

MONOGRAPHIE

Pr MYLAN-OSELTAMIVIR

Gélules de phosphate d'oseltamivir, USP

30 mg, 45 mg et 75 mg d'oseltamivir (sous forme de phosphate d'oseltamivir)

Antiviral

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation :
4 juillet 2018

N° de contrôle de la présentation : 203859

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 14 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 15 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 22 |
| STABILITÉ ET ENTREPOSAGE..... | 24 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 25 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 24 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 26 |
| ESSAIS CLINIQUES..... | 27 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 31 |
| MICROBIOLOGIE | 32 |
| TOXICOLOGIE | 34 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 50 |

Pr MYLAN-OSELTAMIVIR

Gélules de phosphate d'oseltamivir, USP

30 mg, 45 mg et 75 mg d'oseltamivir (sous forme de phosphate d'oseltamivir)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation / teneur | Tous les ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| Orale | Gélules / 30 mg, 45 mg et 75 mg d'oseltamivir (sous forme de phosphate d'oseltamivir) | Croscarmellose sodique, povidone, amidon prégélifié, stéaryl fumarate de sodium et talc. La tunique des gélules à 30 mg et à 75 mg contient : gélatine, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane. La tunique des gélules à 45 mg contient : gélatine et dioxyde de titane. Chaque gélule porte une inscription en encre noire. |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Traitement de la grippe

MYLAN-OSELTAMIVIR (phosphate d'oseltamivir) est indiqué dans :

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

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

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

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

Lorsqu'il est pris conformément aux recommandations pour le traitement de la grippe, MYLAN-

OSELTAMIVIR soulage les symptômes grippaux et réduit leur durée (voir ESSAIS CLINIQUES).

Prévention / prophylaxie de la grippe

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

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

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

MYLAN-OSELTAMIVIR est indiqué pour :

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

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

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

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

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

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

Fonction hépatique

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

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

Réactions neuropsychiatriques

Des rapports postcommercialisation ont signalé des cas de délire et d'automutilation, dont certains ont eu une issue fatale, chez des patients grippés qui ont pris du phosphate d'oseltamivir. Ces cas ayant été signalés spontanément dans la pratique clinique, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence, mais ils semblent être rares si l'on se base sur les données de l'utilisation du phosphate d'oseltamivir. Ces cas touchaient principalement des enfants. Le rôle du phosphate d'oseltamivir dans la survenue de ces manifestations n'a pas été établi. Les patients qui ont la grippe doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe de comportement anormal. Si des symptômes neuropsychiatriques apparaissent, les risques et les bienfaits de la poursuite du traitement doivent être évalués pour chaque patient (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament, Réactions neurologiques, Réactions psychiatriques).

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

Fonction rénale

Insuffisants rénaux : Pour l'ajustement posologique (tant pour le traitement que pour la prévention) chez les patients présentant une insuffisance rénale, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Ajustement posologique, Insuffisants rénaux.

La pharmacocinétique de l'oseltamivir n'a pas été étudiée chez les patients atteints de néphropathie au stade terminal (clairance de la créatinine < 10 mL/min) qui ne sont pas sous dialyse. Ainsi, aucune recommandation posologique ne peut être faite pour ce groupe.

Résistance

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

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

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

Réactions cutanées et hypersensibilité

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

Populations particulières

Grossesse : Dans l'état actuel des connaissances, les données sur les femmes enceintes qui prennent du phosphate d'oseltamivir sont insuffisantes pour permettre d'évaluer le risque de malformations congénitales et de fœtotoxicité. Par conséquent, MYLAN-OSELTAMIVIR ne

doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques encourus par le fœtus. Aucun essai clinique contrôlé n'a été réalisé sur l'usage de phosphate d'oseltamivir pendant la grossesse. Les résultats d'une méta-analyse des études pharmacocinétiques indiquent que l'exposition au métabolite actif est plus faible chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes; toutefois, ce taux d'exposition prévu devrait se traduire par des bienfaits cliniques, et les données de pharmacocinétique et d'innocuité sont insuffisantes pour recommander un ajustement posologique chez les femmes enceintes qui sont autorisées à prendre MYLAN-OSELTAMIVIR.

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

Allaitement : On possède peu d'information sur les enfants allaités par des femmes recevant de l'oseltamivir et sur l'excrétion de l'oseltamivir dans le lait maternel. L'oseltamivir et son métabolite actif passent dans le lait des rates en lactation. Des données limitées ont montré que l'oseltamivir et son métabolite actif étaient décelés dans le lait maternel. Toutefois, les taux étaient faibles et par conséquent, la dose reçue par le nourrisson serait sous-thérapeutique. Étant donné cette information, et en raison de la pathogénicité de la souche de virus grippal circulante, l'administration de l'oseltamivir peut être envisagée lorsque les bienfaits potentiels pour la mère qui allaite l'emportent sur le risque potentiel pour le nourrisson allaité.

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

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

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

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

Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

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

Études sur le traitement chez les adultes

Lors des études de phase III sur le traitement de la grippe chez les adultes et les adolescents, qui ont regroupé 4 624 patients, y compris des patients sous placebo et des patients recevant du phosphate d'oseltamivir à raison de 75 mg deux fois par jour, les manifestations indésirables les plus fréquentes étaient des nausées et des vomissements. Ces manifestations étaient transitoires et se sont manifestées en général après la première dose. Dans la très grande majorité des cas, elles n'ont pas donné lieu à l'arrêt du traitement. À la dose recommandée de 75 mg deux fois par jour, les manifestations indésirables ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement étaient des nausées et des vomissements.

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

Tableau 1 : Manifestations indésirables les plus fréquentes signalées dans les études sur le traitement et la prophylaxie de la grippe contractée naturellement chez les adultes et les adolescents

| Manifestation indésirable Classification par système organique (MedDRA) | Traitement* | | Prévention | |
|---|---|----------------------|---|----------------------|
| | Phosphate d'oseltamivir 75 mg 2 fois par jour pendant 5 jours N = 2 647 | Placebo N = 1 977 | Phosphate d'oseltamivir 75 mg 1 fois par jour N = 1 945 | Placebo N = 1 588 |
| Troubles auriculaires et labyrinthiques | | | | |
| Étourdissements (y compris les vertiges)* | 54 (2,0 %) | 49 (2,5 %) | 28 (1,4 %) | 24 (1,5 %) |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Nausées (sans vomissements) | 263 (9,9 %) | 118 (6,0 %) | 156 (8,0 %) | 66 (4,2 %) |
| Vomissements | 205 (7,7 %) | 63 (3,2 %) | 46 (2,4 %) | 19 (1,2 %) |
| Diarrhée* | 149 (5,6 %) | 147 (7,4 %) | 66 (3,4 %) | 66 (4,2 %) |
| Douleur abdominale (y compris douleur épigastrique)* | 62 (2,3 %) | 51 (2,6 %) | 47 (2,4 %) | 31 (2,0 %) |
| Dyspepsie* | 12 (0,5 %) | 9 (0,5 %) | 29 (1,5 %) | 23 (1,4 %) |
| Troubles généraux et réactions au point d'injection | | | | |
| Fatigue* | 14 (0,5 %) | 9 (0,5 %) | 142 (7,3%) | 107 (6,7 %) |
| Douleur* | 8 (0,3 %) | 5 (0,3 %) | 70 (3,6 %) | 43 (2,7 %) |
| Pyrexie* | 6 (0,2 %) | 9 (0,5 %) | 33 (1,7 %) | 33 (2,1 %) |
| Douleur aux membres* | 5 (0,2 %) | 1 (0,1 %) | 20 (1,0 %) | 5 (0,3 %) |
| Symptômes pseudogrippaux* | - | 1 (0,1 %) | 21 (1,1 %) | 24 (1,5 %) |
| Infections et infestations | | | | |
| Bronchite | 70 (2,6 %) | 72 (3,6 %) | 10 (0,5 %) | 14 (0,9 %) |
| Sinusite* | 35 (1,3 %) | 22 (1,1 %) | 15 (0,8 %) | 12 (0,8 %) |
| Herpès* | 27 (1,0 %) | 23 (1,2 %) | 11 (0,1 %) | 9 (0,6 %) |
| Rhinopharyngite* | 4 (0,2 %) | 2 (0,1 %) | 80 (4,1 %) | 68 (4,3 %) |
| Infection des voies respiratoires supérieures* | 5 (0,2 %) | 1 (0,1 %) | 60 (3,1 %) | 51 (3,2 %) |
| Grippe* | - | - | 46 (2,4 %) | 41 (2,6 %) |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Céphalée | 45 (1,7 %) | 27 (1,4 %) | 335 (17,2 %) | 260 (16,4 %) |
| Insomnie* | 31 (1,2 %) | 17 (0,9 %) | 22 (1,1 %) | 14 (0,9 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Toux* | 42 (1,6 %) | 38 (1,9 %) | 94 (4,8 %) | 90 (5,7 %) |
| Congestion nasale* | 27 (1,0 %) | 22 (1,1 %) | 134 (6,9 %) | 113 (7,1 %) |
| Mal de gorge* | 25 (0,9 %) | 14 (0,7 %) | 100 (5,1 %) | 86 (5,4 %) |
| Rhinorrhée* | 6 (0,02 %) | 5 (0,3 %) | 29 (1,5 %) | 19 (1,2 %) |

| Manifestation indésirable Classification par système organique (MedDRA) | Traitement* | | Prévention | |
|---|---|----------------------|---|----------------------|
| | Phosphate d'oseltamivir 75 mg 2 fois par jour pendant 5 jours N = 2 647 | Placebo N = 1 977 | Phosphate d'oseltamivir 75 mg 1 fois par jour N = 1 945 | Placebo N = 1 588 |
| Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux | | | | |
| Dorsalgie* | 13 (0,5 %) | 9 (0,5 %) | 41 (2,1 %) | 41 (2,6 %) |
| Arthralgie* | 4 (0,2 %) | 3 (0,2 %) | 28 (1,4 %) | 39 (2,5 %) |
| Myalgie* | 7 (0,3 %) | 4 (0,2 %) | 20 (1,0 %) | 21 (1,3 %) |
| Troubles de l'appareil génital et des seins | | | | |
| Dysménorrhée* | - | - | 53 (2,7 %) | 51 (3,2 %) |

* Ces manifestations peuvent être liées à l'infection sous-jacente par le virus de l'influenza, soit parce qu'elles sont survenues plus fréquemment chez les patients sous placebo que chez ceux sous phosphate d'oseltamivir, soit parce que leur fréquence variait de moins de 1 % entre les deux groupes.

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

Études sur la prévention chez les adultes

En tout, 3 533 sujets (adolescents, adultes sains et personnes âgées) ont participé à trois études de phase III sur la prévention, et 1 480 d'entre eux ont reçu la dose recommandée, soit 75 mg une fois par jour. Les manifestations indésirables constatées pendant ces études et celles sur le traitement étaient de nature semblable, comme le montre le tableau 1. Il n'y avait pas de différence cliniquement pertinente dans le profil d'innocuité de 942 personnes âgées recevant du phosphate d'oseltamivir ou un placebo, par comparaison avec une population plus jeune (65 ans ou moins).

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

Études sur le traitement chez les enfants

Un total de 1 480 sujets de 1 à 12 ans (incluant 698 enfants de 1 à 12 ans sans autre maladie et 334 enfants asthmatiques de 6 à 12 ans) ont pris part aux études cliniques sur le phosphate d'oseltamivir dans le traitement de la grippe, dont 858 ont reçu la suspension buvable*.

*L'emploi de MYLAN-OSELTAMIVIR pour une suspension orale d'oseltamivir à 6 mg/mL n'est pas approuvé.

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

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

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

| Manifestations indésirables Classification par système organique (MedDRA) | Traitement ^a | | Prophylaxie ^b | |
|--|--|--|--|--|
| | Phosphate d'oseltamivir 2 mg/kg deux fois par jour N = 858 | Placebo N = 622 | Prophylaxie par le phosphate d'oseltamivir ^c N = 148 | Aucune prophylaxie ^b N = 87 |
| Troubles du système nerveux Céphalées | 3 (0,3 %) | 5 (0,8 %) | 5 (3,4 %) | 1 (1,1 %) |
| Troubles sanguins et lymphatiques Lymphadénopathie* | 5 (0,6 %) | 8 (1,3 %) | - | - |
| Troubles auriculaires et labyrinthiques Otalgie* Anomalie de la membrane du tympan* | 10 (1,2 %) 4 (0,5 %) | 4 (0,6 %) 6 (1,0 %) | 1 (0,7 %) - | - - |
| Troubles oculaires Conjonctivite (y compris rougeur, écoulement et douleur oculaires)* | 9 (1,0 %) | 2 (0,3 %) | - | - |
| Troubles gastro-intestinaux Vomissements Diarrhée* Douleur abdominale (y compris douleur épigastrique)* Nausées Dyspepsie* | 140 (16,3 %) 63 (7,3 %) 29 (3,4 %) 32 (3,7 %) 2 (0,2 %) | 51 (8,2 %) 49 (7,9 %) 21 (3,4 %) 27 (4,3 %) - | 12 (8,1 %) 1 (0,7 %) 3 (2,0 %) 6 (4,1 %) 3 (2,0 %) | 2 (2,3 %) - - 1 (1,1 %) - |
| Infections et infestations Otite moyenne* Pneumonie* Bronchite* Sinusite* Rhinopharyngite* Infection des voies respiratoires supérieures* | 43 (5,0 %) 29 (3,4 %) 14 (1,6 %) 11 (1,3 %) 2 (0,2 %) 3 (0,3 %) | 51 (8,2 %) 19 (3,1 %) 15 (2,4 %) 13 (2,1 %) 2 (0,3 %) 3 (0,5 %) | 3 (2,0 %) - - 1 (0,7 %) 2 (1,4 %) 2 (1,4 %) | 2 (2,3 %) 1 (1,1 %) 2 (2,3 %) - 4 (4,6 %) 3 (3,4 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Toux* Congestion nasale* Asthme (y compris aggravation) Épistaxis* Rhinorrhée* | 8 (0,9 %) 3 (0,3 %) 22 (2,6 %) 18 (2,1 %) 2 (0,2 %) | 4 (0,6 %) - 25 (4,0 %) 14 (2,3 %) 2 (0,3 %) | 18 (12,2 %) 16 (10,8 %) 2 (1,4 %) 1 (0,7 %) 2 (1,4 %) | 23 (26,4 %) 17 (19,5 %) 1 (1,1 %) - 1 (1,1 %) |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané Dermatite* | 9 (1,0 %) | 11 (1,8 %) | - | - |
| Troubles généraux et réactions au point d'injection Pyrexie* | 2 (0,2 %) | 2 (0,3 %) | 3 (2,0 %) | 6 (6,9 %) |

a Données regroupées des essais de phase III chez des enfants ayant contracté la grippe naturellement et traités par le phosphate d'oseltamivir.

b Sujets participant à une étude non contrôlée sur la transmission entre les membres d'une même famille (les contacts familiaux recevaient le traitement par le phosphate d'oseltamivir soit à titre préventif [1 fois par jour pendant 10 jours], soit uniquement

s'ils contractaient la grippe) n'ayant pas reçu la prophylaxie ni le traitement par le phosphate d'oseltamivir.

c Données regroupées des études sur la prévention chez les enfants. Dose unitaire = posologie ajustée en fonction de l'âge (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

* Ces manifestations peuvent être liées à l'infection sous-jacente par le virus de l'influenza, soit parce qu'elles sont survenues plus fréquemment chez les patients sous placebo que chez ceux sous phosphate d'oseltamivir, soit parce que leur fréquence variait de moins de 1 % entre les deux groupes.

Études sur la prévention chez les enfants

Parmi les 148 enfants de 1 à 12 ans ayant reçu une fois par jour la dose recommandée de phosphate d'oseltamivir dans une étude sur la prévention après une exposition au sein des familles (n = 99) et dans une étude distincte de 6 semaines sur la prévention chez les enfants (n = 49), les réactions gastro-intestinales, en particulier les vomissements, ont été les manifestations indésirables les plus fréquentes. Les autres réactions indésirables signalées plus souvent par les enfants traités par phosphate d'oseltamivir à des fins préventives étaient les nausées, la douleur abdominale, la dyspepsie et l'otalgie. Dans ces études, phosphate d'oseltamivir a été bien toléré, et les effets indésirables relevés correspondaient à ceux ayant été déjà observés auparavant dans les études sur le traitement chez les enfants (voir le tableau 2).

Patients immunodéprimés : Dans une étude de 12 semaines sur la prévention menée auprès de 475 sujets immunodéprimés, dont 18 enfants âgés de 1 à 12 ans, le profil d'innocuité chez les 238 sujets ayant reçu du phosphate d'oseltamivir correspondait à celui qui avait été observé dans le cadre des essais cliniques sur l'administration prophylactique de phosphate d'oseltamivir.

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

Les réactions indésirables suivantes ont été constatées après la commercialisation du phosphate d'oseltamivir.

Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement et proviennent d'une population dont on ne connaît pas très bien l'ampleur, il est impossible de déterminer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec la prise de phosphate d'oseltamivir.

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

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

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

Réactions neurologiques : convulsions

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

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

Interactions médicament-médicament

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

Il est peu probable que des interactions médicamenteuses par compétition pour la sécrétion tubulaire rénale soient cliniquement importantes, en raison de la marge d'innocuité connue de la plupart des médicaments en question, des caractéristiques d'élimination du métabolite actif (par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire anionique) et de la capacité d'excrétion de ces voies. La coadministration de probénécide double environ l'exposition au métabolite actif en raison d'une diminution de la sécrétion tubulaire par transport actif anionique. Toutefois, à cause de la grande marge d'innocuité du métabolite actif, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'oseltamivir quand il est administré avec le probénécide. Les autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire anionique n'ont pas été évalués.

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

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

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

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

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

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Nourrissons : L'efficacité de phosphate d'oseltamivir n'a pas été établie chez les enfants de moins d'un an. MYLAN-OSELTAMIVIR ne doit pas être administré aux enfants de moins d'un an (voir TOXICOLOGIE – Toxicité chronique).

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

Posologie recommandée – Traitement de la grippe

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

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

Enfants (1 à 12 ans) : On peut mélanger la poudre contenue dans les gélules MYLAN-OSELTAMIVIR avec des liquides sucrés comme du sirop au chocolat (ordinaire ou sans sucre). Chez les enfants qui sont assez âgés pour avaler les gélules sans danger, on peut aussi recourir aux gélules de 30 et 45 mg, selon le tableau ci-dessous.

| Poids corporel (kilos) | Poids corporel (livres) | Dose recommandée pendant 5 jours | Quantité de suspension buvable (6 mg/mL)* |
|------------------------|-------------------------|----------------------------------|---|
| ≤ 15 kg | ≤ 33 lb | 30 mg, 2 f.p.j. | 5,0 mL, 2 f.p.j. |
| > 15-23 kg | > 33-51 lb | 45 mg, 2 f.p.j. | 7,5 mL, 2 f.p.j. |
| > 23-40 kg | > 51-88 lb | 60 mg, 2 f.p.j. | 10,0 mL, 2 f.p.j. |
| > 40 kg | > 88 lb | 75 mg, 2 f.p.j. | 12,5 mL, 2 f.p.j. |

*L'emploi de MYLAN-OSELTAMIVIR pour une suspension orale d'oseltamivir à 6 mg/mL n'est pas approuvé.

Posologie recommandée – Prévention de la grippe

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

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

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

L'innocuité a été démontrée pendant un maximum de 12 semaines chez les immunodéprimés.

Ajustement posologique

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

Insuffisants rénaux : Il n'y a pas lieu de modifier la posologie lorsque la clairance de la créatinine dépasse 60 mL/min. Les ajustements posologiques pour les patients adultes dont la clairance de la créatine est ≤ 60 mL/min sont indiqués ci-dessous. Il est à noter que les ajustements posologiques reposent principalement sur des données de modélisation pharmacocinétique de population. Aucune étude clinique sur l'innocuité et l'efficacité à ces doses n'a été menée.

Traitement de la grippe : Chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine se situe entre > 30 et 60 mL/min, il est recommandé de réduire la posologie de MYLAN-OSELTAMIVIR à 30 mg deux fois par jour pendant cinq jours. Chez les patients adultes dont la clairance de la

créatinine se situe entre 10 et 30 mL/min, il est recommandé de réduire la posologie de MYLAN-OSELTAMIVIR à 30 mg une fois par jour pendant cinq jours.

Traitement de la grippe chez les patients sous hémodialyse régulière : Chez les patients adultes, une dose initiale de 30 mg de MYLAN-OSELTAMIVIR peut être administrée avant de commencer la dialyse si des symptômes de grippe apparaissent dans l'intervalle de 48 heures entre deux séances de dialyse. Pour maintenir des concentrations plasmatiques à un niveau thérapeutique, une dose de 30 mg de MYLAN-OSELTAMIVIR doit être administrée après chaque séance d'hémodialyse, sur une période de cinq jours.

Pour les patients adultes sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), une dose unique de 30 mg de MYLAN-OSELTAMIVIR administrée avant le début de la dialyse est recommandée pour le traitement de la grippe.

Prévention de la grippe : Chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine se situe entre > 30 et 60 mL/min, il est recommandé de réduire la posologie à 30 mg de MYLAN-OSELTAMIVIR une fois par jour pendant 10 à 14 jours. Chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 30 mL/min, il est recommandé de réduire la posologie à 30 mg de MYLAN-OSELTAMIVIR une fois tous les deux jours pendant une période de 10 à 14 jours.

Prévention de la grippe chez les patients sous hémodialyse régulière : Chez les patients adultes, une dose initiale de 30 mg de MYLAN-OSELTAMIVIR peut être administrée avant le début de la dialyse. Pour maintenir des concentrations plasmatiques à un niveau thérapeutique, une dose de 30 mg de MYLAN-OSELTAMIVIR doit être administrée après une séance d'hémodialyse sur deux, pendant une période de 10 à 14 jours.

Pour les patients adultes sous dialyse péritonéale, une dose initiale de 30 mg de MYLAN-OSELTAMIVIR administrée avant le début de la dialyse, suivie de doses ultérieures de 30 mg administrées tous les 7 jours, pendant une période de 10 à 14 jours, sont recommandées pour la prophylaxie de la grippe.

Il faut noter que la pharmacocinétique de l'oseltamivir n'a pas été étudiée chez les patients atteints de néphropathie au stade terminal (clairance de la créatinine < 10 mL/min) qui ne sont pas sous dialyse. Ainsi, aucune recommandation posologique ne peut être formulée pour ce groupe.

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

Dose oubliée

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

Administration

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

Préparation d'urgence d'une suspension buvable à partir de gélules MYLAN-OSELTAMIVIR (concentration finale : 6 mg/mL)

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

*L'emploi de MYLAN-OSELTAMIVIR pour une suspension orale d'oseltamivir à 6 mg/mL n'est pas approuvé.

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

La version commerciale de la suspension buvable de phosphate d'oseltamivir (6 mg/mL) est le produit à utiliser de préférence pour les enfants et les adultes qui ont de la difficulté à avaler les gélules ou qui ont besoin de doses plus faibles. Lorsqu'il n'est pas possible de se procurer la suspension buvable, le pharmacien peut préparer une suspension (de 6 mg/mL) à partir des gélules MYLAN-OSELTAMIVIR (phosphate d'oseltamivir) à 75 mg en utilisant l'un des excipients suivants : sirop à saveur de cerise (Humco®), sirop sans sucre Ora-Sweet® SF (Paddock Laboratories), sirop simple OU eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,05 % p/v à titre d'agent de conservation. L'emploi d'autres excipients n'a pas été étudié. **Cette suspension ne doit pas être utilisée pour une simple question de commodité ni lorsqu'il est possible de se procurer la suspension buvable de phosphate d'oseltamivir approuvée par Santé Canada.**

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

Tableau 3 : Volume de suspension buvable (à 6 mg/mL) requis selon le poids du patient

| Poids corporel (kilos) | Poids corporel (livres) | Volume total à préparer par patient (mL) |
|------------------------|-------------------------|--|
| ≤ 15 kg | ≤ 33 lb | 75 mL |
| 16-23 kg | 34-51 lb | 100 mL |
| 24-40 kg | 52-88 lb | 125 mL |
| ≥ 41 kg | ≥ 89 lb | 150 mL |

Ensuite, déterminer le nombre de gélules et la quantité d'excipient (sirop à saveur de cerise Humco®, sirop sans sucre Ora-Sweet® SF, sirop simple OU eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,05 % p/v ajouté à titre d'agent de conservation) requis pour obtenir le volume total désiré (calculé à partir du tableau 3 : 75, 100, 125 ou 150 mL) de suspension buvable (à 6 mg/mL) (voir le tableau 4).

Tableau 4 : Nombre de gélules MYLAN-OSELTAMIVIR à 75 mg et quantité d'excipient (sirop à saveur de cerise Humco®, sirop sans sucre Ora-Sweet® SF, simple sirop OU eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,05 % p/v ajouté comme agent de conservation) requis pour obtenir le volume total désiré de suspension buvable (à 6 mg/mL)

| Volume total de suspension buvable requis | 75 mL | 100 mL | 125 mL | 150 mL |
|--|---|---|--|--|
| Nbre requis de gélules MYLAN-OSELTAMIVIR à 75 mg* | 6 gélules (450 mg d'oseltamivir) | 8 gélules (600 mg d'oseltamivir) | 10 gélules (750 mg d'oseltamivir) | 12 gélules (900 mg d'oseltamivir) |
| Volume d'eau requis | 5 mL | 7 mL | 8 mL | 10 mL |
| Volume d'excipient requis Sirop à saveur de cerise Humco® OU Simple sirop OU Sirop sans sucre Ora-Sweet® SF (Paddock Laboratories) | 69 mL | 91 mL | 115 mL | 137 mL |

* Inclut l'excédent garantissant qu'une dose complète est administrée.

| Volume total de suspension buvable requis | 75 mL | 100 mL | 125 mL | 150 mL |
|--|---|---|--|--|
| Nbre requis de gélules MYLAN-OSELTAMIVIR à 75 mg* | 6 gélules (450 mg d'oseltamivir) | 8 gélules (600 mg d'oseltamivir) | 10 gélules (750 mg d'oseltamivir) | 12 gélules (900 mg d'oseltamivir) |
| Eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,05 % p/v ajouté à titre d'agent de conservation | 74 mL | 98 mL | 123 mL | 147 mL |

* Inclut l'excédent garantissant qu'une dose complète est administrée.

Enfin, suivre les étapes ci-dessous pour la préparation de la suspension buvable (à 6 mg/mL) à partir des gélules MYLAN-OSELTAMIVIR à 75 mg :

1. Si un sirop à saveur de cerise (Humco®), un sirop sans sucre (Ora-Sweet) ou un simple sirop est employé comme excipient, verser la quantité d'eau indiquée dans un verre ambré ou un flacon en polytétrahydrofur d'éthylène ambré (PET); voir tableau 4. [Si de l'eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,05 % p/v (ajouté comme agent de conservation) sert d'excipient, commencer par l'étape 2.]
2. Ouvrir soigneusement le nombre requis de gélules MYLAN-OSELTAMIVIR à 75 mg et vider leur contenu dans un mortier propre.
3. Triturer les granules jusqu'à l'obtention d'une poudre fine.

4. Ajouter un tiers ($\frac{1}{3}$) de la quantité requise d'excipient et léviger la poudre jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.
5. Transférer la suspension dans un verre ambré ou un flacon en PET ambré [si un sirop à saveur de cerise (Humco®), un sirop sans sucre (Ora-Sweet) ou un simple sirop est employé comme excipient, utiliser le même verre ambré ou flacon en PET ambré qu'à l'étape 1]. L'usage d'un entonnoir permettra d'éviter toute perte de suspension.
6. Verser un autre tiers ($\frac{1}{3}$) de la quantité d'excipient dans le mortier, rincer le pilon et le mortier à l'aide de mouvements de trituration et transférer l'excipient dans le flacon.
7. Rincer de nouveau (répéter l'étape 5) avec le reste de l'excipient.
8. Fermer le flacon à l'aide d'un couvercle à l'épreuve des enfants.
9. Bien agiter pour dissoudre entièrement le médicament actif et assurer une distribution homogène du médicament dissous dans la suspension. (Remarque : L'ingrédient actif, le phosphate d'oseltamivir, se dissout facilement dans l'excipient spécifié. Les particules qui demeurent en suspension sont des ingrédients inertes des gélules MYLAN-OSELTAMIVIR qui ne sont pas solubles dans cet excipient.)
10. Apposer une étiquette sur le flacon avec la mention « Agiter doucement avant l'usage » [La suspension doit être agitée doucement avant l'administration afin de minimiser la quantité d'air emprisonné.]
11. Informer le parent ou le tuteur, par le biais d'une autre étiquette ou par l'ajout d'informations dans les directives de la pharmacie, que toute solution restante à la fin du traitement doit être jetée.
12. Indiquer sur le flacon la date de péremption appropriée en fonction des conditions d'entreposage (voir ci-dessous).

ENTREPOSAGE DE LA SUSPENSION PRÉPARÉE PAR LE PHARMACIEN

Stabilité de la suspension préparée à l'aide du sirop sans sucre Ora-Sweet® SF, du sirop simple ou du sirop à saveur de cerise :

- Entreposage à la température ambiante : cinq jours lorsqu'elle est entreposée à une température de 25 °C.
- Entreposage au réfrigérateur : cinq semaines (35 jours) lorsqu'elle est entreposée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Stabilité de la suspension préparée à l'aide d'eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,05 % p/v ajouté à titre d'agent de conservation :

- Entreposage à la température ambiante : 10 jours, à une température maximale de 25 °C.
- Entreposage au réfrigérateur : 49 jours, à une température entre 2 et 8 °C.

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

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

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

| Poids corporel (kilos) | Poids corporel (livres) | Dose (mg) | Volume par dose 6 mg/mL | Dose pour le traitement (sur 5 jours) | Dose pour la prévention (sur 10 jours) |
|------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|---------------------------------------|--|
| ≤ 15 kg | ≤ 33 lb | 30 mg | 5 mL | 5 mL, 2 f.p.j. | 5 mL, 1 f.p.j. |
| 16-23 kg | 34-51 lb | 45 mg | 7,5 mL | 7,5 mL, 2 f.p.j. | 7,5 mL, 1 f.p.j. |
| 24-40 kg | 52-88 lb | 60 mg | 10 mL | 10 mL, 2 f.p.j. | 10 mL, 1 f.p.j. |
| ≥ 41 kg | ≥ 89 lb | 75 mg | 12,5 mL | 12,5 mL, 2 f.p.j. | 12,5 mL, 1 f.p.j. |

Note : 1 cuillerée à thé = 5 mL

Dans la mesure du possible, remettre la suspension avec une seringue pour administration orale permettant de mesurer de petites quantités de suspension. Si possible, surligner ou encercler sur l'échelle de graduation de la seringue la quantité appropriée pour chaque patient. Si la seringue fournie est perdue ou brisée, une autre seringue graduée peut être utilisée pour administrer les volumes requis.

Note: L'emploi de MYLAN-OSELTAMIVIR pour une suspension orale d'oseltamivir à 6 mg/mL n'est pas approuvé.

Pour la suspension préparée avec de l'eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,05 % p/v ajouté à titre d'agent de conservation, le soignant doit prélever du flacon délivré la dose appropriée. Utiliser un contenant distinct. La dose prélevée doit être mélangée avec une quantité égale de liquide sucré, comme de l'eau sucrée, du sirop au chocolat ou à la cerise, une garniture à dessert (comme une sauce caramel ou fudge) pour masquer le goût amer.

Mise au rebut des médicaments non utilisés ou expirés

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de récupération » s'il en existe dans votre région.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge de tout surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

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

Des rapports de surdosage de phosphate d'oseltamivir ont été reçus lors d'essais cliniques et après la commercialisation du produit. Les cas signalés consistaient en surdosages uniques ou répétés, accidentels ou intentionnels. La majorité des cas de surdosage signalés concernaient des enfants.

Un sous-groupe de 114 cas de surdosage a été examiné en détail, le surdosage étant défini comme une prise dépassant le double de la dose recommandée. Parmi les 114 patients en question, 31 % avaient pris le phosphate d'oseltamivir à une dose représentant > 2 fois, mais < 4 fois la dose recommandée (à une ou plusieurs reprises), 49 % avaient un surdosage représentant 4 à < 9 fois la dose recommandée et 17 % avaient un surdosage représentant 9 fois la dose recommandée ou plus. Il n'y avait cependant pas assez de renseignements pour déterminer la quantité exacte du surdosage chez les 3 % des patients restant.

Les manifestations indésirables signalées le plus fréquemment étaient les troubles gastro-intestinaux, suivies par les troubles psychiatriques et neurologiques. Néanmoins, dans la majorité des cas de surdosage signalés, aucune manifestation indésirable n'avait été notée. La nature et la répartition des manifestations indésirables après un surdosage étaient semblables à celles observées à des doses thérapeutiques de phosphate d'oseltamivir, décrites sous RÉACTIONS INDÉSIRABLES.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le phosphate d'oseltamivir est un promédicament sous forme d'ester éthylique dont la fonction ester doit être hydrolysée pour qu'il se transforme en son métabolite actif, le carboxylate d'oseltamivir. Le métabolite actif est un inhibiteur sélectif de l'enzyme neuraminidase du virus

influenza de type A et de type B. La neuraminidase est une glycoprotéine ancrée dans la membrane des particules virales, essentielle à la libération des virions récemment formés par les cellules infectées et à la dissémination du virus infectieux dans l'organisme. On pense que l'oseltamivir agit en inhibant la neuraminidase du virus influenza, ce qui modifie l'agrégation des particules virales et empêche leur libération. On a également proposé que la neuraminidase participerait à l'entrée du virus dans les cellules non infectées.

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

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

Pharmacocinétique

Absorption : L'oseltamivir est rapidement absorbé par les voies digestives après administration orale de phosphate d'oseltamivir et est en grande partie transformé en métabolite actif principalement par les estérases hépatiques. Au moins 75 % de la dose orale administrée atteint la circulation générale sous forme de métabolite actif. L'exposition au promédicament est moins de 5 % par rapport à l'exposition au métabolite actif. La concentration plasmatique du métabolite actif est proportionnelle à la dose et n'est pas influencée de façon substantielle par l'ingestion concomitante d'aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

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

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique de l'oseltamivir a été évaluée dans le cadre d'études à dose

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

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

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

Insuffisants hépatiques : L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique du phosphate d'oseltamivir n'ont pas été évaluées chez les sujets qui présentent une insuffisance hépatique grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisants hépatiques). Dans une étude clinique menée auprès de patients adultes présentant une insuffisance hépatique modérée (n = 11), comparativement à des volontaires sains (n = 23), la conversion métabolique de l'oseltamivir en son métabolite actif, le carboxylate d'oseltamivir, n'était pas significativement modifiée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Ajustement posologique, Insuffisants hépatiques). Aucune étude n'a été menée chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

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

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver les gélules entre 15 °C et 30 °C.

Suspension MYLAN-OSELTAMIVIR préparée en pharmacie : Conserver la suspension reconstituée :

Stabilité de la suspension préparée à l'aide du sirop sans sucre Ora-Sweet® SF, du sirop simple ou du sirop à saveur de cerise :

- Conditions d'entreposage à température ambiante : Stable pendant cinq jours lorsqu'elle est entreposée à une température de 25 °C.
- Conditions d'entreposage au réfrigérateur : Stable pendant cinq semaines (35 jours) lorsqu'elle est entreposée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Stabilité de la suspension préparée à l'aide d'eau purifiée contenant du benzoate de sodium à 0,05 % p/v ajouté à titre d'agent de conservation :

- Conditions d'entreposage à la température ambiante : Stable pendant 10 jours lorsqu'elle est

- entreposée à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C.
- Conditions d'entreposage au réfrigérateur : Stable pendant 49 jours, à une température entre 2 °C et 8 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-OSELTAMIVIR (oseltamivir phosphate) est offert en gélules pour administration par voie orale renfermant 30 mg, 45 mg ou 75 mg d'oseltamivir sous forme de phosphate d'oseltamivir. En plus du principe actif, chaque gélule contient : croscarmellose sodique, povidone, amidon pré-gélifié, stéaryl fumarate de sodium et talc.

La tunique des gélules à 30 mg et à 75 mg contient : gélatine, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane. La tunique de la gélule à 45 mg contient : gélatine et dioxyde de titane. Chaque gélule porte une inscription en encre noire.

Présentation

MYLAN-OSELTAMIVIR à 30 mg est présenté en gélule de gélatine dure avec corps et coiffe jaune opaque, remplie de poudre blanche à jaune pâle. La gélule porte l'inscription axiale « MYLAN » sur « OC1 » en encre noire sur le corps et la coiffe.

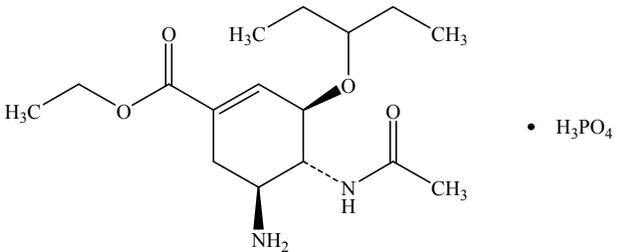
MYLAN-OSELTAMIVIR à 45 mg est présenté en gélule de gélatine dure avec corps et coiffe blanc opaque, remplie de poudre blanche à jaune pâle. La gélule porte l'inscription axiale « MYLAN » sur « OC2 » en encre noire sur le corps et la coiffe.

MYLAN-OSELTAMIVIR à 75 mg est présenté en gélule de gélatine dure avec corps blanc opaque et coiffe jaune opaque, remplie de poudre blanche à jaune pâle. La gélule porte l'inscription axiale « MYLAN » sur « OC3 » en encre noire sur le corps et la coiffe.

Les trois concentrations de gélules sont offertes en flacons PEHD de 10, 30 et 100 gélules et en boîtes de 10 gélules (1 plaquette x 10).

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 | $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$ |
| Poids moléculaire | 312,4 g/mol pour l'oseltamivir sous forme de base libre et 410,4 g/mol pour l'oseltamivir sous forme de phosphate |
| Formule développée |  <p style="text-align: center;">• H_3PO_4</p> |
| Aspect physique | Poudre cristalline blanche à blanc cassé |
| 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; pH : 4,9 |
| Coefficient de partage | 1-octanol/tampon de phosphate aqueux : logP = 0,36 |
| Point de fusion | 184-186 °C |

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée au su auprès de 48 sujets sains et à jeun, des deux sexes et de différentes ethnies, pour établir la bioéquivalence entre MYLAN-OSELTAMIVIR (phosphate d'oseltamivir) gélules à 75 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et TAMIFLU® (phosphate d'oseltamivir) gélules à 75 mg (Genentech USA, Inc.).

Un résumé des résultats est présenté dans les tableaux suivants.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Oseltamivir (1 × 75 mg) À partir de données mesurées | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
| Paramètre | À l'étude* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques % | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng•h/mL) | 118,04 124,12 (31,82) | 114,88 120,45 (30,41) | 102,75 | 98,62 – 107,05 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 120,05 126,09 (31,43) | 116,89 122,41 (30,00) | 102,70 | 98,63 – 106,95 |
| C _{max} (ng/mL) | 50,19 58,58 (62,50) | 52,54 58,34 (47,58) | 95,53 | 86,20 – 105,87 |
| T _{max} [§] (h) | 1,00 (0,50 – 5,00) | 0,88 (0,50 – 5,00) | -- | -- |
| T _½ [€] (h) | 1,75 (31,85) | 1,83 (33,73) | -- | -- |

*MYLAN-OSELTAMIVIR (phosphate d'oseltamivir), gélules de 75 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC.

†TAMIFLU® (phosphate d'oseltamivir), gélules de 75 mg (Genentech USA, Inc.) ont été achetées aux États-Unis.

§ Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette).

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Traitement de la grippe

Adultes : Des essais cliniques de phase III ont évalué l'innocuité et l'efficacité du phosphate d'oseltamivir dans le traitement de la grippe contractée naturellement durant une période où la grippe circulait dans la collectivité. En tout, 1 418 patients ont reçu soit du phosphate d'oseltamivir ou un placebo; parmi ces sujets, 476 ont reçu 75 mg de phosphate d'oseltamivir deux fois par jour pendant cinq jours. Les sujets ont commencé à être traités par le phosphate d'oseltamivir 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 dans le tableau suivant.

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 %) | Phosphate d'oseltamivir 75 mg deux fois par jour (IC à 95 %) | Valeur <i>p</i> * |
|---------|------------|----------------------------------|--|-------------------|
| 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

Le phosphate d'oseltamivir 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 le phosphate d'oseltamivir, 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 le phosphate d'oseltamivir 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 du phosphate d'oseltamivir dans la prévention de la grippe contractée naturellement a été démontrée par quatre essais, qui sont résumés ci-dessous et dans le tableau 4.

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 phosphate d'oseltamivir 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 phosphate d'oseltamivir 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 du phosphate d'oseltamivir pendant 42 jours. La prise de 75 mg de phosphate d'oseltamivir 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 phosphate d'oseltamivir une fois par jour a réduit l'incidence de grippe clinique de 92 % ($p = 0,0015$) chez ces patients. Le phosphate d'oseltamivir 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 le phosphate d'oseltamivir pendant 42 jours.

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

Une quatrième étude clinique de phase III (WV16193) a démontré que le phosphate d'oseltamivir prévient efficacement la propagation secondaire de la grippe au sein d'une famille. Lors de cette étude, le cas primaire était traité par le phosphate d'oseltamivir et les contacts familiaux étaient randomisés (par famille) pour recevoir soit un traitement préventif par le phosphate d'oseltamivir (groupe P), soit un traitement par le phosphate d'oseltamivir 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.

Le phosphate d'oseltamivir 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 | 1 559 | 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 4). 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).

Prévention de la grippe chez les patients immunodéprimés

Une étude à double insu et contrôlée par placebo a été menée sur la prévention de la grippe saisonnière chez 475 sujets immunodéprimés (y compris 18 enfants âgés de 1 à 12 ans) ayant reçu une transplantation d'organe solide (n = 388; foie, rein, et foie et rein) ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (n = 87). Le délai médian depuis la transplantation d'organe solide était de 1 105 jours dans le groupe sous placebo et de 1 379 jours dans le groupe sous oseltamivir. Le délai médian depuis la greffe de cellules souches hématopoïétiques était de 424 jours dans le groupe sous placebo et de 367 jours dans le groupe sous oseltamivir. Environ 40 % des sujets avaient reçu le vaccin antigrippal avant d'être inscrits à l'étude. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans cette étude était l'incidence de grippe clinique confirmée, définie comme une température buccale supérieure à 99,0 °F / 37,2 °C, accompagnée de toux ou de rhinite, le tout relevé dans un délai de 24 heures, et une culture virale positive ou une augmentation par un facteur de quatre des titres d'anticorps contre le virus par rapport aux valeurs initiales. L'incidence de grippe clinique confirmée était de 3 % (7/238) dans le groupe ne recevant pas de phosphate d'oseltamivir, comparativement à 2 % (5/237) dans le groupe recevant du phosphate d'oseltamivir; cette différence n'était pas significative sur le plan statistique. Une analyse secondaire a été effectuée à partir des mêmes symptômes cliniques et de la méthode RT-PCR pour la confirmation en laboratoire de la grippe. Chez les sujets qui n'excrétaient pas encore le virus au départ, l'incidence de grippe clinique confirmée par la méthode RT-PCR était de 3 % (7/231) dans le groupe ne recevant pas de phosphate d'oseltamivir et de < 1 % (1/232) dans le groupe recevant du phosphate d'oseltamivir.

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 le phosphate d'oseltamivir 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 phosphate d'oseltamivir.

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

Études cliniques

Le risque d'émergence de virus grippaux ayant une sensibilité moindre ou une résistance à l'oseltamivir a été étudié au cours des études cliniques. Chez les patients chez lesquels on a observé un virus résistant à l'oseltamivir, la présence du virus était généralement passagère et il n'a avait pas signe d'aggravation des symptômes sous-jacents. Chez certains enfants, un virus résistant à l'oseltamivir a été détecté pendant une période prolongée comparativement aux patients porteurs d'un virus sensible à l'oseltamivir; toutefois, ces patients n'affichaient pas une durée prolongée des symptômes grippaux.

| Population de patients | Patients ayant des mutations de résistance (%) | |
|------------------------|--|-----------------------|
| | Phénotypage | Géno-* et phénotypage |
| Adultes et adolescents | 4/1 245 (0,32 %) | 5/1 245 (0,4 %) |
| Enfants (1-12 ans) | 19/464 (4,1 %) | 25/464 (5,4 %) |

* Le génotypage complet n'a pas été effectué dans toutes les études.

On ne possède pas suffisamment d'information pour une caractérisation complète du risque d'émergence d'une résistance au phosphate d'oseltamivir dans la pratique clinique.

Il n'y a eu aucun signe d'émergence d'une résistance au médicament associée à l'utilisation de

phosphate d'oseltamivir dans les études cliniques menées à ce jour sur la prévention de la grippe après une exposition au virus (7 jours), après une exposition au sein des familles (10 jours) et de la grippe saisonnière (42 jours) chez les sujets immunocompétents.

Données cliniques et de pharmacovigilance : Des mutations naturelles associées à une sensibilité réduite à l'oseltamivir *in vitro* ont été décelées dans des virus grippaux de type A et B isolés de patients n'ayant pas été exposés à l'oseltamivir. Par exemple, en 2008, on a décelé la substitution associée à une résistance à l'oseltamivir H275Y chez > 99 % des isolats de virus H1N1 2008 circulant en Europe, tandis que le virus grippal H1N1 2009 (« grippe porcine ») était pratiquement toujours sensible à l'oseltamivir. Des souches résistantes ont aussi été isolées chez des patients immunocompétents et immunodéprimés traités par l'oseltamivir. La sensibilité à l'oseltamivir et la prévalence de tels virus semblent varier selon les saisons et les régions. On a aussi signalé une résistance à l'oseltamivir chez des patients atteints de grippe H1N1 pandémique et dont la résistance était liée à des schémas tant thérapeutiques que prophylactiques.

Le taux d'émergence d'une résistance peut être plus élevé chez les patients plus jeunes et chez les patients immunodéprimés. On a observé que les virus résistants à l'oseltamivir isolés de patients traités par l'oseltamivir et les souches de virus grippal de laboratoire résistantes à l'oseltamivir contenaient des mutations aux neuraminidases N1 et N2. Les mutations de résistance ont tendance à être spécifiques au sous-type de virus.

Les médecins prescripteurs doivent tenir compte de l'information disponible sur les schémas de sensibilité des virus grippaux pour chaque saison lorsqu'ils choisissent d'utiliser le phosphate d'oseltamivir (pour obtenir l'information la plus récente, se reporter aux sites Web de l'OMS ou du gouvernement local).

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 au 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.

Mutagénicité et pouvoir cancérigène

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 mutagénicité 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 hémocrite (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, hémocrite, 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) CrI: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 rats. ↓ gain de poids des rats. |
| Prénatales et postnatales Rat Wistar RORO (exploratrices) | Orale 21 femelles accouplées + satellites | 0, 50, 500, 1500, 1500 jusqu'au jour 19 de la gestation | 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 rats à la naissance. ↓ viabilité des rats. ↓+ gain corporel des rats. ↓ 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. |

Tableau 10 : Études de reproduction

| Type d'étude Espèce Souche | Voie d'administration Nombre/groupe | Doses (mg/kg/jour) | Effets reliés au traitement |
|---|---|--|---|
| Prénatales et postnatales Rat Wistar RORO (exploratrices) | Orale 21 femelles accouplées + satellites | 0, 50, 500, 1500, 1500 jusqu'au jour 19 de la gestation | 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. |
| Prénatales et postnatales Rat SD:CD (exploratrices) | Orale 20 femelles accouplées (groupe traité) 30 femelles accouplées (témoins) + satellites | 0, 500, 1500, 1500+, 1500+, 1500+ a | 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. |

+ = 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.
12. Monographie de Produit, ^{Pr}TAMIFLU, Hoffmann-La Roche Limited, Date de révision : le 27 février 2017, numéro de contrôle de la présentation : 199480.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-OSELTAMIVIR

Gélules de phosphate d'oseltamivir, USP

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation de MYLAN-OSELTAMIVIR pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur MYLAN-OSELTAMIVIR. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Qu'est-ce que la grippe?

La grippe est une infection causée par les virus influenza. Elle se contracte surtout en automne et en hiver. La grippe est très contagieuse. Le virus pénètre habituellement dans l'organisme par la bouche, le nez ou les yeux. Quand une personne infectée tousse ou éternue, le virus est expulsé dans l'air environnant et peut être inhalé par les personnes qui se trouvent à proximité.

La grippe apparaît sous forme d'éclotions locales, une ou deux fois par année, habituellement l'hiver.

Quelle est la différence entre la grippe et le rhume?

La grippe et le rhume sont deux infections virales qui peuvent occasionner des symptômes comme la toux et le mal de gorge. Le rhume est une infection virale bénigne du nez et de la gorge. La grippe, en revanche, est habituellement plus sévère, débute brusquement et s'accompagne d'une forte fièvre et de courbatures.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MYLAN-OSELTAMIVIR est un médicament (inhibiteur de la neuraminidase virale) vendu sur ordonnance pour le traitement ou la prévention de la grippe.

Les effets de ce médicament :

MYLAN-OSELTAMIVIR agit en inhibant une enzyme qui est nécessaire au virus de la grippe pour se disséminer dans votre organisme.

Lors de deux grandes études cliniques sur le traitement de la grippe, les patients grippés qui prenaient du phosphate d'oseltamivir se sont rétablis 1,3 jour (30 %) plus vite que ceux qui n'en prenaient pas. MYLAN-OSELTAMIVIR devrait soulager vos symptômes et vous aider à vous sentir mieux plus rapidement.

Lors d'une grande étude clinique sur la prévention de la grippe dans des familles dont les enfants avaient 13 ans ou plus, le traitement par le phosphate d'oseltamivir a commencé dans les deux jours suivant l'apparition de la grippe chez un premier membre de la famille et s'est poursuivi pendant sept jours, ce qui a permis de prévenir la

grippe dans le reste de la famille dans plus de 90 % des cas.

Circonstances où il est déconseillé de prendre MYLAN-OSELTAMIVIR :

- Vous ne devez pas prendre MYLAN-OSELTAMIVIR si vous êtes allergique au phosphate d'oseltamivir ou à l'un des ingrédients du produit (voir « Ingrédients non médicinaux »).
- MYLAN-OSELTAMIVIR ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins d'un an.

Ingrédient médicinal :

MYLAN-OSELTAMIVIR est offert en gélules contenant 30, 45 ou 75 mg d'oseltamivir sous forme de phosphate d'oseltamivir, la substance active.

Ingrédients non médicinaux :

Les gélules MYLAN-OSELTAMIVIR contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, povidone, amidon pré-gélifié, stéaryl fumarate de sodium et talc.

La tunique des gélules à 30 mg et à 75 mg contient : gélatine, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane. La tunique des gélules à 45 mg contient : gélatine et dioxyde de titane. Chaque gélule porte une inscription en encre noire.

Présentation

Gélules à 30 mg, 45 mg et 75 mg.

MYLAN-OSELTAMIVIR à 30 mg est présenté en gélule de gélatine dure avec corps et coiffe jaune opaque, remplie de poudre blanche à jaune pâle. La gélule porte l'inscription axiale « MYLAN » sur « OC1 » en encre noire sur le corps et la coiffe.

MYLAN-OSELTAMIVIR à 45 mg est présenté en gélule de gélatine dure avec corps et coiffe blanc opaque, remplie de poudre blanche à jaune pâle. La gélule porte l'inscription axiale « MYLAN » sur « OC2 » en encre noire sur le corps et la coiffe.

MYLAN-OSELTAMIVIR à 75 mg est présenté en gélule de gélatine dure avec corps blanc opaque et coiffe jaune opaque, remplie de poudre blanche à jaune pâle. La gélule porte l'inscription axiale « MYLAN » sur « OC3 » en encre noire sur le corps et la coiffe.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre MYLAN-OSELTAMIVIR dans les cas suivants :

- Si vous avez déjà mal réagi au phosphate d'oseltamivir (MYLAN-OSELTAMIVIR) ou à l'un de ses ingrédients inactifs.
- Si vous êtes allergique à d'autres médicaments ou à certains aliments ou colorants.
- Si vous prenez d'autres médicaments, y compris des produits en vente libre.
- Si vous avez une forme quelconque de maladie rénale.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

Ces renseignements aideront votre médecin à déterminer s'il devrait vous prescrire MYLAN-OSELTAMIVIR et s'il convient de prendre des précautions particulières pendant que vous prenez ce médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin de tous les médicaments (vendus sur ordonnance ou obtenus en vente libre) que vous prenez, ou avez l'intention de prendre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-OSELTAMIVIR après avoir établi que vous aviez contracté la grippe. Ce médicament pourrait n'avoir aucun effet bénéfique chez d'autres personnes, même si leurs symptômes ressemblent aux vôtres. Ne donnez MYLAN-OSELTAMIVIR à personne d'autre.

MYLAN-OSELTAMIVIR ne remplace pas la vaccination antigrippale. Si vous présentez un risque élevé de complications, vous devriez continuer à vous faire vacciner comme vous le recommande votre médecin. Il est possible que vous contractiez la grippe même si vous avez reçu votre vaccin annuel contre la grippe.

Note: L'emploi de MYLAN-OSELTAMIVIR pour une suspension orale d'oseltamivir à 6 mg/mL n'est pas approuvé.

Traitement par MYLAN-OSELTAMIVIR (adultes, adolescents et enfants ≥ 1 an)

Le traitement par MYLAN-OSELTAMIVIR doit commencer **au plus tard deux jours** après le début des symptômes grippaux. L'apparition soudaine des symptômes suivants est caractéristique de la grippe : fièvre, mal de tête, fatigue, faiblesse musculaire, congestion nasale ou écoulement nasal, mal de gorge et toux.

Posologie habituelle :

- MYLAN-OSELTAMIVIR se prend deux fois par jour (le matin et le soir) pendant cinq jours.
- Il est important que vous commenciez à prendre MYLAN-OSELTAMIVIR le plus tôt possible après l'apparition des premiers symptômes de la grippe. Si les symptômes grippaux, notamment la fièvre, ne commencent pas à s'atténuer un ou deux jours après le début du traitement par MYLAN-OSELTAMIVIR, parlez-en à votre médecin.
- MYLAN-OSELTAMIVIR peut être pris avec des aliments. Comme c'est le cas avec de nombreux médicaments, le risque de dérangements d'estomac peut être réduit si vous prenez MYLAN-OSELTAMIVIR avec une légère collation, un verre de lait ou un repas.
- Vous devez terminer le traitement recommandé par votre médecin, même si vous vous sentez mieux.
- Suivez les prescriptions de votre médecin. Évitez

d'augmenter la dose, la fréquence des prises ou la période pendant laquelle vous prenez le médicament. Ne partagez jamais MYLAN-OSELTAMIVIR avec quelqu'un d'autre, même si vos symptômes sont les mêmes.

Préparation d'une suspension orale à partir de gélules MYLAN-OSELTAMIVIR en cas d'urgence :

Lorsqu'il n'est pas possible de se procurer la suspension buvable de phosphate d'oseltamivir, et seulement sur indication du médecin ou du pharmacien, vous pouvez mélanger le contenu de gélules MYLAN-OSELTAMIVIR avec des liquides sucrés afin de préparer une suspension orale pour les enfants. Cette suspension doit être préparée immédiatement avant l'usage.

Veillez suivre attentivement les directives du médecin (ou du pharmacien) afin d'administrer la bonne dose :

- Au-dessus d'un petit bol, ouvrez doucement une gélule et versez tout son contenu dans le bol.
- Ajoutez une petite quantité d'un liquide au goût sucré comme du sirop au chocolat (ordinaire ou sans sucre) que l'enfant devra ingérer en entier.
- Brassez le mélange et donnez toute la dose à l'enfant.
- Rincez le bol avec un peu du liquide sucré et administrez ce liquide de rinçage à l'enfant.

Prévention de la grippe par MYLAN-OSELTAMIVIR (adultes, adolescents et enfants ≥ 1 an)

Le traitement doit commencer **dans les deux jours** qui suivent l'entrée en contact avec une personne présentant des symptômes grippaux. Habituellement, durant une éclosion, environ une personne sur dix attrape la grippe, quoique cette fraction soit variable. Si un proche (quelqu'un qui vit chez vous) a la grippe, vos chances d'attraper la grippe sont plus élevées (environ une sur cinq).

Posologie habituelle :

- MYLAN-OSELTAMIVIR se prend une fois par jour pendant dix jours ou plus, selon la recommandation de votre médecin, si vous avez été en contact avec une personne grippée. Il est important que votre traitement par MYLAN-OSELTAMIVIR commence le plus tôt possible après ce contact.
- MYLAN-OSELTAMIVIR peut être pris avec des aliments. Comme c'est le cas avec plusieurs médicaments, le risque de dérangements d'estomac peut être réduit si vous le prenez avec une légère collation, un verre de lait ou un repas.
- La durée de votre traitement a été personnalisée par votre médecin. Vous devez suivre au complet le traitement prescrit par votre médecin.
- Suivez les prescriptions de votre médecin. Évitez d'augmenter la dose, la fréquence des prises ou la période pendant laquelle vous prenez le médicament.

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

Si vous avez oublié plusieurs doses, informez-en votre médecin et suivez ses conseils. Ne changez pas la dose de MYLAN-OSELTAMIVIR sans que votre médecin vous ait dit de le faire.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tous les médicaments peuvent avoir des effets indésirables. Avisez votre médecin ou votre pharmacien le plus tôt possible si vous ne vous sentez pas bien pendant que vous prenez MYLAN-OSELTAMIVIR.

MYLAN-OSELTAMIVIR est généralement bien toléré. Les effets indésirables possibles les plus courants sont les suivants :

- nausées
- vomissements
- douleur abdominale
- mal de tête

Vous pouvez réduire le risque de dérangements d'estomac en prenant MYLAN-OSELTAMIVIR avec des aliments.

Des réactions cutanées et d'hypersensibilité (allergie) graves ont été signalées après la commercialisation du phosphate d'oseltamivir, tels une rougeur, une éruption cutanée, des démangeaisons ou de l'enflure (symptômes cutanés), ou des étourdissements et une difficulté à respirer (symptômes d'allergie).

Des réactions toxiques au niveau du foie ont aussi été signalées. Les symptômes comprennent une coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil, et des urines foncées.

Les personnes grippées, particulièrement les enfants et les adolescents, peuvent présenter un risque accru de crises épileptiques, de confusion, de délire, d'hallucinations, d'agitation, d'anxiété ou d'un autre comportement anormal au début de la maladie. Ces manifestations peuvent se produire peu après avoir commencé à prendre MYLAN-OSELTAMIVIR ou lorsque la grippe n'est pas traitée. Ces manifestations sont rares, mais elles peuvent entraîner une automutilation qui est parfois fatale. Il faut donc surveiller tout signe de comportement inhabituel chez le patient et, le cas échéant, aviser immédiatement un professionnel de la santé.

Certains effets indésirables pourraient disparaître au cours du traitement, quand votre organisme se sera habitué au

médicament. Si ces effets indésirables ou d'autres réactions imprévues pendant la prise de MYLAN-OSELTAMIVIR vous préoccupent, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par MYLAN-OSELTAMIVIR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez les gélules MYLAN-OSELTAMIVIR dans leur emballage étiqueté d'origine, dans un endroit sec, à la température ambiante, soit entre 15 °C et 30 °C.

Ne prenez pas ce médicament après la date d'expiration indiquée sur l'emballage.

Le présent feuillet ne contient pas toute l'information connue sur MYLAN-OSELTAMIVIR. Si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de votre traitement, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-844-596-9526.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation : le 4 juillet 2018



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca