

MONOGRAPHIE

PrTAMIFLU®

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 II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	3
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	3
ESSAIS CLINIQUES	4
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	7
MICROBIOLOGIE.....	8
TOXICOLOGIE	10
RÉFÉRENCES	24

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Substance
médicamenteuse**

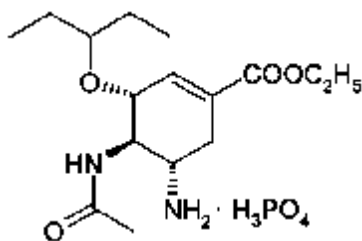
**Dénomination
commune** Phosphate d'oseltamivir

Nom chimique Éthyl (3R,4R,5S)-4-acétylamino-5-amino-3-(1-éthylpropoxy)-1-cyclohexène-1-carboxylique, phosphate (1:1)

Formule moléculaire $C_{16}H_{28}N_2O_4$ (base libre)

Poids moléculaire 312,4 pour l'oseltamivir sous forme de base libre et 410,4 pour l'oseltamivir sous forme de phosphate

Formule développée



Aspect physique Solide cristallin blanc

Solubilité Facilement soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement soluble dans le diméthylformamide et l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'acétone, le 2-propanol et les solvants organiques non polaires.

pKa et pH pKa : 7,75

Coefficient de partage 1-octanol/tampon de phosphate aqueux : logP = 0,36

Point de fusion 192-195 °C avec dégradation

ESSAIS CLINIQUES

Traitement de la grippe

Adultes : Des essais cliniques de phase III ont évalué l'innocuité et l'efficacité de TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) dans le traitement de la grippe contractée naturellement durant une période où la grippe circulait dans la collectivité. En tout, 1418 patients ont reçu soit TAMIFLU ou un placebo; parmi ces sujets, 476 ont reçu 75 mg de TAMIFLU deux fois par jour pendant cinq jours. Les sujets ont commencé à être traités par TAMIFLU 40 heures tout au plus après le début des symptômes. Le paramètre d'efficacité principal était le temps requis pour obtenir le soulagement de tous les symptômes. Les analyses principales ont porté sur la population infectée évaluée selon le principe de l'intention de traiter (I-ITT). Cette population comprenait uniquement les sujets qui avaient reçu au moins une dose du médicament à l'étude et avaient une grippe confirmée par les résultats de laboratoire. Une analyse de l'ensemble de la population selon le principe de l'intention de traiter (ITT) a été effectuée sur tous les sujets ayant pris au moins une dose de médicament, que leur grippe ait été confirmée ou non. Les résultats des deux études pivots sont présentés ci-dessous.

Tableau 6 : Délai médian (h) avant le soulagement de tous les symptômes dans les populations I-ITT et ITT à l'étude

Étude	Population	Placebo (IC à 95 %)	TAMIFLU 75 mg deux fois par jour (IC à 95 %)	p*
WV15670	I-ITT	n = 161 116,5 (101,5 - 137,8)	n = 157 87,4 (73,3 - 104,7)	0,017
	ITT	n = 235 116,1 (99,8 - 129,5)	n = 240 97,6 (79,1 - 115,3)	0,051
WV15671	I-ITT	n = 128 103,3 (92,6 - 118,7)	n = 121 71,5 (60,0 - 83,2)	< 0,0001
	ITT	n = 200 97,0 (86,3 - 113,6)	n = 204 76,3 (66,3 - 89,2)	0,004

ITT intention de traiter

I-ITT infectée - intention de traiter

* différence entre les médianes

TAMIFLU a réduit de façon significative (de 1,3 jour) les symptômes grippaux d'importance clinique. Les sept symptômes évalués étaient les suivants : état fébrile, douleurs musculaires ou myalgie, céphalée, mal de gorge, toux, malaise et congestion nasale ou écoulement nasal.

Enfants : Un essai thérapeutique à double insu contrôlé par placebo a été réalisé auprès d'enfants de 1 à 12 ans (moyenne 5,3 ans) qui présentaient une fièvre (> 100 °F) et au moins un symptôme respiratoire (toux ou rhinite) lorsque le virus était en circulation dans la collectivité. Dans cette étude, 67 % des patients ont été infectés par le virus grippal de type A et 33 % par le virus de type B. Le traitement par TAMIFLU, entrepris dans les 48 heures suivant l'apparition

des symptômes, a réduit la durée de la grippe de 1,5 jour par rapport au placebo, différence significative. La durée de la maladie a été définie comme le délai précédant la disparition de la toux, de la rhinite, de la fièvre ainsi que le retour à un état normal et à une activité normale.

Les enfants qui ont reçu TAMIFLU ont retrouvé leur état normal et leur activité normale presque deux jours plus tôt que ceux qui ont reçu le placebo.

Prévention de la grippe

Adultes : L'efficacité de TAMIFLU dans la prévention de la grippe contractée naturellement a été démontrée par quatre essais, qui sont résumés ci-dessous et dans le tableau 7.

Dans une étude de phase III (WV15799), menée auprès d'adultes et d'adolescents en contact avec un cas de grippe dans la même famille, la prise de TAMIFLU à raison de 75 mg une fois par jour, pendant sept jours commençant moins de deux jours après l'apparition des symptômes chez le cas primaire a réduit de 92 % ($p < 0,001$) l'incidence de la grippe chez les sujets-contacts.

Dans une étude à double insu, contrôlée par placebo (WV15673), réunissant des adultes sains, non vaccinés, de 18 à 65 ans, la prise de TAMIFLU à raison de 75 mg une fois par jour a réduit l'incidence de grippe clinique de 76 % ($p = 0,0006$) durant une éclosion communautaire de grippe. Les sujets de l'étude ont reçu TAMIFLU pendant 42 jours. La prise de 75 mg de TAMIFLU deux fois par jour au lieu d'une fois par jour ne s'est pas révélée plus avantageuse.

Dans une étude à double insu, contrôlée par placebo (WV15825), effectuée chez des résidents âgés de centres d'accueil, dont un grand nombre souffraient d'une maladie cardiaque ou respiratoire chronique, 80 % des résidents ont reçu le vaccin pendant la saison de l'étude. Le vaccin correspondait bien aux souches en circulation. La prise de 75 mg de TAMIFLU une fois par jour a réduit l'incidence de grippe clinique de 92 % ($p = 0,0015$) chez ces patients. TAMIFLU a également réduit l'incidence de grippe accompagnée de bronchite, de pneumonie ou de sinusite de 86 % ($p = 0,037$). Les sujets de cette étude ont reçu TAMIFLU pendant 42 jours.

Dans le cadre de ces trois essais cliniques, environ 1 % des sujets prenant TAMIFLU à des fins préventives ont contracté la grippe durant leur traitement.

Une quatrième étude clinique de phase III (WV16193) a démontré que TAMIFLU prévient efficacement la propagation secondaire de la grippe au sein d'une famille. Lors de cette étude, le cas primaire était traité par TAMIFLU et les contacts familiaux étaient randomisés (par famille) pour recevoir soit un traitement préventif par TAMIFLU (groupe P), soit un traitement par TAMIFLU à l'apparition de la grippe (groupe T). Si l'on exclut les familles aux cas primaires infectés et où des contacts excrétaient déjà le virus au départ (population ITTPICNID), il y a eu une réduction de 78,8 % ($p = 0,0008$) de l'incidence de grippe confirmée dans les familles du groupe P comparativement au groupe T. Le résultat était similaire pour les contacts pris individuellement, le nombre de contacts infectés étant significativement plus faible dans le groupe P que dans le groupe T (réduction de 84,5 %, $p = 0,0002$, population ITTPICNID). Aucune excrétion virale n'a été détectée chez les contacts du groupe P, tandis que 7 % des contacts du groupe T (ITTPICNID) ont excrété le virus.

TAMIFLU a également réduit significativement l'incidence d'excrétion virale et prévenu efficacement la transmission familiale du virus.

Tableau 7 : Résumé clinique des études sur la prévention

Étude	Nombre de sujets	Dose	Réduction de la grippe clinique (efficacité protectrice)
Études saisonnières			
			Population ITT
WV15673/WV15697 Adultes	1559	Placebo 75 mg 1 fois par jour, 75 mg 2 fois par jour, 42 jours	76 %, $p = 0,00055$ 72 %, $p = 0,00125$
WV15825 Sujets âgés	548	Placebo 75 mg 1 fois par jour, 42 jours	92 %, $p = 0,00153$
Études sur la prévention après l'exposition			
			Population ITTPICNID
WV15799 Adultes et adolescents contacts, cas primaire non traité	405	Placebo 75 mg 1 fois par jour, 7 jours	92 %, $p = 0,000076$
WV16193 Cas primaire traité, âge ≥ 1 an	89**	Prévention : 75 mg 1 fois par jour, 10 jours* Traitement : 75 mg 2 fois par jour, 5 jours*	78,8 %, $p = 0,0008$
WV16193 (enfants 1-12 ans)	117	Prévention : 30 mg (1-2 ans) 45 mg (3-5 ans) 60 mg (6-12 ans) 1 fois par jour, 10 jours Traitement : 30 mg (1-2 ans) 45 mg (3-5 ans) 60 mg (6-12 ans) 2 fois par jour, 5 jours	80,1 % (22,0 – 94,9), $p = 0,0206$

* La posologie des enfants était ajustée en fonction de l'âge

** Nombre de contacts familiaux

ITT = selon intention de traiter

ITTPICNID = selon l'intention de traiter, cas primaire infecté, contacts non infectés au départ

Enfants : Dans l'étude sur la prévention après exposition au sein de familles (WV16193; voir les études sur la Prévention de la grippe, Adultes), il y avait au total 215 enfants-contacts (> 1 à 12 ans). Le groupe comptait une proportion équivalente de garçons et de filles, la plupart de race blanche. L'âge moyen était de 8 ans (extrêmes : 1 et 12 ans). Les données obtenues dans cette population d'enfants ont été examinées afin de vérifier si l'oseltamivir était efficace pour prévenir la grippe dans ce contexte. Si l'on exclut les sujets montrant déjà une excrétion virale au départ (population ITTPICNID, 117), 17 enfants-contacts ont contracté la grippe, soit 2 dans le

groupe prévention et 15 dans le groupe traitement (voir le tableau 7). Dans cette étude, l'efficacité protectrice chez les enfants-contacts était semblable à celle observée dans la population générale.

Le schéma posologique dans cette étude variait selon l'âge. La majorité des enfants ont reçu le traitement actuel recommandé, établi en fonction du poids (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Cependant, un certain nombre d'enfants étaient traités avec des doses trop faibles ou trop élevées (23 % et 9 %, respectivement).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Au cours des études de pharmacologie non cliniques portant sur l'innocuité, le phosphate d'oseltamivir a produit des effets uniquement à des doses orales nettement supérieures aux doses thérapeutiques cliniquement pertinentes. Chez le rat, ces effets ont été un ralentissement du transit gastro-intestinal et de la vidange gastrique à la dose de 1000 mg/kg. Dans les études de toxicologie chez les rongeurs, ces effets n'ont pas été relevés comme étant des signes de trouble gastro-intestinal. Par ailleurs, on a noté une augmentation de l'excrétion des électrolytes aux doses de 100 et 1000 mg/kg et une hausse de la diurèse à la dose de 1000 mg/kg. Une augmentation de l'élimination des électrolytes a été signalée au cours d'une étude de toxicologie de 27 semaines chez le rat à la dose de 1000 mg/kg/jour et a été attribuée à un apport élevé en phosphate à cause du sel contenu dans le produit utilisé dans l'étude. Dans la même étude, des effets moins prononcés ont été observés à la dose de 200 mg/kg/jour. Dans une autre étude de toxicologie chez le rat, aucun effet notable n'a été enregistré à la dose de 100 mg/kg/jour. Une augmentation statistiquement significative de la réponse à un stimulus douloureux a été observée, mais comme cet effet n'avait pas de rapport avec le moment de l'administration ni la dose administrée, on a jugé qu'il était négligeable sur le plan pharmacologique.

La perfusion intraveineuse du métabolite actif à raison de 2, 15 et 100 mg/kg a entraîné cumulativement des modifications statistiquement significatives de la fréquence cardiaque, des intervalles QT et QTc, de la durée du complexe QRS et de la pCO₂ par rapport aux témoins au même stade évolutif chez le chien anesthésié. Les effets sur la fréquence cardiaque et la pCO₂ étaient ponctuels et la réduction de la durée du complexe QRS n'était accompagnée d'aucune autre modification physiologique pertinente et, par conséquent, n'était probablement pas due au traitement. Les différences statistiques au niveau des intervalles QT et QTc entre le groupe traité par le métabolite actif et le groupe recevant l'excipient ont été relevées avant l'administration et immédiatement après le début de la perfusion, ce qui laisse croire qu'elles n'ont pas d'importance pharmacologique. On a vérifié si ces différences étaient significatives en calculant le taux de changement par rapport aux valeurs de base au sein du groupe soumis au métabolite actif et on n'a décelé aucune différence significative. Toutefois, en prenant comme référence les valeurs absolues, des différences significatives ont été relevées durant la perfusion de la dose de 100 mg/kg. Pour clarifier la situation, on a fait un essai sur une fibre de Purkinje isolée de mouton et on n'a observé aucun effet significatif sur les paramètres du potentiel d'action cardiaque. On n'a constaté aucun autre effet sur la dynamique cardio-vasculaire et respiratoire du chien sous anesthésie.

En conclusion, le phosphate d'oseltamivir a exercé des effets pharmacologiques appréciables seulement à des doses beaucoup plus élevées que les doses employées en clinique. On en conclut que le phosphate d'oseltamivir et son métabolite actif n'entraînent aucun effet pharmacologique ayant des conséquences cliniques sur le système nerveux central, les appareils cardio-vasculaire, respiratoire et digestif, les muscles lisses, les reins, le foie et le système immunitaire.

Pharmacologie humaine

QT/QTc : Une analyse rétrospective des ECG des sujets de 8 études de pharmacologie clinique (n = 182 sujets, y compris 30 sous placebo) a permis de conclure que TAMIFLU ne prolonge pas l'intervalle QT chez l'humain. Même si certaines personnes ont présenté des altérations de l'intervalle QTc, aucune de ces altérations n'était importante sur le plan clinique, et leur fréquence était similaire chez les sujets sous placebo et ceux sous TAMIFLU.

Dans le cadre d'une étude sur les ECG, pendant laquelle des sujets sains ont reçu oralement 75, 225 ou 450 mg de TAMIFLU deux fois par jour pendant cinq jours, le traitement par TAMIFLU n'a pas changé les paramètres des ECG.

MICROBIOLOGIE

Virologie : On a également évalué si l'oseltamivir influence la prolifération des lymphocytes T humains *in vitro* en isolant du sang entier des lignées de lymphocytes T spécifiques des antigènes et des lymphocytes du sang périphérique. On a noté une inhibition modeste mais significative de la prolifération des lignées de cellules T détectant l'antigène associé au virus de la grippe en présence de 1 et 10 μM du métabolite actif, mais aucun effet sur la stimulation antigénique des lymphocytes du sang périphérique. Il est peu probable que cet effet mineur (< 20 %) sur la prolifération des lymphocytes T compromette le statut immunologique à long terme du patient, advenant une autre infection par le virus de la grippe.

Le métabolite actif inhibe la neuraminidase des virus influenza de type A et de type B. Les concentrations inhibitrices *in vitro* sont de l'ordre nanomolaire. La concentration inhibitrice (CI₅₀) variait entre 0,1 et 2,6 nM. Le lien entre l'activité antivirale *in vitro* dans les cultures cellulaires et l'inhibition de la réplication du virus influenza chez l'humain n'a pas été établi. Le métabolite actif inhibe également la croissance du virus influenza *in vitro* et neutralise la réplication du virus et son pouvoir pathogène chez des modèles animaux.

Résistance

In vitro

Le métabolite actif a fait l'objet de nombreuses expériences *in vitro*. Le virus n'acquiert pas facilement une résistance à cette substance *in vitro*. Plusieurs mutations différentes associées à une résistance dans la neuraminidase virale ont été sélectionnées *in vitro* dans les études de Roche ou signalées dans la presse médicale. Les mutations de résistance ont tendance à être spécifiques au sous-type viral. Le degré de réduction de la sensibilité diffère nettement pour différentes mutations, allant de 2 fois pour I222V en N1 à 30 000 fois pour R292K en N2. Les souches H1N1 du virus grippal de type A sont associées à la substitution de la tyrosine à l'histidine en position 274 (H274Y) de l'enzyme. Dans les sous-types H3N2, l'altération génétique intéressante est le remplacement de l'arginine par la lysine en position 292 (R292K) de l'enzyme. *In vitro*, ces virus mutants affichent un potentiel de prolifération réduit par rapport au phénotype sauvage.

In vivo

Des expériences *in vivo* ont été réalisées en vue d'évaluer le pouvoir infectant et le pouvoir pathogène des virus mutés chez la souris et le furet. Ces essais ont démontré que le mutant H274Y H1N1 et le mutant R292K H3N2 ont moins de capacité d'infecter les animaux sensibles que les souches sauvages et que l'infection n'est associée à aucun signe clinique de pathogénicité chez le furet. La corrélation entre les profils de résistance *in vitro* et la résistance *in vivo* n'a pas été établie. Les virus de génotypes résistants à la neuraminidase ont divers degrés de perte de capacité comparativement au phénotype sauvage.

Au cours du programme clinique, on a évalué la résistance au traitement à l'aide de tests d'inhibition de la neuraminidase et du génotypage de l'enzyme elle-même. On a également étudié la possibilité de résistance génotypique par l'intermédiaire de modifications au niveau de l'hémagglutinine. La mutation R292K était la mutation acquise le plus souvent lors des études *in vitro* et la principale mutation se produisant cliniquement (apparition limitée au sous-type N2). L'exception aux prédictions tirées des expériences *in vitro* sur l'émergence clinique de résistance a été l'apparition du mutant E119V (substitution de la valine à l'acide glutamique en position 119 de l'enzyme) pour la souche virale N2, qui n'avait pas été observé auparavant *in vitro*. La caractérisation d'un isolat clinique portant cette mutation a démontré qu'elle occasionnait une réduction des pouvoirs infectant et pathogène et qu'elle avait donc peu de chances de causer des préoccupations cliniques. Les patients chez qui le virus avait acquis une résistance n'ont pas semblé avoir une infection plus sévère ou plus prolongée ni être plus malades, selon le score composite relatif aux symptômes.

Les recherches sur la possibilité d'apparition de souches virales résistantes se poursuivent. Au cours des études cliniques et dans les virus des patients traités par TAMIFLU, les mutations en N1 neuraminidase associées à une résistance ou à une sensibilité réduite au carboxylate d'oseltamivir sont H274Y. Dans un cas, elles sont N294S et E119V, R292K et, dans un cas chacun, N294S et SASG245-248del en N2 neuraminidase. Dans la neuraminidase du virus grippal de type B, on a signalé un cas de G402S ayant diminué de quatre la sensibilité, et un cas de D198N (diminution d'un facteur de 10) chez un enfant immunodéprimé.

L'incidence estimée de résistance virale à l'oseltamivir chez les adultes et les adolescents est de 0,32 % (4/1245) en fonction du phénotypage seul et de 0,4 % (5/1245) en fonction du génotypage et du phénotypage (un génotypage complet n'a pas été effectué dans toutes les études) et de 4,1 % (19/464) ou de 5,4% (25/464) respectivement chez les enfants de 1 à 12 ans. L'information disponible est insuffisante pour permettre de déterminer exactement le risque d'apparition d'une résistance à TAMIFLU en clinique.

Lors des études sur la prévention d'une grippe contractée naturellement, seules 32 personnes traitées sur 2 155 sont devenues séropositives pour le virus influenza selon les résultats d'une culture. Les échantillons de 20 de ces patients ont permis de déterminer la sensibilité de la neuraminidase virale, et aucun d'eux n'était porteur d'un virus résistant.

Chez des patients n'ayant jamais été exposés à l'oseltamivir, on a décelé des mutations spontanées dans des virus de la grippe A/H1N1 dont la sensibilité *in vitro* à l'oseltamivir était réduite. La pertinence clinique de ces mutations n'est pas connue. L'ampleur de la réduction de la sensibilité à l'oseltamivir et la fréquence des mutations entraînant une telle réduction peuvent varier d'une saison et d'une région à l'autre.

Résistance croisée : Une résistance croisée concernant les mutants des virus grippaux résistant au zanamivir et les mutants résistant à l'oseltamivir a été observée *in vitro*.

Étant donné les limites des essais permettant de détecter les changements dans la sensibilité virale induits par des mutations de l'hémagglutinine virale, on ne peut estimer l'incidence de la résistance à l'oseltamivir ni l'incidence de la résistance croisée possible au zanamivir dans les isolats cliniques. Toutefois, une des trois mutations conférant une résistance à l'oseltamivir au niveau de la neuraminidase virale dans les isolats cliniques est identique à l'une des trois mutations observées chez les virus résistant au zanamivir.

L'information disponible est insuffisante pour permettre de déterminer exactement le risque d'apparition d'une résistance à TAMIFLU (phosphate d'oseltamivir) ou d'une résistance croisée en clinique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des doses orales uniques de 2000 mg/kg (~ 1000 fois la dose la plus élevée administrée en clinique) ont été bien tolérées par les rongeurs adultes mâles et femelles (souris et rats) et par les rats mâles et femelles non sevrés, âgés de 14 jours. L'administration par voie orale d'une dose unique de 500 mg/kg (sous forme de base libre, correspondant à 657 mg/kg sous forme de phosphate) ou plus à des rats âgés de 7 jours a entraîné une mortalité liée au traitement, des résultats au test FOB (*Functional Observation Battery*) et des signes cliniques évoquant une toxicité générale et une mortalité imminente (y compris faible niveau d'éveil, tremblements, convulsions, altération de la posture générale, de la respiration et de la coloration des membranes muqueuses et de la peau et/ou hypoactivité), et un ralentissement du gain pondéral. La dose à effet nul était de 300 mg/kg (sous forme de base libre, correspondant à 394 mg/kg sous forme de phosphate, soit environ 150 fois la dose la plus élevée administrée en clinique) chez les rats de cette étude.

Dans une étude sur la détermination de la dose intraveineuse chez la souris (n = 1/sexe/dose), des convulsions se sont produites tout de suite après l'administration de 250 mg/kg. Le mâle est mort et la femelle avait récupéré au bout de 40 minutes. La dose non létale maximale de 100 mg/kg a été confirmée chez cinq autres femelles et cinq autres mâles observés durant deux semaines. Il n'y a eu aucun effet indésirable important dans ce groupe, hormis des signes de réaction locale au niveau de la queue de deux femelles.

Toxicité chronique

Dans les études de toxicité chronique chez le rat, les doses de 500 mg/kg/jour (2 semaines), de 650 mg/kg/jour (4 semaines) et de 200 mg/kg/jour (27 semaines) ont été généralement bien tolérées, n'ayant entraîné aucun effet toxique important.

La dose de 1000 mg/kg/jour, administrée au cours d'une étude de détermination de la gamme posologique d'une durée de deux semaines à des rats non sevrés de 7 à 9 jours, a entraîné un taux élevé de mortalité (18/24). Aucun effet indésirable n'a été relevé à la dose de 500 mg/kg/jour dans cette étude ou lors d'administrations répétées (dose de 500 mg/kg/jour administrée des jours 7 à 21 après la naissance).

Dans les études de toxicité chronique chez le rat, les plus fortes doses à l'étude (≥ 1000 mg/kg/jour) ont également provoqué deux modifications rénales : une minéralisation corticomédullaire au niveau des tubes contournés proximaux due à un déséquilibre du rapport calcium/phosphore dans la ration, résultant de l'administration d'une forte concentration d'un phosphate, et une légère aggravation de la néphropathie chronique; les rats sont particulièrement prédisposés à ces deux types de modifications. Une dose de 1000 mg/kg/jour chez le rat correspond environ à 70 fois l'exposition clinique au métabolite actif et à 520 fois l'exposition clinique au promédicament chez l'humain. Dans les études cliniques chez l'humain, on n'a enregistré aucun signe biochimique de dommages rénaux.

Une irritation gastro-intestinale marquée a été observée chez le marmouset à la dose de 2000 mg/kg/jour, mais non au cours des études de quatre et 39 semaines après l'administration de deux doses de 500 mg/kg/jour. Des vomissements sont survenus aux doses de 500 mg/kg/jour et plus chez les marmousets, probablement à cause de la concentration de la préparation orale. L'incidence a diminué quand on a fractionné les doses, réduisant de moitié les concentrations administrées. Cet effet a été noté à des doses correspondant respectivement à environ 100 et 200 fois l'exposition au métabolite actif et au promédicament chez l'humain.

Au cours de l'étude de 39 semaines chez le marmouset, un animal du groupe recevant deux doses de 25 mg/kg/jour et deux animaux du groupe recevant deux doses de 100 mg/kg/jour ont été sacrifiés prématurément. Les trois animaux affichaient des signes d'ostéomalacie avant le début du traitement, au moment de l'autopsie et lors de l'examen histopathologique des os. Aucun animal du groupe recevant deux doses de 500 mg/kg/jour n'était touché. Une revue de la base de données sur l'innocuité chez l'humain, incluant des personnes âgées, n'a indiqué aucun signe d'anomalies squelettiques.

Reproduction et tératologie

Des études en vue d'évaluer les effets tératogènes ainsi que les effets toxiques sur la fertilité et durant la période prénatale et la période postnatale ont été effectuées pour couvrir tous les stades de la reproduction. Il n'y a eu aucun signe d'effets indésirables sur la fertilité et le développement embryofœtal même à la plus forte dose (1500 mg/kg/jour) chez le rat et aucun signe d'effets tératogènes à la dose atteignant 500 mg/kg/jour chez le lapin. Ces doses ont eu des effets toxiques chez les mères. Des lapines sont mortes après avoir reçu 750 et 1500 mg/kg/jour au cours d'une étude sur la tolérance des lapines non gravides. Certaines lapines ont été sacrifiées durant l'étude de tératologie sur la détermination de la gamme posologique et des études principales à la dose de 500 mg/kg/jour à la suite d'avortements liés à la toxicité maternelle. Au cours de l'étude prénatale et postnatale réglementaire chez le rat, 9 rates sur 25 sont mortes au moment de la parturition ou tout de suite avant dans le groupe recevant 1500 mg/kg/jour; une prolongation de la période de parturition a également été observée. Deux autres études ont donc été entreprises; même si une seule des 125 rates est morte au moment de la mise bas dans les groupes combinés recevant 1500 mg/kg/jour, la prolongation de la parturition a été confirmée dans ces études. On a conclu que les morts enregistrées au cours de la première étude prénatale et postnatale n'étaient pas attribuables uniquement au médicament. À la dose de 1500 mg/kg/jour dans l'étude de tératologie chez le rat, l'incidence d'ossification incomplète de la troisième sternèbre était légèrement plus élevée chez la progéniture exposée que chez les témoins. La différence était statistiquement significative, mais la majorité de ces cas ont été observés dans une portée, où une réduction générale de l'ossification a été notée. Comme cette manifestation était isolée, on a mis en doute son importance sur le plan toxicologique.

Mutagenicité et pouvoir cancérogène

Le produit ne s'est révélé mutagène dans aucune étude (jusqu'à concurrence de 5000 µg/plaque), avec ou sans activation métabolique. Le promédicament et le métabolite actif ont été soumis à des tests d'Ames (mutation génique des cellules bactériennes) séparés. Le métabolite actif a été soumis à un test de mutation des cellules de lymphomes chez la souris, et le promédicament à un test d'aberrations chromosomiques avec lymphocytes humains et à un test du micronoyau *in vivo* chez la souris (dose orale atteignant 2000 mg/kg). La sensibilité de tous les systèmes a été confirmée par des témoins positifs, et tous les résultats se sont révélés négatifs.

Des études de deux ans chez le rat et la souris de même qu'une étude de six mois chez la souris transgénique Tg:AC effectuées avec le métabolite actif ont donné des résultats négatifs.

Les tableaux présentés aux pages suivantes décrivent les résultats des principales études de toxicologie, de reproduction, de mutagenicité et de diverses autres études spéciales auxquelles a été soumis le phosphate d'oseltamivir.

Tableau 8 : Études de toxicité aiguë

Espèce Souche Durée	Voie d'administration Doses (mg/kg) Nombre/groupe	Paramètres surveillés	Effets reliés au traitement
Souris CD-1 1 dose	Orale (gavage) 2000 5/sexe	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture, histopathologie des lésions macroscopiques	2000 : mortalité nulle. ↓ gain de poids (F).
Souris CD-1 1 dose	Intraveineuse 5, 50, 100, 250 2/sexe (détermination de la posologie) 5/sexe (dose non létale maximale)	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, autopsie, histopathologie des lésions macroscopiques	250 : 1/1 mortalité (M). 1/1 M, 1/1F sont entrés en convulsions immédiatement, F ont récupéré après plus de 40 minutes. 100 : aucun effet intéressant l'organisme entier chez 5M, 5F.
Rat Han-Wistar 1 dose	Orale (gavage) 2000 5/sexe	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture, histopathologie des lésions macroscopiques	2000 : aucun effet défavorable.
Rat (rats âgés de 2 semaines, non sevrés) SD:CD 1 dose	Orale (gavage) 0, 250, 500, 1000, 1500, 2000 5/sexe	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, autopsie, histopathologie des lésions macroscopiques	2000 : aucun effet défavorable.
Rat (rats âgés de 7 jours, non sevrés) SD:CD 1 dose	Orale (gavage) 0, 300, 500, 600, 700, 850, 1000 (base libre, correspondant à 394, 657, 788, 920, 1117 et 1314 mg/kg sous forme de phosphate) 10/sexe + groupes satellites pour données de toxicocinétique	Mortalité, signes cliniques, test FOB (<i>Functional Observational Battery</i>), poids corporel, nécropsie, histopathologie des lésions macroscopiques	300 : aucun effet 500 et plus : mortalité, résultats au test FOB et/ou troubles du comportement évoquant une toxicité générale, une mortalité imminente (p. ex., faible niveau d'éveil, tremblements, convulsions, altérations de la posture générale, de la respiration, de la couleur des membranes muqueuses et de la peau, et/ou hypoactivité) et un ralentissement du gain pondéral

Tableau 9 : Études de toxicité chronique

Espèce Souche Durée	Voie d'administration Doses (mg/kg) Nombre/groupe	Paramètres surveillés	Effets reliés au traitement
Souris CD-1 4 semaines	Orale (gavage) 0, 50, 250, 500, 1000, 1500 12/sexe + satellites toxicocinétiques	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture, analyse des urines, hématologie, biochimie clinique, toxicocinétique, autopsie, poids des organes, histopathologie	50-1000 : aucun effet défavorable. 1500 : ↑ concentration d'Hb, numération érythrocytaire et hématocrite (M). ↓ Na et Cl plasmatiques (M). ↑ cholestérol plasmatique (M,F). ↑ néphropathie focale (M,F).
Rat SD:CD 2 semaines	Orale (gavage) 0, 125, 500, 2000 10/sexe + satellites toxicocinétiques	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture, hématologie, biochimie clinique, toxicocinétique, autopsie, poids des organes, histopathologie	125 : aucun effet défavorable. 500 : ↑ salivation après l'administration (M,F). ↓ gain de poids (transitoire, M). ↑ poids relatif du foie (F). 2000 : ↑↑ salivation après l'administration (M,F). ↑+ décoloration de la fourrure dans la région urogénitale, deuxième semaine (M,F). ↓ gain de poids (M), (transitoire, F). ↑ concentration d'Hb, numération érythrocytaire, hématocrite, indice de distribution érythrocytaire (M,F). ↑ numération leucocytaire, granulocytes neutrophiles (M). ↓ temps de céphaline activé (M). ↑ azote uréique sanguin, Ca, P, protéines totales, globulines sériques (M,F). ↑ cholestérol, glucose plasmatiques (M). ↑ créatinine, albumine plasmatiques (F). ↓ K, Cl (M,F). ↓ Na (F). ↑ poids relatif du foie (F). ↑ poids relatif des reins (M,F). ↑ minéralisation des tubules rénaux (8/10 M). ↑ accumulation de macrophages dans les capillaires alvéolaires (M,F).
Rat SD:CD 4 semaines (+ 2 semaines de récupération)	Orale (gavage) 0, 50, 250, 1500 10/sexe + satellites toxicocinétiques	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture et d'eau, ophtalmoscopie, analyse des urines, hématologie, biochimie clinique, toxicocinétique, autopsie, poids des organes, histopathologie	50 : aucun effet défavorable. 250 : ↑ salivation après l'administration. 1500 : ↑+ salivation après l'administration. ↑ consommation d'eau. ↑ numération leucocytaire, lymphocytes, neutrophiles, monocytes. ↓ temps de céphaline activé (F) ↑ urée plasmatique. ↑ rapport NAG/créatinine urinaires (M,F). ↓ pH urinaire. ↑ protéinurie. ↑ poids relatif des reins (M,F). ↑+ minéralisation rénale corticomédullaire. (7/8 M). ↑↑ minéralisation corticomédullaire (F). ↑+ basophilie tubulaire, dilatation, cylindres granuleux (M,F).

Tableau 9 : Études de toxicité chronique

Espèce Souche Durée	Voie d'administration Doses (mg/kg) Nombre/groupe	Paramètres surveillés	Effets reliés au traitement
Rat SD:CD 4 semaines	Orale (dans la nourriture) 0, 250, 650, 1500, 2500 6/sexe	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture et d'eau, analyse des urines, hématologie, biochimie clinique, toxicocinétique, autopsie, poids des organes, histopathologie	250 : ↑ tacheture de la fourrure, pelage rugueux (M,F). ↑ phosphate urinaire (F). ↑ minéralisation rénale corticomédullaire (F). ↑ néphropathie focale (F). 650 : ↑ tacheture de la fourrure, pelage rugueux (M,F). ↓ gain de poids (M). ↑ phosphate urinaire (F). ↑ minéralisation rénale corticomédullaire (F). ↑ néphropathie focale (F). 1500 : ↑+ tacheture de la fourrure, pelage rugueux (M,F). ↓ gain de poids (M,F). ↑ Na plasmatique (M). ↓ phosphate plasmatique (M). ↑ phosphate urinaire (F). ↑ minéralisation rénale corticomédullaire (M,F). ↑ néphropathie focale (F). 2500 : ↑+ tacheture de la fourrure, pelage rugueux (M,F). ↓+ gain de poids (M,F). ↓+ consommation de nourriture. ↑ Na, phosphatase alcaline plasmatiques (M). ↓ phosphate plasmatique (M). ↑ phosphate urinaire (F). ↑ poids ajusté du foie et des reins (M). ↑+ minéralisation rénale corticomédullaire (M). ↑++ minéralisation rénale corticomédullaire (F). ↑ néphropathie focale (F).
Rat SD:CD 27 semaines (+ 8 semaines de récupération + satellites toxicocinétiques maintenus sans traitement pendant 26 semaines)	Orale (gavage) 0, 50, 200, 1000 20/sexe + satellites toxicocinétiques	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, ophtalmoscopie, neurologie, consommation de nourriture et d'eau, analyse des urines, hématologie, biochimie clinique, toxicocinétique, autopsie, poids des organes, histopathologie	50 : ↑ numération leucocytaire, lymphocytes, neutrophiles (M). ↑ globulines sériques (F). ↓ rapport A/G (F). 200 : ↑ numération leucocytaire, lymphocytes, neutrophiles (M). ↑ globulines sériques (F). ↓ rapport A/G (F). ↓ pH urinaire (M). ↑ Ca, Mg, P urinaires (M). ↑ poids relatif des reins (M,F). ↑ poids relatif du foie (M). 1000 : ↑ fourrure décolorée et ébouriffée dans la région anogénitale (M,F). ↑+ consommation d'eau (M). ↑ consommation d'eau (F). ↑ numération leucocytaire, lymphocytes, neutrophiles, indice de distribution érythrocytaire, plaquettes (M). ↑ phosphatase alcaline, P (F). ↑ azote uréique sanguin, bilirubine, albumine sériques (M). ↑ cholestérol, protéines totales, globulines, Mg sériques (M,F). ↓ rapport A/G (F). ↓ Na sérique (M). ↓ Cl sérique (M,F). ↓ pH urinaire (M). ↑++ volume urinaire (M). ↑ volume urinaire (F). ↓ créatinine urinaire (M,F). ↓ Ca urinaire (F). ↑ P, Na, K, Cl urinaires (M,F). ↑ Ca, Mg urinaires (M). ↑ rapport NAG/créatinine (M,F). ↑ poids relatif du foie, des reins (M,F). ↑ poids relatif des surrénales (F). ↑ minéralisation rénale corticomédullaire (M,F). ↑ néphropathie tubulaire chronique (M).

Tableau 9 : Études de toxicité chronique

Espèce Souche Durée	Voie d'administration Doses (mg/kg) Nombre/groupe	Paramètres surveillés	Effets reliés au traitement
Marmouset 7 jours	Orale (gavage) 0, 100, 500, 1000, 2000 2/sexe	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture, analyse des urines, hématologie, biochimie clinique, toxicocinétique, autopsie, poids des organes, histopathologie	100 : aucun effet défavorable. 500/2x250 : ↑ vomissements. 1000/2x500 : ↑+ vomissements. ↑+ atrophie de la muqueuse gastrique (1/4). 2000 : morts (1/4). sacrifiés in extremis (3/4). ↑++ dégénérescence de la muqueuse gastrique (4/4). ↑++ dégénérescence de la muqueuse de l'intestin grêle (1/4).
Marmouset 4 semaines (+ 2 semaines de récupération)	Orale (gavage) 2x0, 2x50, 2x150, 2x500 6/sexe (témoins et dose élevée), 4/sexe (doses faible et moyenne)	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture, ECG, hématologie, biochimie clinique, toxicocinétique, autopsie, poids des organes, histopathologie	2x50 : ↑ salivation. 2x150 : ↑ salivation. 2x500 : ↑+ salivation. ↑ érythème aux coins de la bouche. ↑ vomissements.
Marmouset 39 semaines (+ 9 semaines de récupération)	Orale (gavage) 2x0, 2x25, 2x100, 2x500 5/sexe	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture et d'eau, ECG, ophtalmoscopie, analyse des urines, hématologie, biochimie clinique, toxicocinétique, autopsie, poids des organes, histopathologie	2x25 : ↓ fréquence cardiaque (à partir de la semaine 26). 2x100 : ↓ fréquence cardiaque (à partir de la semaine 26). 2x500 : ↑+ vomissements. ↓ gain de poids (F). ↓ fréquence cardiaque (à partir de la semaine 26). ↑ volume urinaire. ↓ Cl, K, Mg urinaires. ↓ protéines totales, albumine, K plasmatiques.
Rat (rats âgés de 1 semaine, non sevrés) SD:CD 2 semaines	Orale (gavage) 0, 50, 150, 500, 1000 12/sexe	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, analyse des urines, hématologie, biochimie clinique, autopsie, poids des organes, histopathologie	5 : aucun effet défavorable. 150 : aucun effet défavorable. 500 : aucun effet défavorable. 1000 : mort aiguë (8/12 M, 10/12 F). ↑ cyanose (3/8M, 3/10 F morts). ↑ œdème pulmonaire (4/8 M, 5/10 F morts). ↑ vacuolisation des hépatocytes (18/24 morts).

Tableau 9 : Études de toxicité chronique

Espèce Souche Durée	Voie d'administration Doses (mg/kg) Nombre/groupe	Paramètres surveillés	Effets reliés au traitement
Rat (rats âgés de 7, 14, 24 et 42 jours) Crl:CD (SD)	<p><u>Période de toxicité</u> Orale (gavage) : 500, 700 ou 1000 mg/kg/jour 3 groupes : 7/sexe une seule dose le jour 7 3 groupes : 7/sexe une seule dose le jour 14</p> <p><u>Période de toxicocinétique</u> 28/sexe une seule dose de 1000 mg/kg le jour 7 3 groupes : 14/sexe une seule dose de 1000 mg/kg le jour 14, 24 ou 42 après la mise bas</p>	Mortalité, morbidité, poids corporel. Durant la période de toxicité : examen histologique de certains tissus de rats décédés, de rats témoins et de rats sous forte dose	<p><u>Période de toxicité.</u> 7 jours après la mise bas 500 : aucun signe clinique observé. 700 : mort aiguë (1 F). 1 F sacrifiée prématurément présentait les signes suivants : prostration, refroidissement et respiration lente. Signes cliniques observés chez 2 M et 2 F : hypoactivité, refroidissement et respiration lente et/ou irrégulière. 1000 : mort aiguë (2 M). 1 M sacrifié prématurément présentait les signes suivants : prostration, refroidissement et respiration lente. 5 M ont présenté une hypoactivité et un refroidissement. 5 M ont présenté une respiration lente et/ou irrégulière. 7 F ont présenté une respiration lente ou irrégulière, un refroidissement et une hypoactivité. Parmi ces femelles, 1 présentait des tremblements et 1 autre était prostrée.</p> <p>14 jours après la mise bas 500 : aucun signe clinique observé. 700 : aucun signe clinique observé. 1000 : 3 M froids, y compris 2 également hypoactifs. 1 F froide.</p> <p><u>Période de toxicocinétique - 1000 mg/kg/jour</u> 7 jours après la mise bas : 7 morts (5 M et 2 F). 6 petits (3 M et 3 F) présentaient des signes cliniques, comme un refroidissement, une pâleur et une hypoactivité. 14 jours après la mise bas : 1 mort (F). Aucun autre signe clinique n'a été observé. 24 jours après la mise bas : 1 mort (M) sans autre signe clinique apparent. Aucun autre signe clinique n'a été observé. 42 jours après la mise bas : aucun signe clinique observé.</p>
Rat (rats âgés de 1 semaine, non sevrés) SD:CD 2 semaines (+ 4 semaines de récupération)	Orale (gavage) 0, 50, 150, 500 24/sexe (témoins et dose élevée), 20/sexe (doses faible et moyenne)	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, analyse des urines, hématologie, biochimie clinique, toxicocinétique, autopsie, poids des organes, histopathologie	50 : aucun effet défavorable. 150 : ↓ poids des testicules (M). ↓ poids de l'utérus (F). 500 : ↓ poids des testicules et du thymus (M). ↓ poids de l'utérus (F). Aucune observation n'avait de signification toxicologique; niveau sans effet nocif observé = 500 mg/kg/jour

Tableau 9 : Études de toxicité chronique

Espèce Souche Durée	Voie d'administration Doses (mg/kg) Nombre/groupe	Paramètres surveillés	Effets reliés au traitement
Rat (rats âgés de 3 semaines, sevrés) SD:CD 4 semaines (+ 4 semaines de récupération)	Orale (gavage) 0, 50, 150, 500 24/sexe (témoins et dose élevée), 20/sexe (doses faible et moyenne)	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation de nourriture, analyse des urines, hématologie, biochimie clinique, toxicocinétique, autopsie, poids des organes, histopathologie	50 : ↓ créatinine urinaire (M,F). 150 : ↓ créatinine urinaire (M,F). ↑ volume, Na, K, Cl urinaires (M,F). ↑ P, Ca sériques (M,F). ↑ Mg, K, globulines sériques (F). ↓ rapport A/G (F). 500 : ↓ créatinine urinaire (M,F). ↑+ volume Na, K, Cl, Ca, Mg urinaires (M,F). ↑+ P urinaire (M). ↑ P, Na, Ca sériques (M,F). ↑ Mg, K, globulines sériques (F). ↓ rapport A/G (F). Aucune observation n'avait de signification toxicologique; niveau sans effet nocif observé = 500 mg/kg/jour.

Tableau 10 : Études de reproduction

Type d'étude Espèce Souche	Voie d'administration Nombre/groupe	Doses (mg/kg/jour)	Effets reliés au traitement
Fertilité et embryotoxicité (aux premiers stades de l'embryogenèse) Rat SD:CD	Orale 20/sexe	0, 50, 250, 1500	50 : ↓ gain de poids (M). 250 : ↓ gain de poids (M). ↑ salivation après l'administration (M,F). 1500 : ↑+ salivation après l'administration, coloration de la fourrure, pelage rugueux. ↓ gain de poids (M,F). ↓ consommation de nourriture (F). Aucun effet défavorable sur la fertilité, l'accouplement ou les premiers stades de l'embryogenèse.
Tératologie Détermination de la posologie Rat SD:CD	Orale 7 femelles accouplées + satellites toxicocinétiques	0, 50, 250, 1500	50 : aucun effet défavorable. 250 : ↓ gain de poids, consommation de nourriture. 1500: ↓ gain de poids, consommation de nourriture. Aucun effet défavorable sur les paramètres gestationnels et fœtaux.
Tératologie Rat SD:CD	Orale 22 femelles accouplées	0, 50, 250, 1500	50 : aucun effet défavorable. 250 : aucun effet défavorable. 1500 : ↓ gain de poids, consommation de nourriture. Aucun effet sur les paramètres de la gestation. Ossification incomplète de la troisième sternèbre, surtout dans une portée.
Tolérance Lapin de Nouvelle- Zélande	Orale 3 femelles (non gravides)	0, 50, 250, 500, 750, 1500	50 : aucun effet défavorable. 250 : aucun effet défavorable. 500 : ↓+ consommation de nourriture, volume fécal (2/3). ↓ poids corporel (1/3). ↓ gain de poids (2/3). 750 : mortalité (1/3). ↓++ consommation de nourriture, volume fécal (3/3). ↑++ érythème, érosions muqueuses, ulcération de l'estomac, gonflement intestinal (1/3). ↑ fourrure dans l'estomac, contenu cæcal liquide (2/3). ↑+ zones d'érythème sur la muqueuse gastrique (1/3). 1500 : sacrifiés in extremis (3/3). ↑++ hypoactivité, prostration, dos arrondi, salivation (3/3). ↑ ++ poids corporel, ingestion de nourriture, volume fécal. ↑++ érythème, érosions muqueuses, ulcération de l'estomac, gonflement intestinal (3/3). ↓++ crottes dans le côlon.

Tableau 10 : Études de reproduction

Type d'étude Espèce Souche	Voie d'administration Nombre/groupe	Doses (mg/kg/jour)	Effets reliés au traitement
Tératologie Détermination de la posologie Lapin de Nouvelle- Zélande	Orale 6 femelles accouplées + satellites toxicocinétiques	0, 50, 250, 500	50 : aucun effet défavorable. 250 : aucun effet défavorable. 500 : avortement, sacrifice prématuré (1/8). ↓ gain de poids, consommation de nourriture. ↓+ volume fécal. Aucun effet défavorable sur les paramètres gestationnels et fœtaux.
Tératologie Lapin de Nouvelle- Zélande	Orale 23 femelles accouplées + satellites toxicocinétiques	0, 50, 150, 500	50 : aucun effet défavorable. 150 : ↓+ gain de poids, consommation de nourriture, volume fécal. 500 : avortement et sacrifice prématuré (5/26). Sacrifice prématuré (2/26). ↓++ gain de poids, consommation de nourriture, volume fécal. Aucun effet défavorable sur les paramètres de la gestation. Pas d'effet tératogène.
Prénatales et postnatales Rat SD:CD (réglementaires)	Orale 25 femelles accouplées	0, 50, 250, 1500	50 : aucun effet défavorable. 250 : aucun effet défavorable. 1500 : mortalité (3/25). Sacrifiées in extremis (6/25). Toutes les 9/25 ont présenté certains ou tous les symptômes suivants : convulsions, hypoactivité, respiration anormale, surface corporelle froide, yeux partiellement fermés. Rats morts ou sacrifiés in extremis la veille ou le jour prévu de la parturition. ↑+ salivation après l'administration. ↑+ durée de la parturition (16/25). ↓ viabilité des ratons. ↓ gain de poids des ratons.

Tableau 10 : Études de reproduction

<p>Prénatales et postnatales Rat Wistar RORO (exploratrices)</p>	<p>Orale 21 femelles accouplées + satellites</p>	<p>0, 50, 500, 1500, 1500 jusqu'au jour 19 de la gestation</p>	<p>50 : aucun effet défavorable. 500 : ↑ salivation après l'administration. 1500 : ↑+ salivation après l'administration. ↓ gain de poids, consommation de nourriture. ↑+ volume urinaire. ↑+ durée de la parturition. ↓ soins maternels. ↓ poids des ratons à la naissance. ↓ viabilité des ratons. ↓+ gain corporel des ratons. ↓ tests d'évaluation du développement. 1500 (jusqu'au jour 19 de la gestation) : mort à la parturition (1/18 avec une portée exceptionnelle de 19). ↑+ salivation après l'administration. ↓ gain de poids, consommation de nourriture ↑+ volume urinaire. ↑ retard développemental. Aucune mortalité au moment de la parturition.</p>
<p>Prénatales et postnatales Rat SD:CD (exploratrices)</p>	<p>Orale 20 femelles accouplées (groupe traité) 30 femelles accouplées (témoins) + satellites</p>	<p>0, 500, 1500, 1500+, 1500+, 1500+ a</p>	<p>500 : aucun effet défavorable. 1500 : ↑ salivation après l'administration. ↓ gain de poids et consommation de nourriture. ↑+ durée de la parturition. 1500 : ↑ salivation après l'administration. ↓ gain de poids et consommation de nourriture. ↑+ durée de la parturition. 1500 : ↑ salivation après l'administration. ↓ gain de poids et consommation de nourriture. Une trouvée morte deux jours après la parturition. ↑+ durée de la parturition. 1500 : ↑ salivation après l'administration. ↓ gain de poids et consommation de nourriture. Aucune mère n'est morte à la parturition à cause du produit administré à raison de 1500 mg/kg/jour.</p>

+ = explorations mécanistiques (doses administrées du jour 6 de la gestation au jour 21 de la lactation) a = dose administrée du jour 6 au jour 17 de la gestation

Tableau 11 : Études de mutagénicité

Test	Substance	Concentration/Dose	Effets reliés au traitement
Mutation des cellules bactériennes (test d'Ames)	Promédicament (chlorhydrate)	100-5000 µg/plaque avec ou sans mélange S9	Aucun signe de mutagénicité.
Mutation des cellules bactériennes (test d'Ames)	Substance active	50-5000 µg/plaque avec ou sans mélange S9	Aucun signe de mutagénicité.
Mutation des cellules de lymphomes chez la souris	Substance active	23,4-3000 µg/mL avec ou sans mélange S9	Aucun signe de mutagénicité.
Aberrations chromosomiques au niveau des lymphocytes humains	Promédicament	62,5-2000 µg/plaque sans mélange S9 500-4990 µg/mL avec mélange S9	Aucun signe de mutagénicité.
Test du micronoyau chez la souris	Promédicament	500, 100, 2000 mg/kg évaluations à 24, 48 et 72 heures	Aucun signe de mutagénicité.

Tableau 12 : Études spéciales

Type d'étude	Effets reliés au traitement
Lapin Irritation oculaire primaire	Érythème réversible, hyperémie, œdème de la conjonctive (3/3). Hyperémie réversible de la sclérotique, écoulement d'eau ou de mucus (3/3). Vascularisation iridienne réversible et opacité cornéenne (1/3). Score d'irritation primaire 4.11 («non irritant» selon les normes de l'Union Européenne). Potentiel irritant pour l'œil humain.
Cobaye Sensibilisation cutanée	Première provocation : érythème chez 56 % (24 h) et 78 % (48 h) des animaux. Deuxième provocation : érythème chez 44 % (24 h) et 56 % (48 h) des animaux. Risque de sensibilisation cutanée chez l'humain.
Chien 7 jours Tolérance au niveau des voies digestives (gélule à 75 mg)	Érosion de l'épithélium au-dessus des plaques de Peyer (1/2). On ignore si cette observation a une portée clinique.
Antigénicité (promédicament et substance active)	Aucun pouvoir immunogène (tests d'anaphylaxie systémique active [ASA] et d'anaphylaxie cutanée passive [ACP]). Pas de formation d'antigènes spécifiques (ELISA). Pas d'anaphylaxie provoquée dans les tests ASA. Faible anaphylaxie cutanée passive entraînée par le promédicament et la substance active.

RÉFÉRENCES

1. Bardsley-Elliot A, Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999;58(5):851-60.
2. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, *et al.* Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *NEJM* 1999;341(18):1336-43.
3. Hayden FG, Treanor J, Fritz RS, *et al.* Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: Randomized, controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999;282(13):1240-6.
4. He G, *et al.* Summary of the clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite (Ro 64-0802). *Clinical Pharmacokinetics* 1999;37:471-84.
5. Massarella JW, He G, *et al.* The pharmacokinetics and tolerability of the influenza neuraminidase inhibitor oseltamivir (Ro 64-0796/GS4104) in healthy adults and elderly volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:836-43.
6. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, *et al.* Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2000;355:1845-50.
7. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, *et al.* Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA* 2000;283:1016-24.
8. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, *et al.* Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
9. Welliver R, Monto AS, *et al.* Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contact: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.
10. Peters PH, *et al.* Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1025-31.
11. Hayden F.G., Belshe R, Villanueva C, *et al.* Management of influenza in households: A prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440-9.