ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 Oberteil mit dem Aufdruck „30 mg“. Die Aufdrucke sind blau.

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 Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten indiziert.

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.

<u>Tamiflu ist kein Ersatz für eine Grippeschutzimpfung</u>.

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 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 Pharmakokinetik- und Sicherheitsdaten, während eines pandemischen Influenzaausbruchs zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten eingesetzt werden. Der behandelnde Arzt sollte die Pathogenität des zirkulierenden Stammes und den zugrundeliegenden Gesundheitszustand des Patienten berücksichtigen, um einen potenziellen 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-Kapsel oder
- durch Gabe einer 30-mg-Dosis plus einer 45-mg-Dosis der Suspension

gegeben werden.

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

In Situationen, in denen die kommerziell gefertigte orale Suspension von Tamiflu nicht kurzfristig verfügbar ist, können Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, Tamiflu angemessen dosieren (siehe Abschnitt 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, gesüßter Kondensmilch, Apfelmus oder Joghurt, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Die Mischung sollte umgerührt und der gesamte Inhalt dem Patienten gegeben werden. 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 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 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 Suspension, mit der Dosierung für Erwachsene, das heißt mit einer 75-mg-Kapsel zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen, behandelt 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 während eines pandemischen Influenzaausbruchs mit Tamiflu behandelt werden, wenngleich 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 Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten ist zweimal täglich 3 mg pro kg Körpergewicht zur Behandlung über einen Zeitraum von 5 Tagen.

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 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 Postexpositions-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 Suspension zur Prophylaxe auch eine 75-mg-Kapsel einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen erhalten.

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 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 Krankenhauseinweisung 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 Grippeschutzimpfung. Die Anwendung von Tamiflu darf die individuelle Erwägung einer jährlichen Grippeschutzimpfung 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 laktierenden Ratten treten Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über. Es liegen nur sehr begrenzte Informationen zu gestillten Kindern, deren Mütter Oseltamivir eingenommen hatten, und zum Übergang von Oseltamivir in die Muttermilch vor. Diese begrenzten Daten weisen darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in geringen Mengen in die Muttermilch übertreten. Diese geringen Mengen würden zu einer subtherapeutischen Dosis beim 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 unten 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:

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 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				
Häufig:				
Bronchitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Akute Bronchitis	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infektionen der oberen Atemwege	0 %	0 %	8 %	8 %
Psychiatrische Erkrankungen				
Gelegentlich:				
Halluzinationen[a]	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Erkrankungen des Nervensystems				
Sehr häufig:				
Kopfschmerzen	2 %	2 %	20 %	18 %
Häufig:				
Schlaflosigkeit	1 %	1 %	1 %	1 %
Gelegentlich:				
Krampfanfälle[a]	< 1 %	0 %	0 %	0 %
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Häufig:				
Schwindel	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Häufig:				
Husten	1 %	1 %	6 %	6 %
Rhinorrhö	< 1 %	0 %	2 %	1 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Sehr häufig:				
Übelkeit[b,c]	11 %	7 %	8 %	4 %
Häufig:				
Erbrechen[c]	8 %	3 %	2 %	1 %
Magen- bzw. Bauchschmerzen	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarrhö	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsie	1 %	1 %	2 %	2 %

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)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Gelegentlich:				
Dermatitis[a]	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Ausschlag[a]	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urtikaria[a]	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ekzem[a]	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Nicht bekannte Häufigkeit:				
Benommenheit	2 %	3 %	2 %	2 %
Abgeschlagenheit	1 %	1 %	8 %	8 %
Schmerzen	< 1 %	< 1 %	4 %	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.

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

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

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 1 % in der Oseltamivir-Gruppe) in den Behandlungsstudien und (≥ 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[a]
	Oseltamivir 2 mg/kg zweimal täglich (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 bis 75 mg[b] (n = 158)	Oseltamivir 30 bis 75 mg[b] (n = 99)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Häufig:				
Pneumonie	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Häufig:				
Lymphadenopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %

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

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, Albträume), 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.

Herzerkrankungen
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 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 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
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, schieden das Virus auf normale Weise aus und zeigten keine klinische Verschlechterung.

	Patienten mit Resistenzmutationen (%)	
Patientenpopulation	**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 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 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 ≥ 37,8 °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 ≤ 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 zwischen 1 und 12 Jahren (mittleres Alter 5,3 Jahre), die Fieber (≥ 37,8 °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_1-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten 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 (≥ 37,8 °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 Influenzafall (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 ≤ 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).

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 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 schwere 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 laktierenden 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-Blisterpackung (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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 45 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat, entsprechend 45 mg Oseltamivir.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

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 Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten indiziert.

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.

<u>Tamiflu ist kein Ersatz für eine Grippeschutzimpfung</u>.

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 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 Pharmakokinetik- und Sicherheitsdaten, während eines pandemischen Influenzaausbruchs zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten eingesetzt werden. Der behandelnde Arzt sollte die Pathogenität des zirkulierenden Stammes und den zugrundeliegenden Gesundheitszustand des Patienten berücksichtigen, um einen potenziellen 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-Kapsel oder
- durch Gabe einer 30-mg-Dosis plus einer 45-mg-Dosis der Suspension

gegeben werden.

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

In Situationen, in denen die kommerziell gefertigte orale Suspension von Tamiflu nicht kurzfristig verfügbar ist, können Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, Tamiflu angemessen dosieren (siehe Abschnitt 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, gesüßter Kondensmilch, Apfelmus oder Joghurt, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Die Mischung sollte umgerührt und der gesamte Inhalt dem Patienten gegeben werden. 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 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 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 Suspension, mit der Dosierung für Erwachsene, das heißt mit einer 75-mg-Kapsel zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen, behandelt 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 während eines pandemischen Influenzaausbruchs mit Tamiflu behandelt werden, wenngleich 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 Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten ist zweimal täglich 3 mg pro kg Körpergewicht zur Behandlung über einen Zeitraum von 5 Tagen.

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 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 Postexpositions-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 Suspension zur Prophylaxe auch eine 75-mg-Kapsel einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen erhalten.

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 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 Krankenhauseinweisung 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 Grippeschutzimpfung. Die Anwendung von Tamiflu darf die individuelle Erwägung einer jährlichen Grippeschutzimpfung 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 laktierenden Ratten treten Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über. Es liegen nur sehr begrenzte Informationen zu gestillten Kindern, deren Mütter Oseltamivir eingenommen hatten, und zum Übergang von Oseltamivir in die Muttermilch vor. Diese begrenzten Daten weisen darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in geringen Mengen in die Muttermilch übertreten. Diese geringen Mengen würden zu einer subtherapeutischen Dosis beim 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 unten 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:

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 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				
Häufig:				
Bronchitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Akute Bronchitis	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infektionen der oberen Atemwege	0 %	0 %	8 %	8 %
Psychiatrische Erkrankungen				
Gelegentlich:				
Halluzinationen[a]	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Erkrankungen des Nervensystems				
Sehr häufig:				
Kopfschmerzen	2 %	2 %	20 %	18 %
Häufig:				
Schlaflosigkeit	1 %	1 %	1 %	1 %
Gelegentlich:				
Krampfanfälle[a]	< 1 %	0 %	0 %	0 %
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Häufig:				
Schwindel	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Häufig:				
Husten	1 %	1 %	6 %	6 %
Rhinorrhö	< 1 %	0 %	2 %	1 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Sehr häufig:				
Übelkeit[b,c]	11 %	7 %	8 %	4 %
Häufig:				
Erbrechen[c]	8 %	3 %	2 %	1 %
Magen- bzw. Bauchschmerzen	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarrhö	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsie	1 %	1 %	2 %	2 %

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)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Gelegentlich:				
Dermatitis[a]	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Ausschlag[a]	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urtikaria[a]	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ekzem[a]	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Nicht bekannte Häufigkeit:				
Benommenheit	2 %	3 %	2 %	2 %
Abgeschlagenheit	1 %	1 %	8 %	8 %
Schmerzen	< 1 %	< 1 %	4 %	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.

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

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

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 1 % in der Oseltamivir-Gruppe) in den Behandlungsstudien und (≥ 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[a]
	Oseltamivir 2 mg/kg zweimal täglich (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 bis 75 mg[b] (n = 158)	Oseltamivir 30 bis 75 mg[b] (n = 99)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Häufig:				
Pneumonie	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Häufig:				
Lymphadenopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %

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

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, Albträume), 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.

Herzerkrankungen
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 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 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
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, schieden das Virus auf normale Weise aus und zeigten keine klinische Verschlechterung.

	Patienten mit Resistenzmutationen (%)	
Patientenpopulation	**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 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 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 ≥ 37,8 °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 ≤ 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 zwischen 1 und 12 Jahren (mittleres Alter 5,3 Jahre), die Fieber (≥ 37,8 °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_1-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten 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 (≥ 37,8 °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 Influenzafall (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 ≤ 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).

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 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 schwere 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 1500 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 laktierenden 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
Eisen(II,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-Blisterpackung (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/1/02/222/004

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 75 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat, entsprechend 75 mg Oseltamivir.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie der Influenza
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 Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten indiziert.

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.

<u>Tamiflu ist kein Ersatz für eine Grippeschutzimpfung</u>.

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 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 Pharmakokinetik- und Sicherheitsdaten, während eines pandemischen Influenzaausbruchs zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten eingesetzt werden. Der behandelnde Arzt sollte die Pathogenität des zirkulierenden Stammes und den zugrundeliegenden Gesundheitszustand des Patienten berücksichtigen, um einen potenziellen 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-Kapsel oder
- durch Gabe einer 30-mg-Dosis plus einer 45-mg-Dosis der Suspension

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

In Situationen, in denen die kommerziell gefertigte orale Suspension von Tamiflu nicht kurzfristig verfügbar ist, können Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, Tamiflu angemessen dosieren (siehe Abschnitt 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, gesüßter Kondensmilch, Apfelmus oder Joghurt, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Die Mischung sollte umgerührt und der gesamte Inhalt dem Patienten gegeben werden. Die Mischung muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden. Es ist nicht notwendig, etwas von dem ungelösten weißen Pulver einzunehmen, da es sich dabei um einen inaktiven Stoff handelt.

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 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.

Hinsichtlich der empfohlenen Dosierung von Tamiflu zur Behandlung von Kindern im Alter von einem Jahr und Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der Tamiflu Suspension und der Tamiflu 30-mg- und 45-mg-Kapseln.

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 oder einer Tamiflu 30-mg- plus einer 45-mg-Kapsel zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen, behandelt 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 während eines pandemischen Influenzaausbruchs mit Tamiflu behandelt werden, wenngleich 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 Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten ist zweimal täglich 3 mg pro kg Körpergewicht zur Behandlung über einen Zeitraum von 5 Tagen.

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 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.

Hinsichtlich der empfohlenen Dosierung von Tamiflu zur Postexpositions-Prophylaxe bei Kindern im Alter von einem Jahr und Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der Tamiflu Suspension und der Tamiflu 30-mg- und 45-mg-Kapseln.

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 oder eine Tamiflu 30-mg- plus eine 45-mg-Kapsel einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen erhalten.

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 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 Krankenhauseinweisung 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 Grippeschutzimpfung. Die Anwendung von Tamiflu darf die individuelle Erwägung einer jährlichen Grippeschutzimpfung 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 laktierenden Ratten treten Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über. Es liegen nur sehr begrenzte Informationen zu gestillten Kindern, deren Mütter Oseltamivir eingenommen hatten, und zum Übergang von Oseltamivir in die Muttermilch vor. Diese begrenzten Daten weisen darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in geringen Mengen in die Muttermilch übertreten. Diese geringen Mengen würden zu einer subtherapeutischen Dosis beim 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 unten 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:

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 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				
Häufig:				
Bronchitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Akute Bronchitis	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infektionen der oberen Atemwege	0 %	0 %	8 %	8 %
Psychiatrische Erkrankungen				
Gelegentlich:				
Halluzinationen[a]	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Erkrankungen des Nervensystems				
Sehr häufig:				
Kopfschmerzen	2 %	2 %	20 %	18 %
Häufig:				
Schlaflosigkeit	1 %	1 %	1 %	1 %
Gelegentlich:				
Krampfanfälle[a]	< 1 %	0 %	0 %	0 %
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Häufig:				
Schwindel	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Häufig:				
Husten	1 %	1 %	6 %	6 %
Rhinorrhö	< 1 %	0 %	2 %	1 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Sehr häufig:				
Übelkeit[b,c]	11 %	7 %	8 %	4 %
Häufig:				
Erbrechen[c]	8 %	3 %	2 %	1 %
Magen- bzw. Bauchschmerzen	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarrhö	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsie	1 %	1 %	2 %	2 %

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)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Gelegentlich:				
Dermatitis[a]	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Ausschlag[a]	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urtikaria[a]	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ekzem[a]	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Nicht bekannte Häufigkeit:				
Benommenheit	2 %	3 %	2 %	2 %
Abgeschlagenheit	1 %	1 %	8 %	8 %
Schmerzen	< 1 %	< 1 %	4 %	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.

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

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

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 1 % in der Oseltamivir-Gruppe) in den Behandlungsstudien und (≥ 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[a]
	Oseltamivir 2 mg/kg zweimal täglich (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 bis 75 mg[b] (n = 158)	Oseltamivir 30 bis 75 mg[b] (n = 99)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Häufig:				
Pneumonie	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Häufig:				
Lymphadenopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %

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

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, Albträume), 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.

Herzerkrankungen
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 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 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
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, schieden das Virus auf normale Weise aus und zeigten keine klinische Verschlechterung.

	Patienten mit Resistenzmutationen (%)	
Patientenpopulation	**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 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 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 ≥ 37,8 °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 ≤ 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 zwischen 1 und 12 Jahren (mittleres Alter 5,3 Jahre), die Fieber (≥ 37,8 °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_1-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten 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 (≥ 37,8 °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 Influenzafall (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 ≤ 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).

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 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 schwere 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 1500 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 laktierenden 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)
Eisen(II,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-Blisterpackung (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/1/02/222/001

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

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

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 Oseltamivirphosphat, entsprechend 30 mg Oseltamivir.
Nach der Zubereitung enthält jeder ml der Suspension 12 mg Oseltamivir.
Eine Flasche der zubereiteten Suspension (75 ml) enthält 900 mg Wirkstoff (Oseltamivir).

Eine Flasche mit 30 g Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 26 g Sorbitol. Eine Dosis von 45 mg Oseltamivir, zweimal täglich gegeben, liefert 2,6 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 Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten indiziert.

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.

<u>Tamiflu ist kein Ersatz für eine Grippeschutzimpfung</u>.

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 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 Pharmakokinetik- und Sicherheitsdaten, während eines pandemischen Influenzaausbruchs zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten eingesetzt werden. Der behandelnde Arzt sollte die Pathogenität des zirkulierenden Stammes und den zugrundeliegenden Gesundheitszustand des Patienten berücksichtigen, um einen potenziellen Nutzen für das Kind sicherzustellen.

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.

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 Oseltamivir 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 über 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.

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.

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 während eines pandemischen Influenzaausbruchs mit Tamiflu behandelt werden, wenngleich 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 Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten ist zweimal täglich 3 mg pro kg Körpergewicht zur Behandlung über einen Zeitraum von 5 Tagen.

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 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: 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

Für die Dosierung wird ein oraler Messbecher mit 30-mg-, 45-mg- und 60-mg-Einteilung in der Faltschachtel zur Verfügung gestellt. Für eine exakte Dosierung sollte ausschließlich der mitgelieferte Messbecher 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.

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 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 Krankenhauseinweisung 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 Grippeschutzimpfung. Die Anwendung von Tamiflu darf die individuelle Erwägung einer jährlichen Grippeschutzimpfung 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).

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit einer seltenen erblichen Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 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				
Häufig:				
Bronchitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Akute Bronchitis	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infektionen der oberen Atemwege	0 %	0 %	8 %	8 %
Psychiatrische Erkrankungen				
Gelegentlich:				
Halluzinationen[a]	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Erkrankungen des Nervensystems				
Sehr häufig:				
Kopfschmerzen	2 %	2 %	20 %	18 %
Häufig:				
Schlaflosigkeit	1 %	1 %	1 %	1 %
Gelegentlich:				
Krampfanfälle[a]	< 1 %	0 %	0 %	0 %
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Häufig:				
Schwindel	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Häufig:				
Husten	1 %	1 %	6 %	6 %
Rhinorrhö	< 1 %	0 %	2 %	1 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				

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)
Sehr häufig:				
Übelkeit[b,c]	11 %	7 %	8 %	4 %
Häufig:				
Erbrechen[c]	8 %	3 %	2 %	1 %
Magen- bzw. Bauchschmerzen	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarrhö	6 %	8 %	3 %	3 %
Dyspepsie	1 %	1 %	2 %	2 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Gelegentlich:				
Dermatitis[a]	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Ausschlag[a]	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urtikaria[a]	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ekzem[a]	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Nicht bekannte Häufigkeit:				
Benommenheit	2 %	3 %	2 %	2 %
Abgeschlagenheit	1 %	1 %	8 %	8 %
Schmerzen	< 1 %	< 1 %	4 %	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.

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

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

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 1 % in der Oseltamivir-Gruppe) in den Behandlungsstudien und (≥ 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[a]**
	Oseltamivir 2 mg/kg zweimal täglich (n = 515)	**Placebo (n = 517)**	**Oseltamivir 30 bis 75 mg[b] (n = 158)**	**Oseltamivir 30 bis 75 mg[b] (n = 99)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Häufig:				
Pneumonie	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Häufig:				
Lymphadenopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Häufig:				
Asthma (inkl. Verschlimmerung)	4 %	4 %	0 %	1 %
Nasenbluten	3 %	3 %	1 %	1 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Sehr häufig:				
Erbrechen	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarrhö	10 %	11 %	3 %	1 %
Häufig:				
Übelkeit	3 %	4 %	6 %	4 %
Magen- bzw. Bauchschmerzen	5 %	4 %	2 %	1 %
Augenerkrankungen				
Häufig:				
Konjunktivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Häufig:				
Erkrankungen des Ohrs[c]	2 %	1 %	0 %	0 %
Erkrankungen des Trommelfells	1 %	1 %	0 %	0 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Häufig:				
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.

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, Albträume), 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.

Herzerkrankungen
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 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 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
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, schieden das Virus auf normale Weise aus und zeigten keine klinische Verschlechterung.

	Patienten mit Resistenzmutationen (%)	
Patientenpopulation	**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 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 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 ≥ 37,8 °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 ≤ 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 zwischen 1 und 12 Jahren (mittleres Alter 5,3 Jahre), die Fieber (≥ 37,8 °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_1-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten 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 (≥ 37,8 °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 Influenzafall (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 ≤ 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).

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 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 schwere 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 laktierenden 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

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 Oseltamivir 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.

Zubereitung der Suspension zum Einnehmen

1. Verschlossene Flasche 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

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

ANHANG II

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Der Inhaber der Zulassung wird weiterhin, solange vom CHMP nicht anders spezifiziert, jährliche PSURs (Data Lock Point 21. September) vorlegen.

Wie in der CHMP-Guideline zum Risk Management System für Humanarzneimittel beschrieben, soll der aktualisierte Risk Management Plan zur gleichen Zeit wie der nächste Periodic Safety Update Report (PSUR) eingereicht werden.

Zusätzlich muss ein aktualisierter Risk Management Plan vorgelegt werden

- Wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die einen Einfluss auf die gegenwärtige Beurteilung der Sicherheit, den Pharmakovigilanzplan oder Maßnahmen zur Minimierung des Risikos haben könnten
- Innerhalb von 60 Tagen, wenn ein relevanter Punkt (in der Pharmakovigilanz oder der Risikominimierung) erreicht wurde
- Auf Anfrage der EMEA

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 30 mg Hartkapseln
Oseltamivir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat entsprechend 30 mg Oseltamivir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

tamiflu 30 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 30 mg Kapseln
Oseltamivir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Ltd.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 45 mg Hartkapseln
Oseltamivir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat entsprechend 45 mg Oseltamivir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

tamiflu 45 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 45 mg Kapseln
Oseltamivir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Ltd.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 75 mg Hartkapseln
Oseltamivir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat entsprechend 75 mg Oseltamivir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

tamiflu 75 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 75 mg Kapseln
Oseltamivir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Ltd.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Flasche mit 30 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 900 mg Oseltamivir. Das endgültige Volumen der Flasche nach der Rekonstitution mit 52 ml Wasser beträgt 75 ml. Jeder ml der Suspension enthält 12 mg Oseltamivir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem enthalten: Sorbitol und Natriumbenzoat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Flasche
Außerdem enthalten: 1 Plastik-Flaschenadapter, 1 Plastik-Messbecher (52 ml) und 1 oraler Dispenser aus Plastik

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen nach Zubereitung
Flasche vor Gebrauch gut schütteln
Vor der Einnahme Packungsbeilage beachten, auch für die Herstellung der Suspension

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

tamiflu

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Flaschenetikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum Einnehmen nach Rekonstitution
Flasche vor Gebrauch gut schütteln
Packungsbeilage beachten, auch für die Herstellung der Suspension

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem enthalten: Sorbitol und Natriumbenzoat

7. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

8. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

9. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Tamiflu 30 mg Hartkapseln
Tamiflu 45 mg Hartkapseln
Oseltamivir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:
1. Was ist Tamiflu und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Tamiflu beachten?
3. Wie ist Tamiflu einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST TAMIFLU UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

- Tamiflu ist Ihnen zur Behandlung oder Vorbeugung der Virusgrippe (Influenza) verschrieben worden.
- Tamiflu gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die „Neuraminidase-Hemmer“ genannt werden. Diese Arzneimittel verhindern, dass sich das Influenzavirus im Körper ausbreitet, und tragen so dazu bei, dass die Symptome der Influenzavirus-Infektion gemildert werden oder diesen vorgebeugt wird.
- Influenza ist eine Infektion, die durch das Influenzavirus verursacht wird. Anzeichen (Symptome) der Influenza sind plötzliches Einsetzen von Fieber (über 37,8 °C), Husten, laufende oder verstopfte Nase, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und häufig sehr starke Abgeschlagenheit. Diese Symptome können auch durch andere Infektionen hervorgerufen werden. Die echte Influenza-Infektion tritt nur während jährlicher Ausbrüche (Epidemien) auf, wenn sich Influenzaviren in der lokalen Bevölkerung ausbreiten. Außerhalb der Epidemie werden diese Symptome höchstwahrscheinlich von einer anderen Infektion oder Krankheit verursacht.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON TAMIFLU BEACHTEN?

Tamiflu darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Oseltamivir oder einen der sonstigen Bestandteile von Tamiflu sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Tamiflu ist erforderlich
Vergewissern Sie sich vor Einnahme von Tamiflu, dass Ihr verschreibender Arzt weiß, ob Sie
- gegen andere Arzneimittel allergisch sind
- Probleme mit Ihren Nieren haben.

Bei Einnahme von Tamiflu mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
Tamiflu kann mit Paracetamol, Ibuprofen oder Acetylsalicylsäure (Aspirin) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass Tamiflu die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflusst.

Gibt es Wechselwirkungen mit einer Grippeschutzimpfung?
Tamiflu ist kein Ersatz für eine Grippeschutzimpfung. Tamiflu hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Grippeimpfstoffs. Auch wenn Sie bereits eine Grippeimpfung erhalten haben, kann Ihr Arzt Ihnen Tamiflu verschreiben.

Bei Einnahme von Tamiflu zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Nehmen Sie Tamiflu mit Wasser ein. Sie können Tamiflu mit oder ohne Nahrungsmittel einnehmen. Es wird Ihnen jedoch empfohlen, Tamiflu mit Nahrung einzunehmen, um das Risiko von Übelkeit und Erbrechen zu vermindern.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
Sie müssen Ihrem Arzt sagen, ob Sie schwanger sind, glauben, schwanger zu sein oder vorhaben, schwanger zu werden, damit Ihr Arzt entscheiden kann, ob Tamiflu für Sie geeignet ist.

Die Wirkungen von Tamiflu auf den gestillten Säugling sind unbekannt. Sie müssen Ihrem Arzt sagen, ob Sie stillen, damit Ihr Arzt entscheiden kann, ob Tamiflu für Sie geeignet ist.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Tamiflu hat keine Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

3. WIE IST TAMIFLU EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Tamiflu immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.
Nehmen Sie Tamiflu ein, sobald Sie die Verschreibung erhalten haben, weil dies dazu beiträgt, dass die Ausbreitung des Influenzavirus im Körper verlangsamt wird.

Nehmen Sie Tamiflu Kapseln unzerkaut mit Wasser ein. Sie dürfen Tamiflu Kapseln nicht zerbrechen oder kauen.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis folgende:

Behandlung
Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene:
30-mg- und 45-mg-Kapseln können von Erwachsenen und Jugendlichen als Alternative zu den 75-mg-Kapseln eingenommen werden. Zur Behandlung der Influenza nehmen Sie eine 30-mg- und eine 45-mg-Kapsel ein, sobald Sie die Verschreibung erhalten haben. Danach nehmen Sie zweimal täglich eine 30-mg- und eine 45-mg-Kapsel (normalerweise ist es zweckmäßig, dass Sie fünf Tage lang eine 30-mg- und eine 45-mg-Kapsel am Morgen und eine 30-mg- und eine 45-mg-Kapsel am Abend einnehmen). Es ist wichtig, dass Sie die fünftägige Behandlung zu Ende führen, auch wenn Sie sich rasch wieder besser fühlen.

Kleinkinder im Alter von 6 Monaten und älter und Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren: Statt der Kapseln kann die orale Suspension von Tamiflu genommen werden.

Kinder, die über 40 kg wiegen und die Kapseln schlucken können, können Tamiflu Kapseln in einer Dosis von 75 mg zweimal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen einnehmen.

Sie müssen Ihrem Kind die Anzahl Kapseln geben, welche Ihr Arzt verschrieben hat.

Die normale Dosis zur Behandlung der Influenza bei Kindern ist vom Körpergewicht des Kindes abhängig (siehe Tabelle unten):

Körpergewicht	**Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)**
Weniger als oder gleich 15 kg	30 mg zweimal täglich
Mehr als 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg zweimal täglich
Mehr als 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg zweimal täglich
Mehr als 40 kg	75 mg zweimal täglich (75 mg setzen sich aus einer 30-mg-Dosis plus einer 45-mg-Dosis zusammen)

Kinder im Alter von 6 bis 12 Monaten: Die begrenzten pharmakokinetischen Daten weisen darauf hin, dass eine Dosierung von 3 mg/kg bei den meisten Patienten zu einer Verfügbarkeit im Plasma führt, die derjenigen ähnelt, die sich bei älteren Kindern und bei Erwachsenen als wirksam erwiesen hat.

Vorbeugung
Tamiflu kann nach einem Kontakt mit einer infizierten Person, wie z.B. einem Angehörigen, auch zur Vorbeugung der Influenza angewendet werden.

Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene:
30-mg- und 45-mg-Kapseln können von Erwachsenen und Jugendlichen als Alternative zu den 75-mg-Kapseln eingenommen werden. Tamiflu sollte einmal täglich an 10 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Am besten wird die Dosis morgens mit dem Frühstück eingenommen.

Kleinkinder im Alter von einem Jahr und Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren: Statt der Kapseln kann die orale Suspension von Tamiflu genommen werden.

Die normale Dosis zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern hängt vom Körpergewicht des Kindes ab (siehe Tabelle unten):

Körpergewicht	**Empfohlene Dosis für 10 Tage (Prophylaxe)**
Weniger als oder gleich 15 kg	30 mg einmal täglich
Mehr als 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg einmal täglich
Mehr als 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg einmal täglich
Mehr als 40 kg	75 mg einmal täglich (75 mg setzen sich aus einer 30-mg-Dosis plus einer 45-mg-Dosis zusammen)

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Tamiflu einnehmen sollen, wenn es zur Vorbeugung von Influenza verschrieben wurde.

Wenn die orale Suspension von Tamiflu nicht verfügbar ist
In Situationen, in denen die kommerziell gefertigte orale Suspension von Tamiflu nicht kurzfristig verfügbar ist, können Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, Tamiflu angemessen dosieren, indem man Kapseln öffnet und den Inhalt der Kapseln zu einer geeigneten, kleinen Menge (maximal 1 Teelöffel) eines gesüßten Nahrungsmittels schüttet, 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, gesüßter Kondensmilch, Apfelmus oder Joghurt, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Die Mischung sollte umgerührt und der gesamte Inhalt dem Patienten gegeben werden. Die Mischung muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden.

Bitte befolgen Sie diese Anweisungen, um eine korrekte Dosierung sicherzustellen:

1. Bestimmen Sie die Anzahl der benötigten Kapseln, um nach diesem Verfahren eine Mischung herzustellen:

Körpergewicht*	**Anzahl der benötigten Kapseln, um die empfohlenen Dosierungen für eine 5-tägige Behandlung zu erhalten**	**Anzahl der benötigten Kapseln, um die empfohlenen Dosierungen für die Prophylaxe zu erhalten**
Weniger als oder gleich 15 kg	Eine 30-mg-Kapsel zweimal täglich	Eine 30-mg-Kapsel einmal täglich
Mehr als 15 kg und bis zu 23 kg	Eine 45-mg-Kapsel zweimal täglich	Eine 45-mg-Kapsel einmal täglich
Mehr als 23 kg und bis zu 40 kg	Zwei 30-mg-Kapseln zweimal täglich	Zwei 30-mg-Kapseln einmal täglich

* Kinder, die über 40 kg wiegen, können Tamiflu Kapseln in einer Dosis von 75 mg zweimal täglich zur Behandlung und einmal täglich als Prophylaxe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen erhalten.

2. Prüfen Sie, ob Sie gemäß der Tabelle oben die richtige Dosierung verwenden. Halten Sie die Kapsel(n) über eine kleine Schale, öffnen Sie die Kapsel(n) vorsichtig und schütten Sie das Pulver in die Schale.
3. Fügen Sie eine geeignete, kleine Menge (maximal 1 Teelöffel) eines gesüßten Lebensmittels in die Schale (um den bitteren Geschmack zu überdecken) und mischen Sie gut.
4. Rühren Sie die Mischung um und geben Sie dem Patienten den gesamten Inhalt der Schale. Die Mischung muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden. Wenn in der Schale noch etwas von der Mischung übrig ist, dann spülen Sie die Schale mit einer geringen Menge Wasser und geben Sie dem Patienten diese restliche Mischung zu trinken.

Wiederholen Sie dieses Vorgehen jedes Mal, wenn Sie das Arzneimittel einnehmen müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von Tamiflu eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit Ihrem Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Einnahme von Tamiflu vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Tamiflu abbrechen

Es treten keine nachteiligen Wirkungen auf, wenn Sie die Behandlung abbrechen, bevor Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat. Allerdings können die Grippesymptome wieder auftreten, wenn die Behandlung zu früh beendet wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Tamiflu Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

- **Häufige Nebenwirkungen von Tamiflu**

Die häufigsten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magen- bzw. Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen treten meistens nur nach der ersten

Einnahme des Arzneimittels auf und verschwinden üblicherweise wieder, wenn die Behandlung fortgesetzt wird. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wird verringert, wenn Sie das Arzneimittel mit Nahrung einnehmen.

- **Weniger häufige Nebenwirkungen von Tamiflu**

Erwachsene und Jugendliche (Kinder im Alter von 13 Jahren und älter)
Andere, weniger häufige Nebenwirkungen, die auch durch die Virusgrippe verursacht sein können, sind Völlegefühl im Oberbauch, Blutung im Magen-Darm-Trakt, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Schwindel, Müdigkeit, Schlafstörungen, Hautreaktionen, leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen, Sehstörungen und Herzrhythmusstörungen.
Eine Virusgrippe kann mit einer Vielzahl von Symptomen, die das Nervensystem und das Verhalten betreffen, verbunden sein. Dies kann zum Beispiel Ereignisse wie Halluzinationen (Sinnestäuschungen), Delirium und abnormales Verhalten umfassen und in einigen Fällen zum Tod führen. Diese Ereignisse können in Zusammenhang mit einer Gehirnentzündung oder mit nicht entzündlichen Erkrankungen des Gehirns auftreten, sie können aber auch ohne eine offensichtliche schwere Erkrankung auftreten.
Während der Behandlung mit Tamiflu wurden Ereignisse wie Krampfanfälle und Delirium (einschließlich Symptome wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrung, abnormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Albträume) gemeldet. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Verletzungen durch Unfälle, manchmal mit tödlichem Ausgang. Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. Der Beitrag von Tamiflu zu diesen Ereignissen ist unbekannt. Derartige, das Nervensystem und die Psyche betreffende Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

Kinder (im Alter von 1 bis 12 Jahren)
Andere, weniger häufige Nebenwirkungen, die auch durch die Virusgrippe verursacht sein können, sind Ohrentzündung, Lungenentzündung, Entzündung der Nasennebenhöhlen, Bronchitis, Verschlechterung eines bestehenden Asthmas, Nasenbluten, Erkrankungen der Ohren, Entzündungen der Haut, Lymphknotenschwellung, Bindehautentzündung, Sehstörungen und Herzrhythmusstörungen.

Wenn Ihnen oder Ihrem Kind häufig übel ist, müssen Sie Ihren Arzt darüber informieren. Sie müssen Ihrem Arzt auch sagen, wenn sich die Symptome der Influenza verschlechtern oder das Fieber anhält.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Kleinkinder (im Alter von 6 bis 12 Monaten)
Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten gemeldet wurden, ähneln denen, die bei älteren Kindern (1 Jahr und älter) gemeldet wurden. Bitte lesen Sie den oben stehenden Abschnitt zu Ihrer Information.

5. WIE IST TAMIFLU AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Tamiflu nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Tamiflu enthält

- Der Wirkstoff ist: Oseltamivirphosphat (30 mg und 45 mg Oseltamivir in jeder Hartkapsel)
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Kapselinhalt 30 mg und 45 mg: Vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Talk, Povidon, Croscarmellose-Natrium und Natriumstearylfumarat
  Kapselhülle 30-mg-Kapseln: Gelatine, Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172) und Titandioxid (E 171)
  Kapselhülle 45-mg-Kapseln: Gelatine, Eisen(II,III)-oxid (E 172) und Titandioxid (E 171)
  Drucktinte 30-mg- und 45-mg-Kapseln: Schellack (E 904), Titandioxid (E 171) und FD und C Blau 2 (Indigocarmin, E 132).

Wie Tamiflu aussieht und Inhalt der Packung

Die 30-mg-Hartkapsel besteht aus einem hellgelb-opaken Unterteil mit dem Aufdruck „ROCHE“ und einem hellgelb-opaken Oberteil mit dem Aufdruck „30 mg“. Die Bedruckung ist blau.

Die 45-mg-Hartkapsel besteht aus einem grau-opaken Unterteil mit dem Aufdruck „ROCHE“ und einem grau-opaken Oberteil mit dem Aufdruck „45 mg“. Die Bedruckung ist blau.

Tamiflu 30 mg und 45 mg Hartkapseln sind in Blisterpackungen mit 10 Kapseln erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Malta
(See United Kingdom)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/YYYY }

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

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Tamiflu 75 mg Hartkapseln
Oseltamivir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:
1. Was ist Tamiflu und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Tamiflu beachten?
3. Wie ist Tamiflu einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST TAMIFLU UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

- Tamiflu ist Ihnen zur Behandlung oder Vorbeugung der Virusgrippe (Influenza) verschrieben worden.
- Tamiflu gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die „Neuraminidase-Hemmer“ genannt werden. Diese Arzneimittel verhindern, dass sich das Influenzavirus im Körper ausbreitet, und tragen so dazu bei, dass die Symptome der Influenzavirus-Infektion gemildert werden oder diesen vorgebeugt wird.
- Influenza ist eine Infektion, die durch das Influenzavirus verursacht wird. Anzeichen (Symptome) der Influenza sind plötzliches Einsetzen von Fieber (über 37,8 °C), Husten, laufende oder verstopfte Nase, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und häufig sehr starke Abgeschlagenheit. Diese Symptome können auch durch andere Infektionen hervorgerufen werden. Die echte Influenza-Infektion tritt nur während jährlicher Ausbrüche (Epidemien) auf, wenn sich Influenzaviren in der lokalen Bevölkerung ausbreiten. Außerhalb der Epidemie werden diese Symptome höchstwahrscheinlich von einer anderen Infektion oder Krankheit verursacht.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON TAMIFLU BEACHTEN?

Tamiflu darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Oseltamivir oder einen der sonstigen Bestandteile von Tamiflu sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Tamiflu ist erforderlich
Vergewissern Sie sich vor Einnahme von Tamiflu, dass Ihr verschreibender Arzt weiß, ob Sie
- gegen andere Arzneimittel allergisch sind
- Probleme mit Ihren Nieren haben.

Bei Einnahme von Tamiflu mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
Tamiflu kann mit Paracetamol, Ibuprofen oder Acetylsalicylsäure (Aspirin) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass Tamiflu die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflusst.

Gibt es Wechselwirkungen mit einer Grippeschutzimpfung?
Tamiflu ist kein Ersatz für eine Grippeschutzimpfung. Tamiflu hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Grippeimpfstoffs. Auch wenn Sie bereits eine Grippeimpfung erhalten haben, kann Ihr Arzt Ihnen Tamiflu verschreiben.

Bei Einnahme von Tamiflu zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Nehmen Sie Tamiflu mit Wasser ein. Sie können Tamiflu mit oder ohne Nahrungsmittel einnehmen. Es wird Ihnen jedoch empfohlen, Tamiflu mit Nahrung einzunehmen, um das Risiko von Übelkeit und Erbrechen zu vermindern.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
Sie müssen Ihrem Arzt sagen, ob Sie schwanger sind, glauben, schwanger zu sein oder vorhaben, schwanger zu werden, damit Ihr Arzt entscheiden kann, ob Tamiflu für Sie geeignet ist.

Die Wirkungen von Tamiflu auf den gestillten Säugling sind unbekannt. Sie müssen Ihrem Arzt sagen, ob Sie stillen, damit Ihr Arzt entscheiden kann, ob Tamiflu für Sie geeignet ist.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Tamiflu hat keine Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

3. WIE IST TAMIFLU EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Tamiflu immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.
Nehmen Sie Tamiflu ein, sobald Sie die Verschreibung erhalten haben, weil dies dazu beiträgt, dass die Ausbreitung des Influenzavirus im Körper verlangsamt wird.

Nehmen Sie Tamiflu Kapseln unzerkaut mit Wasser ein. Sie dürfen Tamiflu Kapseln nicht zerbrechen oder kauen.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis folgende:

Behandlung
Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene: Zur Behandlung der Influenza nehmen Sie eine Kapsel ein, sobald Sie die Verschreibung erhalten haben. Danach nehmen Sie zweimal täglich eine Kapsel (normalerweise ist es zweckmäßig, dass Sie fünf Tage lang eine Kapsel am Morgen und eine Kapsel am Abend einnehmen). Es ist wichtig, dass Sie die fünftägige Behandlung zu Ende führen, auch wenn Sie sich rasch wieder besser fühlen.

30–mg- und 45–mg-Kapseln können von Erwachsenen und Jugendlichen als Alternative zu den 75-mg-Kapseln eingenommen werden.

Kleinkinder im Alter von 6 Monaten und älter und Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren: Es können stattdessen die orale Suspension von Tamiflu oder die 30-mg- und 45-mg-Kapseln eingenommen werden.

Kinder, die über 40 kg wiegen und die Kapseln schlucken können, können Tamiflu 75-mg-Kapseln zweimal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen einnehmen.

Kinder im Alter von 6 bis 12 Monaten: Die begrenzten pharmakokinetischen Daten weisen darauf hin, dass eine Dosierung von 3 mg/kg bei den meisten Patienten zu einer Verfügbarkeit im Plasma führt, die derjenigen ähnelt, die sich bei älteren Kindern und bei Erwachsenen als wirksam erwiesen hat.

Vorbeugung
Tamiflu kann nach einem Kontakt mit einer infizierten Person, wie z.B. einem Angehörigen, auch zur Vorbeugung der Influenza angewendet werden.

Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene: Im Falle einer Prophylaxe nach Kontakt mit einer infizierten Person, wie zum Beispiel einem Familienmitglied, sollte Tamiflu einmal täglich an 10 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Am besten wird die Dosis morgens mit dem Frühstück eingenommen.

Kleinkinder im Alter von einem Jahr und Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren: Es können stattdessen die orale Suspension von Tamiflu oder die 30-mg- und 45-mg-Kapseln eingenommen werden.

Kinder, die über 40 kg wiegen und welche Kapseln schlucken können, können Tamiflu 75-mg-Kapseln einmal täglich an 10 aufeinanderfolgenden Tagen einnehmen.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Tamiflu einnehmen sollen, wenn es zur Vorbeugung von Influenza verschrieben wurde.

Wenn eine orale Suspension von Tamiflu nicht verfügbar ist
In Situationen, in denen die kommerziell gefertigte orale Suspension von Tamiflu nicht kurzfristig verfügbar ist, können Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, Tamiflu angemessen dosieren, indem man Kapseln öffnet und den Inhalt der Kapseln zu einer geeigneten, kleinen Menge (maximal 1 Teelöffel) eines gesüßten Nahrungsmittels schüttet, 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, gesüßter Kondensmilch, Apfelmus oder Joghurt, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Die Mischung sollte umgerührt und der gesamte Inhalt dem Patienten gegeben werden. Die Mischung muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden.

Um eine korrekte Dosierung bei Patienten, die eine 30- bis 60-mg-Dosis benötigen, sicherzustellen, befolgen Sie bitte diese Anweisungen:
1. Halten Sie eine 75-mg-Kapsel über eine kleine Schale. Öffnen Sie die Kapsel vorsichtig und schütten Sie das Pulver in die Schale.
2. Geben Sie 5 ml Wasser zum Pulver, indem Sie eine Spritze mit Markierungen (eine sogenannte Fertigspritze) verwenden, damit Sie sehen, wie viel Wasser Sie aufgezogen haben. Rühren Sie ca. zwei Minuten um.
3. Ziehen Sie mit der Spritze die richtige Menge der Mischung aus der Schale auf. Beachten Sie die Tabelle unten, um die richtige Menge der Mischung, die vom Körpergewicht des Patienten abhängig ist, zu bestimmen. Es ist nicht notwendig, etwas von dem ungelösten weißen Pulver einzunehmen, da es sich dabei um einen nicht wirksamen Stoff handelt. Drücken Sie den Kolben der Spritze ganz nach unten, um den gesamten Inhalt in eine zweite Schale zu leeren. Nicht verwendete Mischung muss verworfen werden.

Körpergewicht	Empfohlene Dosis	Menge der Mischung von Tamiflu für eine Dosis
Weniger als oder gleich 15 kg	30 mg	2 ml
Mehr als 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg	3 ml
Mehr als 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg	4 ml

4. Die empfohlene Dosis ist 30 mg, 45 mg oder 60 mg zweimal täglich für 5 Tage zur Behandlung und einmal täglich als Prophylaxe.
5. Geben Sie eine geeignete, kleine Menge (maximal 1 Teelöffel) eines gesüßten Lebensmittels in Schale 2 (um den bitteren Geschmack zu überdecken) und mischen Sie gut.
6. Rühren Sie die Mischung um und geben Sie dem Patienten den gesamten Inhalt der zweiten Schale. Die Mischung muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden. Wenn in der Schale noch etwas von der Mischung übrig ist, dann spülen Sie die Schale mit einer geringen Menge Wasser und geben Sie dem Patienten diese restliche Mischung zu trinken.

Bei Patienten, die eine 75-mg-Dosis benötigen, befolgen Sie bitte diese Anweisungen:
1. Halten Sie eine 75-mg-Kapsel über eine kleine Schale. Öffnen Sie die Kapsel vorsichtig und schütten Sie das Pulver in die Schale.
2. Geben Sie eine geeignete, kleine Menge (maximal 1 Teelöffel) eines gesüßten Lebensmittels in die Schale (um den bitteren Geschmack zu überdecken) und mischen Sie gut.
3. Rühren Sie die Mischung um und geben Sie dem Patienten den gesamten Inhalt dieser Schale. Die Mischung muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden. Wenn in der Schale noch etwas von der Mischung übrig ist, dann spülen Sie die Schale mit einer geringen Menge Wasser und geben Sie dem Patienten diese restliche Mischung zu trinken.

Wiederholen Sie dieses Vorgehen jedes Mal, wenn Sie das Arzneimittel einnehmen müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von Tamiflu eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit Ihrem Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Einnahme von Tamiflu vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Tamiflu abbrechen

Es treten keine nachteiligen Wirkungen auf, wenn Sie die Behandlung abbrechen, bevor Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat. Allerdings können die Grippesymptome wieder auftreten, wenn die Behandlung zu früh beendet wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Tamiflu Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

- Häufige Nebenwirkungen von Tamiflu

Die häufigsten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magen- bzw. Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen treten meistens nur nach der ersten Einnahme des Arzneimittels auf und verschwinden üblicherweise wieder, wenn die Behandlung fortgesetzt wird. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wird verringert, wenn Sie das Arzneimittel mit Nahrung einnehmen.

- Weniger häufige Nebenwirkungen von Tamiflu

Erwachsene und Jugendliche (Kinder im Alter von 13 Jahren und älter)

Andere, weniger häufige Nebenwirkungen, die auch durch die Virusgrippe verursacht sein können, sind Völlegefühl im Oberbauch, Blutung im Magen-Darm-Trakt, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Schwindel, Müdigkeit, Schlafstörungen, Hautreaktionen, leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen, Sehstörungen und Herzrhythmusstörungen.
Eine Virusgrippe kann mit einer Vielzahl von Symptomen, die das Nervensystem und das Verhalten betreffen, verbunden sein. Dies kann zum Beispiel Ereignisse wie Halluzinationen (Sinnestäuschungen), Delirium und abnormales Verhalten umfassen und in einigen Fällen zum Tod führen. Diese Ereignisse können in Zusammenhang mit einer Gehirnentzündung oder mit nicht entzündlichen Erkrankungen des Gehirns auftreten, sie können aber auch ohne eine offensichtliche schwere Erkrankung auftreten.
Während der Behandlung mit Tamiflu wurden Ereignisse wie Krampfanfälle und Delirium (einschließlich Symptome wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrung, abnormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Albträume) gemeldet. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Verletzungen durch Unfälle, manchmal mit tödlichem Ausgang. Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. Der Beitrag von Tamiflu zu diesen Ereignissen ist unbekannt. Derartige, das Nervensystem und die Psyche betreffende Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

Kinder (im Alter von 1 bis 12 Jahren)
Andere, weniger häufige Nebenwirkungen, die auch durch die Virusgrippe verursacht sein können, sind Ohrentzündung, Lungenentzündung, Entzündung der Nasennebenhöhlen, Bronchitis, Verschlechterung eines bestehenden Asthmas, Nasenbluten, Erkrankungen der Ohren, Entzündungen der Haut, Lymphknotenschwellung, Bindehautentzündung, Sehstörungen und Herzrhythmusstörungen.

Wenn Ihnen oder Ihrem Kind häufig übel ist, müssen Sie Ihren Arzt darüber informieren. Sie müssen Ihrem Arzt auch sagen, wenn sich die Symptome der Influenza verschlechtern oder das Fieber anhält.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Kleinkinder (im Alter von 6 bis 12 Monaten)
Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten gemeldet wurden, ähneln denen, die bei älteren Kindern (1 Jahr und älter) gemeldet wurden. Bitte lesen Sie den oben stehenden Abschnitt zu Ihrer Information.

5. WIE IST TAMIFLU AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Tamiflu nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Tamiflu enthält

- Der Wirkstoff ist: Oseltamivirphosphat (75 mg Oseltamivir in jeder Hartkapsel)
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Kapselinhalt: Vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Talk, Povidon, Croscarmellose-Natrium und Natriumstearylfumarat
  Kapselhülle: Gelatine, Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172) und Titandioxid (E 171)
  Drucktinte: Schellack (E 904), Titandioxid (E 171) und Indigocarmin (E 132).

Wie Tamiflu aussieht und Inhalt der Packung

Die Hartkapsel besteht aus einem grau-opaken Unterteil mit dem Aufdruck „ROCHE“ und einem hellgelb-opaken Oberteil mit dem Aufdruck „75 mg“. Die Bedruckung ist blau.

Tamiflu 75 mg Hartkapseln sind in Blisterpackungen mit 10 Kapseln erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta
(See United Kingdom)

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/YYYY }

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

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:
1. Was ist Tamiflu und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Tamiflu beachten?
3. Wie ist Tamiflu einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST TAMIFLU UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

- Tamiflu ist Ihnen zur Behandlung oder Vorbeugung der Virusgrippe (Influenza) verschrieben worden.
- Tamiflu gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die „Neuraminidase-Hemmer“ genannt werden. Diese Arzneimittel verhindern, dass sich das Influenzavirus im Körper ausbreitet, und tragen so dazu bei, dass die Symptome der Influenzavirus-Infektion gemildert werden oder diesen vorgebeugt wird.
- Influenza ist eine Infektion, die durch das Influenzavirus verursacht wird. Anzeichen (Symptome) der Influenza sind plötzliches Einsetzen von Fieber (über 37,8 °C), Husten, laufende oder verstopfte Nase, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und häufig sehr starke Abgeschlagenheit. Diese Symptome können auch durch andere Infektionen hervorgerufen werden. Die echte Influenza-Infektion tritt nur während jährlicher Ausbrüche (Epidemien) auf, wenn sich Influenzaviren in der lokalen Bevölkerung ausbreiten. Außerhalb der Epidemie werden diese Symptome höchstwahrscheinlich von einer anderen Infektion oder Krankheit verursacht.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON TAMIFLU BEACHTEN?

Tamiflu darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Oseltamivir oder einen der sonstigen Bestandteile von Tamiflu sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Tamiflu ist erforderlich
Vergewissern Sie sich vor Einnahme von Tamiflu, dass Ihr verschreibender Arzt weiß, ob Sie
- gegen andere Arzneimittel allergisch sind
- Probleme mit Ihren Nieren haben.

Wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckerarten leiden, müssen Sie Ihren Arzt kontaktieren, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Bei Einnahme von Tamiflu mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.
Tamiflu kann mit Paracetamol, Ibuprofen oder Acetylsalicylsäure (Aspirin) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass Tamiflu die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflusst.

Gibt es Wechselwirkungen mit einer Grippeschutzimpfung?
Tamiflu ist kein Ersatz für eine Grippeschutzimpfung. Tamiflu hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Grippeimpfstoffs. Auch wenn Sie bereits eine Grippeimpfung erhalten haben, kann Ihr Arzt Ihnen Tamiflu verschreiben.

Bei Einnahme von Tamiflu zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Sie können Tamiflu Suspension zum Einnehmen mit oder ohne Nahrungsmittel einnehmen. Es wird Ihnen jedoch empfohlen, Tamiflu mit Nahrung einzunehmen, um das Risiko von Übelkeit und Erbrechen zu vermindern. Es kann auch mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
Sie müssen Ihrem Arzt sagen, ob Sie schwanger sind, glauben, schwanger zu sein oder vorhaben, schwanger zu werden, damit Ihr Arzt entscheiden kann, ob Tamiflu für Sie geeignet ist.

Die Wirkungen von Tamiflu auf den gestillten Säugling sind nicht bekannt. Sie müssen Ihrem Arzt sagen, ob Sie stillen, damit Ihr Arzt entscheiden kann, ob Tamiflu für Sie geeignet ist.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Tamiflu hat keine Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Tamiflu
Vergewissern Sie sich vor der Einnahme von Tamiflu, dass Ihr verschreibender Arzt weiß, ob Sie eine erbliche Fructose-Unverträglichkeit haben.
Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol, welches eine Fructose-Art ist.

3. WIE IST TAMIFLU EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Tamiflu immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.
Nehmen Sie Tamiflu ein, sobald Sie die Verschreibung erhalten haben, weil dies dazu beiträgt, dass die Ausbreitung des Influenzavirus im Körper verlangsamt wird.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis folgende:

Wie viel Tamiflu sollte Kleinkindern ab 1 Jahr und Kindern (im Alter von 2 bis 12 Jahren) gegeben werden?

Behandlung
Bitte geben Sie Ihrem Kind die Menge an oraler Suspension, die Ihr Arzt verordnet hat.
30-mg- und 45-mg-Kapseln können als Alternative zur Suspension angewendet werden.

Die normale Dosis zur Behandlung der Influenza bei Kindern ist vom Körpergewicht des Kindes abhängig (siehe Tabelle unten):

Körpergewicht	**Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)**
Weniger als oder gleich 15 kg	30 mg zweimal täglich
Mehr als 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg zweimal täglich
Mehr als 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg zweimal täglich
Mehr als 40 kg	75 mg zweimal täglich (75 mg setzen sich aus einer 30-mg-Dosis plus einer 45-mg-Dosis zusammen)

Wie viel Tamiflu sollte Kleinkindern im Alter von 6 bis 12 Monaten gegeben werden?

Kinder im Alter von 6 bis 12 Monaten: Die begrenzten pharmakokinetischen Daten weisen darauf hin, dass eine Dosierung von 3 mg/kg bei den meisten Patienten zu einer Verfügbarkeit im Plasma führt, die derjenigen ähnelt, die sich bei älteren Kindern und bei Erwachsenen als wirksam erwiesen hat.

Vorbeugung

Tamiflu kann nach einem Kontakt mit einer infizierten Person, wie z.B. einem Angehörigen, auch zur Vorbeugung der Influenza angewendet werden.
30-mg- und 45-mg-Kapseln können als Alternative zur Suspension angewendet werden.

Tamiflu sollte einmal täglich für 10 Tage eingenommen werden. Am besten wird die Dosis morgens mit dem Frühstück eingenommen.

Die normale Dosis zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern hängt vom Körpergewicht des Kindes ab (siehe Tabelle unten):

Körpergewicht	**Empfohlene Dosis für 10 Tage (Prophylaxe)**
Weniger als oder gleich 15 kg	30 mg einmal täglich
Mehr als 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg einmal täglich
Mehr als 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg einmal täglich
Mehr als 40 kg	75 mg einmal täglich (75 mg setzen sich aus einer 30-mg-Dosis plus einer 45-mg-Dosis zusammen)

Kinder, die über 40 kg wiegen und die Kapseln schlucken können, können Tamiflu Kapseln in einer Dosis von 75 mg einmal täglich an 10 aufeinanderfolgenden Tagen einnehmen.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Tamiflu einnehmen sollen, wenn es zur Vorbeugung von Influenza verschrieben wurde.

Wie viel Tamiflu sollte Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsenen gegeben werden?

Die Suspension kann bei Erwachsenen und Jugendlichen an Stelle der Kapsel angewendet werden.
30-mg- und 45-mg-Kapseln können als Alternative zur Suspension angewendet werden.

Behandlung
Normalerweise wird Ihnen Ihr Arzt eine Dosis von 75 mg zweimal täglich während 5 Tagen verschreiben.

Vorbeugung
Normalerweise wird Ihnen Ihr Arzt eine Dosis von 75 mg einmal täglich für 10 Tage verschreiben. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Tamiflu einnehmen sollen.

Eine Einzeldosis 75 mg Tamiflu entspricht zwei Dosen der Suspension: eine 30-mg-Dosis und eine 45-mg-Dosis.

a) WIE DIE SUSPENSION ZUM EINNEHMEN VORBEREITET WIRD:

Ihr Apotheker hat Ihnen vielleicht die Suspension schon zubereitet, als Sie Ihre Verschreibung dort abgeholt haben. Falls dies nicht der Fall ist, können Sie es auch leicht selber machen. ***Sie brauchen die Suspension nur einmal zuzubereiten****, am Anfang Ihrer Behandlung. Danach müssen Sie die Suspension nur noch gut schütteln und die verschriebene Dosis aus der Flasche aufziehen.*

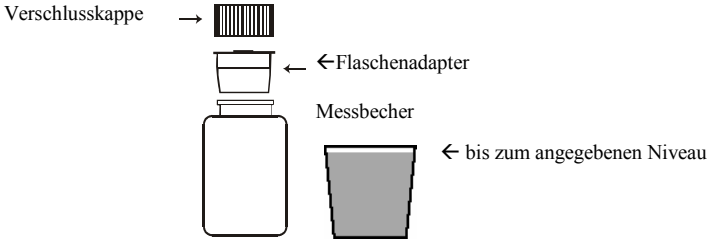

Abbildung 1

1. Klopfen Sie mehrmals vorsichtig die verschlossene Flasche, um das Pulver aufzulockern.
2. Messen Sie 52 ml Wasser ab, indem Sie den der Packung beigefügten Messbecher bis zur markierten Höhe füllen. **Nehmen Sie bitte immer 52 ml Wasser,** unabhängig von der Ihnen verschriebenen Dosis.
3. Füllen Sie die gesamten 52 ml Wasser in die Flasche. Verschließen Sie die Flasche und schütteln Sie die verschlossene Flasche sorgfältig 15 Sekunden lang.
4. Entfernen Sie die Verschlusskappe und setzen Sie den Flaschenadapter in den Flaschenhals ein.
5. Verschließen Sie die Flasche mit dem Flaschenadapter fest mit der Verschlusskappe. Dadurch wird der richtige Sitz des Flaschenadapters in der Flasche gewährleistet.

b) WIE EINE DOSIS DER SUSPENSION ABGEMESSEN UND EINGENOMMEN WIRD:

Schütteln Sie die Tamiflu Suspension zum Einnehmen immer gut vor jeder Anwendung!

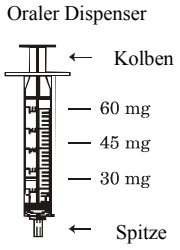

Abbildung 2 **Abbildung 3**

Wie wird die richtige Menge Suspension abgemessen:

1. Schütteln Sie die geschlossene Flasche Tamiflu Suspension zum Einnehmen vor jeder Anwendung sorgfältig.
2. Nehmen Sie den Dispenser (siehe Abbildung 2) und drücken Sie den Kolben ganz nach unten bis zum Anschlag. Es sollte immer der mit Ihrem Arzneimittel mitgelieferte Dispenser verwendet werden, um die richtige Dosis abzumessen.
3. Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Flasche.
4. Setzen Sie die Spitze des Dispensers in den Flaschenadapter ein.
5. Drehen Sie die gesamte Einheit (Flasche mit Dispenser) um (siehe Abbildung 3).
6. Ziehen Sie den Kolben langsam bis zu der Markierung zurück, die Ihrer Dosis entspricht.

7. Drehen Sie die gesamte Einheit wieder um.
8. Ziehen Sie den Dispenser langsam von der Flasche ab.
9. Spritzen Sie die Suspension direkt in den Mund, indem Sie den Kolben des Dispensers herunterdrücken. Schlucken Sie das Arzneimittel. Nach Einnahme des Arzneimittels können Sie etwas essen oder trinken.
10. Nehmen Sie den Dispenser unmittelbar nach der Anwendung auseinander und spülen Sie beide Teile unter fließendem Leitungswasser ab.

Wenn Sie eine größere Menge von Tamiflu eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit Ihrem Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Einnahme von Tamiflu vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Tamiflu abbrechen

Es treten keine nachteiligen Wirkungen auf, wenn Sie die Behandlung abbrechen, bevor Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat. Allerdings können die Grippesymptome wieder auftreten, wenn die Behandlung zu früh beendet wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Tamiflu Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

- Häufige Nebenwirkungen von Tamiflu

Die häufigsten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magen- bzw. Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen treten meistens nur nach der ersten Einnahme des Arzneimittels auf und verschwinden üblicherweise wieder, wenn die Behandlung fortgesetzt wird. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wird verringert, wenn Sie das Arzneimittel mit Nahrung einnehmen.

- Weniger häufige Nebenwirkungen von Tamiflu

Erwachsene und Jugendliche (Kinder im Alter von 13 Jahren und älter)
Andere, weniger häufige Nebenwirkungen, die auch durch die Virusgrippe verursacht sein können, sind Völlegefühl im Oberbauch, Blutung im Magen-Darm-Trakt, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Schwindel, Müdigkeit, Schlafstörungen, Hautreaktionen, leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen, Sehstörungen und Herzrhythmusstörungen.
Eine Virusgrippe kann mit einer Vielzahl von Symptomen, die das Nervensystem und das Verhalten betreffen, verbunden sein. Dies kann zum Beispiel Ereignisse wie Halluzinationen (Sinnestäuschungen), Delirium und abnormales Verhalten umfassen und in einigen Fällen zum Tod führen. Diese Ereignisse können in Zusammenhang mit einer Gehirnentzündung oder mit nicht entzündlichen Erkrankungen des Gehirns auftreten, sie können aber auch ohne eine offensichtliche schwere Erkrankung auftreten.
Während der Behandlung mit Tamiflu wurden Ereignisse wie Krampfanfälle und Delirium (einschließlich Symptome wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrung, abnormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Albträume) gemeldet. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Verletzungen durch Unfälle, manchmal mit tödlichem Ausgang. Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und

klangen schnell wieder ab. Der Beitrag von Tamiflu zu diesen Ereignissen ist unbekannt. Derartige, das Nervensystem und die Psyche betreffende Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

Kinder (im Alter von 1 bis 12 Jahren)
Andere, weniger häufige Nebenwirkungen, die auch durch die Virusgrippe verursacht sein können, sind Ohrentzündung, Lungenentzündung, Entzündung der Nasennebenhöhlen, Bronchitis, Verschlechterung eines bestehenden Asthmas, Nasenbluten, Erkrankungen der Ohren, Entzündungen der Haut, Lymphknotenschwellung, Bindehautentzündung, Sehstörungen und Herzrhythmusstörungen.

Wenn Ihnen oder Ihrem Kind häufig übel ist, müssen Sie Ihren Arzt darüber informieren. Sie müssen Ihrem Arzt auch sagen, wenn sich die Symptome der Influenza verschlechtern oder das Fieber anhält.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Kleinkinder (im Alter von 6 bis 12 Monaten)
Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten gemeldet wurden, ähneln denen, die bei älteren Kindern (1 Jahr und älter) gemeldet wurden. Bitte lesen Sie den oben stehenden Abschnitt zu Ihrer Information.

5. WIE IST TAMIFLU AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

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.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Tamiflu enthält

- Der Wirkstoff ist Oseltamivirphosphat (12 mg/ml Oseltamivir nach Zubereitung).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sorbitol (E 420), Natriumdihydrogencitrat (E 331[a]), Xanthan-Gummi (E 415), Natriumbenzoat (E 211), Saccharin-Natrium (E 954), Titandioxid (E 171) und Aroma.

Wie Tamiflu aussieht und Inhalt der Packung

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

Tamiflu 12 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist in einer Flasche mit 30 g Pulver zum Mischen mit 52 ml Wasser erhältlich.

Die Packung enthält außerdem 1 Plastikmessbecher (52 ml), 1 Flaschenadapter aus Plastik (um das Aufziehen der Suspension mit dem Dispenser zu erleichtern) und 1 oralen Dispenser aus Plastik (um die richtige Menge des Arzneimittels einzunehmen). Auf dem Dispenser sind Markierungen für 30 mg, 45 mg und 60 mg des Arzneimittels angebracht (siehe Abbildungen 1 und 2 oben).

Für Hinweise zur Zubereitung der Suspension und zum Abmessen und Einnehmen des Arzneimittels lesen Sie bitte den Abschnitt 3. „Wie ist Tamiflu einzunehmen?“

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/YYYY }

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