



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu® 12 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Osetamivirphosphat entsprechend 30 mg Osetamivir. Nach der Zubereitung enthält jeder ml der Suspension 12 mg Osetamivir.

Eine Flasche der zubereiteten Suspension (75 ml) enthält 900 mg Wirkstoff (Osetamivir).

Eine Flasche mit 30 g Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 25,713 g Sorbitol.

30 mg Osetamivir Suspension liefert 0,9 g Sorbitol

45 mg Osetamivir Suspension liefert 1,3 g Sorbitol

60 mg Osetamivir Suspension liefert 1,7 g Sorbitol

75 mg Osetamivir Suspension liefert 2,1 g Sorbitol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Das Pulver ist ein Granulat oder grobkörniges Granulat mit einer weißen bis hellgelben Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie der Influenza

Bei Patienten ab einem Jahr mit influenzatypischen Symptomen, 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. Diese Indikation basiert auf klinischen Studien an natürlich vorkommender Influenza, bei welcher die vorherrschende Infektion Influenza A war (siehe Abschnitt 5.1).

Tamiflu ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs für die Behandlung von Säuglingen unter 12 Monaten indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Prophylaxe der Influenza

- Postexpositions-Prophylaxe bei Personen im Alter von einem 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

12 Monaten zur Postexpositions-Prophylaxe indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

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 Osetamivir 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 geographischen Gebieten und Patientengruppen berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

Tamiflu kann, auf der Basis begrenzter Pharmakokinetik- und Sicherheitsdaten, während eines pandemischen Influenzaausbruchs zur Behandlung von Säuglingen unter 12 Monaten eingesetzt werden. Der behandelnde Arzt sollte die Pathogenität des zirkulierenden Stammes und den zugrundeliegenden Gesundheitszustand des Patienten berücksichtigen, um sicherzustellen, dass es einen potenziellen Nutzen für das Kind gibt.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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

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

Erwachsene, Jugendliche oder Kinder (>40 kg), die in der Lage sind Kapseln zu schlucken, können entsprechende Dosen von Tamiflu Kapseln erhalten.

Für Säuglinge unter 12 Monaten: Diese Formulierung ist zur Behandlung von Säuglingen unter 12 Monaten nicht geeignet. Für genauere Angaben beachten Sie bitte die unten stehenden Abschnitte.

Therapie der Influenza

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

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

➤ Für Kleinkinder über 1 Jahr und Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren: Die empfohlene Dosis von Tamiflu Suspension zum Einnehmen wird in der unten stehenden Tabelle aufgezeigt. Tamiflu 30-mg- und 45-mg-Kapseln sind als Alternative zu der empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspension 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 bis 23 kg	45 mg zweimal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg zweimal täglich
> 40 kg	75 mg zweimal täglich

Zum Dosieren wird ein oraler Dispenser mit 30-mg-, 45-mg- und 60-mg-Einteilungen in der Packung mitgeliefert. Für ein genaues Dosieren sollte ausschließlich der mitgelieferte orale Dispenser verwendet werden (eine Spritze mit ml-Markierungen kann nicht verwendet werden).

Kinder, die >40 kg wiegen und die Kapseln schlucken können, können als Alternative zur empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspension, mit der Dosierung für Erwachsene, das heißt mit einer 75-mg-Kapsel zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen, behandelt werden.

➤ Säuglinge unter 1 Jahr: Diese Formulierung (Tamiflu 12 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) ist nicht geeignet, da mit der Spritze, die in der Packung mitgeliefert wird (mit mg-Markierungen), keine geeigneten Dosierungsanpassungen vorgenommen werden können und die Verwendung von Spritzen mit ml Markierungen zu inakzeptablen Ungenauigkeiten bei der Dosierung führen kann. Wenn keine geeigneten Formulierungen zur Verfügung stehen, sollte vorzugsweise eine in der Apotheke zubereitete Lösung verwendet werden. Bitte beachten Sie hierzu die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der 30-mg-, 45-mg- und 75-mg-Hartkapseln (siehe Abschnitt 4.2).

Prophylaxe der Influenza

Postexpositions-Prophylaxe

➤ Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza nach engem Kontakt mit einer infizierten Person beträgt 75 mg Osetamivir 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: Tamiflu 30-mg- und 45-mg-Kapseln sind als Alternative zu der empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspension erhältlich.

Die empfohlene Dosis Tamiflu zur Postexpositions-Prophylaxe ist:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage
≤ 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

Zum Dosieren wird ein oraler Dispenser mit 30-mg-, 45-mg- und 60-mg-Einteilungen in

Tamiflu® 12 mg/ml Pulver



der Packung mitgeliefert. Für ein genaues Dosieren sollte ausschließlich der mitgelieferte orale Dispenser verwendet werden (eine Spritze mit ml-Markierungen kann nicht verwendet werden).

Es wird empfohlen, Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen vor der Abgabe an den Patienten von einem Apotheker rekonstituieren zu lassen (siehe Abschnitt 6.6).

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

➤ **Säuglinge unter 1 Jahr:** Diese Formulierung (Tamiflu 12 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) ist nicht geeignet, da mit der Spritze, die in der Packung mitgeliefert wird (mit mg-Markierungen), keine geeigneten Dosierungsanpassungen vorgenommen werden können und die Verwendung von Spritzen mit ml-Markierungen zu inakzeptablen Ungenauigkeiten bei der Dosierung führen kann. Wenn keine geeigneten Formulierungen zur Verfügung stehen, sollte vorzugsweise eine in der Apotheke zubereitete Lösung verwendet werden. Bitte beachten Sie hierzu die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der 30-mg-, 45-mg- und 75-mg-Hartkapseln (siehe Abschnitt 4.2).

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.

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 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 Oseltamivircarboxylat-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 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 Oseltamivircarboxylat-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.

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.

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).

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

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).

Derzeit liegen keine Daten vor, die es erlauben, Dosierungsempfehlungen für frühgeborene Kinder (< 37 Wochen postmenstruelles Alter*) abzugeben.

* Die Zeit zwischen dem ersten Tag des letzten normalen Menstruationszyklus und dem Untersuchungstag; Gestationsalter plus postnatales Alter.

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 Influenzavirustämme gegenüber Oseltamivir 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 Oseltamivir berücksichtigen.

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).

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).

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit einer seltenen erblichen Fructose-



Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Sorbitol kann eine leicht abführende Wirkung haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oseltamivir, wie eine schwache Proteinbindung und ein von CYP450- und Glucuronidasystemen 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 laktierenden Ratten treten Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über.

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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen <i>Häufig:</i> Bronchitis Akute Bronchitis Infektionen der oberen Atemwege	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
Psychiatrische Erkrankungen <i>Gelegentlich:</i> Halluzinationen ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Erkrankungen des Nervensystems <i>Sehr häufig:</i> Kopfschmerzen <i>Häufig:</i> Schlaflosigkeit <i>Gelegentlich:</i> Krampfanfälle ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths <i>Häufig:</i> Schwindel	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums <i>Häufig:</i> Husten Rhinorrhö	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <i>Sehr häufig:</i> Übelkeit ^{b,c} <i>Häufig:</i> Erbrechen ^b 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 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes <i>Gelegentlich:</i> Dermatitis ^a Ausschlag ^a Urtikaria ^a Ekzem ^a	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Nicht bekannte Häufigkeit:</i> Benommenheit Abgeschlagenheit Schmerzen	2 % 1 % < 1 %	3 % 1 % < 1 %	2 % 8 % 4 %	2 % 8 % 3 %

^a 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.

^b Personen, die nur Übelkeit hatten; schließt Personen, die Übelkeit in Verbindung mit Erbrechen hatten, aus.

^c Der Unterschied zwischen den Placebo- und Oseltamivir-Gruppen war statistisch signifikant.

Tamiflu® 12 mg/ml Pulver



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 mit Tamiflu oder Placebo gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 2.914 Erwachsenen und 148 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Prüfungen Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza erhielten. Außerdem erhielten 475 immungeschwächte Patienten (darunter 18 Kinder) Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza.

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 Seite 3 und 4 stehenden Tabellen aufgeführten Nebenwirkungen fallen unter die folgenden Kategorien: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ 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 Tabelle auf Seite 3

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

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

Im Allgemeinen glichen die Nebenwirkungen bei Kindern mit vorbestehendem Asth-

ma qualitativ denen bei ansonsten gesunden Kindern.

System-Organ-Klasse (SOC) Häufigkeitskategorie Nebenwirkung	Anteil der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten			
	Behandlung		Behandlung	Prophylaxe ^a
	Osetamivir 2 mg/kg zweimal täglich (n = 515)	Placebo (n = 517)	Osetamivir 30 bis 75 mg ^b (n = 158)	Osetamivir 30 bis 75 mg ^b (n = 148)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen <i>Häufig:</i> Pneumonie Sinusitis Bronchitis Otitis media	2 % 2 % 2 % 9 %	3 % 3 % 2 % 11 %	0 % 0 % 2 % 1 %	0 % < 1 % 0 % 2 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Häufig:</i> Lymphadenopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums <i>Häufig:</i> Husten Verstopfte Nase Asthma (inkl. Verschlimmerung) Nasenbluten	1 % < 1 % 4 % 3 %	1 % < 1 % 4 % 3 %	3 % 2 % 0 % 1 %	12 % 11 % 1 % < 1 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <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 %	8 % < 1 % 4 % 1 %
Augenerkrankungen <i>Häufig:</i> Konjunktivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths <i>Häufig:</i> Erkrankungen des Ohrs ^c Erkrankungen des Trommelfells	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	< 1 % 0 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes <i>Häufig:</i> Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Die Studie zur Prophylaxe hatte keinen Placeboarm, das heißt, es war eine unkontrollierte Studie.

^b Einzeldosis = gewichtsabhängige Dosierung (siehe Abschnitt 4.2).

^c Die Patienten hatten Ohrenschmerzen.

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 Sympto-

men 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, Verwir-



zung, abnormales 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.

Augenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Sehstörungen.

Herzkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Kardiale Arrhythmien.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Thrombozytopenie.

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 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:

Säuglinge unter einem Jahr

Die verfügbaren Daten zur Sicherheit der Anwendung von Oseltamivir für die Behandlung der Influenza bei Säuglingen im Alter von weniger als 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

Im Vergleich zur erwachsenen Bevölkerung im Alter von bis zu 65 Jahren gab es keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit bei älteren Menschen, die mit Oseltamivir oder Placebo behandelt wurden.

Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung

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

Immungeschwächte Patienten

Die Nebenwirkungen, die bei immungeschwächten Personen im Alter von 13 Jahren und älter, welche während 12 Wochen Oseltamivir zur saisonalen Prophylaxe der Influenza erhielten, festgestellt wurden, stimmen mit denen überein, die auch in den vorausgegangenen klinischen Prüfungen mit Tamiflu beobachtet wurden.

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 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.

Reduzierte Sensitivität der viralen Neuraminidase

Klinische Studien: 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, schieden 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.

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 Virussubtyp zu sein. Seit dem Jahr 2007 hat sich die mit einer H275Y-Mutation verbundene Resistenz der saisonalen H1N1-Stämme weit verbreitet. Die Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geographisch 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.

Therapie der Influenzainfektion

Oseltamivir wirkt nur bei durch Influenzaviren hervorgerufenen Krankheiten. Statistische Analysen werden deshalb nur für influenzainfizierte Patienten dargestellt. In der Gesamtanalyse der Patienten in Therapiestudien, welche sowohl Influenza-positive wie -negative Patienten umfasst (ITT), reduzierte sich die primäre Wirksamkeit proportional

Tamiflu® 12 mg/ml Pulver



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 Therapiestudien 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 (≥ 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 zwi-

schen 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 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.

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 (58,5 % 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).

Prophylaxe der Influenza bei immungeschwächten Patienten: Es wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie zur saisonalen Prophylaxe der Influenza mit 475 immungeschwächten Personen (388 Personen nach solider Organtransplantation [195 Placebo; 193 Oseltamivir], 87 Personen nach haematopoietischer Stammzelltransplantation [43 Placebo; 44 Oseltamivir], keine Personen 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 % Konfidenzintervall –2,3 % – 4,1 %; $p = 0,772$).

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 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 %).

Metabolismus

Oseltamivir wird durch überwiegend in der Leber vorkommende Esterasen nahezu voll-

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

Kinder

Kinder ab 1 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 Anwendung einer einzelnen Dosis von 75 mg (ca. 1 mg/kg) vergleichbar ist. Die Pharma-

kinetik von Oseltamivir bei Kindern über 12 Jahren ist vergleichbar der Erwachsener.

Säuglinge unter 12 Monaten: Für Kleinkinder unter 2 Jahren liegen begrenzte Daten zur Pharmakokinetik und Sicherheit vor. Es wurde eine sogenannte pharmakokinetische Modellierung durchgeführt, wobei außer diesen Daten auch Daten aus Studien mit Erwachsenen und Kindern über 1 Jahr verwendet wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Dosierung von 3 mg/kg zweimal täglich bei Säuglingen im Alter von 3 bis 12 Monaten und 2,5 mg/kg zweimal täglich bei Säuglingen im Alter zwischen 1 und 3 Monaten zu einer ähnlichen Verfügbarkeit führt, wie sie sich bei Erwachsenen und Kindern > 1 Jahr als wirksam erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2). Es liegen momentan keine Daten zur Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter 1 Monat vor.

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.

Tamiflu® 12 mg/ml Pulver



Während sehr hohe orale Einzeldosen von Osetamivirphosphatsalz bis zu den höchsten geprüften Dosierungen (1.310 mg/kg) keine Nebenwirkungen auf erwachsene Ratten hatten, führten derartige Dosen bei juvenilen, 7 Tage alten Jungtieren 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

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:

Sorbitol (E 420)

Natriumdihydrogencitrat (E 331[a])

Xanthan-Gummi (E 415)

Natriumbenzoat (E 211)

Saccharin-Natrium (E 954)

Titandioxid (E 171)

Tutti-Frutti-Aroma (enthält Maltodextrine [Mais], Propylenglycol, Arabisches Gummi [E 414] und naturidentische Aromastoffe [hauptsächlich bestehend aus Bananen-, Ananas- und Pfirsich-Aroma]).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre für das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver: Nicht über 30 °C lagern.

Nach der Zubereitung kann die Suspension entweder für 10 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) oder für 17 Tage im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine 100-ml-Braunglasflasche (mit kindersicherem Plastikdrehverschluss) mit 30 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, einen Plastikadapter, einen oralen Dispenser aus Plastik und einen Plastikmessbecher. Rekonstitution mit 52 ml Wasser ergibt ein entnehmbares Volumen der Suspension zum Einnehmen, welches die Herstellung von insgesamt 10 Dosen von 75 mg Osetamivir erlaubt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es wird empfohlen, die Zubereitung von Tamiflu Suspension zum Einnehmen vom Apotheker vor der Abgabe an den Patienten durchführen zu lassen.

Es sollte ausschließlich die in der Packung enthaltene Spritze mit Dosismarkierungen in mg verwendet werden. Diese darf nicht durch eine Spritze mit ml-Markierungen ersetzt werden.

Zubereitung der Suspension zum Einnehmen

1. Verschlusskappe mehrmals vorsichtig klopfen, um das Pulver aufzulockern.

2. 52 ml Wasser mit dem Messbecher bis zur markierten Höhe abmessen (ein Messbecher ist in der Packung enthalten).
3. Die gesamten 52 ml Wasser in die Flasche füllen, Flasche wieder verschließen und geschlossene Flasche 15 Sekunden lang sorgfältig schütteln.
4. Verschlusskappe entfernen und den Adapter in den Flaschenhals einsetzen.
5. Flasche mit der Verschlusskappe fest verschließen (über dem Flaschenadapter). Dadurch wird der richtige Sitz des Flaschenadapters in der Flasche gewährleistet.

Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension ergibt nach Zubereitung eine opake, weiße bis hellgelbe Suspension.

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/1/02/222/002

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

Juli 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Eine 100-ml-Flasche mit 30 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [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 der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin