

MONOGRAPHIE

Pr^mTAMIFLU[®]

Gélule de phosphate d'oseltamivir
30 mg, 45 mg et 75 mg d'oseltamivir

Poudre pour suspension buvable de phosphate d'oseltamivir
12 mg/mL d'oseltamivir après reconstitution

Antiviral

Hoffmann-La Roche Limitée
2455, boul. Meadowpine
Mississauga, Ontario
L5N 6L7

Date de révision :
Le 9 novembre 2009

www.rochecanada.com

Numéro de présentation : 134067

Fabriqué sous licence de Gilead Sciences Inc.
[®] Marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence
© Copyright 1999-2009, Hoffmann-La Roche Limitée

CDS Version 7.0

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	22
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23

Pr-TAMIFLU®

Phosphate d'oseltamivir

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Gélule / 30 mg, 45 mg et 75 mg d'oseltamivir	Aucun <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
Orale	Poudre pour suspension buvable / 12 mg/mL d'oseltamivir après reconstitution	Sorbitol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Traitement de la grippe

TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) est indiqué dans :

- le traitement de la grippe aiguë sans complications chez les adultes et les adolescents (> 13 ans) qui présentent des symptômes depuis deux jours au maximum.

Cette indication est fondée sur deux études cliniques de phase III réalisées chez des adultes ayant contracté la grippe naturellement. Dans ces études, 95 % des sujets étaient infectés par le virus grippal de type A, 3 % par le virus de type B et 2 % par un virus de type inconnu, ce qui reflète la distribution de ces souches dans la collectivité. Cette indication s'appuie également sur les études de provocation par les antigènes des virus grippaux A et B. Aucune donnée ne corrobore l'innocuité et l'efficacité de TAMIFLU chez les adultes qui ont commencé à prendre le médicament plus de 40 heures après le début des symptômes.

- le traitement de la grippe aiguë sans complications chez les enfants (≥ 1 an) qui présentent des symptômes depuis deux jours au maximum.

L'indication pédiatrique est fondée sur une étude clinique de phase III effectuée chez des enfants de 1 à 12 ans ayant contracté la grippe naturellement, où 67 % des sujets étaient infectés par le virus grippal de type A et 33 % par le virus de type B.

Lorsqu'il est pris conformément aux recommandations pour le traitement de la grippe, TAMIFLU soulage les symptômes grippaux et réduit leur durée (voir ESSAIS CLINIQUES).

Prévention / prophylaxie de la grippe

La décision d'administrer TAMIFLU à des sujets-contacts à des fins préventives doit reposer sur le fait que le virus grippal circule dans la région et que le cas primaire présente des symptômes typiques de la grippe. TAMIFLU n'étant pas efficace pour prévenir d'autres infections respiratoires que la grippe, il est important de bien diagnostiquer le cas primaire.

TAMIFLU ne remplace pas la vaccination antigrippale, qui reste la méthode de prévention privilégiée contre la grippe. La prise de TAMIFLU ne devrait pas influencer l'évaluation des personnes en vue de la vaccination antigrippale annuelle, conformément à la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour l'année / saison en cours, du comité consultatif de Santé Canada.

L'utilisation d'antiviraux dans le traitement et la prévention de la grippe doit être basée sur des recommandations officielles tenant compte de la variabilité des caractéristiques épidémiologiques et des répercussions de la grippe dans différentes régions géographiques et diverses populations de patients.

TAMIFLU est indiqué dans :

- la prévention de la grippe chez les adultes et les adolescents de 13 ans ou plus, après un contact étroit avec une personne infectée (le cas primaire).

Cette indication est fondée sur un programme de recherche clinique composé de quatre essais cliniques de phase III.

- la prévention de la grippe chez les enfants (≥ 1 an), après un contact étroit avec une personne infectée (le cas primaire).

Cette indication est fondée sur une étude distincte auprès d'un sous-groupe d'enfants dans un essai clinique de phase III.

CONTRE-INDICATIONS

- TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) est contre-indiqué chez les personnes qui ont une hypersensibilité connue à l'une des composantes du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'administration de TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) à raison de 150 mg deux fois par jour pendant cinq jours à des adultes ne s'est pas révélée plus efficace que celle de 75 mg deux fois par jour pour le traitement de la grippe.

Rien n'indique que TAMIFLU est efficace dans le traitement des infections causées par d'autres germes pathogènes que les virus influenza de type A et de type B. Les données sur le traitement de la grippe due au virus B sont limitées.

L'efficacité de TAMIFLU chez les personnes qui commencent le traitement plus de 48 heures après l'apparition des symptômes n'a pas été établie.

L'efficacité de TAMIFLU dans le traitement de la grippe chez des sujets atteints d'une maladie cardiaque ou respiratoire chronique n'a pas été établie. On n'a pas observé de différences au chapitre de l'incidence des complications entre le groupe traité et le groupe placebo parmi cette population. On ne dispose d'aucune donnée sur le traitement de la grippe en présence d'une maladie suffisamment sévère ou instable pour nécessiter l'hospitalisation imminente.

L'innocuité et l'efficacité de traitements répétés à des fins thérapeutiques ou préventives n'ont fait l'objet d'aucune étude.

L'efficacité de TAMIFLU dans le traitement ou la prévention de la grippe chez des sujets immunodéprimés n'a pas été établie.

Système endocrinien et métabolisme

Un flacon de 30 g de poudre pour suspension buvable TAMIFLU contient 25,713 g de sorbitol. L'administration d'une dose de 45 mg d'oseltamivir deux fois par jour fournit 2,6 g de sorbitol, ce qui est excessif dans les cas d'intolérance héréditaire au fructose.

Fonction hépatique

Des cas d'élévation des taux d'enzymes hépatiques et d'hépatotoxicité ont été signalés après la commercialisation, y compris des cas d'hépatite fulminante / insuffisance hépatique, dont certains ont eu une issue fatale, pour lesquels une relation de cause à effet avec l'oseltamivir ne pouvait pas être exclue, en particulier chez les patients qui présentaient un trouble hépatique préexistant.

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de l'oseltamivir n'ont pas fait l'objet d'études chez les personnes qui présentent une insuffisance hépatique grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Ajustement posologique, Insuffisants hépatiques).

Réactions neuropsychiatriques

Des rapports post-commercialisation ont signalé des cas de délire et d'automutilation (principalement au Japon), dont certains ont eu une issue fatale, chez des patients grippés qui ont pris TAMIFLU. Ces cas ayant été signalés spontanément dans la pratique clinique, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence, mais ils semblent être rares si l'on se base sur les données de l'utilisation de TAMIFLU. Ces cas touchaient principalement des enfants. Le rôle de TAMIFLU dans la survenue de ces manifestations n'a pas été établi. Les patients qui ont la grippe doivent

faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe de comportement anormal. Si des symptômes neuropsychiatriques apparaissent, les risques et les bienfaits de la poursuite du traitement doivent être évalués pour chaque patient (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament, Réactions neurologiques, Réactions psychiatriques).

La grippe peut être associée à une variété de symptômes neurologiques et comportementaux, notamment des manifestations telles que des hallucinations, du délire et un comportement anormal, qui peuvent avoir dans certains cas une issue fatale. Ces manifestations peuvent être associées à une encéphalite ou à une encéphalopathie, mais elles peuvent aussi se produire en l'absence de maladie grave évidente.

Fonction rénale

Insuffisants rénaux : La posologie n'a pas été établie pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse régulière ou dialyse péritonéale continue, ni pour les patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 10 mL/min (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Ajustement posologique).

Résistance

Dans le cadre des études cliniques sur l'infection acquise naturellement, l'incidence cumulative de résistance virale à l'oseltamivir en fonction du phénotypage seulement et en fonction du phénotypage et du génotypage était de 0,32 % (4/1245) ou de 0,4 % (5/1245), respectivement, chez les patients adultes / adolescents. Chez les enfants présentant une infection grippale contractée naturellement, la résistance a été déterminée dans six études cliniques : WV15731 (0 %; 0/5), WV15758 (8 %; 15/183), WV15759/WV15871 (0 %, 0/60), JV16284 (19 %, 8/43), WV16193 (0 %, 0/147), NV16871 (8 %, 2/26). Selon les données de ces études, l'incidence cumulative de résistance à l'oseltamivir chez les enfants âgés de 1 à 12 ans était de 4,1 % (19/464) en fonction du phénotypage et de 5,4 % (25/464) en fonction du phénotypage et du génotypage (un génotypage complet n'a pas été effectué chez tous les patients). Les patients éliminaient le virus normalement et n'affichaient aucun signe de détérioration clinique.

Aucune donnée n'a permis de mettre en évidence l'apparition d'une résistance à TAMIFLU dans les essais cliniques menés à ce jour chez les personnes traitées après exposition au virus (7 jours), après exposition au sein de familles (10 jours) et à titre préventif contre la grippe saisonnière (42 jours) (voir MICROBIOLOGIE – Résistance).

L'information disponible est insuffisante pour permettre de déterminer exactement le risque d'apparition d'une résistance à TAMIFLU en clinique (voir MICROBIOLOGIE – Résistance).

Réactions cutanées et hypersensibilité

Des réactions cutanées et d'hypersensibilité graves ont été constatées après la commercialisation de TAMIFLU (voir Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament).

Populations particulières

Grossesse : Dans l'état actuel des connaissances, les données sur les femmes enceintes qui prennent TAMIFLU sont insuffisantes pour permettre d'évaluer le risque de malformations congénitales et de fœtotoxicité. Par conséquent, TAMIFLU ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques encourus par le fœtus.

Les effets de TAMIFLU oral sur le développement embryofœtal ont été évalués chez des rates (50, 250 et 1500 mg/kg/jour) et des lapines (50, 150 et 500 mg/kg/jour). L'exposition relative à ces doses orales représentait respectivement 2, 13 et 100 fois l'exposition chez l'humain dans le cas des rates et respectivement 4, 8 et 50 fois l'exposition chez l'humain dans le cas des lapines. Les études pharmacocinétiques ont révélé que les fœtus ont été exposés au médicament chez les deux espèces. Dans l'étude sur les rates, une toxicité maternelle minimale a été observée dans le groupe soumis à la dose de 1500 mg/kg/jour. Dans l'étude sur les lapines, la dose de 150 mg/kg/jour a provoqué de légers effets toxiques et celle de 500 mg/kg/jour, des effets toxiques marqués chez les mères. Une plus grande incidence d'avortements a été observée dans le groupe sous 500 mg/kg/jour. On a observé une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence de diverses anomalies squelettiques mineures et de variantes chez la progéniture exposée au médicament. Cependant, l'incidence de chaque anomalie squelettique ou variante n'était pas plus élevée qu'au sein de la population générale chez les espèces étudiées. Vu le caractère isolé de cette manifestation, on a jugé que son importance sur le plan toxicologique était incertaine. Les résultats de l'administration de l'oseltamivir à des rats figurent à la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Allaitement.

Allaitement : On ignore si l'oseltamivir ou le métabolite actif passent dans le lait humain. L'oseltamivir et son métabolite actif passent dans le lait des rates en lactation. TAMIFLU ne doit pas être administré aux mères qui allaitent des enfants de moins d'un an à cause des risques possibles pour le nourrisson allaité. L'administration d'oseltamivir à des rats a donné lieu à un taux élevé de mortalité (voir TOXICOLOGIE – Toxicité chronique).

Enfants (< 1 an) : TAMIFLU ne doit pas être administré aux enfants de moins d'un an (voir TOXICOLOGIE – Toxicité chronique). L'innocuité et l'efficacité de TAMIFLU chez les enfants de moins d'un an n'ont pas été établies (voir ESSAIS CLINIQUES).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'efficacité de TAMIFLU dans le traitement de la grippe chez des personnes âgées n'a pas été évaluée. Les données d'innocuité relatives à 372 personnes âgées (≥ 65 ans) n'ont indiqué aucune différence globale entre les aînés et les adultes plus jeunes. D'après l'exposition au médicament et la tolérabilité, la réduction de la posologie ne devrait pas être nécessaire chez les personnes âgées (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

L'innocuité de TAMIFLU a été démontrée chez les résidents âgés de centres d'accueil qui avaient pris TAMIFLU pour la prévention de la grippe. Un bon nombre de ces résidents étaient atteints d'une maladie cardiaque ou respiratoire, et la plupart avaient été vaccinés cette saison-là (voir ESSAIS CLINIQUES).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Lors des études sur TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) dans le traitement de la grippe chez les adultes, les manifestations indésirables les plus fréquentes étaient des nausées et des vomissements. Quant aux manifestations indésirables constatées dans les études sur la prévention, elles étaient de nature très semblable. Chez les enfants, les manifestations indésirables le plus fréquemment signalées dans les études sur le traitement et la prévention étaient les vomissements.

Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des manifestations indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Études sur le traitement chez les adultes

Lors des études de phase III sur le traitement de la grippe chez les adultes, qui ont regroupé 2 107 patients, y compris des patients sous placebo et des patients recevant TAMIFLU à raison de 75 mg deux fois par jour, les manifestations indésirables les plus fréquentes étaient des nausées et des vomissements. Ces manifestations étaient transitoires et se sont manifestées en général après la première dose. Dans la très grande majorité des cas, elles n'ont pas donné lieu à l'arrêt du traitement. À la dose recommandée de 75 mg deux fois par jour, trois patients se sont retirés de l'étude à cause de nausées et le même nombre, à cause de vomissements.

Dans le cadre des études de phase III sur le traitement chez les adultes, quelques manifestations indésirables sont survenues plus souvent chez les patients sous TAMIFLU que chez ceux sous placebo. Les manifestations indésirables qui se sont produites le plus souvent à la dose recommandée, que ce soit pour le traitement ou la prévention, sont énumérées dans le tableau 1. Ce résumé tient compte de jeunes adultes sains et de patients « à risque » (exposés à un risque plus élevé de présenter des complications de la grippe, comme les personnes âgées et les patients atteints d'une maladie cardiaque ou respiratoire chronique). Les manifestations dont l'incidence était $\geq 1\%$ et qui ont été signalées plus souvent par les patients sous TAMIFLU que par ceux recevant un placebo, peu importe la cause, sont les nausées, les vomissements, la douleur abdominale et la céphalée.

Tableau 1 : Manifestations indésirables les plus fréquentes signalées dans les études sur la grippe contractée naturellement

Manifestation indésirable Classification par système organique (MedDRA)	Traitement*		Prévention	
	TAMIFLU 75 mg 2 fois par jour pendant 5 jours N = 1057	Placebo N = 1050	TAMIFLU 75 mg 1 fois par jour N = 1480	Placebo N = 1434
Troubles auriculaires et labyrinthiques				
Vertiges**	9 (0,9 %)	6 (0,6 %)	4 (0,3 %)	3 (0,2 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées (sans vomissements)	113 (10,7 %)	71 (6,8 %)	104 (7,0 %)	56 (3,9 %)
Vomissements	85 (8,0 %)	32 (3,0 %)	31 (2,1 %)	15 (1,0 %)
Diarrhée	58 (5,5 %)	84 (8,0 %)	48 (3,2 %)	38 (2,6 %)
Douleur abdominale	23 (2,2 %)	21 (2,0 %)	30 (2,0 %)	23 (1,6 %)
Troubles généraux et réactions au point d'injection				
Fatigue**	8 (0,8 %)	7 (0,7 %)	117 (7,9 %)	107 (7,5 %)
Infections et infestations				
Bronchite	39 (3,7 %)	52 (5,0 %)	11 (0,7 %)	17 (1,2 %)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	20 (1,9 %)	31 (3,0 %)	24 (1,6 %)	21 (1,5 %)
Céphalée	17 (1,6 %)	16 (1,5 %)	298 (20,1 %)	251 (17,5 %)
Insomnie	11 (1,0 %)	10 (1,0 %)	18 (1,2 %)	14 (1,0 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux**	10 (0,9 %)	12 (1,1 %)	83 (5,6 %)	86 (6,0 %)

* Sont énumérées toutes les manifestations indésirables signalées le plus souvent dans le groupe recevant 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour aux fins de traitement. Les manifestations sont énumérées par ordre décroissant de fréquence dans ce groupe.

** Ces manifestations ne font plus partie des manifestations les plus fréquentes dans le groupe de traitement, mais elles figurent ici par souci d'exhaustivité parce qu'elles figuraient dans une version précédente de ce tableau, qui reposait sur moins de sujets.

Les manifestations indésirables suivantes ont été observées à une incidence < 1 % chez les sujets recevant TAMIFLU à des fins thérapeutiques : angine instable, anémie, colite pseudomembraneuse, fracture de l'humérus, pneumonie, pyrexie et abcès périamygdalien.

Études sur la prévention chez les adultes

En tout, 3 434 sujets (adolescents, adultes sains et personnes âgées) ont participé à trois études de phase III sur la prévention, et 1480 d'entre eux ont reçu la dose recommandée, soit 75 mg une fois par jour. Les manifestations indésirables constatées pendant ces études et celles sur le traitement étaient de nature très semblable, comme le montre le tableau 1. Les courbatures, la rhinorrhée, la dyspepsie et les infections des voies respiratoires supérieures sont d'autres manifestations dont la fréquence était ≥ 1 % durant les études sur la prévention, mais la différence d'incidence entre TAMIFLU et le placebo pour ces manifestations était inférieure à 1 %. Il n'y avait pas de différence cliniquement pertinente dans le profil d'innocuité de

942 personnes âgées recevant TAMIFLU ou un placebo, par comparaison avec une population plus jeune.

Dans le cadre d'une quatrième étude, 399 sujets ont reçu TAMIFLU à raison de 75 mg une fois par jour pendant 10 jours, après l'identification d'un cas primaire dans la famille proche. Comme lors des études précédentes, les nausées (8,3 %), les vomissements (4,5 %), la diarrhée (0,8 %) et la céphalée (7,8 %) se rangeaient parmi les manifestations indésirables les plus fréquentes.

Études sur le traitement chez les enfants

Un total de 1032 sujets de 1 à 12 ans (698 enfants de 1 à 12 ans sans autre maladie et 334 enfants asthmatiques de 6 à 12 ans) ont pris part aux études de phase III sur TAMIFLU dans le traitement de la grippe, dont 515 ont reçu la suspension buvable.

Les manifestations indésirables survenues à une incidence > 1 % sont énumérées au tableau 2. Les vomissements ont été la réaction indésirable la plus fréquente. Les autres réactions indésirables signalées plus souvent par les enfants traités par TAMIFLU étaient la douleur abdominale, l'épistaxis, l'otopathie et la conjonctivite. Ces manifestations se sont généralement limitées à un seul épisode et se sont résolues en dépit de la poursuite du traitement. Elles n'ont pas causé d'abandon du traitement dans la vaste majorité des cas.

L'otite moyenne, la pneumonie, la sinusite et la bronchite ont été signalées chez plus de 1 % des enfants recevant TAMIFLU, mais l'incidence de ces manifestations était plus faible dans le groupe traité par TAMIFLU que dans le groupe recevant le placebo.

Le profil de réactions indésirables chez les adolescents est semblable à celui observé chez les adultes et à celui observé chez les enfants de 1 à 12 ans.

Tableau 2 : Manifestations indésirables les plus fréquentes dans les essais menés chez des enfants de 1 à 12 ans ayant contracté la grippe naturellement

Manifestations indésirables Classification par système organique (MedDRA)	Traitement ^a		Traitement ^b	Prophylaxie ^b
	TAMIFLU 2 mg/kg deux fois par jour N = 515	Placebo N = 517	TAMIFLU Dose unitaire ^c N = 158	TAMIFLU Dose unitaire ^c N = 99
Troubles sanguins et lymphatiques				
Lymphadénopathie	5 (1,0 %)	8 (1,5 %)	1 (0,6 %)	-
Troubles auriculaires et labyrinthiques				
Otopathie	9 (1,7 %)	6 (1,2 %)	-	-
Anomalie de la membrane du tympan	5 (1,0%)	6 (1,2 %)	-	-
Troubles oculaires				
Conjonctivite	5 (1,0 %)	2 (0,4 %)	-	-
Troubles gastro-intestinaux				
Vomissements	77 (15,0 %)	48 (9,3 %)	31 (19,6 %)	10 (10,1 %)
Diarrhée	49 (9,5 %)	55 (10,6 %)	5 (3,2 %)	1 (1,0 %)
Douleur abdominale	24 (4,7 %)	20 (3,9 %)	3 (1,9 %)	3 (3,0 %)
Nausées	17 (3,3 %)	22 (4,3 %)	10 (6,3 %)	4 (4,0 %)
Infections et infestations				
Otite moyenne	45 (8,7 %)	58 (11,2 %)	2 (1,3 %)	2 (2,0 %)
Pneumonie	10 (1,9 %)	17 (3,3 %)	-	-
Sinusite	9 (1,7 %)	13 (2,5 %)	-	-
Bronchite	8 (1,6 %)	11 (2,1 %)	3 (1,9 %)	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Asthme (y compris aggravation)	18 (3,5 %)	19 (3,7 %)	-	1 (1,0 %)
Épistaxis	16 (3,1 %)	13 (2,5 %)	2 (1,3 %)	1 (1,0 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Dermatite	5 (1,0 %)	10 (1,9 %)	1 (0,6 %)	-

^a Données regroupées des essais de phase III chez des enfants ayant contracté la grippe naturellement et traités par TAMIFLU.

^b Étude comparative non contrôlée sur le traitement (2 fois par jour pendant 5 jours) et la prévention (1 fois par jour pendant 10 jours).

^c Dose unitaire = posologie ajustée en fonction de l'âge (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sont énumérées toutes les manifestations indésirables signalées à une fréquence $\geq 1\%$ dans le groupe recevant 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour aux fins de traitement.

Études sur la prévention chez les enfants

Des enfants de 1 à 12 ans de mêmes familles ont participé à une étude sur la prévention de la grippe, comme cas primaires (n = 134) ou comme sujets-contacts (n = 222). Les réactions gastro-intestinales, en particulier les vomissements, ont été les manifestations indésirables les plus fréquentes. Dans cette étude, TAMIFLU a été bien toléré, les manifestations indésirables notées correspondant à celles déjà observées auparavant (voir le tableau 2).

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

Les réactions indésirables suivantes ont été constatées après la commercialisation de TAMIFLU. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement et proviennent d'une population dont on ne connaît pas très bien l'ampleur, il est impossible de déterminer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec la prise de TAMIFLU.

Réactions cutanées et hypersensibilité : dermatite, éruption cutanée, eczéma, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et œdème facial.

Sphère hépato-biliaire : élévation des taux d'enzymes hépatiques, hépatotoxicité, y compris hépatite fulminante / insuffisance hépatique, ayant eu dans certains cas une issue fatale.

Réactions gastro-intestinales : hémorragie gastro-intestinale, colite hémorragique

Réactions neurologiques : convulsions

Réactions psychiatriques : délire, y compris des symptômes tels qu'altération du niveau de la conscience, confusion, comportement anormal donnant lieu à une automutilation, délires, hallucinations, agitation, anxiété, cauchemars (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'oseltamivir est transformé en grande partie en carboxylate d'oseltamivir par les estérases présentes surtout dans le foie. Peu d'interactions médicamenteuses par compétition pour les estérases ont été signalées dans la littérature. La faible liaison de l'oseltamivir et du carboxylate d'oseltamivir aux protéines plasmatiques permet de penser que des interactions médicamenteuses par déplacement sont peu probables.

Les études *in vitro* ont fait ressortir que ni l'oseltamivir ni le métabolite actif ne sont de bons substrats pour les oxydases à fonction mixte du cytochrome P450 et les glucuronyl-transférases.

Interactions médicament-médicament

La cimétidine, inhibiteur non spécifique des isoenzymes du cytochrome P450, qui entre en compétition pour ce qui est du transport tubulaire des médicaments basiques ou cationiques, n'a aucun effet sur les concentrations plasmatiques d'oseltamivir et de son métabolite actif.

Il est peu probable que des interactions médicamenteuses par compétition pour la sécrétion tubulaire rénale soient cliniquement importantes, en raison de la marge d'innocuité connue de la plupart des médicaments en question, des caractéristiques d'élimination du métabolite actif (par

filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire anionique) et de la capacité d'excrétion de ces voies. La coadministration de probénécide double environ l'exposition au métabolite actif en raison d'une diminution de la sécrétion tubulaire par transport actif anionique. Toutefois, à cause de la grande marge d'innocuité du métabolite actif, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de l'oseltamivir quand il est administré avec le probénécide. Les autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire anionique n'ont pas été évalués.

La coadministration d'amoxicilline ne change les taux plasmatiques d'aucun des deux composés, ce qui donne à penser que la compétition pour la voie de sécrétion anionique est faible.

Chez six sujets, la coadministration d'acétaminophène n'a pas influencé les taux plasmatiques d'oseltamivir, de son métabolite actif ou d'acétaminophène.

La coadministration de paracétamol n'influence pas les taux plasmatiques de l'oseltamivir, de son métabolite actif, ni du paracétamol.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'oseltamivir ou son principal métabolite, d'une part, et le paracétamol, l'acide acétylsalicylique, la cimétidine ou des antiacides (hydroxydes de magnésium et d'aluminium, et carbonates de calcium), d'autre part, quand ils étaient administrés avec l'oseltamivir.

Lors des études cliniques de phase III sur le traitement et la prévention, TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) a été administré avec des médicaments d'usage courant, comme des inhibiteurs de l'ECA (énalapril, captopril), des diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide), des antibiotiques (pénicilline), des antagonistes des récepteurs H₂ (cimétidine) et des analgésiques (acide acétylsalicylique, ibuprofène et paracétamol). Aucun changement de la nature ou de la fréquence des manifestations indésirables n'a été constaté par suite de la coadministration de TAMIFLU et de ces composés.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Insuffisants hépatiques : L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique n'ont pas fait l'objet d'études chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave. Aucune étude n'a été menée chez les enfants présentant une insuffisance hépatique.

Nourrissons : L'innocuité et l'efficacité de TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) n'ont pas été établies chez les enfants de moins d'un an. TAMIFLU ne doit pas être administré aux enfants de

moins d'un an (voir TOXICOLOGIE – Toxicité chronique). TAMIFLU est contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pour les détails concernant les insuffisants rénaux et les personnes âgées, consulter la rubrique Ajustement posologique ci-après.

Posologie recommandée – Traitement de la grippe

Le traitement doit commencer au plus tard deux jours après le début des symptômes de la grippe.

Adultes et adolescents (≥ 13 ans) : La posologie orale recommandée de TAMIFLU en gélules pour le traitement de la grippe chez les adultes et les adolescents (≥ 13 ans) est de 75 mg deux fois par jour pendant cinq jours.

Enfants (1 à 12 ans) : La posologie orale recommandée de la suspension buvable TAMIFLU pour les enfants d'un an et plus est indiquée dans le tableau ci-dessous. La suspension buvable TAMIFLU convient également aux adultes qui ne peuvent pas avaler les gélules. S'il n'est pas possible de se procurer la suspension buvable TAMIFLU, on peut mélanger la poudre contenue dans les gélules TAMIFLU avec des liquides sucrés comme du sirop au chocolat (ordinaire ou sans sucre). Chez les enfants qui sont assez âgés pour avaler les gélules sans danger, on peut aussi recourir aux gélules de 30 et 45 mg, selon le tableau ci-dessous.

Poids corporel en kg	Poids corporel en livres	Dose recommandée pendant 5 jours
≤ 15 kg	≤ 33 lb	30 mg deux fois par jour
> 15-23 kg	> 33-51 lb	45 mg deux fois par jour
> 23-40 kg	> 51-88 lb	60 mg deux fois par jour
> 40 kg	> 88 lb	75 mg deux fois par jour

Une seringue pour administration orale portant des graduations de 30, 45 et 60 mg est fournie avec la suspension; pour mesurer la dose de 75 mg, additionner 30 mg et 45 mg.

Posologie recommandée – Prévention de la grippe

Le traitement doit commencer au plus tard deux jours après l'exposition au cas primaire présentant déjà des symptômes et se poursuivre pendant au moins dix jours. Les enfants et les personnes âgées peuvent excréter le virus pendant un maximum de 14 jours après le début de la grippe. Si le cas primaire est un enfant ou une personne âgée, le traitement préventif par TAMIFLU peut donc durer jusqu'à 14 jours.

Les patients doivent être avisés de suivre le traitement jusqu'à la fin.

Adultes et adolescents (≥ 13 ans) : La posologie orale recommandée de TAMIFLU pour la prévention de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée (le cas primaire) est de 75 mg une fois par jour.

Enfants (1 à 12 ans) : La posologie orale recommandée de la suspension buvable TAMIFLU pour les enfants d'un an et plus est indiquée dans le tableau ci-dessous. La suspension buvable

TAMIFLU convient également aux adultes qui ne peuvent pas avaler les gélules. S'il n'est pas possible de se procurer la suspension buvable TAMIFLU, on peut mélanger la poudre contenue dans les gélules TAMIFLU avec des liquides sucrés comme du sirop au chocolat (ordinaire ou sans sucre). Chez les enfants qui sont assez âgés pour avaler les gélules sans danger, on peut aussi recourir aux gélules de 30 et 45 mg, selon le tableau ci-dessous.

Poids corporel en kg	Poids corporel en livres	Dose recommandée pendant au moins 10 jours
≤ 15 kg	≤ 33 lb	30 mg une fois par jour
> 15-23 kg	> 33-51 lb	45 mg une fois par jour
> 23-40 kg	> 51-88 lb	60 mg une fois par jour
> 40 kg	> 88 lb	75 mg une fois par jour

Une seringue pour administration orale portant des graduations de 30, 45 et 60 mg est fournie avec la suspension; pour mesurer la dose de 75 mg, additionner 30 mg et 45 mg.

Ajustement posologique

Insuffisants hépatiques : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients adultes atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisants hépatiques).

Insuffisants rénaux : Il n'y a pas lieu de modifier la posologie lorsque la clairance de la créatinine dépasse 30 mL/min.

La posologie n'a pas été établie pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse régulière ou dialyse péritonéale continue, ni pour les patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 10 mL/min (voir MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisants rénaux).

Traitement de la grippe : Si la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 30 mL/min, il est recommandé de réduire la posologie de TAMIFLU à 75 mg une fois par jour pendant cinq jours.

Prévention de la grippe : Si la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 30 mL/min, il est recommandé de réduire la posologie de TAMIFLU à 75 mg tous les deux jours ou à 30 mg une fois par jour, soit en suspension, soit en gélules.

Personnes âgées : Il n'y a pas lieu de modifier la posologie chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Personnes âgées).

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose de TAMIFLU, prenez-la le plus tôt possible, puis continuez de prendre le médicament selon l'horaire prescrit. Ne doublez jamais la dose.

Administration

TAMIFLU se prend avec ou sans aliments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Absorption), bien que la prise avec des aliments puisse augmenter la tolérabilité chez certains patients.

Reconstitution de la suspension buvable

Il est préférable que la poudre TAMIFLU pour suspension buvable soit reconstituée par le pharmacien lorsqu'il exécute l'ordonnance.

1. Tapoter le flacon à plusieurs reprises pour disperser la poudre.
2. Mesurer 52 mL d'eau dans une éprouvette graduée.
3. Verser le volume total d'eau pour reconstitution dans le flacon, fermer le flacon et bien agiter pendant 15 secondes.
4. Enlever le couvercle de sécurité à l'épreuve des enfants et introduire le bouchon de raccord dans le goulot du flacon.
5. Remettre soigneusement le couvercle de sécurité pour assurer le bon positionnement du bouchon de raccord et une fermeture à l'épreuve des enfants.

Remettre une seringue et un feuillet d'information au patient en même temps que la suspension reconstituée. Il est recommandé d'inscrire la date de péremption sur l'étiquette (la suspension reconstituée se conserve pendant 10 jours si elle est conservée à la température ambiante [température maximale de 25 °C] ou pendant 17 jours si elle est conservée au réfrigérateur [entre 2 et 8 °C]).

Un flacon de 30 g de poudre pour suspension buvable TAMIFLU contient 25,713 g de sorbitol. L'administration d'une dose de 45 mg d'oseltamivir deux fois par jour fournit 2,6 g de sorbitol, ce qui est excessif dans les cas d'intolérance héréditaire au fructose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme).

Note : Bien agiter la suspension buvable TAMIFLU avant chaque usage.

Préparation d'urgence d'une suspension buvable à partir de gélules TAMIFLU (concentration finale : 15 mg/mL)

Les directives suivantes ne doivent servir qu'en situation d'urgence seulement, et non dans les cas où la suspension buvable approuvée par Santé Canada déjà offerte sur le marché peut être obtenue auprès d'un grossiste ou du fabricant.

La préparation d'une suspension buvable en suivant les directives ci-dessous produira une quantité de médicament suffisante pour un traitement de 5 jours à des fins thérapeutiques ou un traitement de 10 jours à des fins préventives pour un patient.

La version commerciale de la suspension buvable TAMIFLU (12 mg/mL) est le produit à utiliser de préférence pour les enfants et les adultes qui ont de la difficulté à avaler les gélules ou qui ont besoin de doses plus faibles. Lorsqu'il n'est pas possible de se procurer la suspension buvable TAMIFLU, le pharmacien peut préparer une suspension (de 15 mg/mL) à partir des gélules TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) à 75 mg en utilisant l'un des trois excipients suivants :

sirop à saveur de cerise (Humco[®]), sirop sans sucre Ora-Sweet[®] SF (Paddock Laboratories) OU eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,1 % p/v à titre d'agent de conservation. L'emploi d'autres excipients n'a pas été étudié. **Cette suspension ne doit pas être utilisée pour une simple question de commodité ni lorsqu'il est possible de se procurer la suspension buvable TAMIFLU approuvée par Santé Canada.**

Pour commencer, calculer le volume total de suspension buvable à préparer pour chaque patient. Le volume total requis est déterminé par le poids du patient (voir le tableau 3).

Tableau 3 : Volume de suspension buvable (à 15 mg/mL) requis selon le poids du patient

Poids corporel (kg)	Poids corporel (livres)	Volume total à préparer par patient (mL)
≤ 15 kg	≤ 33 lb	30 mL
16-23 kg	34-51 lb	40 mL
24-40 kg	52-88 lb	50 mL
≥ 41 kg	≥ 89 lb	60 mL

Ensuite, déterminer le nombre de gélules et la quantité d'excipient (sirop à saveur de cerise Humco[®], sirop sans sucre Ora-Sweet[®] SF OU eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,1 % p/v ajouté à titre d'agent de conservation) requis pour obtenir le volume total désiré (calculé à partir du tableau 3 : 30, 40, 50 ou 60 mL) de suspension buvable (à 15 mg/mL) (voir le tableau 4).

Tableau 4 : Nombre de gélules TAMIFLU à 75 mg et quantité d'excipient (sirop à saveur de cerise Humco[®], sirop sans sucre Ora-Sweet[®] SF OU eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,1 % p/v ajouté à titre d'agent de conservation) requis pour obtenir le volume total désiré de suspension buvable (à 15 mg/mL)

Volume total de suspension buvable requis	30 mL	40 mL	50 mL	60 mL
Nom requis de gélules TAMIFLU à 75 mg	6 gélules (450 mg d'oseltamivir)	8 gélules (600 mg d'oseltamivir)	10 gélules (750 mg d'oseltamivir)	12 gélules (900 mg d'oseltamivir)
Volume d'excipient requis Sirop à saveur de cerise Humco [®] OU	29 mL	38,5 mL	48 mL	57 mL

Sirop sans sucre Ora-Sweet [®] SF (Paddock Laboratories)				
OU				
Eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,1 % p/v ajouté à titre d'agent de conservation				

Enfin, suivre les étapes ci-dessous pour la préparation de la suspension buvable (à 15 mg/mL) à partir des gélules TAMIFLU à 75 mg :

1. Ouvrir soigneusement le nombre requis de gélules TAMIFLU à 75 mg et vider leur contenu dans un mortier propre.
2. Triturer les granules jusqu'à l'obtention d'une poudre fine.
3. Ajouter un tiers (1/3) de la quantité requise d'excipient et continuer de triturer jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.
4. Transférer la suspension dans un flacon de verre ambre ou de poly(téréphtalate d'éthylène) (PTPE) ambre. L'usage d'un entonnoir permettra d'éviter toute perte de suspension.
5. Verser un autre tiers (1/3) de la quantité d'excipient dans le mortier, rincer le pilon et le mortier à l'aide de mouvements de trituration et transférer l'excipient dans le flacon.
6. Rincer de nouveau (répéter l'étape 5) avec le reste de l'excipient.
7. Fermer le flacon à l'aide d'un couvercle à l'épreuve des enfants.
8. Bien agiter pour dissoudre entièrement le médicament actif et assurer une distribution homogène du médicament dissous dans la suspension. (Remarque : L'ingrédient actif, le phosphate d'oseltamivir, se dissout facilement dans l'excipient spécifié. Les particules qui demeurent en suspension sont des ingrédients inertes des gélules TAMIFLU qui ne sont pas solubles dans cet excipient.)
9. Apposer une étiquette sur le flacon avec la mention « Agiter doucement avant l'usage » [La suspension doit être agitée doucement avant l'administration afin de minimiser la quantité d'air emprisonné.]
10. Informer le parent ou le tuteur, par le biais d'une autre étiquette ou par l'ajout d'informations dans les directives de la pharmacie, que toute solution restante à la fin du traitement doit être jetée.
11. Indiquer sur le flacon la date de péremption appropriée en fonction des conditions d'entreposage (voir ci-dessous).

ENTREPOSAGE DE LA SUSPENSION PRÉPARÉE PAR LE PHARMACIEN

Stabilité de la suspension préparée à l'aide du sirop sans sucre Ora-Sweet[®] SF : 5 semaines (35 jours) lorsqu'elle est entreposée à une température de 25 °C.

Stabilité de la suspension préparée à l'aide du sirop à saveur de cerise Humco[®] : 5 semaines (35 jours) lorsqu'elle est entreposée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Stabilité de la suspension préparée à l'aide d'eau purifiée contenant du benzoate de sodium à

0,1 % p/v ajouté à titre d'agent de conservation :

- Entreposage à la température ambiante : 3 semaines (21 jours), à une température maximale de 25 °C.

- Entreposage au réfrigérateur : 6 semaines, à une température entre 2 et 8 °C.

Remarque : Les conditions d'entreposage se fondent sur des études sur la stabilité de suspensions buvables préparées en pharmacie, à l'aide de l'excipient susmentionné, et placées dans des flacons de verre ambre ou de poly(téréphtalate d'éthylène) (PTPE) ambre. Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer la stabilité de suspensions préparées à l'aide d'autres excipients ou entreposées dans d'autres types de flacons.

Apposer une étiquette sur le flacon avec le nom du patient, les directives posologiques, le nom du médicament et toute autre information requise en vertu de la réglementation provinciale et fédérale. **Pour les directives posologiques, consulter le tableau 5.**

Remarque : En suivant ces directives, on obtiendra une suspension à 15 mg/mL, soit une teneur différente de la suspension buvable TAMIFLU offerte sur le marché, qui est de 12 mg/mL.

Tableau 5 : Tableau des posologies pour la suspension préparée par le pharmacien à partir des gélules TAMIFLU à 75 mg

Poids corporel (kg)	Poids corporel (livres)	Dose (mg)	Volume par dose 15 mg/mL	Dose pour le traitement (sur 5 jours)	Dose pour la prévention (sur 10 jours)
≤ 15 kg	≤ 33 lb	30 mg	2 mL	2 mL deux fois par jour	2 mL une fois par jour
16-23 kg	34-51 lb	45 mg	3 mL	3 mL deux fois par jour	3 mL une fois par jour
24-40 kg	52-88 lb	60 mg	4 mL	4 mL deux fois par jour	4 mL une fois par jour
≥ 41 kg	≥ 89 lb	75 mg	5 mL	5 mL deux fois par jour	5 mL une fois par jour

Note : 1 cuillerée à thé = 5 mL

Dans la mesure du possible, remettre la suspension avec une seringue pour administration orale permettant de mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, surligner ou encercler sur l'échelle de graduation de la seringue la quantité approprié (2, 3, 4 ou 5 mL) pour chaque patient. La seringue contenue dans l'emballage de la suspension buvable TAMIFLU offerte sur le marché ne doit PAS être utilisée avec la suspension préparée en pharmacie car ces deux produits ont des teneurs différentes.

Pour la suspension préparée avec de l'eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,1 % p/v

ajouté à titre d'agent de conservation, le soignant doit prélever du flacon délivré la dose appropriée. Utiliser un contenant distinct. La dose prélevée doit être mélangée avec une quantité égale de liquide sucré, comme de l'eau sucrée, du sirop au chocolat ou à la cerise, une garniture à dessert (comme une sauce caramel ou fudge) pour masquer le goût amer.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge de tout surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoisons de votre région.

On peut administrer du charbon activé pour aider à éliminer tout médicament non absorbé. Il est aussi recommandé de recourir à des mesures de soutien générales.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé jusqu'à maintenant. Des doses uniques allant jusqu'à 1000 mg de TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) ont été associées à des nausées, accompagnées ou non de vomissements.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) est un promédicament sous forme d'ester éthylique dont la fonction ester doit être hydrolysée pour qu'il se transforme en son métabolite actif, le carboxylate d'oseltamivir. Le métabolite actif est un inhibiteur sélectif de l'enzyme neuraminidase du virus influenza de type A et de type B. La neuraminidase est une glycoprotéine ancrée sur la membrane des particules virales, essentielle à la libération des particules virales récemment formées par les cellules infectées et à la dissémination du virus infectieux dans l'organisme. On pense que l'oseltamivir agit en inhibant la neuraminidase du virus influenza, ce qui modifie l'agrégation des particules virales et empêche leur libération.

L'oseltamivir est rapidement absorbé après administration orale et est transformé en métabolite actif par les estérases hépatiques. Le volume moyen de distribution (V_{EQ}) du métabolite actif avoisine 23 L. Le métabolite actif ne subit aucune autre biotransformation et est éliminé dans l'urine. La demi-vie d'élimination du métabolite actif est de 6 à 10 h. La clairance rénale (18,8 L/h) excède la filtration glomérulaire (7,5 L/h), ce qui indique que la clairance s'effectue également par sécrétion tubulaire. Le promédicament qui atteint la circulation générale (moins de 5 %) est éliminé par voie rénale également. Chez l'humain, le degré de liaison de l'oseltamivir aux protéines plasmatiques est de 42 % et celui du métabolite actif est négligeable (environ 3 %).

L'exposition au métabolite actif est inversement proportionnelle au degré de dysfonction rénale.

Pharmacocinétique

Absorption : L'oseltamivir est rapidement absorbé par les voies digestives après administration orale de TAMIFLU et est en grande partie transformé en métabolite actif principalement par les estérases hépatiques. Au moins 75 % de la dose orale administrée atteint la circulation générale sous forme de métabolite actif. L'exposition au promédicament est moins de 5 % par rapport à l'exposition au métabolite actif. La concentration plasmatique du métabolite actif est

proportionnelle à la dose et n'est pas influencée de façon substantielle par l'ingestion concomitante d'aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution : Le volume moyen de distribution (V_{EQ}) du métabolite actif avoisine 23 L chez l'humain.

Chez l'humain, le degré de liaison de l'oseltamivir aux protéines plasmatiques est de 42 % et celui du métabolite actif est négligeable (environ 3 %).

Métabolisme : L'oseltamivir est en grande partie transformé en métabolite actif par les estérases présentes surtout dans le foie. L'oseltamivir et le métabolite actif ne sont pas des substrats pour les isoenzymes du cytochrome P450 et n'inhibent pas ces isoenzymes.

Élimination : L'oseltamivir absorbé est éliminé à plus de 90 % par transformation en son métabolite actif. Le métabolite actif ne subit aucune autre biotransformation et est éliminé dans l'urine. Les concentrations plasmatiques maximales du métabolite actif vont en décroissant avec une demi-vie de 6 à 10 heures chez la plupart des sujets. Le médicament actif est éliminé entièrement (> 99 %) par les reins. La clairance rénale (18,8 L/h) excède la filtration glomérulaire (7,5 L/h), ce qui indique qu'il y a aussi clairance par sécrétion tubulaire. Moins de 20 % d'une dose orale radiomarquée est excrétée dans les selles.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique de l'oseltamivir a été évaluée dans le cadre d'études à dose unique chez des enfants de 1 à 16 ans. La pharmacocinétique de doses multiples a été étudiée chez un petit nombre d'enfants de 3 à 12 ans qui ont été recrutés pour participer à une étude clinique. Les jeunes enfants ont éliminé le promédicament et le métabolite actif plus rapidement que les adultes, entraînant une exposition moindre à dose égale. Les doses de 2 mg/kg donnent lieu à une exposition au carboxylate d'oseltamivir semblable à celle obtenue chez les adultes recevant une seule gélule à 75 mg (environ 1 mg/kg). La pharmacocinétique de l'oseltamivir chez les enfants de 12 ans et plus est semblable à celle observée chez les adultes.

TAMIFLU ne doit pas être administré aux enfants de moins d'un an (voir TOXICOLOGIE – Toxicité chronique).

Personnes âgées : L'exposition au métabolite actif à l'état d'équilibre était de 25 à 35 % plus élevée chez les personnes âgées (65-78 ans) que chez les jeunes adultes recevant des doses semblables de TAMIFLU. La demi-vie était sensiblement la même chez les personnes âgées et les jeunes adultes. D'après l'exposition au médicament et la tolérabilité, il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés, que ce soit pour le traitement ou la prévention de la grippe (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Ajustement posologique).

Insuffisants hépatiques : L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de TAMIFLU n'ont pas été évaluées chez les sujets qui présentent une insuffisance hépatique grave (voir MISES EN

GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisants hépatiques). Dans une étude clinique menée auprès de patients adultes présentant une insuffisance hépatique modérée (n = 11), comparativement à des volontaires sains (n = 23), la conversion métabolique de l'oseltamivir en son métabolite actif, le carboxylate d'oseltamivir, n'était pas significativement modifiée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Ajustement posologique, Insuffisants hépatiques). Aucune étude n'a été menée chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisants rénaux : L'administration de 100 mg de TAMIFLU deux fois par jour pendant cinq jours à des sujets à divers stades de dysfonction rénale a indiqué que l'exposition au métabolite actif est inversement proportionnelle au degré de dysfonction rénale.

La posologie n'a pas été établie pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse régulière ou dialyse péritonéale continue, ni pour les patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 10 mL/min.

Traitement de la grippe : Si la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 30 mL/min, il est recommandé de réduire la posologie de TAMIFLU à 75 mg une fois par jour pendant cinq jours.

Prévention de la grippe : Si la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 30 mL/min, il est recommandé de réduire la posologie de TAMIFLU à 75 mg tous les deux jours ou encore, à une gélule à 30 mg, ou à 30 mg de suspension tous les jours. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Ajustement posologique).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Gélules TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) : Conserver les gélules entre 15 et 25 °C.

Poudre pour suspension buvable TAMIFLU : Conserver la poudre entre 15 et 25 °C. Conserver la suspension reconstituée :

- a) à la température ambiante (température maximale de 25 °C). Jeter toute portion inutilisée dans les 10 jours qui suivent la reconstitution, ou
- b) au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Jeter toute portion inutilisée dans les 17 jours qui suivent la reconstitution.

Ne pas congeler la suspension reconstituée.

Suspension TAMIFLU préparée en pharmacie :

- a) Stabilité de la suspension préparée à l'aide du sirop sans sucre Ora-Sweet[®] SF : 5 semaines (35 jours) lorsqu'elle est entreposée à une température de 25 °C.
- b) Stabilité de la suspension préparée à l'aide du sirop à saveur de cerise Humco[®] : 5 semaines (35 jours) lorsqu'elle est entreposée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- c) Stabilité de la suspension préparée à l'aide d'eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,1 % p/v ajouté à titre d'agent de conservation :
 - Entreposage à la température ambiante : 3 semaines (21 jours), à une température maximale de 25 °C.
 - Entreposage au réfrigérateur : 6 semaines, à une température entre 2 et 8 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Gélules TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) à 30, 45 et 75 mg

Composition

Chaque gélule contient 30, 45 ou 75 mg d'oseltamivir sous forme de phosphate d'oseltamivir. En plus de l'ingrédient actif, toutes les gélules contiennent les ingrédients suivants : amidon de maïs, croscarmellose sodique, polyvidone K30, stéaryl fumarate sodique et talc. Contenu de l'enveloppe des gélules de 30 mg : gélatine, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et oxyde de titane. Contenu de l'enveloppe des gélules de 45 mg : gélatine, oxyde de fer noir et oxyde de titane. Contenu de l'enveloppe des gélules de 75 mg : gélatine, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et oxyde de titane. L'encre bleue utilisée pour les inscriptions sur les gélules contient du FD&C bleu n° 2 comme colorant.

Présentation

TAMIFLU est offert en gélules jaune pâle de 30 mg, portant l'inscription « ROCHE » imprimée à l'encre bleue sur le corps jaune pâle et l'inscription « 30 mg » imprimée à l'encre bleue sur la coiffe jaune pâle.

TAMIFLU est offert en gélules grises de 45 mg, portant l'inscription « ROCHE » imprimée à l'encre bleue sur le corps gris et l'inscription « 45 mg » imprimée à l'encre bleue sur la coiffe grise.

TAMIFLU est offert en gélules gris et jaune pâle de 75 mg, portant l'inscription « ROCHE » imprimée à l'encre bleue sur le corps gris et l'inscription « 75 mg » imprimée à l'encre bleue sur la coiffe jaune pâle.

Les trois concentrations sont offertes en plaquettes alvéolées de 10 gélules.

Poudre pour suspension buvable TAMIFLU

Composition

La poudre pour suspension buvable TAMIFLU contient 900 mg d'oseltamivir sous forme de phosphate d'oseltamivir par flacon qui, une fois reconstituée, contient 12 mg/mL d'oseltamivir. Les ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) sont : arôme tutti frutti, benzoate de sodium, citrate monosodique, gomme de xanthane, oxyde de titane, saccharine sodique et sorbitol.

Présentation

La poudre pour suspension TAMIFLU est sous forme de poudre blanche à reconstituer en une suspension buvable à saveur tutti frutti. Elle est vendue dans des flacons en verre de 100 mL avec un bouchon de raccord et une seringue*. Le contenu net après reconstitution est de 75 mL (phosphate d'oseltamivir équivalant à 900 mg de base d'oseltamivir).

* La seringue pour administration orale est fabriquée par F. Hoffmann-La Roche SA, 4070 Bâle, Suisse.