 à 1 mois	2 mg/kg une fois par jour

L'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un an doit être basée sur le jugement du médecin après avoir pris en considération le bénéfice potentiel de la prophylaxie par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

Lorsque la suspension orale de Tamiflu n'est pas disponible

Lorsque la suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, une préparation par la pharmacie à partir de gélules de Tamiflu peut être utilisée (voir à la fin de la notice les informations destinées aux professionnels de santé). Si la préparation par la pharmacie n'est également pas disponible, les doses de Tamiflu peuvent être préparées au domicile. Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

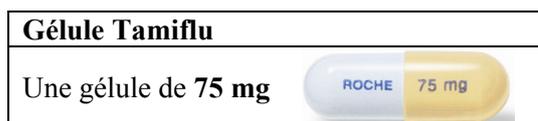
Lorsque les dosages appropriés de gélules sont disponibles, la dose est obtenue en ouvrant la gélule et en mélangeant son contenu avec au maximum une cuillère à café d'un aliment sucré approprié. Le goût amer peut être masqué par des produits comme par exemple : de l'eau sucrée, du chocolat liquide,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

être mélangée et administrée au patient dans sa totalité. Le mélange doit être immédiatement avalé après sa préparation.

Lorsque seules des gélules de 75 mg sont disponibles, et que des doses de 30 mg ou 45 mg sont nécessaires, la préparation implique des étapes supplémentaires.

➤ **Adultes, adolescents et enfants âgés de plus d'un an pesant plus de 40 kg : Préparation de doses de Tamiflu de 75 mg à partir des gélules de 75 mg**

Pour préparer les doses de Tamiflu pour les patients qui ne peuvent pas avaler de gélules, vous aurez besoin de suivre toutes les étapes ci-dessous pour mélanger la poudre des gélules Tamiflu avec des aliments.



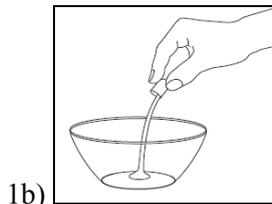
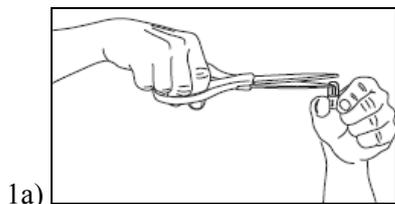
Vous aurez besoin :

1. d'une gélule de 75 mg de Tamiflu
2. d'une paire de ciseaux
3. d'un petit bol pour chaque patient (utilisez des paires de bols distinctes pour chaque patient)
4. d'une cuillère à café
5. d'un de ces aliments afin de masquer le goût amer de la poudre Tamiflu :
 - eau sucrée (si vous utilisez de l'eau sucrée, réalisez le mélange maintenant dans un bol ou une tasse séparés en mélangeant une cuillère à café d'eau avec les trois quarts $[3/4]$ d'une cuillère à café de sucre) ;
 - chocolat liquide ;
 - sirop de cerises ;
 - coulis pour dessert comme une sauce caramel ou chocolat.

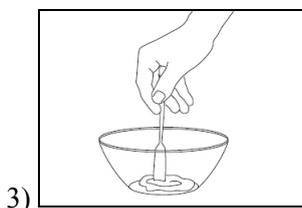
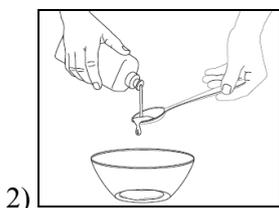
Comment préparer une dose de 75 mg à partir des gélules de 75 mg

Ces instructions vous montrent comment réaliser **une** dose de Tamiflu, que vous devez utiliser immédiatement.

1. Ouvrez délicatement **une** gélule de 75 mg de Tamiflu au-dessus du bol. Pour ouvrir une gélule, tenez-la à la verticale et coupez l'extrémité arrondie avec les ciseaux (voir schéma 1a ci-dessous). Versez la totalité de la poudre dans le bol (schéma 1b). Faites attention avec la poudre, car elle peut irriter votre peau et vos yeux.



2. Ajoutez une petite quantité d'aliment sucré (pas plus d'une cuillère à café) dans le bol. Ceci masquera le goût amer du mélange Tamiflu (schéma 2).
3. Mélangez bien le tout (schéma 3).



4. Donnez la totalité du bol au patient.
5. 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.
6. Répétez ces instructions chaque fois qu'il sera nécessaire de prendre ce médicament

➤ **Enfants âgés de plus d'un an pesant moins de 40 kg : Préparation de doses de Tamiflu à partir des gélules de 75 mg**

Les patients pesant moins de 40 kg ont besoin d'une dose de Tamiflu de moins de 75 mg. Pour préparer les doses de Tamiflu pour ces patients, vous aurez besoin d'ouvrir une gélule de Tamiflu et de préparer dans un premier temps un mélange poudre-eau. Vous devrez prélever un volume correct de ce mélange et pour en améliorer le goût, vous pourrez le mélanger avec un aliment sucré pour l'administration. Suivez les instructions détaillées pour ces étapes comme décrit ci-dessous.

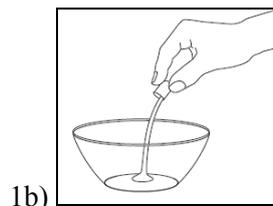
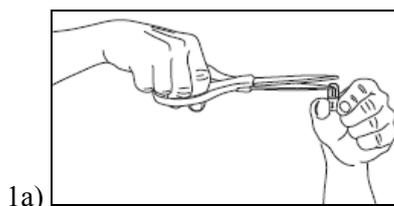
Vous aurez besoin :

1. d'une gélule de 75 mg de Tamiflu
2. d'une paire de ciseaux
3. de deux petits bols pour chaque patient (utilisez des paires de bols distinctes pour chaque patient)
4. de deux seringues pour administration orale :
 - une seringue appropriée pour prélever au moins 5 ml d'eau (seringue de 5 ml ou de 10 ml)
 - une seringue de taille recommandée pour le mélange Tamiflu présentant des graduations de 0,1 ml (un dixième d'un millilitre) (voir le tableau à l'étape 3 ci-dessous)
5. d'une cuillère à café
6. d'un de ces aliments afin de masquer le goût amer de la poudre Tamiflu :
 - eau sucrée (si vous utilisez de l'eau sucrée, réalisez le mélange maintenant dans un bol ou une tasse séparés en mélangeant une cuillère à café d'eau avec les trois quarts $[3/4]$ d'une cuillère à café de sucre) ;
 - chocolat liquide ;
 - sirop de cerises ;
 - coulis pour dessert comme une sauce caramel ou chocolat.

Comment préparer des doses de Tamiflu pour les enfants âgés de plus d'un an pesant moins de 40 kg à partir des gélules de 75 mg

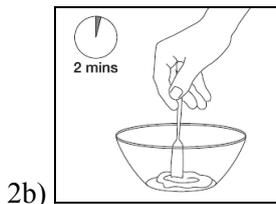
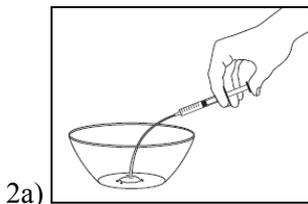
Ces instructions vous montrent comment réaliser **une** dose de Tamiflu, que vous devez utiliser immédiatement.

1. Ouvrez délicatement **UNE** gélule de 75 mg de Tamiflu au-dessus du premier bol. Pour ouvrir une gélule, tenez-la à la verticale et coupez l'extrémité arrondie avec les ciseaux (voir schéma 1a ci-dessous). Versez la totalité de la poudre dans le bol (schéma 1b). Faites attention avec la poudre, car elle peut irriter votre peau et vos yeux.



2. Suivre le schéma ci-dessous. Utilisez une seringue de 5 ml (ou de 10 ml) pour mesurer 5,0 ml d'eau et ajoutez-les à la poudre dans le bol (schéma 2a). Mélangez le tout pendant environ 2 minutes (schéma 2b).

Gélule Tamiflu	Quantité d'eau à ajouter
UNE gélule de 75 mg	5 ml (cinq millilitres)



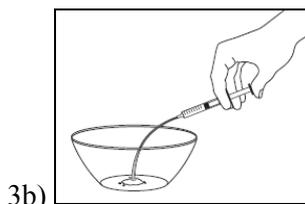
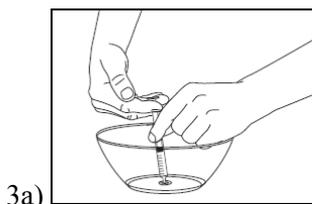
(Remarque : le contenu de la gélule peut ne pas se dissoudre dans sa totalité. Ne vous inquiétez pas, car la poudre non dissoute correspond juste à des composants inactifs).

3. Maintenant, vous avez besoin d'aspirer la quantité correcte de mélange Tamiflu à partir du premier bol et de l'expulser doucement dans le second bol.

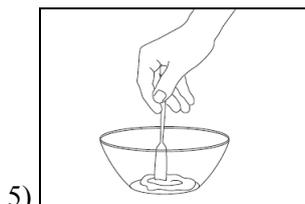
Pour faire cela, vous devez trouver la quantité correcte de mélange Tamiflu à aspirer dans la seringue de taille appropriée. Si vous connaissez le poids du patient, trouvez le poids sur le côté gauche du tableau ci-dessous. Puis, regardez la colonne de droite pour voir la quantité correcte de mélange Tamiflu à aspirer dans la seringue de taille appropriée.

Poids	Dose de Tamiflu	Quantité de mélange Tamiflu	Taille de seringue à utiliser
Jusqu'à 15 kg	30 mg	2 ml	3 ml
Plus de 15 kg et jusqu'à 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml (ou 5 ml)
Plus de 23 kg et jusqu'à 40 kg	60 mg	4 ml	5 ml

Une fois que vous avez aspiré la quantité correcte de mélange Tamiflu dans la seringue de taille appropriée (schéma 3a), expulsez-la doucement à partir de la seringue dans le second bol (schéma 3b).



4. Ajoutez une petite quantité d'aliment sucré (pas plus d'une cuillère à café) dans le second bol. Ceci masquera le goût amer du mélange Tamiflu (schéma 4).
5. Mélangez bien l'aliment sucré et le mélange Tamiflu (schéma 5).



6. Donnez la totalité du contenu du second bol (aliment sucré avec mélange Tamiflu) au patient.

7. 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.
8. Donnez au patient quelque chose à boire.
9. Jetez tout mélange Tamiflu non utilisé resté dans le premier bol.
10. Répétez ces instructions chaque fois qu'il sera nécessaire de prendre ce médicament

➤ **Enfants âgés de moins d'un an : Préparation de doses de Tamiflu à partir des gélules de 75 mg**

Les enfants pesant 10 kg ou moins ont besoin d'une dose de Tamiflu de 30 mg ou moins. Pour préparer les doses de Tamiflu pour ces enfants, vous aurez besoin d'ouvrir une gélule de Tamiflu et de préparer dans un premier temps un mélange poudre-eau. Vous devrez prélever un volume correct de ce mélange et pour en améliorer le goût, vous pourrez le mélanger avec un aliment sucré pour l'administration. Suivez les instructions détaillées pour ces étapes comme décrit ci-dessous.

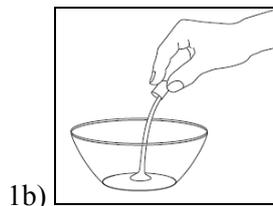
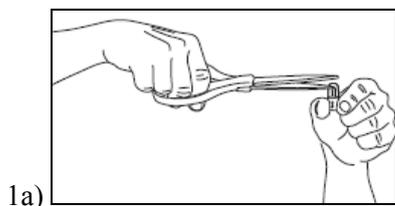
Vous aurez besoin :

1. d'une gélule de 75 mg de Tamiflu
2. d'une paire de ciseaux
3. de deux petits bols pour chaque enfant (utilisez des paires de bols séparées pour chaque enfant)
4. de deux seringues pour administration orale :
 - une seringue appropriée pour prélever au moins 7,5 ml d'eau (seringue de 10 ml)
 - une seringue de taille recommandée pour le mélange Tamiflu présentant des graduations de 0,1 ml (un dixième d'un millilitre) (voir le tableau à l'étape 3 ci-dessous)
5. d'une cuillère à café
6. d'un de ces aliments afin de masquer le goût amer de la poudre Tamiflu :
 - eau sucrée (si vous utilisez de l'eau sucrée, réalisez ce mélange maintenant dans un bol ou une tasse séparés en mélangeant une cuillère à café d'eau avec les trois quarts [3/4] d'une cuillère à café de sucre.) ;
 - chocolat liquide ;
 - sirop de cerises ;
 - coulis pour dessert comme une sauce caramel ou chocolat.

Comment préparer les doses de Tamiflu pour les enfants âgés de moins d'un an à partir des gélules de 75 mg

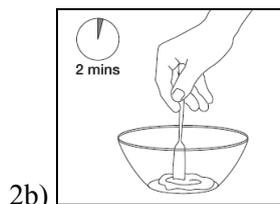
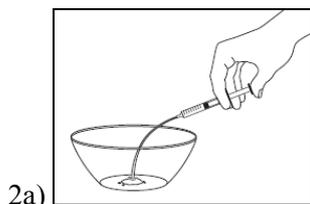
Ces instructions vous montrent comment réaliser **une** dose de Tamiflu, que vous devez utiliser immédiatement.

1. Ouvrez délicatement **UNE** gélule de 75 mg de Tamiflu au-dessus du premier bol. Pour ouvrir une gélule, tenez-la à la verticale et coupez l'extrémité arrondie avec les ciseaux (voir schéma 1a ci-dessous). Versez la totalité de la poudre dans le bol (schéma 1b). Faites attention avec la poudre, car elle peut irriter votre peau et vos yeux.



2. Suivre le schéma ci-dessous. Utilisez une seringue de 10 ml pour mesurer 7,5 ml d'eau et ajoutez-les à la poudre dans le bol (schéma 2a). Mélangez le tout pendant environ 2 minutes (schéma 2b).

Gélule Tamiflu		Quantité d'eau à ajouter
UNE gélule de 75 mg		7,5 ml (sept millilitres et demi)



(Remarque : le contenu de la gélule peut ne pas se dissoudre dans sa totalité. Ne vous inquiétez pas, car la poudre non dissoute correspond juste à des composants inactifs).

3. Suivre les tableaux ci-dessous pour trouver la dose correcte de mélange Tamiflu. Utilisez le tableau 3a pour l'administration à des enfants âgés de un mois à douze mois. Utilisez le tableau 3b pour l'administration à des enfants âgés de moins d'un mois.

Trouvez le poids de l'enfant sur le côté gauche du tableau, puis regardez la colonne sur le côté droit du tableau pour voir la quantité de mélange Tamiflu que vous devez aspirer dans la seringue de taille appropriée.

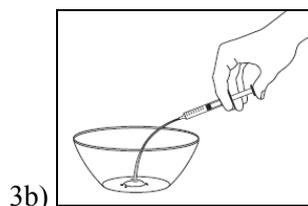
Aspirez à partir du premier bol la quantité correcte de mélange Tamiflu dans la seringue de taille appropriée (schéma 3a), puis expulsez-la doucement à partir de la seringue dans le second bol (schéma 3b).

Tableau 3a Doses de Tamiflu chez les enfants âgés de 1 mois à 12 mois

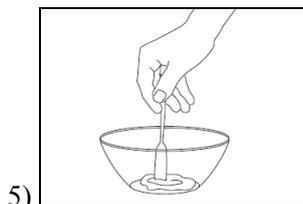
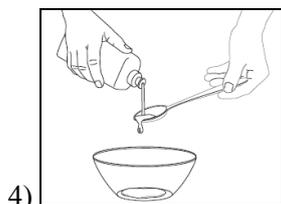
Poids de l'enfant	Dose de Tamiflu	Quantité nécessaire de mélange Tamiflu à aspirer dans la seringue	Taille de seringue à utiliser
4 kg	10 mg	1,00 ml	2 ml (ou 3 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml	2 ml (ou 3 ml)
5 kg	12,5 mg	1,30 ml	2 ml (ou 3 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml	2 ml (ou 3 ml)
6 kg	15 mg	1,50 ml	2 ml (ou 3 ml)
7 kg	21 mg	2,10 ml	3 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml	3 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml	3 ml
égal à ou plus de 10 kg	30 mg	3,00 ml	3 ml (ou 5 ml)

Tableau 3 b Doses de Tamiflu chez les enfants âgés de moins d'un mois

Poids de l'enfant	Dose de Tamiflu	Quantité nécessaire de mélange Tamiflu à aspirer dans la seringue	Taille de seringue à utiliser
3 kg	6 mg	0,60 ml	1 ml (ou 2 ml)
3,5 kg	7 mg	0,70 ml	1 ml (ou 2 ml)
4 kg	8 mg	0,80 ml	1 ml (ou 2 ml)
4,5 kg	9 mg	0,90 ml	1 ml (ou 2 ml)



4. Ajoutez une petite quantité d'aliment sucré (pas plus d'une cuillère à café) dans le second bol. Ceci masquera le goût amer du mélange Tamiflu (schéma 4).
5. Mélangez bien l'aliment sucré et le mélange Tamiflu (schéma 5).



6. Donnez la totalité du contenu du second bol (aliment sucré avec mélange Tamiflu) à l'enfant.
7. S'il reste du mélange dans le second bol, rincez le bol avec une petite quantité d'eau et faites boire au patient le mélange restant.
8. Donnez à l'enfant quelque chose à boire.
9. Jetez tout mélange Tamiflu non utilisé resté dans le premier bol.
10. Répétez ces instructions chaque fois qu'il sera nécessaire de prendre ce médicament

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de Tamiflu sont des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac, des problèmes d'estomac, des maux de tête et des douleurs. 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.

Durant le traitement par Tamiflu, de rares *événements* (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000) 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 volontaire 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. Ces événements neuropsychiatriques ont également été rapportés chez des patients atteints de grippe qui n'avaient pas été traités par Tamiflu.

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

Effets indésirables très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10) :

- Maux de tête,
- Nausées

Effets indésirables fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100) :

- Bronchite
- Bouton de fièvre
- Diarrhées
- Sensations vertigineuses
- Fièvre
- Inflammation du foie
- Syndrome grippal
- Douleur
- Difficultés d'endormissement
- Douleur à l'estomac
- Lourdeur abdominale
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Fatigue
- Vomissements

Effets indésirables peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000) :

- Troubles du rythme cardiaque
- Perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique
- Réactions cutanées

Effets indésirables rares (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Réactions allergiques
- Saignement gastro-intestinal
- Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang)
- Troubles visuels

Enfants (âgés de 1 à 12 ans)

Effets indésirables très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10) :

- Toux
- Congestion nasale
- Vomissements

Effets indésirables fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100) :

- Aggravation d'un asthme préexistant
- Bronchite
- Conjonctivite
- Diarrhées
- Inflammation de l'oreille et autres troubles auriculaires
- Fièvre
- Maux de tête

- Inflammation des poumons
- Inflammation cutanée
- Nausées
- Saignements de nez
- Réactions cutanées
- Douleur à l'estomac
- Lourdeur abdominale
- Infections des voies respiratoires supérieures

Effets indésirables peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000) :

- Troubles du rythme cardiaque
- Perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique
- Œdèmes des ganglions lymphatiques

Effets indésirables rares (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Réactions allergiques
- Saignement gastro-intestinal
- Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang)
- Troubles visuels

Nourrissons (âgés de 6 à 12 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque Tamiflu est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les enfants plus âgés (un an et plus). Veuillez lire la rubrique ci-dessus pour plus d'informations.

Nourrissons (âgés de 0 à 6 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque Tamiflu est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 1 à 6 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois et chez les enfants plus âgés (un an et plus), à l'exception de la thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang). Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois. Veuillez lire la rubrique ci-dessus pour plus d'informations.

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.

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

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 FD et C Bleu 2 (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

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 47 61 40 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 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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 <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé : Lorsque la poudre pour suspension buvable de Tamiflu commercialisée n'est pas disponible, les patients ne pouvant pas avaler de gélules peuvent recevoir les doses correspondantes de Tamiflu préparées dans une pharmacie ou préparées au domicile.

Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois, la préparation par la pharmacie doit être préférée à la préparation au domicile.

Une information détaillée sur la préparation par la pharmacie est disponible à la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit de Tamiflu gélules.

Des seringues de volume et graduations appropriés doivent être fournies pour l'administration de la préparation de la pharmacie, ainsi que pour l'administration de la préparation au domicile. Dans les deux cas, les volumes requis doivent être de préférence indiqués sur les seringues. Pour la préparation au domicile, des seringues distinctes doivent être fournies pour prélever le volume correct d'eau et pour mesurer le mélange Tamiflu-eau. Pour mesurer 5 ml ou 7,5 ml d'eau, une seringue de 5 ml ou de 10 ml doit être utilisée.

Veillez trouver ci-dessous la taille appropriée de seringue à utiliser pour prélever le volume correct de mélange Tamiflu.

Pour les enfants âgés de plus d'un an pesant moins de 40 kg :

Dose de Tamiflu	Quantité de mélange Tamiflu	Taille de seringue à utiliser (avec graduations de 0.1 ml)
30 mg	2 ml	3 ml
45 mg	3 ml	3 ml (ou 5 ml)
60 mg	4 ml	5 ml

Pour les enfants âgés de 1 mois à 12 mois :

Dose de Tamiflu	Quantité de mélange Tamiflu	Taille de seringue à utiliser (avec graduations de 0.1 ml)
10 mg	1,00 ml	2 ml (ou 3 ml)
11,25 mg	1,10 ml	2 ml (ou 3 ml)
12,5 mg	1,30 ml	2 ml (ou 3 ml)
13,75 mg	1,40 ml	2 ml (ou 3 ml)
15 mg	1,50 ml	2 ml (ou 3 ml)
21 mg	2,10 ml	3 ml
24 mg	2,40 ml	3 ml
27 mg	2,70 ml	3 ml
30 mg	3,00 ml	3 ml (ou 5 ml)

Pour les enfants âgés de moins d'un mois :

Dose de Tamiflu	Quantité de mélange Tamiflu	Taille de seringue à utiliser (avec graduations de 0.1 ml)
6 mg	0,60 ml	1 ml (ou 2 ml)
7 mg	0,70 ml	1 ml (ou 2 ml)
8 mg	0,80 ml	1 ml (ou 2 ml)
9 mg	0,90 ml	1 ml (ou 2 ml)

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Tamiflu 6 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 (plus de 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

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 des médicaments appropriés pour traiter la fièvre (température élevée).

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.

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.

Le sorbitol peut provoquer un effet laxatif modéré.

3. COMMENT PRENDRE TAMIFLU

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

Utilisez toujours la seringue fournie dans la boîte dont les graduations indiquent la dose en mg.

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 d'un an et plus 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)	Quantité de suspension buvable à prélever
Inférieur ou égal à 15 kg	30 mg deux fois par jour	5 ml deux fois par jour
Plus de 15 kg et jusqu'à 23 kg	45 mg deux fois par jour	7,5 ml deux fois par jour
Plus de 23 kg et jusqu'à 40 kg	60 mg deux fois par jour	10 ml 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)	12,5 ml deux fois par jour

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)	Quantité de suspension buvable à prélever
Inférieur ou égal à 15 kg	30 mg une fois par jour	5 ml une fois par jour
Plus de 15 kg et jusqu'à 23 kg	45 mg une fois par jour	7,5 ml une fois par jour
Plus de 23 kg et jusqu'à 40 kg	60 mg une fois par jour	10 ml 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)	12,5 ml une fois par jour

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.

Comment Tamiflu doit être donné aux enfants âgés de moins d'un an

Traitement

La dose recommandée pour les nourrissons âgés de moins d'un an se situe entre 2 mg/kg deux fois par jour et 3 mg/kg deux fois par jour en période de pandémie grippale.

Les adaptations posologiques suivantes en fonction du poids sont recommandées pour les nourrissons âgés de moins d'un an :

En cas de pandémie, une seringue de 3 ml pour administration orale (graduée tous les 0,1 ml) devra être utilisée pour l'administration aux enfants âgés de moins d'un an ayant besoin de 6 mg à 18 mg d'oseltamivir.

Votre médecin vous indiquera où vous procurer la seringue de 3 ml pour administration orale.

Tableau de posologies d'Oseltamivir pour les enfants âgés de 0 à 30 jours : 2 mg/kg

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

Tableau de posologies d'Oseltamivir pour les enfants âgés de 31 à 90 jours : 2,5 mg/kg

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

Tableau de posologies d'Oseltamivir pour les enfants âgés de 91 à < 365 jours : 3 mg/kg

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

Prévention

La posologie recommandée pour la prévention de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an se situe entre 2 mg/kg une fois par jour et 3 mg/kg une fois par jour en période de pandémie grippale. Les adaptations posologiques suivantes sont recommandées pour les nourrissons âgés de moins d'un an en fonction du poids :

En cas de pandémie, une seringue de 3 ml pour administration orale (graduée tous les 0,1 ml) devra être utilisée pour l'administration aux enfants âgés de moins d'un an ayant besoin de 6 mg à 18 mg d'oseltamivir.

Votre médecin vous indiquera où vous procurer la seringue de 3 ml pour administration orale.

Tableau de posologies d'Oseltamivir pour les enfants âgés de 0 à 30 jours : 2 mg/kg

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

Tableau de posologies d'Oseltamivir pour les enfants âgés de 31 à 90 jours : 2,5 mg/kg

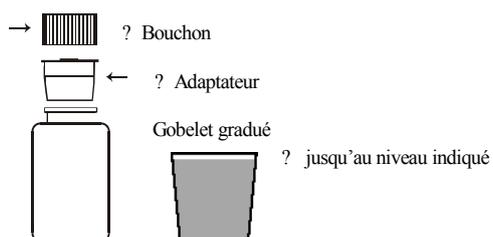
Poids corporel	Dose recommandée pendant 10 jours (Prévention)	Quantité de suspension buvable à prélever
4 kg	10 mg	1,7 ml une fois par jour
4,5 kg	11,25 mg	1,9 ml une fois par jour
5 kg	12,5 mg	2,1 ml une fois par jour
5,5 kg	13,75 mg	2,3 ml une fois par jour
6 kg	15 mg	2,5 ml une fois par jour
6,5 kg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

Tableau de posologies d'Oseltamivir pour les enfants âgés de 91 à < 365 jours : 3 mg/kg

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

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 55 ml d'eau en remplissant le gobelet gradué jusqu'au niveau indiqué (le gobelet est fourni dans l'emballage). **Vous devez toujours utiliser 55 ml d'eau**, quelle que soit la dose qui vous est prescrite.
3. Ajouter les 55 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 !

Utiliser toujours la seringue avec les doses indiquées en ml qui est fournie dans la boîte.

Seringue de 10 ml pour administration orale :

En cas de pandémie, une seringue de 3 ml pour administration orale (graduée tous les 0,1 ml) devra être utilisée pour l'administration aux enfants âgés de moins d'un an ayant besoin de 6 mg à 18 mg d'oseltamivir.

Cette seringue de 3 ml pour administration orale n'est pas fournie dans la boîte. Votre médecin vous indiquera où vous procurer celle-ci.

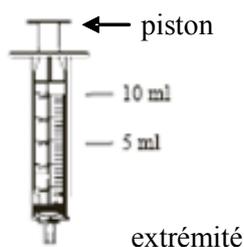


Figure 2



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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de Tamiflu sont des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac, des problèmes d'estomac, des maux de tête et des douleurs. 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.

Durant le traitement par Tamiflu, de rares *événements* (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000) 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 volontaire 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. Ces événements neuropsychiatriques ont également été rapportés chez des patients atteints de grippe qui n'avaient pas été traités par Tamiflu.

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

Effets indésirables très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10) :

- Maux de tête,
- Nausées

Effets indésirables fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100) :

- Bronchite
- Bouton de fièvre
- Diarrhées
- Sensations vertigineuses
- Fièvre
- Inflammation du foie
- Syndrome grippal
- Douleur
- Difficultés d'endormissement
- Douleur à l'estomac
- Lourdeur abdominale
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Fatigue
- Vomissements

Effets indésirables peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000) :

- Troubles du rythme cardiaque
- Perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique
- Réactions cutanées

Effets indésirables rares (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Réactions allergiques
- Saignement gastro-intestinal
- Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang)
- Troubles visuels

Enfants (âgés de 1 à 12 ans)

Effets indésirables très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10) :

- Toux
- Congestion nasale
- Vomissements

Effets indésirables fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100) :

- Aggravation d'un asthme préexistant
- Bronchite
- Conjonctivite
- Diarrhées
- Inflammation de l'oreille et autres troubles auriculaires
- Fièvre
- Maux de tête
- Inflammation des poumons
- Inflammation cutanée
- Nausées
- Saignements de nez
- Réactions cutanées
- Douleur à l'estomac
- Lourdeur abdominale
- Infections des voies respiratoires supérieures

Effets indésirables peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000) :

- Troubles du rythme cardiaque
- Perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique
- Œdèmes des ganglions lymphatiques

Effets indésirables rares (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Réactions allergiques
- Saignement gastro-intestinal
- Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang)
- Troubles visuels

Nourrissons (âgés de 6 à 12 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque Tamiflu est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les enfants plus âgés (un an et plus). Veuillez lire la rubrique ci-dessus pour plus d'informations.

Nourrissons (âgés de 0 à 6 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque Tamiflu est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 1 à 6 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois et chez les enfants plus âgés (un an et plus), à l'exception de la thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang). Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois. Veuillez lire la rubrique ci-dessus pour plus d'informations.

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 température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 10 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 (6 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 6 mg/ml poudre pour suspension buvable est disponible en flacon contenant 13 g de poudre à mélanger avec 55 ml d'eau potable.

La boîte contient également un gobelet gradué en plastique (55 ml), un bouchon adaptateur en plastique (pour faciliter l'aspiration de la suspension dans la seringue), et une seringue pour administration orale en plastique de 10 ml (permettant l'administration orale de la bonne dose de médicament). La seringue pour administration orale est munie de graduations en ml (voir figure 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

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 47 61 40 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 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

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

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 <http://www.ema.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 (plus de 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

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 des médicaments appropriés pour traiter la fièvre (température élevée).

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.

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.

Le sorbitol peut provoquer un effet laxatif modéré.

3. COMMENT PRENDRE TAMIFLU

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

Utilisez toujours la seringue fournie dans la boîte dont les graduations indiquent la dose en mg.

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

- Nourrissons âgés de moins de 12 mois : cette formulation n'est pas adaptée à l'administration à des nourrissons âgés de moins de 12 mois.

La dose habituelle est :

Comment Tamiflu doit être donné aux nourrissons âgés d'un an et plus 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)

➤ Nourrissons âgés de moins de 12 mois : cette formulation n'est pas adaptée à l'administration à des nourrissons âgés de moins de 12 mois.

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.

➤ Nourrissons âgés de moins de 12 mois : cette formulation n'est pas adaptée à l'administration à des nourrissons âgés de moins de 12 mois.

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.

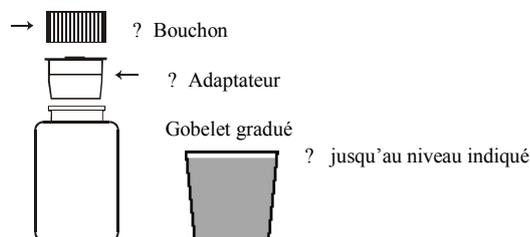


Figure 1

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 !

Utiliser toujours la seringue avec les doses indiquées en mg qui est fournie dans la boîte.

Seringue pour administration orale

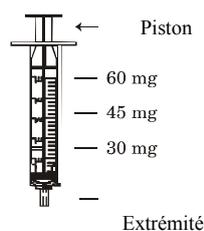


Figure 2



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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de Tamiflu sont des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac, des problèmes d'estomac, des maux de tête et des douleurs. 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.

Durant le traitement par Tamiflu, de rares événements (*pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000*) 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 volontaire 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. Ces événements neuropsychiatriques ont également été rapportés chez des patients atteints de grippe qui n'avaient pas été traités par Tamiflu.

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

Effets indésirables très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10) :

- Maux de tête,
- Nausées

Effets indésirables fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100) :

- Bronchite
- Bouton de fièvre
- Diarrhées
- Sensations vertigineuses
- Fièvre
- Inflammation du foie
- Syndrome grippal
- Douleur
- Difficultés d'endormissement

- Douleur à l'estomac
- Lourdeur abdominale
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Fatigue
- Vomissements

Effets indésirables peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000) :

- Troubles du rythme cardiaque
- Perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique
- Réactions cutanées

Effets indésirables rares (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Réactions allergiques
- Saignement gastro-intestinal
- Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang)
- Troubles visuels

Enfants (âgés de 1 à 12 ans)

Effets indésirables très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10) :

- Toux
- Congestion nasale
- Vomissements

Effets indésirables fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100) :

- Aggravation d'un asthme préexistant
- Bronchite
- Conjonctivite
- Diarrhées
- Inflammation de l'oreille et autres troubles auriculaires
- Fièvre
- Maux de tête
- Inflammation des poumons
- Inflammation cutanée
- Nausées
- Saignements de nez
- Réactions cutanées
- Douleur à l'estomac
- Lourdeur abdominale
- Infections des voies respiratoires supérieures

Effets indésirables peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000) :

- Troubles du rythme cardiaque
- Perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique
- Œdèmes des ganglions lymphatiques

Effets indésirables rares (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Réactions allergiques
- Saignement gastro-intestinal
- Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang)
- Troubles visuels

Nourrissons (âgés de 6 à 12 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque Tamiflu est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les enfants plus âgés (un an et plus). Veuillez lire la rubrique ci-dessus pour plus d'informations.

Nourrissons (âgés de 0 à 6 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque Tamiflu est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 1 à 6 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois et chez les enfants plus âgés (un an et plus), à l'exception de la thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang). Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois. Veuillez lire la rubrique ci-dessus pour plus d'informations.

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 ci-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 47 61 40 00

România

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

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 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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 <http://www.ema.europa.eu>