



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu® 30 mg Hartkapseln
 Tamiflu® 45 mg Hartkapseln
 Tamiflu® 75 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tamiflu 30 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat entsprechend 30 mg Oseltamivir. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Tamiflu 45 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat entsprechend 45 mg Oseltamivir. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Tamiflu 75 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat entsprechend 75 mg Oseltamivir. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tamiflu 30 mg Hartkapseln
 Die Hartkapsel besteht aus einem hellgelb-opaken Unterteil mit dem Aufdruck „ROCHE“ und einem hellgelb-opaken Oberteil mit dem Aufdruck „30 mg“. Die Aufdrucke sind blau.

Tamiflu 45 mg Hartkapseln
 Die Hartkapsel besteht aus einem grau-opaken Unterteil mit dem Aufdruck „ROCHE“ und einem grau-opaken Oberteil mit dem Aufdruck „45 mg“. Die Aufdrucke sind blau.

Tamiflu 75 mg Hartkapseln
 Die Hartkapsel besteht aus einem grau-opaken Unterteil mit dem Aufdruck „ROCHE“ und einem hellgelb-opaken Oberteil mit dem Aufdruck „75 mg“. Die Aufdrucke sind blau.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie der Influenza

Tamiflu ist für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern, einschließlich reifer Neugeborener, mit influenzatypischen Symptomen indiziert, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde.

Prophylaxe der Influenza

– Postexpositions-Prophylaxe bei Personen im Alter von 1 Jahr oder älter nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung zirkuliert.

– Die angemessene Anwendung von Tamiflu zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und der Populationen, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. In Ausnahmesituationen (z. B. in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen und einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter erwogen werden.

– Tamiflu ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs bei Säuglingen unter 1 Jahr zur Postexpositions-Prophylaxe indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Grippe-schutzimpfung.

Über die Anwendung von antiviralen Arzneimitteln für die Behandlung und Prophylaxe von Influenza sollte auf der Basis offizieller Empfehlungen entschieden werden. Die Entscheidung hinsichtlich des Einsatzes von Oseltamivir zur Behandlung und Prophylaxe sollte die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden Influenzaviren, die in der jeweiligen Saison verfügbaren Informationen über die Empfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln gegen Influenza und das Ausmaß der Krankheit in verschiedenen geografischen Gebieten und Patientengruppen berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tamiflu Hartkapseln und Tamiflu Suspension sind bioäquivalente Darreichungsformen. Dosierungen von 75 mg können entweder

- als eine 75-mg-Kapsel oder
- als eine 30-mg-Kapsel plus eine 45-mg-Kapsel oder
- durch Gabe einer 30-mg-Dosis plus einer 45-mg-Dosis der Suspension verabreicht werden.

Kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (6 mg/ml) ist das bevorzugte Präparat für pädiatrische und erwachsene Patienten, die Schwierigkeiten haben, Kapseln zu schlucken, oder wenn geringere Dosen benötigt werden.

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

Behandlung: Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene beträgt die empfohlene orale Dosis 75 mg Oseltamivir zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen.

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage
> 40 kg	75 mg zweimal täglich

Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden.

Postexpositions-Prophylaxe: Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene beträgt die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza nach engem Kontakt mit einer infizierten Person 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen.

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage
> 40 kg	75 mg einmal täglich

Die Behandlung sollte so früh wie möglich innerhalb von zwei Tagen nach Kontakt mit einer infizierten Person beginnen.

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza während eines Ausbruchs in der Bevölkerung beträgt 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum bis zu 6 Wochen.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren

Für Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter sind Tamiflu 30-mg-, 45-mg- und 75-mg-Kapseln und die Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Behandlung: Die nachfolgenden gewichtsbezogenen Dosierungsanweisungen werden für Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter empfohlen:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage
10 kg bis 15 kg	30 mg zweimal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg zweimal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg zweimal täglich
> 40 kg	75 mg zweimal täglich

Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden.

Postexpositions-Prophylaxe: Die empfohlene Dosis Tamiflu zur Postexpositions-Prophylaxe beträgt:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage
10 kg bis 15 kg	30 mg einmal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg einmal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg einmal täglich
> 40 kg	75 mg einmal täglich

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung: Prophylaxe während einer Influenzaepidemie wurde bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht.

Säuglinge im Alter von 0 bis 12 Monaten

Therapie: Die empfohlene Dosis zur Behandlung von Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten beträgt 3 mg/kg zweimal täglich. Dies basiert auf pharmakokinetischen und Sicherheitsdaten, die zeigten, dass diese Dosierung bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten zu Plasmakonzentrationen des Prodrug und des aktiven Metaboliten führt, von denen eine klinische Wirksamkeit erwartet wird und deren Sicherheitsprofil vergleichbar ist mit dem bei älteren Kindern und Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Die folgenden Dosierungen werden für die Behandlung von Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten empfohlen:

Körpergewicht*	Empfohlene Dosis für 5 Tage
3 kg	9 mg zweimal täglich
4 kg	12 mg zweimal täglich
5 kg	15 mg zweimal täglich
6 kg	18 mg zweimal täglich
7 kg	21 mg zweimal täglich
8 kg	24 mg zweimal täglich
9 kg	27 mg zweimal täglich
10 kg	30 mg zweimal täglich

* Diese Tabelle enthält nicht alle für diese Population möglichen Körpergewichte. Für alle Patienten im Alter von unter einem Jahr sollte



eine Dosierung von 3 mg/kg verwendet werden, um die Dosis zu bestimmen, unabhängig vom Gewicht des Patienten.

Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden.

Diese Dosierungsempfehlung ist nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 36 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

Postexpositions-Prophylaxe: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 1 Jahr bei der Hälfte der täglichen Dosis für die Behandlung. Dies basiert auf klinischen Daten von Kleinkindern und Kindern im Alter von 1 Jahr oder älter und Erwachsenen. Diese deuten darauf hin, dass eine Dosis, die der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis entspricht, zur Prophylaxe der Influenza klinisch wirksam ist. Die folgende, dem Alter angepasste Dosierung wird zur Prophylaxe bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 für Angaben zur Expositionssimulation):

Alter	Empfohlene Dosis für 10 Tage
0 bis 12 Monate	3 mg/kg einmal täglich

Diese Dosierungsempfehlung ist nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 36 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung: Prophylaxe während einer Influenzaepidemie wurde bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten nicht untersucht.

Für eine Anleitung zur Zubereitung des Rezepturansatzes, siehe Abschnitt 6.6.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist weder zur Therapie noch zur Prophylaxe eine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine Studien mit pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Therapie der Influenza: Eine Dosisanpassung wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Die empfohlene Dosierung wird in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Kreatinin-Clearance	Empfohlene Dosis für die Therapie
> 60 (ml/min)	75 mg zweimal täglich
> 30 bis 60 (ml/min)	30 mg (Suspension oder Kapseln) zweimal täglich
> 10 bis 30 (ml/min)	30 mg (Suspension oder Kapseln) einmal täglich
≤ 10 (ml/min)	Nicht empfohlen (keine Daten verfügbar)
Hämodialysepatienten	30 mg nach jeder Hämodialysebehandlung
Peritonealdialysepatienten*	30 mg (Suspension oder Kapseln) Einzeldosis

* Die Daten stammen aus Studien bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD). Es wird erwartet, dass die Osetamivircarboxylat-Clearance bei Anwendung der automatisierten Peritonealdialyse (APD) höher ist. Die Art der Behandlung kann von einer APD auf eine CAPD geändert werden, wenn dies von einem Nephrologen als notwendig erachtet wird.

Prophylaxe der Influenza: Eine Dosisanpassung wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, wie in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Kreatinin-Clearance	Empfohlene Dosis für die Prophylaxe
> 60 (ml/min)	75 mg einmal täglich
> 30 bis 60 (ml/min)	30 mg (Suspension oder Kapseln) einmal täglich
> 10 bis 30 (ml/min)	30 mg (Suspension oder Kapseln) jeden zweiten Tag
≤ 10 (ml/min)	Nicht empfohlen (keine Daten verfügbar)
Hämodialysepatienten	30 mg nach jeder zweiten Hämodialysebehandlung
Peritonealdialysepatienten*	30 mg (Suspension oder Kapseln) einmal wöchentlich

* Die Daten stammen aus Studien bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD). Es wird erwartet, dass die Osetamivircarboxylat-Clearance bei Anwendung der automatisierten Peritonealdialyse (APD) höher ist. Die Art der Behandlung kann von einer APD auf eine CAPD geändert werden, wenn dies von einem Nephrologen als notwendig erachtet wird.

Für Kleinkinder und Kinder (im Alter von 12 Jahren und jünger) mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, außer es liegen Hinweise

auf eine mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz vor.

Immungeschwächte Patienten

Eine längere Dauer der saisonalen Prophylaxe von bis zu 12 Wochen wurde bei immungeschwächten Patienten untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, können entsprechende Dosierungen der Tamiflu Suspension erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Osetamivir ist nur gegen Erkrankungen, die durch Influenzaviren verursacht werden, wirksam. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Osetamivir bei Krankheiten, die durch andere Erreger als Influenzaviren hervorgerufen werden, wirksam ist (siehe Abschnitt 5.1).

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung. Die Anwendung von Tamiflu darf die individuelle Erwägung einer jährlichen Gripeschutzimpfung nicht beeinflussen. Der Schutz gegenüber Influenza dauert nur so lange, wie Tamiflu angewendet wird. Tamiflu darf nur dann zur Therapie und Prophylaxe der Influenza angewendet werden, wenn verlässliche epidemiologische Daten darauf hindeuten, dass Influenzaviren in der Bevölkerung zirkulieren.

Es hat sich gezeigt, dass die Empfindlichkeit der zirkulierenden Influenzavirusstämme gegenüber Osetamivir höchst unterschiedlich ist (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten die verschreibenden Ärzte bei der Entscheidung, ob Tamiflu eingesetzt werden soll, die verfügbaren Informationen über die Empfindlichkeit der zu dieser Zeit zirkulierenden Influenzaviren gegenüber Osetamivir berücksichtigen.

Schlechter Gesundheitszustand

Es liegen keine Daten hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Osetamivir bei Patienten vor, deren schlechter oder instabiler Gesundheitszustand eine Krankenhaus-einweisung erforderlich machen könnte.

Immungeschwächte Patienten

Die Wirksamkeit von Osetamivir zur Therapie oder Prophylaxe der Influenza bei immungeschwächten Patienten wurde nicht vollständig nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Kardiale/respiratorische Erkrankungen

Die Wirksamkeit von Osetamivir zur Therapie bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen ist nicht gesichert. Es wurde kein Unterschied in der Inzidenz von Komplikationen zwischen Behandlungs- und Placebo-Gruppe in dieser Population beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).



Kinder und Jugendliche

Derzeit liegen keine Daten vor, die es erlauben, Dosierungsempfehlungen für frühgeborene Kinder (< 36 Wochen postkonzeptionelles Alter) abzugeben.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe bei Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Für Kleinkinder und Kinder (im Alter von 1 Jahr oder älter) mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Neuropsychiatrische Ereignisse

Unter der Anwendung von Tamiflu sind bei Patienten mit Influenza neuropsychiatrische Ereignisse berichtet worden, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Diese Ereignisse sind auch bei Patienten mit Influenza aufgetreten, die Oseltamivir nicht erhalten haben. Die Patienten sollten in Bezug auf Verhaltensänderungen engmaschig überwacht werden und der Nutzen und die Risiken einer Fortsetzung der Behandlung sollten für jeden Patienten sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oseltamivir, wie eine schwache Proteinbindung und ein von CYP450- und Glucuronidasesystemen unabhängiger Metabolismus (siehe Abschnitt 5.2), lassen darauf schließen, dass klinisch bedeutsame Wechselwirkungen über diese Mechanismen unwahrscheinlich sind.

Probenecid

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung von Probenecid erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid, einem potenten Inhibitor des anionischen Weges der renalen tubulären Sekretion, führt zu einem ca. zweifachen Konzentrationsanstieg des systemisch verfügbaren aktiven Metaboliten von Oseltamivir.

Amoxicillin

Oseltamivir besitzt keine kinetische Interaktion mit Amoxicillin, dieses wird über den gleichen Stoffwechselweg ausgeschieden, was darauf hindeutet, dass die Interaktion von Oseltamivir bei diesem Stoffwechselweg schwach ist.

Renale Elimination

Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen, im Hinblick auf Konkurrenz um die renale tubuläre Sekretion, sind wegen der bekannten therapeutischen Breite der meisten dieser Substanzen, der Eliminationscharakteristika des aktiven Metaboliten (glomeruläre Filtration und anionische tubuläre Sekretion) sowie der Exkretionskapazität dieser Stoffwechselwege unwahrscheinlich. Dennoch ist bei gleichzeitiger Anwendung von Oseltamivir und Wirkstoffen mit einer geringen therapeutischen Breite, die über den gleichen Weg ausgeschieden werden (z.B. Chlorpropamid, Methotrexat, Phenylbutazon), Vorsicht geboten.

Zusätzliche Informationen

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Oseltamivir oder seines Hauptmetaboliten bei gleichzeitiger Anwendung von Oseltamivir mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Cimetidin, Antazida (Magnesium- und Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat), Rimantadin oder Warfarin (bei Probanden, die stabil auf Warfarin eingestellt sind und keine Influenza haben) beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Influenza wird mit unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft und auf den Fetus in Verbindung gebracht, einschließlich eines größeren Risikos kongenitaler Fehlbildungen, darunter kongenitale Herzfehler. Große Datenmengen aus Berichten nach der Markteinführung und Beobachtungsstudien bei Schwangeren mit Oseltamivir-Exposition (mehr als 1.000 exponierte Outcomes während des ersten Trimesters) zeigen keine fehlbildende und auch keine Feto/Neonatale Toxizität durch Oseltamivir.

Jedoch waren in einer Beobachtungsstudie, obwohl das Risiko für Fehlbildungen insgesamt nicht erhöht war, die Ergebnisse in Bezug auf schwerwiegende kongenitale Herzfehler, die innerhalb von 12 Monaten nach Geburt auftraten, nicht aussagekräftig. In dieser Studie betrug die Rate schwerwiegender kongenitaler Herzfehler nach Oseltamivir-Exposition während des ersten Trimesters 1,76% (7 Kinder aus 397 Schwangerschaften), verglichen mit 1,01% bei nicht exponierten Schwangeren aus der Allgemeinpopulation (Odds Ratio 1,75; 95% Konfidenzintervall 0,51 bis 5,98). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht klar, da die Studie eine begrenzte Aussagekraft hatte. Zusätzlich war die Studie zu klein, um individuelle Arten schwerwiegender Fehlbildungen verlässlich zu bewerten. Zudem konnten Frauen mit Oseltamivir-Exposition und Frauen ohne Oseltamivir-Exposition nicht uneingeschränkt verglichen werden, insbesondere in Bezug auf Vorhandensein einer Influenzaerkrankung.

Tierstudien weisen nicht auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Die Einnahme von Tamiflu kann in der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, wenn es notwendig ist und die verfügbaren Informationen zur Sicherheit und zum Nutzen (für klinische Daten zum Nutzen bei Schwangeren, siehe Abschnitt 5.1 „Behandlung der Influenza bei schwangeren Frauen“) sowie die Pathogenität des zirkulierenden Influenzavirusstammes berücksichtigt wurden.

Stillzeit

Bei lactierenden Ratten treten Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über. Es liegen nur sehr begrenzte Informationen zu gestillten Kindern, deren Mütter Oseltamivir eingenommen hatten, und zum Übergang von Oseltamivir in die Muttermilch vor. Diese begrenzten Daten weisen darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in geringen Mengen in die Muttermilch übertreten. Diese geringen Mengen würden zu einer subtherapeutischen Dosis beim Säug-

ling führen. Eine Behandlung von stillenden Frauen mit Oseltamivir kann erwogen werden, wenn ein klarer Nutzen für Stillende ersichtlich ist. Dabei sind die Pathogenität des zirkulierenden Influenzavirusstammes und der zugrunde liegende Gesundheitszustand der Stillenden zu berücksichtigen.

Fertilität

Die präklinischen Daten ergeben keinen Hinweis darauf, dass Tamiflu eine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tamiflu hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Tamiflu basiert auf Daten von 6.049 Erwachsenen/Jugendlichen und 1.473 pädiatrischen Patienten, die mit Tamiflu oder Placebo gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 3.990 Erwachsenen/Jugendlichen und 253 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien Tamiflu oder Placebo/keine Behandlung zur Prophylaxe der Influenza erhielten. Außerdem erhielten 475 immungeschwächte Patienten (darunter 18 Kinder, 10 erhielten Tamiflu und 8 Placebo) Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza.

Bei Erwachsenen/Jugendlichen waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den Studien zur Behandlung Übelkeit und Erbrechen und in den Studien zur Prophylaxe Übelkeit. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen wurde einmal, entweder am ersten oder am zweiten Behandlungstag, gemeldet und klang innerhalb von 1 bis 2 Tagen spontan wieder ab. Bei Kindern war die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung Erbrechen. Bei der Mehrzahl der Patienten führten diese Nebenwirkungen nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Tamiflu.

Die nachfolgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen sind seit der Markteinführung von Oseltamivir selten berichtet worden: anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, Lebererkrankungen (fulminante Hepatitis, Leberfunktionsstörung und Gelbsucht), angioneurotisches Ödem, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, gastrointestinale Blutungen und neuropsychiatrische Erkrankungen. (Zu neuropsychiatrischen Erkrankungen, siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Nebenwirkungen fallen unter die folgenden Kategorien: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000). Die Nebenwirkungen wurden auf der Basis gepoolter Analysen aus klinischen Studien den entsprechenden Kategorien in den Tabellen zugeordnet.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in klinischen Studien, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen untersucht wurde oder auf der Basis der Überwachung nach der Markteinführung

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Herpes simplex, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion	Anaphylaktische Reaktionen, Anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen				Agitation, Anormales Verhalten, Angst, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Delirium, Halluzinationen, Alpträume, Selbstverletzung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit	Veränderter Bewusstseinsgrad, Krampfanfälle	
Augenerkrankungen				Sehstörungen
Herzerkrankungen			Kardiale Arrhythmien	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Halsentzündung, Rhinorrhö		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Bauchschmerzen (inkl. Schmerzen im Oberbauch), Dyspepsie		Gastrointestinale Blutungen, Hämorrhagische Colitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme	Fulminante Hepatitis, Leberversagen, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ekzem, Dermatitis, Ausschlag, Urtikaria	Angioneurotisches Ödem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen, Benommenheit (inkl. Schwindel), Abgeschlagenheit, Fieber, Gliederschmerzen		

Tabelle 2: Nebenwirkungen in klinischen Studien, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern untersucht wurde (alters-/gewichtsbasierte Dosierung [30 mg bis 75 mg einmal täglich])

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Otitis media		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis (inkl. geröteter Augen, Ausfluss aus den Augen und Augenschmerzen)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen	Erkrankungen des Trommelfells	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, Verstopfte Nase	Rhinorrhö		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Bauchschmerzen (inkl. Oberbauchschmerzen), Dyspepsie, Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Dermatitis (inkl. allergischer und atopischer Dermatitis)	



Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen:

Die in klinischen Studien zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Erwachsenen/Jugendlichen bei Anwendung der empfohlenen Dosis (75 mg zweimal täglich über 5 Tage zur Behandlung und 75 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 6 Wochen zur Prophylaxe) am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Das Sicherheitsprofil von Probanden, die mit der empfohlenen Dosis Tamiflu zur Prophylaxe behandelt wurden (75 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 6 Wochen), ähnelte, trotz der längeren Anwendungsdauer, qualitativ dem Sicherheitsprofil, das in den klinischen Studien zur Behandlung beobachtet wurde.

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

Insgesamt nahmen 1.473 Kinder (darunter ansonsten gesunde Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren und Kinder mit Asthma im Alter von 6 bis 12 Jahren) an klinischen Studien teil, in denen Oseltamivir zur Behandlung der Influenza angewendet wurde. 851 dieser Kinder erhielten eine Behandlung mit Oseltamivir-Suspension. Insgesamt erhielten 158 Kinder die empfohlene Dosis Tamiflu einmal täglich in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten (n = 99), einer 6-wöchigen pädiatrischen Studie zur saisonalen Prophylaxe (n = 49) und einer 12-wöchigen Studie zur saisonalen Prophylaxe mit immunsupprimierten pädiatrischen Personen (n = 10).

Tabelle 2 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die in pädiatrischen klinischen Studien berichtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Influenza kann mit einer Vielzahl von neurologischen Symptomen und von Verhaltenssymptomen verbunden sein, die Ereignisse wie Halluzinationen, Delirium und anormales Verhalten umfassen und in einigen Fällen zum Tod führen können. Diese Ereignisse können in Zusammenhang mit einer Enzephalitis oder einer Enzephalopathie auftreten, sie können aber auch ohne eine offensichtliche schwere Erkrankung auftreten.

Aus der Zeit nach der Markteinführung gibt es bei Patienten mit Influenza, die Tamiflu erhalten haben, Meldungen über Krampfanfälle und Delirium (inkl. Symptomen wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrung, anormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume), die in sehr wenigen Fällen zu Selbstverletzungen oder zum Tod führten. Diese Ereignisse wurden vor allem bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten gemeldet, traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. Der Beitrag von Tamiflu zu diesen Ereignissen ist unbekannt. Derartige neuropsychiatrische Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Influenza gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

Leber- und Gallenerkrankungen

Erkrankungen des hepatobiliären Systems, darunter Hepatitis und erhöhte Leberenzyme bei Patienten mit Influenza-ähnlicher Erkrankung. Diese Fälle beinhalten auch tödlich verlaufende fulminante Hepatitis/Leberversagen.

Andere besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (Säuglinge unter einem Jahr)

In zwei Studien, welche die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und das Sicherheitsprofil einer Oseltamivir-Therapie bei 135 Influenza-infizierten Kindern im Alter von unter einem Jahr untersuchten, war das Sicherheitsprofil in den Alterskohorten ähnlich, wobei Erbrechen, Durchfall und Windelausschlag die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren (siehe Abschnitt 5.2). Für Säuglinge mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 36 Wochen stehen nicht genügend Daten zur Verfügung.

Die verfügbaren Daten zur Sicherheit der Anwendung von Oseltamivir für die Behandlung der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei diesen Säuglingen ähnlich ist wie das bekannte Sicherheitsprofil bei Kindern ab einem Jahr. Diese Daten stammen aus prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien (mit insgesamt mehr als 2.400 Kleinkindern dieser Altersklasse), Auszügen aus epidemiologischen Datenbanken und Meldungen aus der Zeit nach der Markteinführung.

Ältere Patienten und Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung

Die Population der Influenza-Behandlungsstudien setzt sich aus ansonsten gesunden Erwachsenen/Jugendlichen und Risikopatienten (Patienten mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, die mit Influenza in Verbindung stehen, z. B. ältere Patienten mit chronischer kardialer oder respiratorischer Erkrankung) zusammen. Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil der Risikopatienten qualitativ ähnlich dem der ansonsten gesunden Erwachsenen/Jugendlichen.

Immungeschwächte Patienten

In einer 12-wöchigen Prophylaxestudie mit 475 immungeschwächten Patienten, darunter 18 Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren und älter, stimmte das Sicherheitsprofil bei den 238 Patienten, die Oseltamivir erhalten haben, mit dem überein, das in vorausgegangenen klinischen Studien mit Tamiflu zur Prophylaxe beobachtet wurde.

Kinder mit vorbestehendem Asthma bronchiale

Im Allgemeinen ähnelt das Nebenwirkungsprofil von Kindern mit vorbestehendem Asthma bronchiale qualitativ dem von ansonsten gesunden Kindern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien und nach der Markteinführung kam es zu Überdosierungen mit Tamiflu. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet.

Nebenwirkungen, die nach einer Überdosierung berichtet wurden, waren in Art und Häufigkeit vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die mit therapeutischen Dosen von Tamiflu beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurden häufiger Überdosierungen gemeldet als bei Erwachsenen und Jugendlichen. Bei der Herstellung der Tamiflu Suspension zum Einnehmen und bei der Verabreichung von Tamiflu Produkten an Kinder ist Vorsicht geboten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Neuraminidase-Hemmer, ATC-Code: J05AH02

Oseltamivirphosphat ist ein Prodrug des aktiven Metaboliten (Oseltamivircarboxylat). Der aktive Metabolit ist ein selektiver Inhibitor der Neuraminidasen von Influenzaviren. Neuraminidasen sind Glykoproteine, die auf der Oberfläche des Virions lokalisiert sind. Die enzymatische Aktivität der viralen Neuraminidasen ist entscheidend sowohl für das Eindringen des Virus in eine noch nicht infizierte Zelle als auch für die Freisetzung von neu gebildeten Viruspartikeln aus infizierten Zellen und für die weitere Verbreitung infektiöser Viren im Körper.

Oseltamivircarboxylat hemmt Influenza-A- und -B-Neuraminidasen *in vitro*. Oseltamivirphosphat verhindert eine Infektion mit dem Influenzavirus und dessen Replikation *in vitro*. Oral gegebenes Oseltamivir hemmt die Influenza-A- und -B-Virusreplikation und Pathogenität *in vivo* in Tiermodellen der Influenzainfektion bei antiviralen Expositionen vergleichbar denen, die beim Menschen mit 75 mg zweimal täglich erreicht werden.

Die antivirale Aktivität von Oseltamivir gegenüber Influenza A und B wurde in experimentellen Provokationsstudien an gesunden Freiwilligen bestätigt.

Die IC50-Werte von Oseltamivir für die Neuraminidase von klinisch isolierter Influenza A lagen zwischen 0,1 nM und 1,3 nM und von Influenza B bei 2,6 nM. Höhere IC50-Werte für Influenza B, bis zu einem Medianwert von 8,5 nM, wurden in publizierten Studien beobachtet.

Klinische Studien

Therapie der Influenzainfektion

Die Indikation basiert auf klinischen Studien bei natürlich vorkommender Influenza, bei

welcher die vorherrschende Infektion Influenza A war.

Oseltamivir wirkt nur bei durch Influenzaviren hervorgerufenen Krankheiten. Statistische Analysen werden deshalb nur für Influenza-infizierte Patienten dargestellt. In der Gesamtanalyse der Patienten in Therapiestudien, welche sowohl Influenza-positive wie -negative Patienten umfasst (ITT), reduzierte sich die primäre Wirksamkeit proportional zur Anzahl der Influenza-negativen Patienten. In der gesamten Behandlungspopulation wurde eine Influenza-Infektion bei 67 % (Spanne 46 % bis 74 %) der eingeschlossenen Patienten festgestellt. Von den älteren Patienten waren 64 % Influenza-positiv, und von den Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen waren 62 % Influenza-positiv. In allen Phase-III-Therapiestudien wurden die Patienten nur in dem Zeitraum eingeschlossen, während dessen Influenza in der lokalen Bevölkerung auftrat.

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 13 Jahren und älter: Die Patienten wurden aufgenommen, wenn sie sich innerhalb von 36 Stunden nach Auftreten der Symptome meldeten, Fieber $\geq 37,8^\circ\text{C}$, begleitet von wenigstens einem respiratorischen Symptom (Husten, verstopfte oder laufende Nase oder Halsschmerzen), und wenigstens ein systemisches Symptom (Myalgie, Schüttelfrost/Schweißausbrüche, Unwohlsein, Abgeschlagenheit oder Kopfschmerzen) hatten. In einer Gesamtanalyse aller Influenza-positiven Erwachsenen und Jugendlichen ($n = 2.413$), die in die Therapiestudien einbezogen waren, verkürzte Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen die mediane Erkrankungsdauer der Influenza um ungefähr 1 Tag von 5,2 Tagen (95 % KI 4,9–5,5 Tage) in der Placebo-Gruppe auf 4,2 Tage (95 % KI 4,0–4,4 Tage; $p \leq 0,0001$).

Der Anteil der Personen, bei denen bestimmte Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis) diagnostiziert und mit Antibiotika behandelt wurden, wurde von 12,7 % (135/1.063) in der Placebo-Gruppe auf 8,6 % (116/1.350) in der mit Oseltamivir behandelten Population reduziert ($p = 0,0012$).

Therapie der Influenza bei Hochrisikopopulationen: Die mediane Erkrankungsdauer der Influenza wurde bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen, die Oseltamivir 75 mg zweimal täglich während 5 Tagen erhielten, nicht signifikant verkürzt. Die Gesamtdauer des Fiebers wurde in den mit Oseltamivir behandelten Gruppen um einen Tag verkürzt. Bei älteren Influenza-positiven Patienten reduzierte Oseltamivir signifikant die Inzidenz bestimmter Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, und zwar von 19 % (52/268) in der Placebo-Gruppe auf 12 % (29/250) in der mit Oseltamivir behandelten Patientengruppe ($p = 0,0156$).

Bei Influenza-positiven Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung betrug die kombinierte Inzidenz

von Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, 17 % (22/133) in der Placebo-Gruppe und 14 % (16/118) in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe ($p = 0,5976$).

Behandlung der Influenza bei schwangeren Frauen: Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Oseltamivir bei Schwangeren durchgeführt, es gibt aber Hinweise aus der Erfahrung nach der Markteinführung und aus Beobachtungsstudien, die für diese Patientenpopulation mit dem aktuellen Dosierungsregime einen Nutzen hinsichtlich Morbidität und Mortalität zeigten. Ergebnisse von pharmakokinetischen Analysen zeigen eine geringere Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten, jedoch wird bei schwangeren Frauen für die Behandlung oder Prophylaxe der Influenza keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetik, Andere besondere Patientengruppen).

Therapie der Influenza bei Kindern: In einer Studie mit ansonsten gesunden Kindern (65 % Influenza-positiv), im Alter zwischen 1 und 12 Jahren (mittleres Alter 5,3 Jahre), die Fieber ($\geq 37,8^\circ\text{C}$) und entweder Husten oder Schnupfen hatten, waren 67 % der Influenza-positiven Patienten mit Influenza A und 33 % mit Influenza B infiziert. Die Therapie mit Oseltamivir, innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Symptome begonnen, verkürzte die Zeitspanne bis zur Beschwerdefreiheit (definiert als die gleichzeitige Rückkehr zu normaler Gesundheit und Aktivität und das Abklingen von Fieber, Husten und Schnupfen) um 1,5 Tage (95 % KI 0,6–2,2 Tage; $p < 0,0001$), verglichen mit Placebo. Oseltamivir reduzierte die Inzidenz akuter Mittelohrentzündung von 26,5 % (53/200) in der Placebo-Gruppe auf 16 % (29/183) bei den mit Oseltamivir behandelten Kindern ($p = 0,013$).

Eine zweite Studie wurde mit 334 asthmatischen Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren, von denen 53,6 % Influenza-positiv waren, durchgeführt. In der mit Oseltamivir behandelten Gruppe wurde die mediane Dauer der Erkrankung nicht signifikant verkürzt. Am Tag 6 (letzter Behandlungstag) hatte sich in dieser Population der FEV₁-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe erhöht, verglichen mit 4,7 % unter Placebo ($p = 0,0148$).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Tamiflu von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen mit Influenza zurückgestellt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Die Indikation bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr basiert auf der Extrapolation von Wirksamkeitsdaten älterer Kinder und die empfohlene Dosierung basiert auf Daten pharmakokinetischer Modelle (siehe Abschnitt 5.2).

Therapie der Influenza-B-Infektion: Insgesamt 15 % der mit Influenza infizierten Population war mit Influenza B infiziert, der Anteil lag zwischen 1 % und 33 % in den einzelnen Studien. Die mediane Erkrankungs-

dauer bei mit Influenza B infizierten Patienten zeigte zwischen den Therapiegruppen in den einzelnen Studien keinen signifikanten Unterschied. Daten von 504 mit Influenza B infizierten Patienten wurden über alle Studien gepoolt analysiert. Oseltamivir reduzierte die Zeit bis zum Abklingen aller Symptome um 0,7 Tage (95 % KI 0,1–1,6 Tage; $p = 0,022$) und die Dauer des Fiebers ($\geq 37,8^\circ\text{C}$), Hustens und Schnupfens um einen Tag (95 % KI 0,4–1,7 Tage; $p < 0,001$) im Vergleich zu Placebo.

Prophylaxe der Influenza

Die Wirksamkeit von Oseltamivir zur Prophylaxe der natürlich auftretenden Influenzaerkrankung wurde in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten und zwei saisonalen Prophylaxe-Studien gezeigt. Der primäre Wirksamkeitsparameter für alle diese Studien war die Inzidenz laborbestätigter Influenza. Die Virulenz von Influenzaepidemien ist nicht vorhersagbar und variiert innerhalb einer Region und von Saison zu Saison, deshalb variiert auch die erforderliche Patientenzahl, die prophylaktisch behandelt werden muss, um einen Fall von Influenza zu verhindern („number needed to treat“ [NNT]).

Postexpositions-Prophylaxe: In einer Studie wurde Oseltamivir 75 mg einmal täglich an Personen (davon 12,6 % gegen Influenza geimpft), die in Kontakt mit einem Influenza-fall (Indexfall) standen, beginnend innerhalb von 2 Tagen nach Auftreten der Symptome beim Indexfall und über einen Zeitraum von 7 Tagen angewendet. Die Influenzadiagnose konnte bei 163 von 377 Erstfällen bestätigt werden. Oseltamivir senkte signifikant die Inzidenz der klinischen Influenzaerkrankung bei den Kontaktpersonen der bestätigten Influenzaindexfälle von 24/200 (12 %) in der Placebo-Gruppe auf 2/205 (1 %) in der Oseltamivir-Gruppe (92 % Reduktion [95 % KI 6–16; $p \leq 0,0001$]). Die „number needed to treat“ (NNT) bei Kontaktpersonen echter Influenzafälle betrug 10 (95 % KI 9–12) und 16 (95 % KI 15–19) innerhalb der gesamten Population (ITT), unabhängig vom Infektionsstatus des Indexfalles.

Die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Verhinderung der natürlich auftretenden Influenzaerkrankung wurde in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten gezeigt, die Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren sowohl als Indexfälle als auch als familiäre Kontaktpersonen einschloss. Der primäre Wirksamkeitsparameter in dieser Studie war die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenza in den Haushalten. Die Oseltamivir-Prophylaxe dauerte 10 Tage. In der Gesamtpopulation zeigte sich eine Reduktion der Inzidenz von laborbestätigter klinischer Influenza in den Haushalten von 20 % (27/136) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 7 % (10/135) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt (62,7 % Reduktion [95 % KI 26,0–81,2; $p = 0,0042$]). In Haushalten mit Influenza-infizierten Indexfällen reduzierte sich die Inzidenz der Influenza von 26 % (23/89) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 11 % (9/84) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt (58,5 % Reduktion [95 % KI 15,6–79,6; $p = 0,0114$]).



Gemäß einer Subgruppenanalyse bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren war die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenza bei Kindern signifikant reduziert, und zwar von 19 % (21/111) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 7 % (7/104) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt (64,4 % Reduktion [95 % KI 15,8–85,0; p = 0,0188]). Bei Kindern, die bei Baseline noch keine Viren ausschieden, war die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenza von 21 % (15/70) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 4 % (2/47) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt, reduziert (80,1 % Reduktion [95 % KI 22,0–94,9; p = 0,0206]). Die NNT für die totale pädiatrische Bevölkerung lag bei 9 (95 % KI 7–24) und 8 (95 % KI 6, Obergrenze nicht bestimmbar) in der Gesamtpopulation (ITT) bzw. bei den pädiatrischen Kontakten infizierter Indexfälle (ITTII).

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr während einer Pandemie: Prophylaxe während einer Influenzapandemie wurde bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Siehe Abschnitt 5.2 für Angaben zur Expositionssimulation.

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung: In einer gepoolten Analyse von zwei weiteren Studien, welche mit ungeimpften, ansonsten gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden, reduzierte Oseltamivir 75 mg einmal täglich, angewendet während 6 Wochen, signifikant die Inzidenz klinischer Influenzaerkrankung von 25/519 (4,8%) in der Placebo-Gruppe auf 6/520 (1,2%) in der Oseltamivir-Gruppe (76 % Reduktion [95 % KI 1,6–5,7; p = 0,0006]) während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Die NNT in dieser Studie betrug 28 (95 % KI 24–50). In einer Studie mit älteren Bewohnern von Pflegeheimen, von denen 80 % in der betreffenden Saison geimpft worden waren, senkte Oseltamivir 75 mg einmal täglich während 6 Wochen angewendet signifikant die Inzidenz der klinischen Influenza-Erkrankung von 12/272 (4,4%) in der Placebo-Gruppe auf 1/276 (0,4%) in der Oseltamivir-Gruppe (92 % Reduktion [95 % KI 1,5–6,6; p = 0,0015]). Die NNT in dieser Studie betrug 25 (95 % KI 23–62).

Prophylaxe der Influenza bei immungeschwächten Patienten: Es wurde eine doppelblinde, placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zur saisonalen Prophylaxe der Influenza mit 475 immungeschwächten Patienten (388 Patienten nach solider Organtransplantation [195 Placebo; 193 Oseltamivir], 87 Patienten nach hämatopoietischer Stammzelltransplantation [43 Placebo; 44 Oseltamivir], keine Patienten mit anderen Ursachen für eine Immunsuppression), unter ihnen auch 18 Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren, durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser Studie war das Auftreten laborbestätigter klinischer Influenza, ermittelt auf der Basis einer Viruskultur und/oder eines vierfachen Anstiegs der HAI-Antikörper. Die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenza lag in der Placebo-Gruppe bei 2,9 % (7/238) und in der Oseltamivir-Gruppe bei 2,1 % (5/237) (95 % KI –2,3 % – 4,1 %; p = 0,772).

Patientenpopulation	Patienten mit Resistenzmutationen (%)	
	Phänotypisierung*	Geno- und Phänotypisierung*
Erwachsene und Jugendliche	0,62 % (14/2.253)	0,67 % (15/2.253)
Kinder (1–12 Jahre)	3,89 % (66/1.698)	4,24 % (72/1.698)
Säuglinge (< 1 Jahr)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

*Eine vollständige Genotypisierung wurde nicht in allen Studien durchgeführt.

Spezielle Studien zur Beurteilung der Veringerung des Risikos von Komplikationen wurden nicht durchgeführt.

Oseltamivir-Resistenz

Klinische Studien: Das Risiko eines Auftretens von Influenzaviren mit reduzierter Empfindlichkeit oder vollständiger Resistenz gegenüber Oseltamivir wurde in von Roche durchgeführten klinischen Studien untersucht. Bei Kindern wurde die Entwicklung Oseltamivir-resistenter Viren während der Behandlung häufiger beobachtet als bei Erwachsenen, die Rate reichte von weniger als 1 % bei Erwachsenen bis zu 18 % bei Säuglingen unter 1 Jahr. Kinder, bei denen Oseltamivir-resistente Viren nachgewiesen wurden, schieden diese im Vergleich zu Patienten mit empfindlichen Viren für einen verlängerten Zeitraum aus. Jedoch wurde durch eine sich unter der Therapie entwickelnde Oseltamivir-Resistenz das Ansprechen auf die Behandlung nicht beeinträchtigt und auch die Influenzasymptome hielten nicht länger an.

Siehe oben stehende Tabelle

In den bis heute durchgeführten klinischen Studien zur Postexpositions-Prophylaxe (7 Tage), zur Postexpositions-Prophylaxe innerhalb eines Haushalts (10 Tage) und zur saisonalen Prophylaxe der Influenza (42 Tage) bei immunkompetenten Patienten, gab es keine Anzeichen für das Auftreten einer Arzneimittelresistenz in Verbindung mit der Anwendung von Tamiflu. Bei immungeschwächten Patienten wurden während einer 12-wöchigen Prophylaxestudie keine Resistenzen beobachtet.

Klinische Daten und Daten aus Spontanberichten: Natürliche Mutationen, die mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir *in vitro* verbunden waren, wurden bei Influenza-A- und -B-Viren entdeckt, die von Patienten, die nicht mit Oseltamivir behandelt wurden, isoliert wurden. Resistente Stämme, die sich während einer Behandlung mit Oseltamivir entwickelten, wurden sowohl von immunkompetenten als auch von immungeschwächten Patienten isoliert. Immungeschwächte Patienten und junge Kinder haben ein höheres Risiko, während der Behandlung eine Oseltamivir-Resistenz zu entwickeln.

Es hat sich gezeigt, dass Oseltamivir-resistente Viren, die von mit Oseltamivir behandelten Patienten und aus Oseltamivir-resistenten Laborstämmen von Influenzaviren isoliert wurden, Mutationen in den N1- und N2-Neuraminidasen aufwiesen. Resistenzmutationen neigen dazu, spezifisch für einen bestimmten Virusstyp zu sein. Seit dem Jahr 2007 wurde die natürlich vorkommende, mit einer H275Y-Mutation verbundene Resistenz der saisonalen H1N1-Stämme sporadisch nachgewiesen. Die Empfindlich-

keit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geografisch zu variieren. Im Jahr 2008 wurde H275Y bei > 99 % der zirkulierenden H1N1-Influenzaisolate in Europa gefunden. Die H1N1-Influenza im Jahr 2009 („Schweinegrippe“) war fast immer empfindlich gegenüber Oseltamivir, mit nur sporadischen Berichten über Resistenz sowohl in Zusammenhang mit einer therapeutischen als auch in Zusammenhang mit einer prophylaktischen Anwendung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Informationen

Resorption

Nach oraler Einnahme von Oseltamivirphosphat (Prodrug) wird Oseltamivir rasch im Magen-Darm-Trakt resorbiert und überwiegend durch hepatische Esterasen nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten (Oseltamivircarboxylat) umgewandelt. Mindestens 75 % einer oralen Dosis gelangen als aktiver Metabolit in die systemische Zirkulation. Im Verhältnis zum aktiven Metaboliten beträgt die systemische Verfügbarkeit des Prodrug weniger als 5 %. Die Plasmakonzentrationen von Prodrug und aktivem Metaboliten sind proportional zur Dosis und werden durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Oseltamivircarboxylat beträgt beim Menschen im Steady State ca. 23 l. Dieses Volumen entspricht der extrazellulären Körperflüssigkeit. Da die Neuraminidaseaktivität extrazellulär ist, verteilt sich Oseltamivircarboxylat an alle Orte der Virusausbreitung.

Die Bindung des Oseltamivircarboxylats an humane Plasmaproteine ist vernachlässigbar (ca. 3 %).

Biotransformation

Oseltamivir wird durch überwiegend in der Leber vorkommende Esterasen nahezu vollständig in Oseltamivircarboxylat umgewandelt. *In-vitro*-Studien zeigten, dass weder Oseltamivir noch der aktive Metabolit Substrate oder Inhibitoren für die vorherrschenden Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems sind. Phase-2-Konjugate von beiden Substanzen wurden *in vivo* nicht identifiziert.

Elimination

Das resorbierte Oseltamivir wird primär (> 90 %) durch Umwandlung zu Oseltamivircarboxylat eliminiert. Dieses wird nicht weiter verstoffwechselt und wird durch den Urin ausgeschieden. Die Spitzenkonzentrationen von Oseltamivircarboxylat im Plasma nehmen mit einer Halbwertszeit von 6 bis 10 Stunden bei den meisten Probanden ab. Der aktive Metabolit wird vollständig durch renale Exkretion eliminiert. Die renale Clearance (18,8 l/h) liegt über der glomerulären

Filtrationsrate (7,5 l/h), was anzeigt, dass die tubuläre Sekretion zusätzlich zur glomerulären Filtration stattfindet. Weniger als 20 % einer radioaktiv markierten oralen Dosis werden durch die Fäzes ausgeschieden.

Andere besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Säuglinge im Alter von unter 1 Jahr: Die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Tamiflu wurden in zwei unkontrollierten offenen Studien mit Influenza-infizierten Kindern im Alter von unter einem Jahr (n = 135) untersucht. Die Rate der Clearance des aktiven Metaboliten, nach Körpergewicht korrigiert, nimmt bei einem Alter von unter einem Jahr ab. Die systemische Verfügbarkeit des Metaboliten zeigte ebenso bei den jüngsten Säuglingen größere Variabilität. Die verfügbaren Daten zeigen, dass die Exposition nach einer 3-mg/kg-Dosis bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten zu Plasmakonzentrationen des Prodrug und des aktiven Metaboliten führt, von denen eine klinische Wirksamkeit erwartet wird und deren Sicherheitsprofil vergleichbar ist mit dem bei älteren Kindern und Erwachsenen bei Gabe der zugelassenen Dosis (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2). Die berichteten unerwünschten Ereignisse stimmten mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei älteren Kindern überein.

Es liegen keine Daten für die Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter 1 Jahr vor. Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung wurde bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren nicht untersucht.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr während einer Pandemie:

Die Simulation einer Dosierung von 3 mg/kg einmal täglich bei Säuglingen unter 1 Jahr zeigt eine Exposition im gleichen Bereich oder höher wie eine Dosierung von 75 mg einmal täglich bei Erwachsenen. Die Exposition ist dabei nicht höher als bei der Dosierung zur Therapie von Säuglingen unter 1 Jahr (3 mg/kg zweimal täglich) und es wird erwartet, dass das Sicherheitsprofil vergleichbar ist (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden keine klinischen Studien zur Prophylaxe bei Säuglingen unter 1 Jahr durchgeführt.

Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter:

Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht worden. Die Pharmakokinetik nach Mehrfachgabe wurde in einer kleinen Gruppe von Kindern in einer klinischen Studie zur Wirksamkeit untersucht. Jüngere Kinder schieden sowohl das Prodrug als auch den aktiven Metaboliten schneller aus als Erwachsene, was zu einer niedrigeren systemischen Verfügbarkeit einer gegebenen mg/kg-Dosis führt. Dosen von 2 mg/kg führen zu einer systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivir-carboxylat, die der von Erwachsenen nach Anwendung einer einzelnen Dosis von 75 mg (ca. 1 mg/kg) vergleichbar ist. Die Pharmakokinetik von Oseltamivir bei Kindern und Jugendlichen im

Alter von 12 Jahren oder älter ist vergleichbar der Erwachsener.

Ältere Patienten

Die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten im Steady State war bei älteren Patienten (im Alter von 65 bis 78 Jahren) um 25 % bis 35 % höher als bei Erwachsenen unter 65 Jahren, die vergleichbare Dosen von Oseltamivir erhalten hatten. Die bei den älteren Patienten beobachtete Halbwertszeit war vergleichbar mit jener bei jungen Erwachsenen. Basierend auf systemischer Exposition und Verträglichkeit sind Dosisanpassungen bei älteren Patienten nicht erforderlich, außer es liegen Hinweise auf eine mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz vor (Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Die Anwendung von zweimal täglich 100 mg Oseltamivirphosphat über 5 Tage bei Patienten mit verschiedenen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ergab, dass die systemische Verfügbarkeit von Oseltamivir-carboxylat umgekehrt proportional zur sich verschlechternden Nierenfunktion ist. Zur Dosierung siehe Abschnitt 4.2.

Leberinsuffizienz

In-vitro-Studien lassen den Schluss zu, dass weder ein signifikanter Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivir noch eine signifikante Abnahme der systemischen Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten bei Patienten mit Leberinsuffizienz zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.2).

Schwangere Frauen

Eine gepoolte populationspharmakokinetische Analyse zeigt, dass das Tamiflu Dosierungsschema, wie in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung beschrieben, zu einer geringeren Exposition (im Durchschnitt 30 % über alle Trimenons) des aktiven Metaboliten bei schwangeren Frauen im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen führt. Die erwartete geringere Exposition bleibt jedoch oberhalb der Hemmkonzentration (IC95-Werte) und in einem therapeutischen Bereich für eine Reihe von Influenzavirustämmen. Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Beobachtungsstudien, die in der aktuellen Dosierung bei diesen Patienten einen Nutzen zeigen. Daher wird bei schwangeren Frauen für die Behandlung oder Prophylaxe der Influenza keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Standarduntersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Anwendung und Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf ein spezifisches Gesundheitsrisiko beim Menschen. Ergebnisse der konventionellen Karzinogenitätsstudien an Nagern zeigten einen Trend zu einer dosisabhängigen Erhöhung einiger Tumorarten, welche typisch für die verwendeten Nagerarten sind. Betrachtet man dabei den Expositionsspielraum im Vergleich zur erwarteten Exposition beim Menschen, ändern diese Ergebnisse das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tamiflu in den zugelassenen therapeutischen Indikationen nicht.

Teratogenitätsstudien wurden an Ratten und Kaninchen mit Dosen von bis zu 1.500 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die fetale Entwicklung festgestellt. Eine Fertilitätsstudie an Ratten mit Dosen bis zu 1.500 mg/kg/Tag zeigte keine Nebenwirkungen bei Tieren beiderlei Geschlechts. In prä- und postnatalen Studien an Ratten wurde bei 1.500 mg/kg/Tag ein verlängerter Geburtsvorgang festgestellt: Der Sicherheitsabstand zwischen der Exposition beim Menschen und der höchsten Dosis ohne nachteilige Effekte (500 mg/kg/Tag) bei Ratten beträgt das 480-Fache für Oseltamivir bzw. das 44-Fache für den aktiven Metaboliten. Die fetale Exposition bei Ratten und Kaninchen lag ungefähr bei 15 % bis 20 % von jener der Muttertiere.

Von lactierenden Ratten werden Oseltamivir und der aktive Metabolit in der Milch ausgeschieden. Die begrenzten Daten deuten darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Muttermilch übergehen. Eine Extrapolation der Tierdaten ergibt geschätzte Mengen von 0,01 mg/Tag bzw. 0,3 mg/Tag der beiden Substanzen.

Bei Meerschweinchen wurde für Oseltamivir in einem „Maximierungstest“ ein hautsensibilisierendes Potenzial festgestellt. Ungefähr 50 % der Tiere, die mit dem reinen Wirkstoff behandelt wurden, zeigten nach einer Provokation Erytheme. Eine reversible Irritation wurde am Kaninchenauge gefunden.

Während sehr hohe orale Einzeldosen von Oseltamivirphosphatsalz bis zu den höchsten geprüften Dosierungen (1.310 mg/kg) keine Nebenwirkungen auf erwachsene Ratten hatten, führten derartige Dosen bei juvenilen, 7 Tage alten Junggratten zu Toxizität, einschließlich Todesfällen. Diese Wirkungen wurden bei Dosierungen von 657 mg/kg und höher beobachtet. Bei 500 mg/kg wurden, auch bei einer Langzeitbehandlung (mit 500 mg/kg/Tag vom 7. bis 21. Tag post partum), keine Nebenwirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tamiflu 30 mg Hartkapseln
Kapselinhalt
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Talkum
Povidon
Croscarmellose-Natrium
Natriumstearylfumarat

Kapselhülle
Gelatine
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

Drucktinte
Schellack
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)

Tamiflu 45 mg Hartkapseln
Kapselinhalt
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Talkum
Povidon
Croscarmellose-Natrium
Natriumstearylfumarat



Kapselhülle

Gelatine
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Schellack
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)

Tamiflu 75 mg Hartkapseln

Kapselinhalt
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Talkum
Povidon
Croscarmellose-Natrium
Natriumstearylfumarat

Kapselhülle

Gelatine
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Schellack
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tamiflu 30 mg Hartkapseln
7 Jahre

Tamiflu 45 mg Hartkapseln
7 Jahre

Tamiflu 75 mg Hartkapseln
10 Jahre

Aufbewahrung der in der Apotheke zubereiteten Suspension
10 Tage haltbar, wenn nicht über 25 °C gelagert.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen der in der Apotheke zubereiteten Suspension, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Triplex-Blisterpackung (PVC/PE/PVDC mit Aluminiumfolie versiegelt).
Packungsgröße von 10 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Rezepturansatz

Wenn Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist

Kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (6 mg/ml) ist das bevorzugte Präparat für pädiatrische und erwachsene Patienten, die Schwierigkeiten haben, Kapseln zu schlucken, oder wenn geringere Dosen be-

Gesamtvolumen der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension basierend auf dem Gewicht des Patienten

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina nicht berücksichtigt	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina berücksichtigt
10 kg bis 15 kg	50 ml	60 ml oder 75 ml*
> 15 kg bis 23 kg	75 ml	90 ml oder 100 ml*
> 23 kg bis 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (oder 150 ml)*

*Abhängig von der verwendeten Kapselstärke.

nötigt werden. Für den Fall, dass kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann der Apotheker eine Suspension (6 mg/ml) aus Tamiflu Kapseln herstellen oder Patienten können die Suspension aus Kapseln zu Hause zubereiten.

Die Zubereitung in der Apotheke sollte der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden. Genaue Informationen zur Zubereitung zu Hause finden Sie in der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu unter „Zubereitung zu Hause“.

Spritzen geeigneter Volumina und Maßeinheiten sollten zur Verabreichung der in der Apotheke zubereiteten Suspension und für die Zubereitung zu Hause zur Verfügung gestellt werden. In beiden Fällen sollten auf den Spritzen vorzugsweise die korrekten Volumina markiert sein.

Zubereitung in der Apotheke

In der Apotheke aus Kapseln zubereitete 6-mg/ml-Suspension

Erwachsene, Jugendliche, Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter, die nicht in der Lage sind ganze Kapseln zu schlucken

Diese Methode beschreibt die Herstellung einer 6-mg/ml-Suspension, die zur Bereitstellung von ausreichend Arzneimittel für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe eines Patienten geeignet ist.

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,05 % (w/v) Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine 6-mg/ml-Suspension zubereiten.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mithilfe der Empfehlungen in der oben stehenden Tabelle bestimmt. Für eine genaue Volumenentnahme von bis zu 10 Dosen (2 Entnahmen pro täglicher Behandlungsdosis über 5 Tage) ist für die Zubereitung die Spalte mit den Verlustvolumina zu beachten.

Als Zweites werden die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,05 % [w/v] Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde)

berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle) der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension zu erhalten, wie in der oben stehenden Tabelle auf Seite 10 angegeben.

Als Drittes ist der unten stehenden Anleitung für die Zubereitung der 6-mg/ml-Suspension aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

1. Geben Sie die angegebene Menge Wasser, das mit 0,05 % (w/v) Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, in ein Becherglas passender Größe.
2. Öffnen Sie die angegebene Menge Tamiflu Kapseln und geben Sie den Inhalt jeder Kapsel direkt in das Becherglas mit dem mit Konservierungsmittel versetzten Wasser.
3. Rühren Sie 2 Minuten lang mit einem passenden Rührgerät um. (Hinweis: Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich leicht in Wasser auf. Die Suspension entsteht durch sonstige Bestandteile der Tamiflu Kapseln, die unlöslich sind.)
4. Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.
5. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
6. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche. (Hinweis: Die so hergestellte Suspension soll vor der Anwendung leicht geschüttelt werden, um die Tendenz für die Entstehung von Lufteinschlüssen zu minimieren.)
7. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass die gesamten verbleibenden Rückstände nach Beendigung der Therapie verworfen werden müssen. Es wird empfohlen, diese Information entweder mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
8. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe Abschnitt 6.3) an.

Kleben Sie ein Etikett auf die Flasche, welches den Namen des Patienten, die Dosieranleitung, das Verfalldatum, den Namen des Arzneimittels und weitere Angaben enthält, welche gemäß lokalen Apothekenbetriebsvorschriften nötig sind. Beziehen Sie



Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Herstellung des Gesamtvolumens einer in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	8 Kapseln (360 mg)	12 Kapseln (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	74 ml
90 ml	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	12 Kapseln (540 mg)	18 Kapseln (540 mg)	89 ml
100 ml	8 Kapseln (600 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	20 Kapseln (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 Kapseln (750 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	25 Kapseln (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 Kapseln (825 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	136 ml

* Es gibt keine Kombination aus Kapseln dieser Stärke, mit der die angegebene Zielkonzentration erreicht wird. Bitte verwenden Sie daher eine andere Kapselstärke.

sich für die korrekte Dosierungsanleitung auf die unten stehende Tabelle.

Verwenden Sie für die Einnahme der in der Apotheke zubereiteten Suspension eine graduierte Spritze zur oralen Anwendung, mit welcher kleine Mengen Suspension abgemessen werden können. Wenn möglich, markieren oder kennzeichnen Sie auf der Spritze für jeden Patienten den Messpunkt, welcher der korrekten Dosis entspricht (anhand der Dosierungstabelle oben).

Die benötigte Dosis muss von der Pflegeperson mit der gleichen Menge eines süßen, flüssigen Nahrungsmittels, wie Zuckerwasser, Schokoladensirup, Kirschsirup, Dessertgarnierung (wie Karamell- oder Toffee-Soße), gemischt werden, um den bitteren Geschmack zu überdecken.

Säuglinge unter 1 Jahr

Diese Methode beschreibt die Herstellung einer 6-mg/ml-Suspension, die zur Bereitstellung von ausreichend Medikation für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe eines Patienten geeignet ist.

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,05 % (w/v) Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine 6-mg/ml-Suspension zubereiten.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches zubereitet und an

den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mithilfe der Empfehlungen in der unten stehenden Tabelle bestimmt. Für eine genaue Volumeneinheitnahme von bis zu 10 Dosen (2 Entnahmen pro täglicher Behandlungsdosis über 5 Tage) ist für die Zubereitung die Spalte mit den Verlustvolumina zu beachten. Siehe oben stehende Tabelle auf Seite 11

Als Zweites werden die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,05 % [w/v] Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der unten stehenden Tabelle) der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension zu erhalten, wie in der mittleren Tabelle auf Seite 11 angegeben.

Als Drittes ist der unten stehenden Anleitung für die Zubereitung der 6-mg/ml-Suspension aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

1. Geben Sie die angegebene Menge Wasser, das mit 0,05 % (w/v) Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, in ein Becherglas passender Größe.
2. Öffnen Sie die angegebene Menge Tamiflu Kapseln und geben Sie den Inhalt jeder Kapsel direkt in das Becherglas mit dem mit Konservierungsmittel versetzten Wasser.

Dosierungstabelle für die in der Apotheke zubereitete 6-mg/ml-Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter

Körpergewicht (kg)	Dosis (mg)	Volumen pro Dosis 6 mg/ml	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)
10 kg bis 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml zweimal täglich	5 ml einmal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml zweimal täglich	7,5 ml einmal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml zweimal täglich	10 ml einmal täglich
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml zweimal täglich	12,5 ml einmal täglich

3. Rühren Sie 2 Minuten lang mit einem passenden Rührgerät um.
(Hinweis: Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich leicht in Wasser auf. Die Suspension entsteht durch sonstige Bestandteile der Tamiflu Kapseln, die unlöslich sind.)
4. Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.
5. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
6. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.
(Hinweis: Die so hergestellte Suspension soll vor der Anwendung leicht geschüttelt werden, um die Tendenz für die Entstehung von Luft einschließen zu minimieren.)
7. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass die gesamten verbleibenden Rückstände nach Beendigung der Therapie verworfen werden müssen. Es wird empfohlen, diese Information entweder mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
8. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe Abschnitt 6.3) an.

Kleben Sie ein Etikett auf die Flasche, welches den Namen des Patienten, die Dosierungsanleitung, das Verfalldatum, den Namen des Arzneimittels und weitere Angaben enthält, welche gemäß lokalen Apothekenbetriebsvorschriften nötig sind. Beziehen Sie sich für die korrekte Dosierungsanleitung auf die unten stehende Tabelle auf Seite 11.

Verwenden Sie für die Einnahme der in der Apotheke zubereiteten Suspension eine graduierte Spritze zur oralen Anwendung, mit welcher kleine Mengen Suspension abgemessen werden können. Wenn möglich markieren oder kennzeichnen Sie auf der Spritze für jeden Patienten den Messpunkt, welcher der korrekten Dosis entspricht (anhand der Dosierungstabelle auf Seite 11 unten).

Die benötigte Dosis muss von der Pflegeperson mit der gleichen Menge eines süßen, flüssigen Nahrungsmittels, wie Zuckerwasser, Schokoladensirup, Kirschsirup, Dessertgarnierung (wie Karamell- oder Toffee-Soße) gemischt werden, um den bitteren Geschmack zu überdecken.

Zubereitung zu Hause

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, muss eine in der Apotheke aus Kapseln von Tamiflu zubereitete Suspension verwendet werden (genaue Anweisungen siehe Tabelle Seite 11 unten). Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und auch keine in der Apotheke zubereitete Suspension verfügbar sind, kann eine Tamiflu Suspension zu Hause zubereitet werden.



Wenn für die benötigte Dosis geeignete Kapselstärken zur Verfügung stehen, wird die Dosis verabreicht, indem die Kapsel geöffnet wird und ihr Inhalt mit maximal einem Teelöffel eines geeigneten, gesüßten Nahrungsmittels vermischt wird. Der bittere Geschmack kann z. B. mit Zuckerwasser, Schokoladensirup, Kirschsirup, Dessertgarnierung (wie Karamell- oder Toffee-Soße) überdeckt werden. Die Mischung muss umgerührt und dem Patienten vollständig verabreicht werden. Die Mischung muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden.

Wenn nur 75-mg-Kapseln zur Verfügung stehen und Dosen von 30 mg oder 45 mg benötigt werden, sind für die Zubereitung einer Tamiflu Suspension zusätzliche Schritte notwendig. Genaue Anweisungen finden Sie in der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu unter „Zubereitung zu Hause“.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tamiflu 30 mg Hartkapseln
EU/1/02/222/003

Tamiflu 45 mg Hartkapseln
EU/1/02/222/004

Tamiflu 75 mg Hartkapseln
EU/1/02/222/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Juni 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22. Mai 2012

Gesamtvolumen der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension basierend auf dem Gewicht des Patienten

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina nicht berücksichtigt	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina berücksichtigt
≤ 7 kg	bis zu 40 ml	50 ml
> 7 kg bis 10 kg	50 ml	60 ml oder 75 ml*

*Abhängig von der verwendeten Kapselstärke.

Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Herstellung des Gesamtvolumens einer in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 Kapseln (300 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	10 Kapseln (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	8 Kapseln (360 mg)	12 Kapseln (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	74 ml

* Es gibt keine Kombination aus Kapseln dieser Stärke, mit der die angegebene Zielkonzentration erreicht wird. Bitte verwenden Sie daher eine andere Kapselstärke.

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Tamiflu 30 mg Hartkapseln 10 Kapseln N 1
 Tamiflu 45 mg Hartkapseln 10 Kapseln N 1
 Tamiflu 75 mg Hartkapseln 10 Kapseln N 1

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Dosierungstabelle für die in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension aus Tamiflu Kapseln für Säuglinge im Alter von unter 1 Jahr

Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)	Dosis (mg)	Volumen pro Dosis (6 mg/ml)	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)	Zu verwendende Dispensergröße (0,1-ml-Markierungen)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml zweimal täglich	1,5 ml einmal täglich	2,0 ml oder 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml zweimal täglich	1,8 ml einmal täglich	2,0 ml oder 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml zweimal täglich	2,0 ml einmal täglich	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml zweimal täglich	2,3 ml einmal täglich	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml zweimal täglich	2,5 ml einmal täglich	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml zweimal täglich	2,8 ml einmal täglich	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml zweimal täglich	3,0 ml einmal täglich	3,0 ml (oder 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml zweimal täglich	3,3 ml einmal täglich	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml zweimal täglich	3,5 ml einmal täglich	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml zweimal täglich	3,8 ml einmal täglich	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml zweimal täglich	4,0 ml einmal täglich	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml zweimal täglich	4,3 ml einmal täglich	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml zweimal täglich	4,5 ml einmal täglich	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml zweimal täglich	4,8 ml einmal täglich	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml zweimal täglich	5,0 ml einmal täglich	5,0 ml