

MENTIONS LÉGALES LONGUES COMBINÉES

TAMIFLU® 30 mg, gélule ; 45 mg, gélule ; 75 mg, gélule **TAMIFLU®** 12 mg/ml poudre pour suspension buvable. **COMPOSITION :** Gélules : phosphate d'oseltamivir, correspondant à 30 mg ou 45 mg ou 75 mg d'oseltamivir. Excipients : amidon pré-gélatinisé (provenant de l'amidon de maïs), talc, povidone, croscarmellose sodique et fumarate stéarique de sodium. L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer noir (E 172) et dioxyde de titane (E 171). L'encre d'impression contient : shellac, dioxyde de titane (E 171) et indigotine (E 132). Poudre pour suspension buvable : 1 g de poudre pour suspension buvable, contient du phosphate d'oseltamivir correspondant à 30 mg d'oseltamivir. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 12 mg d'oseltamivir. Un flacon de suspension reconstituée (75 ml) contient 900 mg de substance active (oseltamivir). Un flacon de 30 g de Tamiflu poudre pour suspension buvable contient 25,713 g de sorbitol. Une dose de 45 mg d'oseltamivir administrée deux fois par jour délivre 2,6 g de sorbitol. Excipients : sorbitol (E 420), citrate de sodium monosodique (E 331 (a)), gomme xanthane (E 415), benzoate de sodium (E 211), saccharinate de sodium (E 954), oxyde de titane (E 171) et arôme Tutti Frutti (contenant des maltodextrines (maïs)), propylène glycol, gomme arabique (E 414) et substances aromatiques naturelles (principalement composées d'arôme banane, ananas et pêche). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** *Traitement de la grippe :* chez les patients âgés d'un an ou plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante (voir Propriétés pharmacodynamiques). *Prophylaxie de la grippe :* • En prévention post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus. • L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus. Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de la grippe doit être déterminée sur la base des recommandations officielles. Les décisions relatives à l'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie doivent prendre en compte les données sur les caractéristiques des virus de la grippe circulants et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Les formulations de la gélule et de la suspension buvable de Tamiflu sont bioéquivalentes, les doses de 75 mg peuvent être administrées soit en prenant une gélule de 75 mg, soit en prenant une gélule de 30 mg plus une gélule de 45 mg, soit en prenant une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension. Les adultes, les adolescents et les enfants (> 40 kg) qui ne peuvent pas avaler de gélules peuvent recevoir la dose correspondante de Tamiflu en suspension. Tamiflu n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins d'un an en raison d'une insuffisance de données sur la tolérance et l'efficacité (voir Données de sécurité précliniques). *Traitement de la grippe :* Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux premiers jours suivant le début des symptômes grippaux. Pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes : la posologie d'oseltamivir recommandée est de 75 mg deux fois par jour, pendant 5 jours par voie orale. Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles. Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours
----------------	----------------------------------

≤ 15 kg	30 mg deux fois par jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg deux fois par jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg deux fois par jour
> 40 kg	75 mg deux fois par jour

Pour l'administration du produit une seringue pour administration orale avec des graduations de 30 mg, 45 mg, et 60 mg est fournie dans l'emballage. Pour une administration fiable, la seringue fournie doit être utilisée exclusivement. Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement au dosage adulte d'une gélule de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension. **Prévention de la grippe : Prophylaxie post-exposition :** Pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes : la posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté. **Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans :** Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles. La posologie recommandée de Tamiflu suspension en prophylaxie post exposition est :

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

Pour l'administration du produit, une seringue pour administration orale avec des graduations de 30 mg, 45 mg, et 60 mg est fournie dans l'emballage. Pour une administration fiable, la seringue fournie doit être utilisée exclusivement. Il est recommandé que la poudre pour suspension buvable Tamiflu soit reconstituée par le pharmacien avant sa délivrance au patient (voir Précautions particulières d'élimination et manipulation). Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif, à raison d'une gélule de 75 mg une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de Tamiflu suspension. **Prophylaxie en période épidémique :** La posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe en période épidémique est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pour une durée de traitement allant jusqu'à 6 semaines. **Populations particulières : Insuffisance hépatique :** Aucune adaptation posologique n'est requise pour le traitement ou la prophylaxie des patients présentant des anomalies fonctionnelles hépatiques. Aucune étude n'a été réalisée chez les enfants ayant des troubles hépatiques. **Insuffisance rénale : Traitement de la grippe :** l'adaptation posologique est recommandée pour les adultes atteints d'une insuffisance rénale sévère. Les doses recommandées sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Clairance de la créatinine	Dose recommandée pour le traitement
> 30 (ml/min)	75 mg deux fois par jour
> 10 à ≤ 30 (ml/min)	75 mg une fois par jour ou 30 mg de suspension deux fois par jour ou 30 mg gélules deux fois par jour
≤ 10 (ml/min)	Non recommandé
Patients dialysés	Non recommandé

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

Clairance de la créatinine	Dose recommandée pour la prophylaxie
> 30 (ml/min)	75 mg une fois par jour
> 10 à ≤ 30 (ml/min)	75 mg une fois tous les deux jours ou 30 mg de suspension une fois par jour ou 30 mg gélules une fois par jour

≤ 10 (ml/min)	Non recommandé
Patients dialysés	Non recommandé

Sujet âgé : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère. **Enfants :** Les données cliniques disponibles chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES

D'EMPLOI : L'oseltamivir n'est efficace que dans les infections dues aux virus de la grippe. Il n'existe pas de preuve de l'efficacité d'oseltamivir dans d'autres maladies que celles provoquées par les virus grippaux. La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir dans le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies (voir Données de sécurité précliniques). Aucune information n'est disponible concernant la tolérance et l'efficacité d'oseltamivir chez les patients présentant un état clinique suffisamment sévère ou instable pour nécessiter une hospitalisation. La tolérance et l'efficacité d'oseltamivir n'ont pas été établies chez les patients immunodéprimés que ce soit pour le traitement ou pour la prophylaxie de la grippe. L'efficacité d'oseltamivir chez les patients ayant des pathologies chroniques cardiaque et/ou respiratoire, n'a pas été établie. Dans ce type de population, l'incidence des complications observées dans les groupes sous traitement et sous placebo n'est pas différente (voir Propriétés pharmacodynamiques). Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. L'utilisation de Tamiflu ne doit pas influencer sur la décision de vaccination annuelle contre la grippe. La protection contre la grippe ne dure que pendant la période de traitement par Tamiflu. Tamiflu doit être utilisé en traitement et prophylaxie de la grippe seulement si des données épidémiologiques fiables confirment la circulation du virus.

Insuffisance rénale sévère : Une adaptation de la posologie est recommandée en cas de traitement et de prophylaxie chez les adultes atteints d'une insuffisance rénale sévère. Les données cliniques disponibles chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale sont insuffisantes pour faire des recommandations de posologie (voir Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques). Suspension buvable : Ce médicament contient du sorbitol. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Les propriétés pharmacocinétiques d'oseltamivir, telle que la faible liaison aux protéines et un métabolisme indépendant du cytochrome P450 et du système des glucuronidases (voir Propriétés pharmacocinétiques) suggèrent que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives par ces mécanismes sont improbables. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lors de l'administration concomitante avec le probénécide chez des patients dont la fonction rénale est normale. La prise concomitante de probénécide, puissant inhibiteur de la sécrétion rénale tubulaire anionique, entraîne une exposition au métabolite actif d'oseltamivir environ deux fois plus élevée. Il n'y a pas d'interaction cinétique entre l'oseltamivir et l'amoxicilline, qui a la même voie d'élimination, suggérant que le risque d'interaction par ce mécanisme est faible. Des interactions médicamenteuses cliniquement importantes impliquant une compétition au niveau de la sécrétion rénale tubulaire sont improbables, du fait de la marge de sécurité connue de la plupart de ces substances, des caractéristiques d'élimination du métabolite actif d'oseltamivir (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire anionique) et de la capacité d'excrétion de ces voies. Toutefois, une attention particulière est nécessaire quand l'oseltamivir est prescrit simultanément avec des produits ayant la même voie d'élimination mais ayant une faible marge thérapeutique (par ex. chlorpropamide, méthotrexate, phénylbutazone). Aucune interaction pharmacocinétique entre l'oseltamivir ou son métabolite principal n'ont été observées lorsque l'oseltamivir est administré avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, de la cimétidine ou des antiacides (magnésium, hydroxydes d'aluminium et carbonates de calcium).

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'oseltamivir chez la femme

enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou le développement post-natal (voir Données de sécurité précliniques). L'oseltamivir ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice pour la mère justifie le risque potentiel encouru par le fœtus. L'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. On ne sait pas s'ils sont excrétés dans le lait humain. En conséquence, l'oseltamivir ne devra être utilisé au cours de l'allaitement que si le bénéfice attendu pour la femme justifie le risque potentiel encouru par le nouveau-né allaité. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : Tamiflu n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **EFFETS INDESIRABLES** : Le profil de sécurité d'emploi de Tamiflu est basé sur des données rapportées chez plus de 2107 patients adultes et 1032 enfants traités pour la grippe, et 2914 patients adultes et 99 enfants traités par Tamiflu pour la prophylaxie de la grippe, lors des essais cliniques. Chez les adultes, les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements et les nausées dans les études de traitement, et les nausées et les céphalées dans les études de prophylaxie. Ces événements n'ont été rapportés, dans leur majorité, qu'à une seule occasion le premier ou le deuxième jour de traitement, et ont spontanément régressés en un ou deux jours. Chez les enfants, l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté était les vomissements. Les EIs listés dans les tableaux ci-dessous sont regroupés dans les catégories suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Les EIs sont attribués à la catégorie appropriée dans les tableaux conformément à l'analyse poolée provenant des essais cliniques. Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Traitement et prophylaxie de la grippe chez les adultes et les adolescents : Evénements indésirables survenus le plus fréquemment ($\geq 1\%$ dans le groupe oseltamivir) lors des études d'évaluation de Tamiflu pour le traitement et la prophylaxie de la grippe chez les adultes et les adolescents ou effets indésirables rapportés depuis la commercialisation :**

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

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

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

^b Sujets n'ayant présentés que des nausées, excluant les sujets ayant présentés des nausées associées à des vomissements.

^c La différence entre les groupes placebo et oseltamivir était statistiquement significative.

Traitement et prophylaxie de la grippe chez les enfants : Le tableau ci-dessous présente les EIs le plus fréquemment survenus lors des essais cliniques pédiatriques. **Événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants (≥ 1 % dans le groupe oseltamivir lors des études de traitement et ≥ 10 % dans le groupe oseltamivir lors des études de prophylaxie) :**

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

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

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

^b Dose unitaire = posologie en fonction du poids (voir Posologie et mode d'administration).

^c Patients ayant présentés des douleurs auriculaires aiguës et/ou chroniques.

D'une manière générale, le profil des événements indésirables chez les enfants ayant un asthme bronchique pré-existant et les enfants sains était qualitativement similaire. **Données complémentaires depuis la commercialisation concernant certains effets indésirables graves:** *Affections du système immunitaire* : Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques et les réactions anaphylactoïdes. *Affections psychiatriques et affections du système nerveux* : Fréquence indéterminée : convulsions et effets psychiatriques tels qu'une altération de la conscience, un comportement anormal, des hallucinations et un délire. Dans de rares cas, le délire a conduit à une blessure accidentelle. Les symptômes ont été principalement rapportés chez les enfants et les adolescents. Des convulsions et des symptômes psychiatriques ont également été rapportés chez des patients atteints de grippe mais qui n'avaient pas été traités par Tamiflu. **Affections oculaires** : Fréquence indéterminée : trouble visuel. **Affections cardiaques** : Fréquence indéterminée : arythmie cardiaque. **Affections gastro-intestinales** : Fréquence indéterminée : saignements gastro-intestinaux et colites hémorragiques. **Affections hépato-biliaires** : Fréquence indéterminée : troubles hépato-biliaires, incluant hépatite et élévation de l'activité des enzymes hépatiques chez des patients ayant un syndrome grippal. Ces cas comprennent des hépatites fulminantes fatales et/ou des insuffisances hépatiques. **Affections de la peau et**

du tissu sous-cutané : Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères incluant le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, l'érythème polymorphe et l'œdème de Quincke. **Informations complémentaires dans les populations particulières** : Aucune différence, cliniquement pertinente, du profil de sécurité d'emploi n'a été observée entre les patients âgés et les adultes jusqu'à l'âge de 65 ans. Le profil d'effets indésirables chez les adolescents et les patients présentant une affection chronique cardiaque et/ou respiratoire était qualitativement semblable à celui observé chez les jeunes adultes sains. **SURDOSAGE** : Il n'existe aucune expérience de surdosage. Cependant, les manifestations que l'on peut attendre d'un surdosage aigu sont des nausées, avec ou sans vomissements et des vertiges. Les patients doivent arrêter le traitement lors de la survenue d'un surdosage. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES** : Classe pharmacothérapeutique: antiviral. Code ATC: J05 AH02. Le phosphate d'oseltamivir est la pro-drogue du métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir). Le métabolite actif est un inhibiteur sélectif des enzymes neuraminidases du virus de la grippe, qui sont des glycoprotéines de surface du virion. L'activité enzymatique de la neuraminidase virale est importante pour permettre à la fois au virus de pénétrer dans les cellules non infectées et pour libérer les particules virales nouvellement formées des cellules infectées et propager le virus dans l'organisme. *In vitro*, le carboxylate d'oseltamivir inhibe les neuraminidases des virus grippaux A et B. Le phosphate d'oseltamivir inhibe l'infection due au virus grippal et la réplication virale *in vitro*. *In vivo*, dans des modèles animaux d'infection grippale, l'oseltamivir administré *per os* inhibe la réplication des virus grippaux A et B et leur pouvoir pathogène, ceci à un niveau d'exposition à l'antiviral comparable au niveau atteint avec 75 mg deux fois par jour chez l'homme. L'activité antivirale d'oseltamivir sur les virus grippaux A et B est basée sur des études de grippe expérimentale chez des volontaires sains. Les valeurs IC50 de l'enzyme neuraminidase d'oseltamivir pour des virus de type A isolés chez des malades, ont varié de 0,1 nM à 1,3 nM, et pour les virus de type B étaient de 2,6 nM. Des valeurs d'IC50 plus élevées allant jusqu'à une médiane de 8,5 nM, ont été observées dans des essais publiés pour des virus de type B. **Réduction de la sensibilité de la neuraminidase virale** : L'émergence de résistance associée à l'utilisation de Tamiflu n'a pas été mise en évidence au cours des études cliniques conduites à ce jour en prophylaxie post-exposition (7 jours), en prophylaxie post-exposition en milieu familial (10 jours) et en prophylaxie saisonnière de la grippe (42 jours). Le risque d'émergence des virus de la grippe ayant une sensibilité réduite ou une résistance vraie à l'oseltamivir a fait l'objet d'une évaluation lors des études cliniques dont Roche a été promoteur. Tous les patients porteurs de virus résistants à l'oseltamivir l'ont été de manière transitoire et ont éliminé naturellement le virus et ce sans aggravation clinique.

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

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

Le taux d'émergence de la résistance peut être plus élevé dans le plus jeune des groupes d'âge, et chez les patients immunodéprimés. Les virus résistants à l'oseltamivir isolés chez les patients traités par l'oseltamivir et les souches de virus grippaux de laboratoire résistants à l'oseltamivir, ont montrés des mutations au niveau des neuraminidases N1 et N2. Ces mutations tendent à être spécifiques d'un sous type viral (incluant ceux retrouvés chez les variants H5N1). Les mutations naturellement acquises par le virus de la grippe A/H1N1 associées à une sensibilité réduite à l'oseltamivir *in vitro* ont été détectés chez des patients qui n'ont pas été exposés à l'oseltamivir, sur la base d'informations rapportées. Le niveau de réduction de la sensibilité à l'oseltamivir et la prévalence de ces virus semblent varier de manière saisonnière et géographique. **Traitement de la grippe** : L'oseltamivir n'est efficace

que sur les maladies provoquées par le virus de la grippe. Par conséquent, les analyses statistiques présentées ne concernent que les sujets infectés par le virus de la grippe. Dans la population regroupée des études de traitement curatif incluant des sujets ayant une grippe confirmée ou non, l'efficacité (ITT) a été réduite proportionnellement au nombre de sujets non infectés par la grippe. Soixante sept pour cent (extrêmes : 46 % et 74 %) de l'ensemble des patients inclus avaient une infection grippale confirmée. Soixante quatre pour cent des sujets âgés et 62 % des patients ayant des pathologies chroniques cardiaque et/ou respiratoire, avaient une grippe confirmée. Dans toutes les études de phase III, les patients n'ont été recrutés que pendant la période épidémique. Adultes et adolescents de 13 ans et plus : Les patients étaient inclus s'ils se présentaient dans les 36 heures après le début des symptômes, avaient une fièvre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ accompagnée d'au moins un symptôme respiratoire (toux, symptôme nasal ou mal de gorge) et d'au moins un symptôme général (myalgies, frissons/sueurs, malaise, fatigue ou céphalées). Dans les études de traitement, une analyse a regroupé tous les adultes et les adolescents ayant une grippe confirmée (n = 2413). L'administration de 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour pendant 5 jours a réduit la durée médiane de la grippe d'environ un jour, de 5,2 jours (IC 95 % : 4,9-5,5 jours) dans le groupe placebo à 4,2 jours (IC 95 % : 4,0-4,4 jours ; $p \leq 0,0001$) dans la population traitée par l'oseltamivir. La proportion de sujets ayant présenté des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques a été réduite de 12,7 % (135/1063) dans le groupe placebo à 8,6 % (116/1350) dans le groupe traité par l'oseltamivir ($p = 0,0012$). Traitement de la grippe dans les populations à haut risque : Chez les patients âgés (> 65 ans) et les patients atteints de pathologies chroniques cardiaque et/ou respiratoire, recevant 75 mg d'oseltamivir deux fois par jour pendant 5 jours, la durée médiane de la grippe n'a pas été réduite de manière significative. La durée totale de la fièvre a été réduite d'un jour dans les groupes traités par l'oseltamivir. Chez les sujets âgés ayant une grippe confirmée, l'oseltamivir a réduit significativement l'incidence des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques, de 19 % (52/268) dans le groupe placebo à 12 % (29/250) dans la population traitée par l'oseltamivir ($p = 0,0156$). Parmi les sujets atteints de maladies chroniques cardiaque et/ou respiratoire ayant une grippe confirmée, l'incidence combinée des complications des voies respiratoires basses (principalement bronchites) traitées par antibiotiques était de 17 % (22/133) dans le groupe placebo et 14 % (16/118) dans le groupe traité par l'oseltamivir ($p = 0,5976$). Traitement de la grippe chez l'enfant : Dans une étude menée chez des enfants sains (65 % ayant une grippe confirmée), âgés de 1 à 12 ans (âge moyen de 5,3 ans), présentant de la fièvre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) associée à une toux ou un coryza, 67 % des patients ayant une grippe confirmée étaient infectés par le virus A, et 33 % par le virus B. Le traitement par l'oseltamivir commencé dans les 48 heures suivant le début des symptômes, a significativement raccourci le délai de sortie de la maladie (défini comme le délai de retour à un état de santé et d'activité normale tel que rapporté par les parents, et de disparition de la toux, du coryza, de la fièvre) de 1,5 jours (IC 95 % : 0,6-2,2 jours, $p < 0,0001$) comparé au placebo. L'oseltamivir a réduit l'incidence d'otite moyenne aiguë de 26,5 % (53/200) dans le groupe placebo à 16 % (29/183) dans le groupe des enfants traités par l'oseltamivir ($p = 0,013$). Une seconde étude a été conduite chez 334 enfants asthmatiques âgés de 6 à 12 ans dont 53,6 % avaient une grippe confirmée. Dans le groupe traité par l'oseltamivir la durée médiane de la maladie n'a pas été réduite significativement. A J6 (le dernier jour du traitement) dans cette population, une augmentation de 10,8 % du VEMS a été observée dans le groupe traité par l'oseltamivir, comparativement aux 4,7 % dans le groupe placebo ($p = 0,0148$). Traitement de l'infection par le virus B : Au total, 15 % de population ayant une grippe confirmée avaient un virus de type B, de 1 % à 33 % selon les études. La durée médiane de la maladie n'était pas significativement différente chez les sujets infectés par le virus B et les autres groupes des différentes études. Une analyse des données a été réalisée sur les 504 sujets infectés par le virus B regroupés à partir de toutes les études de traitement. L'oseltamivir a réduit le délai d'amélioration de l'ensemble des symptômes de 0,7

jour (IC 95 % : 0,1-1,6 jour; $p = 0,022$) et des symptômes fièvre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), toux et coryza d'une journée (IC 95 % : 0,4-1,7 jours; $p < 0,001$), comparativement au placebo. **Prophylaxie de la grippe** : L'efficacité de l'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe contractée naturellement a été démontrée dans une étude de prophylaxie post-exposition en milieu familial et dans deux études de prophylaxie saisonnière. Le critère d'efficacité primaire pour toutes ces études a été l'incidence de la grippe confirmée par le laboratoire. L'intensité de l'épidémie n'est pas prévisible et varie à l'intérieur d'une zone géographique et d'une saison à l'autre, c'est pourquoi le nombre de patients à traiter (NPT) pour prévenir un cas de grippe est variable. *Prophylaxie post-exposition* : Dans une étude chez des sujets (dont 12,6 % vaccinés contre la grippe) en contact (cas contact) avec un sujet présentant une grippe symptomatique (cas index), l'oseltamivir 75 mg une fois par jour, a été débuté dans les deux jours suivant le début des symptômes chez le cas index et poursuivi pendant sept jours. La grippe a été confirmée chez 163 des 377 cas index. L'oseltamivir a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique chez les sujets en contact avec les cas de grippe confirmée, de 24/200 (12 %) dans le groupe placebo à 2/205 (1 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 92 %, [IC 95 % : 6-16 ; $p \leq 0,0001$]). Le nombre de patients à traiter (NPT) pour la population des cas contact ayant été en contact avec des cas (index) de grippe confirmée était de 10 (IC 95 % : 9-12) et de 16 (IC 95 % : 15-19) pour la population totale des cas contact (ITT), sans tenir compte du statut d'infection du cas index. L'efficacité de l'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe contractée naturellement a été démontrée dans une étude de prophylaxie post-exposition en milieu familial incluant des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 1 à 12 ans, à la fois comme cas index et comme cas contacts. Le critère d'efficacité primaire de cette étude a été l'incidence de la grippe contractée en milieu familial et confirmée par le laboratoire. La prophylaxie par l'oseltamivir a duré 10 jours. Dans la population totale, l'incidence de la grippe contractée en milieu familial et confirmée par le laboratoire a été réduite de 20 % (27/136) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 7 % (10/135) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 62,7 %, [IC 95 % : 26,0-81,2; $p = 0,0042$]). Dans la population des foyers dans lesquels le cas index a une grippe confirmée, l'incidence de la grippe a été réduite de 26 % (23/89) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 11 % (9/84) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 58,5 %, [IC 95 % : 15,6-79,6; $p = 0,0114$]). Dans une analyse en sous groupe chez des enfants âgés de 1 à 12 ans, l'incidence de la grippe confirmée par le laboratoire chez ces enfants a été réduite de manière significative de 19 % (21/111) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 7 % (7/104) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 64,4 %, [IC 95 % : 15,8-85,0; $p = 0,0188$]). Chez des enfants qui n'étaient pas initialement porteurs du virus, l'incidence de la grippe confirmée par le laboratoire a été réduite de 21 % (15/70) dans le groupe ne recevant pas la prophylaxie à 4 % (2/47) dans le groupe traité en prophylaxie (réduction de 80,1 % ; [IC 95 % : 22,0-94,9; $p = 0,0206$]). Le NPT pour la population pédiatrique totale était de 9 (IC 95 % : 7-24) pour la population totale (ITT) et de 8 (IC 95 % : 6, limite supérieure non estimable) pour la population pédiatrique en contact avec les cas index infectés (ITTII). *Prophylaxie en période épidémique* : Dans une analyse regroupant les deux autres études réalisées en période épidémique chez des adultes sains non vaccinés, l'oseltamivir 75 mg une fois par jour pendant 6 semaines, a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique de 25/519 (4,8 %) dans le groupe placebo à 6/520 (1,2 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 76 %, [IC 95 % : 1,6-5,7; $p = 0,0006$]). Le NPT dans cette étude était de 28 (IC 95 % : 24-50). Dans une autre étude chez des personnes âgées résidant en institution, où 80 % des participants avaient été vaccinés au cours de la saison de l'essai, l'oseltamivir 75 mg une fois par jour pendant 6 semaines a réduit de manière statistiquement significative l'incidence de la grippe symptomatique de 12/272 (4,4 %) dans le groupe placebo à 1/276 (0,4 %) dans le groupe oseltamivir (réduction de 92 %, [IC 95 % : 1,5-6,6; $p = 0,0015$]). Le NPT dans cette étude était de 25 (IC 95 % : 23-62). Des études spécifiques sur la réduction des risques de complications n'ont pas été conduites.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : *Absorption* : Après administration orale de phosphate d'oseltamivir (pro-drogue), l'oseltamivir est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et est largement transformé en métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir), essentiellement par les estérases hépatiques. Au moins 75 % de la dose orale atteint la circulation sanguine sous forme de métabolite actif. L'exposition à la pro-drogue est de moins de 5 % par rapport à celle du métabolite actif. Les concentrations plasmatiques de la pro-drogue et du métabolite actif sont proportionnelles à la dose et ne sont pas affectées par une prise concomitante de nourriture. *Distribution* : Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre du carboxylate d'oseltamivir est d'environ 23 litres chez l'homme, volume équivalent à celui du liquide extracellulaire. Du fait de l'activité extracellulaire de la neuraminidase, le carboxylate d'oseltamivir est distribué dans tous les sites de prolifération du virus. La liaison du carboxylate d'oseltamivir aux protéines plasmatiques humaines est négligeable (environ 3 %). *Métabolisme* : L'oseltamivir est largement transformé en carboxylate d'oseltamivir par les estérases principalement localisées dans le foie. Les études *in vitro* ont montré que ni l'oseltamivir, ni le métabolite actif ne sont des substrats ou des inhibiteurs des principales isoenzymes du cytochrome P450. Aucun conjugué de "phase 2" n'a été identifié *in vivo*. *Élimination* : L'oseltamivir absorbé est principalement éliminé par conversion (> 90 %) en carboxylate d'oseltamivir. Il est éliminé dans les urines sans autre métabolisation. La demi-vie d'élimination plasmatique du carboxylate d'oseltamivir est de 6 à 10 heures chez la plupart des sujets. Le métabolite actif est éliminé entièrement par excrétion rénale. La clairance rénale (18,8 l/h) dépasse le taux de filtration glomérulaire (7,5 l/h), indiquant que la sécrétion tubulaire s'ajoute à la filtration glomérulaire. Moins de 20 % d'une dose orale radio-marquée sont éliminés dans les fèces. *Insuffisance rénale* : L'administration de 100 mg de phosphate d'oseltamivir deux fois par jour pendant cinq jours, à des patients dont l'insuffisance rénale est d'importance variable, a montré que l'exposition au carboxylate d'oseltamivir est inversement proportionnelle à l'altération de la fonction rénale. Pour le dosage, voir Posologie et mode d'administration. *Insuffisance hépatique* : Les études *in vitro* ont montré qu'il ne devrait pas y avoir d'augmentation significative de l'exposition à l'oseltamivir, ni de diminution significative de l'exposition à son métabolite actif chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir Posologie et mode d'administration). *Sujet âgé* : A l'état d'équilibre, l'exposition au métabolite actif était 25 % à 35 % plus élevée chez le sujet âgé (de 65 à 78 ans) par rapport à l'adulte de moins de 65 ans ayant reçu des doses comparables d'oseltamivir. Les demi-vies observées chez le sujet âgé et chez l'adulte jeune étaient similaires. Etant donné le niveau d'exposition au produit et son degré de tolérance, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) (voir Posologie et mode d'administration). *Enfants* : La pharmacocinétique de l'oseltamivir a été évaluée chez des enfants de 1 à 16 ans, lors d'études de pharmacocinétique à dose unique. La pharmacocinétique à doses répétées a été étudiée chez un petit nombre d'enfants inclus dans une étude clinique d'efficacité. La pro-drogue et son métabolite actif sont éliminés plus rapidement par les jeunes enfants que par les adultes, entraînant une exposition inférieure pour une même dose en mg/kg. Une dose de 2 mg/kg entraîne une exposition au carboxylate d'oseltamivir comparable à celle obtenue chez l'adulte recevant une seule dose de 75 mg (environ 1 mg/kg). Les paramètres pharmacocinétiques de l'oseltamivir de l'enfant de plus de 12 ans et de l'adulte sont similaires. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES** : Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des résultats d'études conventionnelles de carcinogenèse chez le rongeur ont mis en évidence une tendance à l'augmentation, dose-dépendante, de certaines tumeurs types de la race du rongeur étudiée. Toutefois, au regard de l'amplitude de l'exposition chez ces rongeurs par rapport à l'exposition attendue en usage clinique, ces données ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de Tamiflu dans les indications approuvées. Des études de

térogénèse ont été conduites chez le rat et le lapin à des doses allant respectivement jusqu'à 1500 mg/kg/j et 500 mg/kg/j. Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé. Une étude de fertilité chez le rat à une dose allant jusqu'à 1500 mg/kg/j n'a montré d'effets secondaires sur aucun des sexes. Dans les études de péri- et post-natalité une mise bas prolongée a été notée à la dose de 1500 mg/kg/j : la marge de sécurité thérapeutique entre l'exposition humaine et la dose la plus élevée sans effet chez le rat (500 mg/kg/j) est respectivement d'un facteur 480 pour l'oseltamivir et d'un facteur de 44 pour son métabolite actif. L'exposition fœtale chez le rat et le lapin était d'environ 15 à 20 % celle de la mère. L'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. On ne sait pas s'ils sont excrétés dans le lait humain, mais une extrapolation à partir des données chez l'animal donne des estimations de 0,01 mg/jour et 0,3 mg/jour, respectivement pour chaque composé. Une sensibilisation potentielle de la peau à l'oseltamivir a été observée dans un test d'hypersensibilisation chez le cobaye. Environ 50 % des animaux traités avec le principe actif ont montré un érythème, après un test de challenge chez les animaux ayant subi une induction. Une irritation réversible de l'œil de lapin a été observée. Dans une étude de deux semaines sur des jeunes rats non sevrés de 7 jours, l'administration d'une dose unique de 1000 mg/kg de phosphate d'oseltamivir a entraîné une mortalité due à une exposition exceptionnellement élevée à la pro-drogue. Cependant, à une dose de 2000 mg/kg administrée à des jeunes rats non sevrés de 14 jours, aucun décès ni aucun autre effet significatif n'ont été observés. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable à la dose de 500 mg/kg/jour administrée entre le 7^e et le 21^e jour du *post-partum*. Une étude d'investigation au cours de laquelle une dose unique de 1000 mg/kg a été administrée à des jeunes rats de 7, 14 et 24 jours, a suggéré que l'exposition cérébrale de la pro-drogue était respectivement de 1500-, 650-, et 2 fois supérieure à celle observée chez le rat adulte (âge : 42 jours).

CONSERVATION : Gélules : 5 ans. Poudre : 2 ans pour la poudre pour suspension buvable. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Après reconstitution, la suspension peut être conservée à la fois à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 10 jours ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 17 jours.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION :

Gélules : Pas d'exigences particulières. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation de la suspension buvable : Il est recommandé que la suspension buvable Tamiflu soit reconstituée par le pharmacien avant sa délivrance au patient.

- Tapoter doucement plusieurs fois sur le flacon fermé pour détacher la poudre.
- Mesurer 52 ml d'eau en remplissant le gobelet gradué jusqu'au niveau indiqué (le gobelet est fourni dans l'emballage).
- Ajouter les 52 ml d'eau dans le flacon, reboucher le flacon puis agiter vigoureusement le flacon fermé pendant 15 secondes.
- Retirer le bouchon de sécurité, et pousser l'adaptateur dans le goulot du flacon.
- Fermer le flacon hermétiquement avec le bouchon de sécurité (par dessus l'adaptateur). Cela permettra d'assurer la mise en place correcte de l'adaptateur dans le flacon. Tamiflu poudre pour suspension devra avoir l'apparence d'une suspension opaque et de couleur blanche ou jaune pâle après reconstitution. Après reconstitution avec 52 ml d'eau, le volume de suspension buvable utilisable correspond à un total de 10 doses d'oseltamivir 75 mg. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONDITIONS DE DELIVRANCE : Liste I. Agréé aux collectivités. Remboursé Sécurité Sociale à 35 % uniquement dans les indications et populations suivantes :

- Traitement prophylactique de la grippe après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus : - chez les sujets à risques adultes et enfants de plus de 1 an (1); - dans le cas particulier d'une contre-indication au vaccin grippal, chez les personnes atteintes d'asthme et de bronchopneumonie chronique obstructive, les enfants et les adolescents (1 à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique et les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quelque que soit leur âge.
- Traitement curatif de la grippe des sujets à risques adultes et enfants de plus de 1 an (1), vivant ou séjournant en collectivités (2) et présentant des

symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. Le traitement est instauré dans les deux jours suivant le début des symptômes. Tamiflu n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. (1) *Sujets à risque* : • personnes de + de 65 ans ; • personnes atteintes des ALD suivantes: diabète insulino-dépendant, diabète non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ; AVC invalidant, néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif, forme grave d'une affection neuro-musculaire (dont myopathie), mucoviscidose, cardiopathie congénitale mal tolérée , insuffisance cardiaque grave et valvulopathie grave, insuffisance respiratoire chronique grave (dont asthme inscrit sur la liste ALD), déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé , infection par le VIH (s'agissant des personnes contaminées par le VIH, les dernières études ont révélé que la vaccination pouvait entraîner un accroissement transitoire de la charge virale et qu'il n'y avait pas lieu de la recommander systématiquement), drépanocytose homozygote (anémie hémolytique congénitale par hémoglobinopathie). Immunodéprimés (notamment sujets greffés, sujets traités par un immunosuppresseur). (2) A l'exception de celles pour lesquelles la réglementation prévoit que les frais pharmaceutiques sont pris en charge par les organismes, services ou établissements concernés. **NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS** : Tamiflu 30 mg, gélules : EU/1/02/222/003 – CIP 382 015-2 – Boîte de 10 gélules. Prix : 12,69 €. Tamiflu 45 mg, gélules : EU/1/02/222/004 – CIP 382 016-9 – Boîte de 10 gélules. Prix : 18,78 €. Tamiflu 75 mg, gélules : EU1/02/222/001 – CIP 359 962-9 – Boîte de 10 gélules. Prix : 24,85 €. Tamiflu 12 mg/ml, poudre pour suspension buvable : EU1/02/222/002 – CIP 359 963-5 – Boîte de 1 flacon de 30 g. Prix : 24,85 €. CTJ (selon le poids) : 1,27 € à 2,54 € (prophylaxie de la grippe) et 2,54 € à 5,08 € (traitement de la grippe). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Roche Registration Limited - 6 Falcon Way - Shire Park - Welwyn Garden City - AL7 1TW - Royaume Uni. **REPRESENTANT LOCAL** : ROCHE – 52, boulevard du Parc – 92521 Neuilly sur Seine Cedex – Tél. 01 46 40 50 00. **DATE D'APPROBATION/REVISION** : **Septembre 2008. V10/08.**

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

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 0146405000.