



# Tamiflu® 30 mg Hartkapseln

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu® 30 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat, entsprechend 30 mg Oseltamivir. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Therapie der Influenza

Bei Patienten ab einem Jahr mit influenzaty- pischen Symptomen, wenn das Influenzavi- rus in der Bevölkerung auftritt. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen wer- den, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde. Diese Indika- tion basiert auf klinischen Studien an natür- lich vorkommender Influenza, bei welcher die vorherrschende Infektion Influenza A war (siehe Abschnitt 5.1).

Tamiflu ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs für die Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten indi- ziert.

#### Prophylaxe der Influenza

- Postexpositions-Prophylaxe bei Perso- nen im Alter von einem Jahr oder älter nach Kontakt mit einem klinisch diagnos- tizierten Influenzafall, wenn das Influenza- virus in der Bevölkerung zirkuliert.
- Die angemessene Anwendung von Tamiflu zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Um- stände und der Populationen, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. In Ausnahmesituationen (z. B. in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulie- renden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen, und einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophyla- xe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter erwogen werden.

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutz- impfung.

Über die Anwendung von antiviralen Arznei- mitteln für die Behandlung und Prophylaxe von Influenza sollte auf der Basis offizieller Empfehlungen entschieden werden. Die Entscheidung hinsichtlich des Einsatzes von antiviralen Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe sollte die Erkenntnisse über die Eigenschaften des zirkulierenden Influenzaviruses und das Ausmaß der Krankheit in verschiedenen geographischen Gebieten und Patientengruppen berücksichtigen.

Tamiflu kann, auf der Basis begrenzter Phar- makokinetik- und Sicherheitsdaten, wäh- rend eines pandemischen Influenzaaus- bruchs zur Behandlung von Kindern im Alter

von 6 bis 12 Monaten eingesetzt werden. Der behandelnde Arzt sollte die Pathogenität des zirkulierenden Stammes und den zu- grundeliegenden Gesundheitszustand des Patienten berücksichtigen, um einen poten- ziellen Nutzen für das Kind sicherzustellen.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

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

- eine 75-mg-Kapsel oder
- eine 30-mg-Kapsel plus eine 45-mg-Kap- sel oder
- durch Gabe einer 30-mg-Dosis plus ei- ner 45-mg-Dosis der Suspension gegeben werden.

Erwachsene, Jugendliche oder Kinder (>40 kg), die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, können entsprechende Do- sen der Tamiflu Suspension erhalten.

In Situationen, in denen die kommerziell gefertigte orale Suspension von Tamiflu nicht kurzfristig verfügbar ist, können Er- wachsene, Jugendliche und Kinder, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, Tamiflu angemessen dosieren (siehe Ab- schnitt 3 der Packungsbeilage), indem die Kapseln geöffnet werden und deren Inhalt zu einer geeigneten, kleinen Menge (maximal 1 Teelöffel) eines gesüßten Nahrungsmittels geschüttet wird, wie z. B. zu normalem oder zuckerfreiem Schokoladensirup, Honig (nur für Kinder im Alter von 2 Jahren oder älter), in Wasser gelöstem hellbraunem Zucker oder Kristallzucker, Dessertgarnierungen, gesüß- ter Kondensmilch, Apfelmus oder Joghurt, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Die Mischung sollte umgerührt und der ge- samte Inhalt dem Patienten gegeben wer- den. Die Mischung muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden.

#### Therapie der Influenza

Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auf- treten der Symptome einer Influenza begon- nen werden.

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

Für Kleinkinder über 1 Jahr und Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren: Für sie sind Tamiflu 30-mg- und 45-mg-Kapseln und die Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Die nachfolgenden, gewichtsbezogenen Dosierungsanweisungen werden für Kinder ab 1 Jahr empfohlen:

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

Kinder, die >40 kg wiegen und die Kapseln schlucken können, können als Alternative

zur empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspen- sion, mit der Dosierung für Erwachsene, das heißt mit einer 75-mg-Kapsel zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen, behan- delt werden.

Kinder im Alter von 6 bis 12 Monaten: In Abhängigkeit von der Pathogenität des zirkulierenden Influenzavirusstammes können Kinder im Alter von 6 bis 12 Monaten wäh- rend eines pandemischen Influenzaaus- bruchs mit Tamiflu behandelt werden, wenn- gleich nur begrenzte Daten vorliegen. Daten zur Pharmakokinetik deuten darauf hin, dass bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten eine Dosierung von zweimal täglich 3 mg/kg bei den meisten dieser Patienten zu einer ähnlichen Verfügbarkeit des Arzneimittels im Plasma führt, wie sie sich bei Kindern im Alter ab einem Jahr und bei Erwachsenen als wirksam erwiesen hat (siehe Ab- schnitt 5.2).

Die empfohlene Dosierung für die Behand- lung von Kindern im Alter von 6 bis 12 Mo- naten ist zweimal täglich 3 mg pro kg Kör- pergewicht zur Behandlung über einen Zeit- raum von 5 Tagen.

#### Prophylaxe der Influenza

##### Postexpositions-Prophylaxe

Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jah- ren) und Erwachsene: Die empfohlene Do- sis zur Prophylaxe der Influenza nach engem Kontakt mit einer infizierten Person beträgt 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen. Die Behandlung sollte so früh wie möglich innerhalb von zwei Tagen nach Kontakt mit einer infizierten Person beginnen.

Für Kleinkinder über 1 Jahr und Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren: Für sie sind Tamiflu 30-mg- und 45-mg-Kapseln und die Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Die empfohlene Dosis Tamiflu zur Postexpo- sitions-Prophylaxe ist:

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

Kinder, die >40 kg wiegen und die Kapseln schlucken können, können als Alternative zur empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspen- sion zur Prophylaxe auch eine 75-mg-Kap- sel einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen erhalten.

#### Prophylaxe während einer Influenzaepi- demie in der Bevölkerung

Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza während eines Ausbruchs in der Bevölkerung beträgt 75 mg Oseltamivir ein- mal täglich über einen Zeitraum bis zu 6 Wochen.

#### Besondere Patientengruppen Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist weder zur Therapie noch zur Prophylaxe eine Dosisanpassung erforderlich. Es wur- den keine Studien mit pädiatrischen Patien-

# Tamiflu® 30 mg Hartkapseln



ten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

## Patienten mit Niereninsuffizienz

**Therapie der Influenza:** Eine Dosisanpassung wird bei Erwachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Die empfohlene Dosierung wird in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Kreatinin-Clearance	Empfohlene Dosis für die Therapie
> 30 (ml/min)	75 mg zweimal täglich
> 10 bis ≤ 30 (ml/min)	75 mg einmal täglich, oder 30 mg Suspension zweimal täglich, oder eine 30-mg-Kapsel zweimal täglich
≤ 10 (ml/min)	Nicht empfohlen
Dialysepatienten	Nicht empfohlen

**Prophylaxe der Influenza:** Eine Dosisanpassung wird bei Erwachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, wie in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Kreatinin-Clearance	Empfohlene Dosis für die Prophylaxe
> 30 (ml/min)	75 mg einmal täglich
> 10 bis ≤ 30 (ml/min)	75 mg jeden zweiten Tag, oder 30 mg Suspension einmal täglich, oder eine 30-mg-Kapsel einmal täglich
≤ 10 (ml/min)	Nicht empfohlen
Dialysepatienten	Nicht empfohlen

## Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, außer es liegt eine schwere Niereninsuffizienz vor.

## Kinder

Für Kinder mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oseltamivir ist nur gegen Erkrankungen, die durch Influenzaviren verursacht werden, wirksam. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Oseltamivir bei Krankheiten, die durch andere Erreger als Influenzaviren hervorgerufen werden, wirksam ist.

Es liegen keine Daten hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Oseltamivir bei Patienten vor, deren schlechter oder instabiler Gesundheitszustand eine Krankenhausweisung erforderlich machen könnte.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Oseltamivir zur Therapie oder Prophylaxe der Influenza bei immunsupprimierten Patienten sind nicht gesichert.

Die Wirksamkeit von Oseltamivir 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).

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.

## Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe bei Erwachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Für Kinder mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

## 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.

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. 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.

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.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Oseltamivir oder seines Hauptmetaboliten bei gleichzeitiger Anwendung von Oseltamivir mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Cimetidin oder mit Antazida (Magnesium- und Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat) beobachtet.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Oseltamivir bei Schwangeren vor. Es gibt aber begrenzte Daten aus der Erfahrung nach der Markteinführung und aus Berichten zu retrospektiven Beobachtungsstudien. Diese Daten, in Verbindung mit Studien an Tieren, erbrachten keinen Hinweis auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft und die embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Eine Behandlung von Schwangeren mit Tamiflu kann erwogen werden. Dabei sind die vorhandenen Informationen zur Sicherheit von Tamiflu, die Pathogenität des zirkulierenden Influenzavirusstammes und der zugrundeliegende Gesundheitszustand der Patientin zu berücksichtigen.

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 über-treten. Diese geringen Mengen würden zu einer subtherapeutischen Dosis beim Säugling 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 zugrundeliegende Gesundheitszustand der Stillenden zu berücksichtigen.

## 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

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Tamiflu basiert auf Daten von 2.107 Erwachsenen und 1.032 pädiatrischen Patienten, die gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 2.914 Erwachsenen und 99 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Prüfungen Tamiflu zur Prophylaxe der Influenza erhielten.

Bei Erwachsenen waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den Studien zur Behandlung Erbrechen und Übelkeit und in den Studien zur Prophylaxe Übelkeit und Kopfschmerzen. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen wurde einmal entweder am ersten oder am zweiten Behandlungstag gemeldet und klang innerhalb von 1–2 Tagen spontan wieder ab. Bei Kindern war die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung Erbrechen.

Die in den auf den Seiten 3 und 4 stehenden Tabellen 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), Sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen wurden auf der Basis gepoolter Analysen



aus klinischen Prüfungen den entsprechenden Kategorien in den Tabellen zugeordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen:

Siehe nebenstehende Tabelle

### Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

Die Tabelle auf Seite 4 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die in pädiatrischen klinischen Studien berichtet wurden.

Im Allgemeinen glichen die Nebenwirkungen bei Kindern mit vorbestehendem Asthma qualitativ denen bei ansonsten gesunden Kindern.

### Weitere Informationen über bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen aus der Zeit nach der Markteinführung:

#### Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

#### Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit nicht bekannt: Influenza kann mit einer Vielzahl von neurologischen Symptomen und von Verhaltenssymptomen verbunden sein, die Ereignisse wie Halluzinationen, Delirium und abnormales 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 (inklusive Symptome wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrung, abnormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume), die in sehr wenigen Fällen zu Verletzungen durch Unfälle 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.

#### Augenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Sehstörungen.

#### Herzkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Kardiale Arrhythmien.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit nicht bekannt: Gastrointestinale Blutungen und hämorrhagische Colitis.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Erkrankungen des hepatobiliären Systems, darunter Hepatitis und erhöhte Leberenzyme bei Patienten mit Influenza-ähnlicher Erkrankung. Diese Fälle

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$  in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen, 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) Häufigkeitskategorie Nebenwirkung	Anteil der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten			
	Behandlung		Prophylaxe	
	Oseltamivir 75 mg zweimal täglich (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg einmal täglich (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> <i>Häufig:</i> Bronchitis Akute Bronchitis Infektionen der oberen Atemwege	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> <i>Gelegentlich:</i> Halluzinationen <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> <i>Sehr häufig:</i> Kopfschmerzen <i>Häufig:</i> Schlaflosigkeit <i>Gelegentlich:</i> Krampfanfälle <sup>a</sup>	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> <i>Häufig:</i> Schwindel	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> <i>Häufig:</i> Husten Rhinorrhö	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> <i>Sehr häufig:</i> Übelkeit <sup>b,c</sup> <i>Häufig:</i> Erbrechen <sup>e</sup> Magen- bzw. Bauchschmerzen Diarrhö Dyspepsie	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> <i>Gelegentlich:</i> Dermatitis <sup>a</sup> Ausschlag <sup>a</sup> Urtikaria <sup>a</sup> Ekzem <sup>a</sup>	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> <i>Nicht bekannte Häufigkeit:</i> Benommenheit Abgeschlagenheit Schmerzen	2 % 1 % < 1 %	3 % 1 % < 1 %	2 % 8 % 4 %	2 % 8 % 3 %

<sup>a</sup> Diese Ereignisse wurden während der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert. Sie wurden mit den in der obenstehenden Tabelle aufgeführten Häufigkeiten auch in den gepoolten klinischen Studien berichtet.

<sup>b</sup> Personen, die nur Übelkeit hatten; schließt Personen, die Übelkeit in Verbindung mit Erbrechen hatten, aus.

<sup>c</sup> Der Unterschied zwischen den Placebo- und Oseltamivir-Gruppen war statistisch signifikant.

# Tamiflu® 30 mg Hartkapseln



Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$  in der Oseltamivir-Gruppe) in den Behandlungsstudien und ( $\geq 10\%$  in der Oseltamivir-Gruppe) in der Prophylaxestudie bei Kindern

System-Organ-Klasse (SOC) Häufigkeitskategorie Nebenwirkung	Anteil der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten			
	Behandlung		Behandlung	Prophylaxe <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg zweimal täglich (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 bis 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 bis 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> <i>Häufig:</i> Pneumonie Sinusitis Bronchitis Otitis media	2 % 2 % 2 % 9 %	3 % 3 % 2 % 11 %	0 % 0 % 2 % 1 %	0 % 0 % 0 % 2 %
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> <i>Häufig:</i> Lymphadenopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> <i>Häufig:</i> Asthma (inkl. Verschlimmerung) Nasenbluten	4 % 3 %	4 % 3 %	0 % 1 %	1 % 1 %
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> <i>Sehr häufig:</i> Erbrechen Diarrhö <i>Häufig:</i> Übelkeit Magen- bzw. Bauchschmerzen	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
<b>Augenerkrankungen</b> <i>Häufig:</i> Konjunktivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> <i>Häufig:</i> Erkrankungen des Ohrs <sup>c</sup> Erkrankungen des Trommelfells	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> <i>Häufig:</i> Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Die Studie zur Prophylaxe hatte keinen Placeboarm, das heißt, es war eine unkontrollierte Studie.

<sup>b</sup> Einzeldosis = gewichtsabhängige Dosierung (siehe Abschnitt 4.2).

<sup>c</sup> Die Patienten hatten Ohrschmerzen.

beinhalten auch tödlich verlaufende fulminante Hepatitis/Leberversagen.

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit nicht bekannt: Schwerwiegende Hautreaktionen, darunter Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme und angioneurotisches Ödem.

## Zusätzliche Informationen über besondere Patientengruppen:

Im Vergleich zur erwachsenen Bevölkerung im Alter von bis zu 65 Jahren gab es keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit in der Bevölkerung der

älteren Menschen, die mit Oseltamivir oder Placebo behandelt wurden.

Das Nebenwirkungsprofil bei Jugendlichen und Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung war qualitativ ähnlich wie das bei gesunden jungen Erwachsenen.

Verfügbare Sicherheitsdaten zur Anwendung von Oseltamivir für die Behandlung der Influenza bei Kindern im Alter von weniger als einem Jahr deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei diesen Kindern ähnlich ist, wie das bekannte Sicherheitsprofil bei Kindern ab einem Jahr. Diese Daten stammen aus prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien (insgesamt

mehr als 2.400 Kinder dieser Altersklasse), Auszügen aus epidemiologischen Datenbanken und Meldungen aus der Zeit nach der Markteinführung.

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen vor. Als Manifestationen einer akuten Überdosierung sind Übelkeit, mit oder ohne begleitendem Erbrechen, sowie Schwindel anzunehmen. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient die Behandlung abbrechen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Arzneimittel, 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 IC<sub>50</sub>-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 IC<sub>50</sub>-Werte für Influenza B, bis zu einem Medianwert von 8,5 nM, wurden in publizierten Studien beobachtet.

### Reduzierte Sensitivität der viralen Neuraminidase

In den bis heute durchgeführten klinischen Studien, in der Postexpositions-Prophylaxe (7 Tage), der Postexpositions-Prophylaxe innerhalb eines Haushalts (10 Tage) und in der saisonalen Prophylaxe der Influenza (42 Tage), waren keinerlei Anzeichen für ein Auftreten einer Arzneimittelresistenz mit der Anwendung von Tamiflu verbunden.

Das Risiko eines Auftretens von Influenzaviren mit reduzierter Empfindlichkeit oder vollständiger Resistenz gegenüber Oseltamivir wurde in von Roche durchgeführten klinischen Studien untersucht. Alle Patienten, bei denen Oseltamivir-resistente Viren nachgewiesen wurden, hatten diese vorübergehend, schied das Virus auf normale Weise



aus und zeigten keine klinische Verschlechterung.

Patientenpopulation	Patienten mit Resistenzmutationen (%)	
	Phenotypisierung*	Geno- und Phenotypisierung*
Erwachsene und Jugendliche	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Kinder (1 – 12 Jahre)	19/464 (4,1 %)	24/464 (5,4 %)

\* Eine vollständige Genotypisierung wurde nicht in allen Studien durchgeführt.

Die Zahl der auftretenden Resistenzen kann bei den jüngsten Altersgruppen und bei immunsupprimierten Patienten höher liegen. Oseltamivir-resistente Viren, die von mit Oseltamivir behandelten Patienten isoliert wurden und Oseltamivir-resistente Laborstämme von Influenzaviren wiesen Mutationen in den N1- und N2-Neuraminidasen auf. Resistenzmutationen neigen dazu spezifisch für einen bestimmten Virussubtyp zu sein (einschließlich derjenigen, die in H5N1-Varianten gefunden wurden).

Natürlich auftretende Mutationen beim Influenza A / H1N1-Virus mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir *in vitro* wurden bei Patienten, die gemäß Berichten nicht mit Oseltamivir behandelt wurden, entdeckt. Das Ausmaß der Reduktion der Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geographisch zu variieren.

### Therapie der Influenzainfektion

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 Influenzainfektion 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, währenddem 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 Thera-

piestudien einbezogen waren, verkürzte Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen die mediane Erkrankungsdauer der Influenza um ungefähr einen Tag von 5,2 Tagen (95 % Konfidenzintervall 4,9–5,5 Tage) in der Placebo-Gruppe auf 4,2 Tage (95 % Konfidenzintervall 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 Hoch-Risiko- Populationen:

Die mediane Erkrankungsdauer der Influenza wurde bei älteren Patienten ( $\geq 65$  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 ( $p = 0,5976$ ).

### 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 % Konfidenzintervall 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 FEV<sub>1</sub>-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir be-

handelten Gruppe erhöht, verglichen mit 4,7 % unter Placebo ( $p = 0,0148$ ).

**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 Erkrankungsdauer 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 % Konfidenzintervall 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 % Konfidenzintervall 0,4–1,7 Tage;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Placebo.

### Prophylaxe der Influenza

Die Wirksamkeit von Oseltamivir zur Prophylaxe der natürlich auftretenden Influenza-Erkrankung wurde in einer Postexpositions-Prophylaxestudie in Haushalten und zwei saisonalen Prophylaxestudien 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 Influenza-Diagnose konnte bei 163 von 377 Erstfällen bestätigt werden. Oseltamivir senkte signifikant die Inzidenz der klinischen Influenza-Erkrankung 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 % Konfidenzintervall 6–16;  $p \leq 0,0001$ ]). Die „number needed to treat“ (NNT) bei Kontaktpersonen echter Influenzafälle betrug 10 (95 % Konfidenzintervall 9–12) und 16 (95 % Konfidenzintervall 15–19) innerhalb der gesamten Population (ITT), unabhängig vom Infektionsstatus des Indexfalles.

Die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Verhinderung der natürlich auftretenden Influenza-Erkrankung 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 % Konfidenzintervall 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 (53,5 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 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 % Konfidenzintervall 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 % Konfidenzintervall 22,0–94,9;  $p = 0,0206$ ]). Die NNT für die totale pädiatrische Bevölkerung lag bei 9 (95 % Konfidenzintervall 7–24) und 8 (95 % Konfidenzintervall 6, Obergrenze nicht bestimmbar) in der Gesamtpopulation (ITT), beziehungsweise bei den pädiatrischen Kontakten infizierter Indexfälle (ITTII).

**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 Influenza-Erkrankung von 25/519 (4,8 %) in der Placebo-Gruppe auf 6/520 (1,2 %) in der Oseltamivir-Gruppe (76 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,6–5,7;  $p = 0,0006$ ]) während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Die NNT in dieser Studie betrug 28 (95 % Konfidenzintervall 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 % Konfidenzintervall 1,5–6,6;  $p = 0,0015$ ]). Die NNT in dieser Studie betrug 25 (95 % Konfidenzintervall 23–62).

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### 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 zu dem aktiven Metaboliten beträgt die systemische Verfügbarkeit des Prodrug weniger als 5 %. Die Plasma-

konzentrationen 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 %).

### Metabolismus

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.

### Niereninsuffizienz

Die Anwendung von zweimal täglich 100 mg Oseltamivirphosphat über fünf Tage bei Patienten mit verschiedenen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ergab, dass die systemische Verfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat 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).

### 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 liegt eine schwe-

re Niereninsuffizienz vor (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

### Kinder

**Kinder ab einem Jahr:** Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kindern 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 Oseltamivircarboxylat, die der von Erwachsenen nach Verabreichung einer einzelnen Dosis von 75 mg (ca. 1 mg/kg) vergleichbar ist. Die Pharmakokinetik von Oseltamivir bei Kindern über 12 Jahren ist vergleichbar der Erwachsener.

**Kinder im Alter von 6 bis 12 Monaten:** Die begrenzten Daten zu Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten aus einer Studie zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Sicherheit der Anwendung mit influenzainfizierten Kindern im Alter unter 2 Jahren, weisen darauf hin, dass eine Dosierung von 3 mg/kg bei den meisten Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten zu einer Verfügbarkeit führt, die derjenigen ähnelt, die sich bei älteren Kindern und bei Erwachsenen gezeigt hat, die mit der zugelassenen Dosierung behandelt wurden.

## 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 nachteiligen Effekte 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 und 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 Oseltamivirphosphat keine Wirkung auf erwachsene Ratten hatten, führten derartige Dosen bei juvenilen, 7 Tage alten Jungratten 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

#### *Kapselinhalt:*

Vorverkleisterte Stärke (gewonnen aus Maisstärke)  
Talk  
Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Natriumstearylfumarat

#### *Kapselhülle:*

Gelatine  
Eisenoxidhydrat (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Titandioxid (E 171)

#### *Drucktinte:*

Schellack  
Titandioxid (E 171)  
FD und C Blau 2 (Indigocarmin, E 132)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

7 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält 10 Kapseln in einer Triplex-Blisterverpackung (PVC/PE/PVDC mit Aluminiumfolie versiegelt).

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/003

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

20. Juni 2002

Datum der letzten Verlängerung:

20. Juni 2007

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2009

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin