

## **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 Säuglingen unter 12 Monaten indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Prophylaxe der Influenza*

- Postexpositions-Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung zirkuliert.
- Die angemessene Anwendung von Tamiflu zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und der Populationen, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. In Ausnahmesituationen (z.B. in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen, und einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter erwogen werden.
- Tamiflu ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs bei Säuglingen unter 12 Monaten zur Postexpositions-Prophylaxe indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

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

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

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Tamiflu 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 (im Alter von 1 Jahr oder älter), die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, können angemessene Dosierungen der Tamiflu Suspension erhalten.

Für Säuglinge unter 1 Jahr: Wenn keine geeignete Darreichungsform zur Verfügung steht, sollte vorzugsweise eine in der Apotheke zubereitete Lösung angewendet werden, da mit der Spritze, die in der Packung von Tamiflu 12 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mitgeliefert wird (mit mg-Markierungen), keine geeigneten Dosierungsanpassungen vorgenommen werden können und kommerziell erhältliche Spritzen (mit ml-Markierungen) zu inakzeptablen Ungenauigkeiten bei der Dosierung führen können (siehe Abschnitt 4.2 unten).

<i>Therapie der Influenza</i>
-------------------------------

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 Kapseln schlucken können, können als Alternative zur empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspension, mit Tamiflu Kapseln (30 mg, 45 mg, 75 mg) zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen, behandelt werden.

- Säuglinge unter 12 Monaten: Die empfohlene Dosis zur Behandlung während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 12 Monaten zwischen 2 mg/kg zweimal täglich und 3 mg/kg zweimal täglich. Dies basiert auf begrenzten pharmakokinetischen Daten, die darauf hindeuten, dass diese Dosierung zu einer ähnlichen Verfügbarkeit des Arzneimittels im Plasma führt, wie sie sich bei älteren Kindern und bei Erwachsenen als wirksam erwiesen hat (siehe Abschnitt 5.2). Die folgenden, dem Gewicht angepassten Dosierungen werden für die Behandlung von Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

<b>Alter</b>	<b>Empfohlene Dosis für 5 Tage</b>
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg zweimal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg zweimal täglich
0 bis 1 Monat*	2 mg/kg zweimal täglich

\* Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Monat vor.

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den potenziellen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Diese altersabhängigen Dosierungsempfehlungen sind nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postmenstruellen Alter von weniger als 37 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

### *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:

<b>Körpergewicht</b>	<b>Empfohlene Dosis für 10 Tage</b>
≤ 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 Kapseln schlucken können, können als Alternative zur empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspension zur Prophylaxe auch Tamiflu Kapseln (30 mg, 45 mg, 75 mg) einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen erhalten.

➤ Säuglinge unter 12 Monaten: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 12 Monaten bei der Hälfte der täglichen Dosis für die Behandlung. Dies basiert auf klinischen Daten von Kindern über 1 Jahr und Erwachsenen. Diese deuten darauf hin, dass eine Dosis, die der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis entspricht, zur Prophylaxe der Influenza klinisch wirksam ist. Die folgenden, dem Gewicht angepassten Dosierungen werden zur Prophylaxe bei Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

<b>Alter</b>	<b>Empfohlene Dosis für 10 Tage</b>
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg einmal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg einmal täglich
0 bis 1 Monat*	2 mg/kg einmal täglich

\* Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Monat vor.

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den potenziellen Nutzen einer Prophylaxe gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Diese altersabhängigen Dosierungsempfehlungen sind nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postmenstruellen Alter von weniger als 37 Wochen. Für diese Patienten, bei denen

aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

#### Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung

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.

#### Rezepturansatz

*Wenn kein Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar ist*  
Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, angemessene Dosierungen von Tamiflu erhalten, die in einer Apotheke oder zu Hause zubereitet wurden. Für Säuglinge unter 12 Monaten sollte die Zubereitung in der Apotheke der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden. Genaue Informationen zur Zubereitung zu Hause finden Sie im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.

#### Zubereitung in der Apotheke

➤ Erwachsene und Kinder im Alter von über 1 Jahr, die nicht in der Lage sind ganze Kapseln zu schlucken

Diese Methode beschreibt die Herstellung einer 15-mg/ml-Lösung, die zur Bereitstellung von ausreichend Medikation für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe eines Patienten geeignet ist.

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine Suspension (15 mg/ml) anrühren.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mit Hilfe der Empfehlungen in der unten stehenden Tabelle bestimmt:

#### **Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension (15 mg/ml) basierend auf dem Gewicht des Patienten**

<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml)</b>
10 bis 15 kg	30 ml
> 15 bis 23 kg	40 ml
> 23 bis 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Als Zweites wird die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle: 30 ml, 40 ml, 50 ml oder 60 ml) der angerührten Suspension (15 mg/ml) zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben:

**Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Zubereitung des Gesamtvolumens einer zubereiteten Suspension (15 mg/ml)**

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	29 ml
40 ml	8 Kapseln (600 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	20 Kapseln (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 Kapseln (750 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	25 Kapseln (750 mg)	48 ml
60 ml	12 Kapseln (900 mg)	20 Kapseln (900 mg)	30 Kapseln (900 mg)	57 ml

\* Mit ganzen Kapseln dieser Stärke lässt sich die angegebene Zielkonzentration nicht erreichen, benutzen Sie daher bitte entweder die 30-mg-Kapseln oder die 75-mg-Kapseln.

Als dritter Schritt ist der unten stehenden Anleitung für das Anrühren der Suspension (15 mg/ml) aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

1. Trennen Sie vorsichtig die obere und untere Kapselhälfte voneinander und geben Sie den Inhalt der benötigten Anzahl an Tamiflu Kapseln in eine saubere Reibschale.
2. Verreiben Sie das Granulat zu einem feinen Pulver.
3. Fügen Sie ein Drittel (1/3) der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) zu und verreiben Sie das Pulver, bis Sie eine gleichmäßige Suspension erhalten.
4. Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.
5. Geben Sie ein weiteres Drittel (1/3) des Verdünnungsmittels in die Reibschale, spülen Sie den Stößel und die Reibschale mit einer reibenden Bewegung und füllen Sie den Inhalt der Reibschale ebenfalls in die Flasche.
6. Wiederholen Sie den Spülvorgang (Schritt 5) mit dem Rest des Verdünnungsmittels.
7. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
8. Schütteln Sie die Flasche gut, um eine vollständige Auflösung des Wirkstoffs zu erreichen und um eine gleichmäßige Verteilung des gelösten Arzneimittels in der entstandenen Suspension sicherzustellen.  
(Anmerkung: Ein ungelöster Rückstand kann sichtbar sein. Er besteht aus inaktiven Bestandteilen aus den Kapseln von Tamiflu, die unlöslich sind. Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich jedoch leicht in dem angegebenen Verdünnungsmittel auf und es entsteht daher eine gleichmäßige Lösung.)
9. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.
10. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass nach der Beendigung der Therapie die gesamte verbleibende Lösung verworfen werden muss. Es wird empfohlen, diese Information mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
11. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe unten) an.

Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension (15 mg/ml)

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen: 3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen: 6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C – 8 °C gelagert.

Kleben Sie ein Etikett auf die Flasche, welches den Namen des Patienten, die Dosierungsanleitung, das Verfalldatum, den Namen des Arzneimittels und weitere Angaben enthält, welche gemäß lokalen

Apothekenbetriebsvorschriften nötig sind. Beziehen Sie sich für die korrekte Dosierungsanleitung auf die unten stehende Tabelle.

**Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder im Alter von einem Jahr oder älter**

Körpergewicht (kg)	Dosis (mg)	Volumen pro Dosis 15 mg/ml	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)
10 bis 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml zweimal täglich	2 ml einmal täglich
> 15 bis 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml zweimal täglich	3 ml einmal täglich
> 23 bis 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml zweimal täglich	4 ml einmal täglich
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml zweimal täglich	5 ml einmal täglich

Hinweis: Die beschriebene Art der Zubereitung ergibt eine Suspension mit 15 mg/ml, welche von der kommerziell erhältlichen Suspension zum Einnehmen abweicht.

Verwenden Sie für die Einnahme der Suspension eine graduierte Spritze zur oralen Anwendung, mit welcher kleine Mengen Suspension abgemessen werden können. Wenn möglich markieren oder kennzeichnen Sie auf der Spritze für jeden Patienten den Messpunkt, welcher der korrekten Dosis entspricht (2 ml, 3 ml, 4 ml oder 5 ml).

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

➤ Säuglinge unter 1 Jahr

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

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine Suspension (10 mg/ml) anrühren.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mit Hilfe der Empfehlungen in der unten stehenden Tabelle bestimmt:

**Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension (10 mg/ml) basierend auf dem Gewicht des Patienten**

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml)
≤ 7 kg	30 ml
> 7 bis 12 kg	45 ml

Als Zweites wird die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle: 30 ml oder 45 ml) der angerührten Suspension (10 mg/ml) zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben:

**Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Zubereitung des Gesamtvolumens einer zubereiteten Suspension (10 mg/ml)**

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 Kapseln (300 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	10 Kapseln (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	44 ml

\* Mit ganzen Kapseln dieser Stärke lässt sich die angegebene Zielkonzentration nicht erreichen, benutzen Sie daher bitte entweder die 30-mg-Kapseln oder die 75-mg-Kapseln.

Als dritter Schritt ist der unten stehenden Anleitung für das Anrühren der Suspension (10 mg/ml) aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

1. Trennen Sie vorsichtig die obere und untere Kapselhälfte voneinander und geben Sie den Inhalt der benötigten Anzahl an Tamiflu Kapseln in eine saubere Reibschale.
2. Verreiben Sie das Granulat zu einem feinen Pulver.
3. Fügen Sie ein Drittel (1/3) der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) zu und verreiben Sie das Pulver, bis Sie eine gleichmäßige Suspension erhalten.
4. Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.
5. Geben Sie ein weiteres Drittel (1/3) des Verdünnungsmittels in die Reibschale, spülen Sie den Stößel und die Reibschale mit einer reibenden Bewegung und füllen Sie den Inhalt der Reibschale ebenfalls in die Flasche.
6. Wiederholen Sie den Spülvorgang (Schritt 5) mit dem Rest des Verdünnungsmittels.
7. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
8. Schütteln Sie die Flasche gut, um eine vollständige Auflösung des Wirkstoffs zu erreichen und um eine gleichmäßige Verteilung des gelösten Arzneimittels in der entstandenen Suspension sicherzustellen.  
(Anmerkung: Ein ungelöster Rückstand kann sichtbar sein. Er besteht aus inaktiven Bestandteilen aus den Kapseln von Tamiflu, die unlöslich sind. Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich jedoch leicht in dem angegebenen Verdünnungsmittel auf und es entsteht daher eine gleichmäßige Lösung.)
9. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.
10. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass nach der Beendigung der Therapie die gesamte verbleibende Lösung verworfen werden muss. Es wird empfohlen, diese Information mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
11. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe unten) an.

Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension (10 mg/ml)

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen: 3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen: 6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C – 8 °C gelagert.

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



**Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder unter einem Monat (10 mg/ml)**

<b>Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)</b>	<b>Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)</b>	<b>Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)</b>
3 kg	0,60 ml zweimal täglich	0,60 ml einmal täglich
3,5 kg	0,70 ml zweimal täglich	0,70 ml einmal täglich
4 kg	0,80 ml zweimal täglich	0,80 ml einmal täglich
4,5 kg	0,90 ml zweimal täglich	0,90 ml einmal täglich

**Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder im Alter von einem bis zwölf Monaten (10 mg/ml)**

<b>Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)</b>	<b>Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)</b>	<b>Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)</b>
4 kg	1,00 ml zweimal täglich	1,00 ml einmal täglich
4,5 kg	1,10 ml zweimal täglich	1,10 ml einmal täglich
5 kg	1,30 ml zweimal täglich	1,30 ml einmal täglich
5,5 kg	1,40 ml zweimal täglich	1,40 ml einmal täglich
6 kg	1,50 ml zweimal täglich	1,50 ml einmal täglich
7 kg	2,10 ml zweimal täglich	2,10 ml einmal täglich
8 kg	2,40 ml zweimal täglich	2,40 ml einmal täglich
9 kg	2,70 ml zweimal täglich	2,70 ml einmal täglich
≥ 10 kg	3,00 ml zweimal täglich	3,00 ml einmal täglich

Hinweis: Die beschriebene Art der Zubereitung ergibt eine Suspension mit 10 mg/ml, welche von der kommerziell erhältlichen Suspension zum Einnehmen abweicht.

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

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

**Zubereitung zu Hause**

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann eine Zubereitung aus Kapseln von Tamiflu aus der Apotheke verwendet werden (genaue Anweisungen siehe Abschnitt 4.2 oben). Wenn auch keine Zubereitung aus der Apotheke verfügbar ist, können Dosen von Tamiflu zu Hause zubereitet werden. Die Zubereitung aus der Apotheke ist für Säuglinge unter 12 Monaten die erste Wahl.

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

Wenn nur 75-mg-Kapseln zur Verfügung stehen und Dosen von 30 mg oder 45 mg benötigt werden, sind für die Zubereitung zusätzliche Schritte notwendig. Genaue Anweisungen finden Sie im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.

## Besondere Patientengruppen

### *Patienten mit Leberinsuffizienz*

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

### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

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

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

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

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

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

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Kinder*

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

### *Immungeschwächte Patienten*

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

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

##### *Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz*

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

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

#### 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, Antazida (Magnesium- und Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat), Rimantadin oder Warfarin (bei Probanden, die stabil auf Warfarin eingestellt sind und keine Influenza haben) beobachtet.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Bei lactierenden Ratten treten Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über. Es liegen nur sehr begrenzte Informationen zu gestillten Kindern, deren Mütter Oseltamivir eingenommen hatten, und zum Übergang von Oseltamivir in die Muttermilch vor. Diese begrenzten Daten weisen darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in geringen Mengen in die Muttermilch 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 4.624 Erwachsenen/Jugendlichen und 1.480 pädiatrischen Patienten, die mit Tamiflu oder Placebo gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 3.533 Erwachsenen/Jugendlichen und 148 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Prüfungen Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza erhielten. Außerdem erhielten 475 immungeschwächte Patienten (darunter 18 Kinder) Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza.

Bei Erwachsenen/Jugendlichen waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den Studien zur Behandlung Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen und in den Studien zur Prophylaxe Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schmerzen. 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 waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Bei der Mehrzahl der Patienten führten diese Nebenwirkungen nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Tamiflu.

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

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen:

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

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

**Tabelle 1 Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$  in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen untersucht wurde oder auf der Basis der Überwachung nach der Markteinführung**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie <sup>a</sup>
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion <sup>a</sup>	Anaphylaktische Reaktionen <sup>b</sup> , Anaphylaktoide Reaktionen <sup>b</sup>
Psychiatrische Erkrankungen				Agitation <sup>a</sup> , Anormales Verhalten <sup>b</sup> , Angst <sup>a</sup> , Verwirrtheit <sup>a</sup> , Wahnvorstellungen <sup>b</sup> , Delirium <sup>b</sup> , Halluzinationen <sup>a</sup> , Albträume <sup>a</sup> , Selbstverletzung <sup>a</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Veränderter Bewusstseinsgrad <sup>a</sup> , Krampfanfälle <sup>a</sup>	
Augenerkrankungen				Sehstörungen <sup>a</sup>
Herzkrankungen			Kardiale Arrhythmien <sup>a</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		Gastrointestinale Blutungen <sup>a</sup> , Hämorrhagische Colitis <sup>a</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme <sup>a</sup>	Fulminante Hepatitis <sup>b</sup> , Leberversagen <sup>c</sup> , Hepatitis <sup>b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ekzem <sup>a</sup> , Dermatitis <sup>a</sup> , Ausschlag <sup>a</sup> , Urtikaria <sup>a</sup>	Angioneurotisches Ödem <sup>a</sup> , Erythema multiforme <sup>b</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>b</sup> , Toxische epidermale Nekrolyse <sup>b</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen		

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

<sup>b</sup> Da die Nebenwirkung in den gepoolten klinischen Studien bei den 5.598 Personen, die Tamiflu erhielten, nicht beobachtet wurde, liegt die obere Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls für den Punktschätzer nicht höher als  $3/5.598$  (das heißt  $1/1.866$  oder weniger = selten).

Es folgt eine Liste mit häufig auftretenden Nebenwirkungen in Behandlungsstudien (n = 2.647) und Prophylaxestudien (n = 1.945). Diese Nebenwirkungen traten entweder bei Placebo-Patienten häufiger auf als bei Patienten unter Oseltamivir, oder der Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Armen betrug weniger als 1 %. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind solche, die bei mehr als 1 von 100 Patienten und weniger als 1 von 10 Patienten auftreten.

- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Bronchitis, Herpes simplex, Influenza, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis
- *Erkrankungen des Nervensystems:* Schlaflosigkeit
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:* Husten, verstopfte Nase, Halsentzündung, Rhinorrhö
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* Bauchschmerzen (inkl. Schmerzen im Oberbauch), Diarrhö, Dyspepsie
- *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:* Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie
- *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:* Dysmenorrhö
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Benommenheit (inkl. Schwindel), Abgeschlagenheit, Influenza-ähnliche Erkrankung, Gliederschmerzen, Fieber

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

Insgesamt nahmen 1.480 Kinder (darunter ansonsten gesunde Kinder im Alter von 1 - 12 Jahren und Kinder mit Asthma im Alter von 6 - 12 Jahren) an klinischen Studien teil, in denen Oseltamivir zur Behandlung der Influenza angewendet wurde. 858 dieser Kinder erhielten eine Behandlung mit Oseltamivir-Suspension. Insgesamt erhielten 148 Kinder die empfohlene Dosis Tamiflu einmal täglich in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten (n = 99) und in einer separaten 6-wöchigen pädiatrischen Prophylaxe-Studie (n = 49). Tabelle 2 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die in pädiatrischen klinischen Studien berichtet wurden.

**Tabelle 2 Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$  in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen<sup>a,b</sup>, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern untersucht wurde**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Bauchschmerzen (inkl. Oberbauchschmerzen), Dyspepsie, Übelkeit		

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

<sup>b</sup> Einzeldosis = alters-/gewichtsabhängige Dosierung (30 mg bis 75 mg einmal täglich).

Es folgt eine Liste mit häufig auftretenden Nebenwirkungen in Behandlungsstudien (n = 858) und Prophylaxestudien (n = 148). Diese Nebenwirkungen traten entweder bei Placebo-Patienten/keine Prophylaxe häufiger auf als bei Patienten unter Oseltamivir, oder der Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Gruppen betrug weniger als 1 %. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind solche, die bei mehr als 1 von 100 Patienten und weniger als 1 von 10 Patienten auftreten.

- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Bronchitis, Nasopharyngitis, Otitis media, Pneumonie, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege
- *Augenerkrankungen:* Konjunktivitis (inkl. gerötete Augen, Ausfluss aus den Augen und Augenschmerzen)

- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*: Ohrenschmerzen
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*: Asthma (inkl. schweres Asthma), Husten, Nasenbluten, verstopfte Nase, Rhinorrhö
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*: Diarrhö
- *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*: Dermatitis (inkl. allergische und atopische Dermatitis)
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*: Fieber

Die folgenden zusätzlichen *gelegentlichen* (Häufigkeit  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) Nebenwirkungen wurden in pädiatrischen Behandlungsstudien berichtet. Diese Nebenwirkungen waren bisher unter *häufig* eingestuft (Häufigkeit  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), erfüllen aber auf Grundlage der erweiterten verfügbaren Daten das Kriterium für die Aufnahme in den vorherigen Abschnitt nicht mehr.

- *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*: Lymphadenopathie
- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*: Erkrankungen des Trommelfells

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

##### *Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems*

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

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

##### *Leber- und Gallenerkrankungen*

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

#### Zusätzliche Informationen über besondere Patientengruppen:

##### *Säuglinge unter einem Jahr*

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

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

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



Sicherheitsprofil der Risikopatienten qualitativ ähnlich dem der ansonsten gesunden Erwachsenen/Jugendlichen.

#### *Immungeschwächte Patienten*

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

#### *Kinder mit vorbestehendem Asthma bronchiale*

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

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Arzneimittel, ATC-Code: J05AH02

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

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

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

Die IC<sub>50</sub>-Werte von Oseltamivir für die Neuraminidase von klinisch isolierter Influenza A lagen zwischen 0,1 nM und 1,3 nM, und von Influenza B bei 2,6 nM. Höhere IC<sub>50</sub>-Werte für Influenza B, bis zu einem Medianwert von 8,5 nM, wurden in publizierten Studien beobachtet.

#### *Reduzierte Sensitivität der viralen Neuraminidase*

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

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

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

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

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

Es hat sich gezeigt, dass Oseltamivir-resistente Viren, die von mit Oseltamivir behandelten Patienten und aus Oseltamivir-resistenten Laborstämmen von Influenzaviren isoliert wurden, Mutationen in den N1- und N2-Neuraminidasen aufwiesen. Resistenzmutationen neigen dazu, spezifisch für einen bestimmten Virussubtyp zu sein. Seit dem Jahr 2007 hat sich die mit einer H275Y-Mutation verbundene Resistenz der saisonalen H1N1-Stämme weit verbreitet. Die Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geographisch zu variieren. Im Jahr 2008 wurde H275Y bei > 99 % der zirkulierenden H1N1-Influenzaisolate in Europa gefunden. Die H1N1-Influenza im Jahr 2009 („Schweinegrippe“) war fast immer empfindlich gegenüber Oseltamivir, mit nur sporadischen Berichten über Resistenz sowohl in Zusammenhang mit einer therapeutischen, als auch in Zusammenhang mit einer prophylaktischen Anwendung.

#### *Therapie der Influenzainfektion*

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

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

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

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

Bei Influenza-positiven Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung betrug die kombinierte Inzidenz von Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, 17 % (22/133) in der Placebo-Gruppe und 14 % (16/118) in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe ( $p = 0,5976$ ).

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

Eine zweite Studie wurde mit 334 asthmatischen Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren, von denen 53,6 % Influenza-positiv waren, durchgeführt. In der mit Oseltamivir behandelten Gruppe wurde die mediane Dauer der Erkrankung nicht signifikant verkürzt. Am Tag 6 (letzter Behandlungstag) hatte sich in dieser Population der FEV<sub>1</sub>-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe erhöht, verglichen mit 4,7 % unter Placebo ( $p = 0,0148$ ).

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

Therapie der Influenza-B-Infektion: Insgesamt 15 % der mit Influenza infizierten Population war mit Influenza B infiziert, der Anteil lag zwischen 1 und 33 % in den einzelnen Studien. Die mediane Erkrankungsdauer bei mit Influenza B infizierten Patienten zeigte zwischen den Therapiegruppen in den einzelnen Studien keinen signifikanten Unterschied. Daten von 504 mit Influenza B infizierten Patienten wurden über alle Studien gepoolt analysiert. Oseltamivir reduzierte die Zeit bis zum Abklingen aller Symptome um 0,7 Tage (95 % Konfidenzintervall 0,1 – 1,6 Tage;  $p = 0,022$ ) und die Dauer des Fiebers ( $\geq 37,8$  °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;  $p \leq 0,0001$ ]). Die „number needed to treat“ (NNT) bei Kontaktpersonen echter Influenzafälle betrug 10 (95 % Konfidenzintervall 9 - 12) und 16 (95 % Konfidenzintervall 15 - 19) innerhalb der gesamten Population (ITT), unabhängig vom Infektionsstatus des Indexfalles.

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

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

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung: In einer gepoolten Analyse von zwei weiteren Studien, welche mit ungeimpften, ansonsten gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden, reduzierte Oseltamivir 75 mg einmal täglich, angewendet während 6 Wochen, signifikant die Inzidenz klinischer Influenza-Erkrankung von 25/519 (4,8 %) in der Placebo-Gruppe auf 6/520 (1,2 %) in der Oseltamivir-Gruppe (76 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,6 – 5,7;  $p = 0,0006$ ]) während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Die NNT in dieser Studie betrug 28 (95 % Konfidenzintervall 24 – 50).

In einer Studie mit älteren Bewohnern von Pflegeheimen, von denen 80 % in der betreffenden Saison geimpft worden waren, senkte Oseltamivir 75 mg einmal täglich während 6 Wochen angewendet signifikant die Inzidenz der klinischen Influenza-Erkrankung von 12/272 (4,4 %) in der Placebo-Gruppe auf 1/276 (0,4 %) in der Oseltamivir-Gruppe (92 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,5 – 6,6;  $p = 0,0015$ ]). Die NNT in dieser Studie betrug 25 (95 % Konfidenzintervall 23 – 62).

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

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

### *Verteilung*

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

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

### *Metabolismus*

Oseltamivir wird durch überwiegend in der Leber vorkommende Esterasen nahezu 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 1 Jahr: Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kindern im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht worden. Die Pharmakokinetik nach Mehrfachgabe wurde in einer kleinen Gruppe von Kindern in einer klinischen Studie zur Wirksamkeit untersucht. Jüngere Kinder schieden sowohl das Prodrug als auch den aktiven Metaboliten schneller aus als Erwachsene, was zu einer niedrigeren systemischen Verfügbarkeit einer gegebenen mg/kg Dosis führt. Dosen von 2 mg/kg führen zu einer systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat, die der von Erwachsenen nach Anwendung einer einzelnen Dosis von 75 mg (ca. 1 mg/kg) vergleichbar ist. Die Pharmakokinetik von Oseltamivir bei Kindern über 12 Jahren ist vergleichbar der Erwachsener.

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

Während sehr hohe orale Einzeldosen von Oseltamivirphosphatsalz bis zu den höchsten geprüften Dosierungen (1.310 mg/kg) keine Nebenwirkungen auf erwachsene Ratten hatten, führten derartige Dosen bei juvenilen, 7 Tage alten 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 (Mais)  
Talk  
Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Natriumstearyl fumarat

#### *Kapselhülle:*

Gelatine  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O  
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.

#### Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension:

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen: 3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen: 6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C – 8 °C gelagert.

### **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**

Keine besonderen Anforderungen.

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

## **Besondere Anweisungen zur Anwendung, Handhabung und Beseitigung des Rezepturansatzes, der für Kinder unter 1 Jahr zubereitet wurde**

### Rezepturansatz

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, angemessene Dosierungen von Tamiflu erhalten, die entweder in einer Apotheke oder zu Hause zubereitet wurden.

Für Säuglinge unter 12 Monaten sollte die Zubereitung in der Apotheke der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden. Genaue Informationen zur Zubereitung in der Apotheke finden Sie im Abschnitt 4.2 und zur Zubereitung zu Hause finden Sie diese im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.

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

## **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 <http://www.ema.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 Säuglingen unter 12 Monaten indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Prophylaxe der Influenza*

- Postexpositions-Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung zirkuliert.
- Die angemessene Anwendung von Tamiflu zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und der Populationen, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. In Ausnahmesituationen (z.B. in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen, und einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter erwogen werden.
- Tamiflu ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs bei Säuglingen unter 12 Monaten zur Postexpositions-Prophylaxe indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

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

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

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Tamiflu 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 (im Alter von 1 Jahr oder älter), die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, können angemessene Dosierungen der Tamiflu Suspension erhalten.

Für Säuglinge unter 1 Jahr: Wenn keine geeignete Darreichungsform zur Verfügung steht, sollte vorzugsweise eine in der Apotheke zubereitete Lösung angewendet werden, da mit der Spritze, die in der Packung von Tamiflu 12 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mitgeliefert wird (mit mg-Markierungen), keine geeigneten Dosierungsanpassungen vorgenommen werden können und kommerziell erhältliche Spritzen (mit ml-Markierungen) zu inakzeptablen Ungenauigkeiten bei der Dosierung führen können (siehe Abschnitt 4.2 unten).

<i>Therapie der Influenza</i>
-------------------------------

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:

<b>Körpergewicht</b>	<b>Empfohlene Dosis für 5 Tage</b>
≤ 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 Kapseln schlucken können, können als Alternative zur empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspension, mit Tamiflu Kapseln (30 mg, 45 mg, 75 mg) zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen, behandelt werden.

- Säuglinge unter 12 Monaten: Die empfohlene Dosis zur Behandlung während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 12 Monaten zwischen 2 mg/kg zweimal täglich und 3 mg/kg zweimal täglich. Dies basiert auf begrenzten pharmakokinetischen Daten, die darauf hindeuten, dass diese Dosierung zu einer ähnlichen Verfügbarkeit des Arzneimittels im Plasma führt, wie sie sich bei älteren Kindern und bei Erwachsenen als wirksam erwiesen hat (siehe Abschnitt 5.2). Die folgenden, dem Gewicht angepassten Dosierungen werden für die Behandlung von Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

Alter	Empfohlene Dosis für 5 Tage
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg zweimal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg zweimal täglich
0 bis 1 Monat*	2 mg/kg zweimal täglich

\* Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Monat vor.

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den potenziellen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Diese altersabhängigen Dosierungsempfehlungen sind nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postmenstruellen Alter von weniger als 37 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

### 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 Kapseln schlucken können, können als Alternative zur empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspension zur Prophylaxe auch Tamiflu Kapseln (30 mg, 45 mg, 75 mg) einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen erhalten.

➤ Säuglinge unter 12 Monaten: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 12 Monaten bei der Hälfte der täglichen Dosis für die Behandlung. Dies basiert auf klinischen Daten von Kindern über 1 Jahr und Erwachsenen. Diese deuten darauf hin, dass eine Dosis, die der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis entspricht, zur Prophylaxe der Influenza klinisch wirksam ist. Die folgenden, dem Gewicht angepassten Dosierungen werden zur Prophylaxe bei Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

Alter	Empfohlene Dosis für 10 Tage
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg einmal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg einmal täglich
0 bis 1 Monat*	2 mg/kg einmal täglich

\* Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Monat vor.

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den potenziellen Nutzen einer Prophylaxe gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Diese altersabhängigen Dosierungsempfehlungen sind nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postmenstruellen Alter von weniger als 37 Wochen. Für diese Patienten, bei denen

aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

#### Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung

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.

#### Rezepturansatz

*Wenn kein Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar ist*

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, angemessene Dosierungen von Tamiflu erhalten, die in einer Apotheke oder zu Hause zubereitet wurden.

Für Säuglinge unter 12 Monaten sollte die Zubereitung in der Apotheke der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden. Genaue Informationen zur Zubereitung zu Hause finden Sie im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.

#### Zubereitung in der Apotheke

➤ Erwachsene und Kinder im Alter von über 1 Jahr, die nicht in der Lage sind ganze Kapseln zu schlucken

Diese Methode beschreibt die Herstellung einer 15-mg/ml-Lösung, die zur Bereitstellung von ausreichend Medikation für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe eines Patienten geeignet ist.

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine Suspension (15 mg/ml) anrühren.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mit Hilfe der Empfehlungen in der unten stehenden Tabelle bestimmt:

#### **Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension (15 mg/ml) basierend auf dem Gewicht des Patienten**

<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml)</b>
10 bis 15 kg	30 ml
> 15 bis 23 kg	40 ml
> 23 bis 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Als Zweites wird die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle: 30 ml, 40 ml, 50 ml oder 60 ml) der angerührten Suspension (15 mg/ml) zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben:

**Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Zubereitung des Gesamtvolumens einer zubereiteten Suspension (15 mg/ml)**

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	29 ml
40 ml	8 Kapseln (600 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	20 Kapseln (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 Kapseln (750 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	25 Kapseln (750 mg)	48 ml
60 ml	12 Kapseln (900 mg)	20 Kapseln (900 mg)	30 Kapseln (900 mg)	57 ml

\* Mit ganzen Kapseln dieser Stärke lässt sich die angegebene Zielkonzentration nicht erreichen, benutzen Sie daher bitte entweder die 30-mg-Kapseln oder die 75-mg-Kapseln.

Als dritter Schritt ist der unten stehenden Anleitung für das Anrühren der Suspension (15 mg/ml) aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

1. Trennen Sie vorsichtig die obere und untere Kapselhälfte voneinander und geben Sie den Inhalt der benötigten Anzahl an Tamiflu Kapseln in eine saubere Reibschale.
2. Verreiben Sie das Granulat zu einem feinen Pulver.
3. Fügen Sie ein Drittel (1/3) der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) zu und verreiben Sie das Pulver, bis Sie eine gleichmäßige Suspension erhalten.
4. Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.
5. Geben Sie ein weiteres Drittel (1/3) des Verdünnungsmittels in die Reibschale, spülen Sie den Stößel und die Reibschale mit einer reibenden Bewegung und füllen Sie den Inhalt der Reibschale ebenfalls in die Flasche.
6. Wiederholen Sie den Spülvorgang (Schritt 5) mit dem Rest des Verdünnungsmittels.
7. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
8. Schütteln Sie die Flasche gut, um eine vollständige Auflösung des Wirkstoffs zu erreichen und um eine gleichmäßige Verteilung des gelösten Arzneimittels in der entstandenen Suspension sicherzustellen.  
(Anmerkung: Ein ungelöster Rückstand kann sichtbar sein. Er besteht aus inaktiven Bestandteilen aus den Kapseln von Tamiflu, die unlöslich sind. Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich jedoch leicht in dem angegebenen Verdünnungsmittel auf und es entsteht daher eine gleichmäßige Lösung.)
9. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.
10. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass nach der Beendigung der Therapie die gesamte verbleibende Lösung verworfen werden muss. Es wird empfohlen, diese Information mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
11. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe unten) an.

Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension (15 mg/ml)

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen: 3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen: 6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C – 8 °C gelagert.

Kleben Sie ein Etikett auf die Flasche, welches den Namen des Patienten, die Dosierungsanleitung, das Verfalldatum, den Namen des Arzneimittels und weitere Angaben enthält, welche gemäß lokalen

Apothekenbetriebsvorschriften nötig sind. Beziehen Sie sich für die korrekte Dosierungsanleitung auf die unten stehende Tabelle.

**Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder im Alter von einem Jahr oder älter**

Körpergewicht (kg)	Dosis (mg)	Volumen pro Dosis 15 mg/ml	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)
10 bis 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml zweimal täglich	2 ml einmal täglich
> 15 bis 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml zweimal täglich	3 ml einmal täglich
> 23 bis 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml zweimal täglich	4 ml einmal täglich
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml zweimal täglich	5 ml einmal täglich

Hinweis: Die beschriebene Art der Zubereitung ergibt eine Suspension mit 15 mg/ml, welche von der kommerziell erhältlichen Suspension zum Einnehmen abweicht.

Verwenden Sie für die Einnahme der Suspension eine graduierte Spritze zur oralen Anwendung, mit welcher kleine Mengen Suspension abgemessen werden können. Wenn möglich markieren oder kennzeichnen Sie auf der Spritze für jeden Patienten den Messpunkt, welcher der korrekten Dosis entspricht (2 ml, 3 ml, 4 ml oder 5 ml).

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

➤ Säuglinge unter 1 Jahr

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

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine Suspension (10 mg/ml) anrühren.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mit Hilfe der Empfehlungen in der unten stehenden Tabelle bestimmt:

**Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension (10 mg/ml) basierend auf dem Gewicht des Patienten**

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml)
≤ 7 kg	30 ml
> 7 bis 12 kg	45 ml

Als Zweites wird die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle: 30 ml oder 45 ml) der angerührten Suspension (10 mg/ml) zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben:

**Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Zubereitung des Gesamtvolumens einer zubereiteten Suspension (10 mg/ml)**

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 Kapseln (300 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	10 Kapseln (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	44 ml

\* Mit ganzen Kapseln dieser Stärke lässt sich die angegebene Zielkonzentration nicht erreichen, benutzen Sie daher bitte entweder die 30-mg-Kapseln oder die 75-mg-Kapseln.

Als dritter Schritt ist der unten stehenden Anleitung für das Anrühren der Suspension (10 mg/ml) aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

1. Trennen Sie vorsichtig die obere und untere Kapselhälfte voneinander und geben Sie den Inhalt der benötigten Anzahl an Tamiflu Kapseln in eine saubere Reibschale.
2. Verreiben Sie das Granulat zu einem feinen Pulver.
3. Fügen Sie ein Drittel (1/3) der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) zu und verreiben Sie das Pulver, bis Sie eine gleichmäßige Suspension erhalten.
4. Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.
5. Geben Sie ein weiteres Drittel (1/3) des Verdünnungsmittels in die Reibschale, spülen Sie den Stößel und die Reibschale mit einer reibenden Bewegung und füllen Sie den Inhalt der Reibschale ebenfalls in die Flasche.
6. Wiederholen Sie den Spülvorgang (Schritt 5) mit dem Rest des Verdünnungsmittels.
7. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
8. Schütteln Sie die Flasche gut, um eine vollständige Auflösung des Wirkstoffs zu erreichen und um eine gleichmäßige Verteilung des gelösten Arzneimittels in der entstandenen Suspension sicherzustellen.  
(Anmerkung: Ein ungelöster Rückstand kann sichtbar sein. Er besteht aus inaktiven Bestandteilen aus den Kapseln von Tamiflu, die unlöslich sind. Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich jedoch leicht in dem angegebenen Verdünnungsmittel auf und es entsteht daher eine gleichmäßige Lösung.)
9. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.
10. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass nach der Beendigung der Therapie die gesamte verbleibende Lösung verworfen werden muss. Es wird empfohlen, diese Information mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
11. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe unten) an.

Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension (10 mg/ml)

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen: 3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen: 6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C – 8 °C gelagert.

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

**Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder unter einem Monat (10 mg/ml)**

<b>Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)</b>	<b>Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)</b>	<b>Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)</b>
3 kg	0,60 ml zweimal täglich	0,60 ml einmal täglich
3,5 kg	0,70 ml zweimal täglich	0,70 ml einmal täglich
4 kg	0,80 ml zweimal täglich	0,80 ml einmal täglich
4,5 kg	0,90 ml zweimal täglich	0,90 ml einmal täglich

**Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder im Alter von einem bis zwölf Monaten (10 mg/ml)**

<b>Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)</b>	<b>Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)</b>	<b>Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)</b>
4 kg	1,00 ml zweimal täglich	1,00 ml einmal täglich
4,5 kg	1,10 ml zweimal täglich	1,10 ml einmal täglich
5 kg	1,30 ml zweimal täglich	1,30 ml einmal täglich
5,5 kg	1,40 ml zweimal täglich	1,40 ml einmal täglich
6 kg	1,50 ml zweimal täglich	1,50 ml einmal täglich
7 kg	2,10 ml zweimal täglich	2,10 ml einmal täglich
8 kg	2,40 ml zweimal täglich	2,40 ml einmal täglich
9 kg	2,70 ml zweimal täglich	2,70 ml einmal täglich
≥ 10 kg	3,00 ml zweimal täglich	3,00 ml einmal täglich

Hinweis: Die beschriebene Art der Zubereitung ergibt eine Suspension mit 10 mg/ml, welche von der kommerziell erhältlichen Suspension zum Einnehmen abweicht.

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

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

**Zubereitung zu Hause**

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann eine Zubereitung aus Kapseln von Tamiflu aus der Apotheke verwendet werden (genaue Anweisungen siehe Abschnitt 4.2 oben). Wenn auch keine Zubereitung aus der Apotheke verfügbar ist, können Dosen von Tamiflu zu Hause zubereitet werden. Die Zubereitung aus der Apotheke ist für Säuglinge unter 12 Monaten die erste Wahl.

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

Wenn nur 75-mg-Kapseln zur Verfügung stehen und Dosen von 30 mg oder 45 mg benötigt werden, sind für die Zubereitung zusätzliche Schritte notwendig. Genaue Anweisungen finden Sie im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.



### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit Leberinsuffizienz*

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

#### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

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

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

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

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

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

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

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Kinder*

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

#### *Immungeschwächte Patienten*

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

##### *Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz*

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

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

#### 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, Antazida (Magnesium- und Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat), Rimantadin oder Warfarin (bei Probanden, die stabil auf Warfarin eingestellt sind und keine Influenza haben) beobachtet.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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 4.624 Erwachsenen/Jugendlichen und 1.480 pädiatrischen Patienten, die mit Tamiflu oder Placebo gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 3.533 Erwachsenen/Jugendlichen und 148 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Prüfungen Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza erhielten. Außerdem erhielten 475 immungeschwächte Patienten (darunter 18 Kinder) Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza.

Bei Erwachsenen/Jugendlichen waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den Studien zur Behandlung Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen und in den Studien zur Prophylaxe Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schmerzen. 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 waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Bei der Mehrzahl der Patienten führten diese Nebenwirkungen nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Tamiflu.

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

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen:

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

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

**Tabelle 1 Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$  in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen untersucht wurde oder auf der Basis der Überwachung nach der Markteinführung**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie <sup>a</sup>
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion <sup>a</sup>	Anaphylaktische Reaktionen <sup>b</sup> , Anaphylaktoide Reaktionen <sup>b</sup>
Psychiatrische Erkrankungen				Agitation <sup>a</sup> , Anormales Verhalten <sup>b</sup> , Angst <sup>a</sup> , Verwirrtheit <sup>a</sup> , Wahnvorstellungen <sup>b</sup> , Delirium <sup>b</sup> , Halluzinationen <sup>a</sup> , Albträume <sup>a</sup> , Selbstverletzung <sup>a</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Veränderter Bewusstseinsgrad <sup>a</sup> , Krampfanfälle <sup>a</sup>	
Augenerkrankungen				Sehstörungen <sup>a</sup>
Herzkrankungen			Kardiale Arrhythmien <sup>a</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		Gastrointestinale Blutungen <sup>a</sup> , Hämorrhagische Colitis <sup>a</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme <sup>a</sup>	Fulminante Hepatitis <sup>b</sup> , Leberversagen <sup>c</sup> , Hepatitis <sup>b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ekzem <sup>a</sup> , Dermatitis <sup>a</sup> , Ausschlag <sup>a</sup> , Urtikaria <sup>a</sup>	Angioneurotisches Ödem <sup>a</sup> , Erythema multiforme <sup>b</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>b</sup> , Toxische epidermale Nekrolyse <sup>b</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen		

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

<sup>b</sup> Da die Nebenwirkung in den gepoolten klinischen Studien bei den 5.598 Personen, die Tamiflu erhielten, nicht beobachtet wurde, liegt die obere Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls für den Punktschätzer nicht höher als  $3/5.598$  (das heißt  $1/1.866$  oder weniger = selten). Es folgt eine Liste mit häufig auftretenden Nebenwirkungen in Behandlungsstudien ( $n = 2.647$ ) und Prophylaxestudien ( $n = 1.945$ ). Diese Nebenwirkungen traten entweder bei Placebo-Patienten häufiger

auf als bei Patienten unter Oseltamivir, oder der Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Armen betrug weniger als 1 %. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind solche, die bei mehr als 1 von 100 Patienten und weniger als 1 von 10 Patienten auftreten.

- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Bronchitis, Herpes simplex, Influenza, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis
- *Erkrankungen des Nervensystems:* Schlaflosigkeit
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:* Husten, verstopfte Nase, Halsentzündung, Rhinorrhö
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* Bauchschmerzen (inkl. Schmerzen im Oberbauch), Diarrhö, Dyspepsie
- *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:* Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie
- *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:* Dysmenorrhö
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Benommenheit (inkl. Schwindel), Abgeschlagenheit, Influenza-ähnliche Erkrankung, Gliederschmerzen, Fieber

#### Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

Insgesamt nahmen 1.480 Kinder (darunter ansonsten gesunde Kinder im Alter von 1 - 12 Jahren und Kinder mit Asthma im Alter von 6 - 12 Jahren) an klinischen Studien teil, in denen Oseltamivir zur Behandlung der Influenza angewendet wurde. 858 dieser Kinder erhielten eine Behandlung mit Oseltamivir-Suspension. Insgesamt erhielten 148 Kinder die empfohlene Dosis Tamiflu einmal täglich in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten (n = 99) und in einer separaten 6-wöchigen pädiatrischen Prophylaxe-Studie (n = 49). Tabelle 2 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die in pädiatrischen klinischen Studien berichtet wurden.

**Tabelle 2 Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1$  % in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen<sup>a,b</sup>, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern untersucht wurde**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Bauchschmerzen (inkl. Oberbauchschmerzen), Dyspepsie, Übelkeit		

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

<sup>b</sup> Einzeldosis = alters-/gewichtsabhängige Dosierung (30 mg bis 75 mg einmal täglich).

Es folgt eine Liste mit häufig auftretenden Nebenwirkungen in Behandlungsstudien (n = 858) und Prophylaxestudien (n = 148). Diese Nebenwirkungen traten entweder bei Placebo-Patienten/keine Prophylaxe häufiger auf als bei Patienten unter Oseltamivir, oder der Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Gruppen betrug weniger als 1 %. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind solche, die bei mehr als 1 von 100 Patienten und weniger als 1 von 10 Patienten auftreten.

- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Bronchitis, Nasopharyngitis, Otitis media, Pneumonie, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege
- *Augenerkrankungen:* Konjunktivitis (inkl. gerötete Augen, Ausfluss aus den Augen und Augenschmerzen)
- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:* Ohrenschmerzen

- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:* Asthma (inkl. schweres Asthma), Husten, Nasenbluten, verstopfte Nase, Rhinorrhö
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* Diarrhö
- *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:* Dermatitis (inkl. allergische und atopische Dermatitis)
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Fieber

Die folgenden zusätzlichen *gelegentlichen* (Häufigkeit  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) Nebenwirkungen wurden in pädiatrischen Behandlungsstudien berichtet. Diese Nebenwirkungen waren bisher unter *häufig* eingestuft (Häufigkeit  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), erfüllen aber auf Grundlage der erweiterten verfügbaren Daten das Kriterium für die Aufnahme in den vorherigen Abschnitt nicht mehr.

- *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:* Lymphadenopathie
- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:* Erkrankungen des Trommelfells

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

##### *Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems*

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

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

##### *Leber- und Gallenerkrankungen*

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

#### Zusätzliche Informationen über besondere Patientengruppen:

##### *Säuglinge unter einem Jahr*

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

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

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

### *Immungeschwächte Patienten*

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

### *Kinder mit vorbestehendem Asthma bronchiale*

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

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Arzneimittel, ATC-Code: J05AH02

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

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

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

Die IC<sub>50</sub>-Werte von Oseltamivir für die Neuraminidase von klinisch isolierter Influenza A lagen zwischen 0,1 nM und 1,3 nM, und von Influenza B bei 2,6 nM. Höhere IC<sub>50</sub>-Werte für Influenza B, bis zu einem Medianwert von 8,5 nM, wurden in publizierten Studien beobachtet.

### *Reduzierte Sensitivität der viralen Neuraminidase*

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

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

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



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

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

Es hat sich gezeigt, dass Oseltamivir-resistente Viren, die von mit Oseltamivir behandelten Patienten und aus Oseltamivir-resistenten Laborstämmen von Influenzaviren isoliert wurden, Mutationen in den N1- und N2-Neuraminidasen aufwiesen. Resistenzmutationen neigen dazu, spezifisch für einen bestimmten Virussubtyp zu sein. Seit dem Jahr 2007 hat sich die mit einer H275Y-Mutation verbundene Resistenz der saisonalen H1N1-Stämme weit verbreitet. Die Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geographisch zu variieren. Im Jahr 2008 wurde H275Y bei > 99 % der zirkulierenden H1N1-Influenzaisolate in Europa gefunden. Die H1N1-Influenza im Jahr 2009 („Schweinegrippe“) war fast immer empfindlich gegenüber Oseltamivir, mit nur sporadischen Berichten über Resistenz sowohl in Zusammenhang mit einer therapeutischen, als auch in Zusammenhang mit einer prophylaktischen Anwendung.

#### *Therapie der Influenzainfektion*

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

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

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

Therapie der Influenza bei Hoch-Risiko-Populationen: Die mediane Erkrankungsdauer der Influenza wurde bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) und bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen, die Oseltamivir 75 mg zweimal täglich während 5 Tagen erhielten, nicht signifikant verkürzt. Die Gesamtdauer des Fiebers wurde in den mit Oseltamivir behandelten Gruppen um einen Tag verkürzt. Bei älteren Influenza-positiven Patienten reduzierte Oseltamivir

signifikant die Inzidenz bestimmter Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, und zwar von 19 % (52/268) in der Placebo-Gruppe auf 12 % (29/250) in der mit Oseltamivir behandelten Patientengruppe ( $p = 0,0156$ ).

Bei Influenza-positiven Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung betrug die kombinierte Inzidenz von Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, 17 % (22/133) in der Placebo-Gruppe und 14 % (16/118) in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe ( $p = 0,5976$ ).

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

Eine zweite Studie wurde mit 334 asthmatischen Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren, von denen 53,6 % Influenza-positiv waren, durchgeführt. In der mit Oseltamivir behandelten Gruppe wurde die mediane Dauer der Erkrankung nicht signifikant verkürzt. Am Tag 6 (letzter Behandlungstag) hatte sich in dieser Population der FEV<sub>1</sub>-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe erhöht, verglichen mit 4,7 % unter Placebo ( $p = 0,0148$ ).

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

Therapie der Influenza-B-Infektion: Insgesamt 15 % der mit Influenza infizierten Population war mit Influenza B infiziert, der Anteil lag zwischen 1 und 33 % in den einzelnen Studien. Die mediane Erkrankungsdauer bei mit Influenza B infizierten Patienten zeigte zwischen den Therapiegruppen in den einzelnen Studien keinen signifikanten Unterschied. Daten von 504 mit Influenza B infizierten Patienten wurden über alle Studien gepoolt analysiert. Oseltamivir reduzierte die Zeit bis zum Abklingen aller Symptome um 0,7 Tage (95 % Konfidenzintervall 0,1 – 1,6 Tage;  $p = 0,022$ ) und die Dauer des Fiebers ( $\geq 37,8$  °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;  $p \leq 0,0001$ ]). Die „number needed to treat“ (NNT) bei Kontaktpersonen echter Influenzafälle betrug

10 (95 % Konfidenzintervall 9 - 12) und 16 (95 % Konfidenzintervall 15 - 19) innerhalb der gesamten Population (ITT), unabhängig vom Infektionsstatus des Indexfalles.

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

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

*Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung:* In einer gepoolten Analyse von zwei weiteren Studien, welche mit ungeimpften, ansonsten gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden, reduzierte Oseltamivir 75 mg einmal täglich, angewendet während 6 Wochen, signifikant die Inzidenz klinischer Influenza-Erkrankung von 25/519 (4,8 %) in der Placebo-Gruppe auf 6/520 (1,2 %) in der Oseltamivir-Gruppe (76 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,6 – 5,7; p = 0,0006]) während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Die NNT in dieser Studie betrug 28 (95 % Konfidenzintervall 24 – 50).

In einer Studie mit älteren Bewohnern von Pflegeheimen, von denen 80 % in der betreffenden Saison geimpft worden waren, senkte Oseltamivir 75 mg einmal täglich während 6 Wochen angewendet signifikant die Inzidenz der klinischen Influenza-Erkrankung von 12/272 (4,4 %) in der Placebo-Gruppe auf 1/276 (0,4 %) in der Oseltamivir-Gruppe (92 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,5 – 6,6; p = 0,0015]). Die NNT in dieser Studie betrug 25 (95 % Konfidenzintervall 23 – 62).

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

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

### *Verteilung*

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

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

### *Metabolismus*

Oseltamivir wird durch überwiegend in der Leber vorkommende Esterasen nahezu 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 1 Jahr:* Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kindern im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht worden. Die Pharmakokinetik nach

Mehrfachgabe wurde in einer kleinen Gruppe von Kindern in einer klinischen Studie zur Wirksamkeit untersucht. Jüngere Kinder schieden sowohl das Prodrug als auch den aktiven Metaboliten schneller aus als Erwachsene, was zu einer niedrigeren systemischen Verfügbarkeit einer gegebenen mg/kg Dosis führt. Dosen von 2 mg/kg führen zu einer systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat, die der von Erwachsenen nach Anwendung einer einzelnen Dosis von 75 mg (ca. 1 mg/kg) vergleichbar ist. Die Pharmakokinetik von Oseltamivir bei Kindern über 12 Jahren ist vergleichbar der Erwachsener.

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

Während sehr hohe orale Einzeldosen von Oseltamivirphosphatsalz bis zu den höchsten geprüften Dosierungen (1.310 mg/kg) keine Nebenwirkungen auf erwachsene Ratten hatten, führten derartige Dosen bei juvenilen, 7 Tage alten 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 (Mais)  
Talk  
Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Natriumstearyl fumarat

#### *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.

#### Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension:

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen: 3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen: 6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C – 8 °C gelagert.

### **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**

Keine besonderen Anforderungen.

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

### **Besondere Anweisungen zur Anwendung, Handhabung und Beseitigung des Rezepturansatzes, der für Kinder unter 1 Jahr zubereitet wurde**

#### Rezepturansatz

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, angemessene Dosierungen von Tamiflu erhalten, die entweder in einer Apotheke oder zu Hause zubereitet wurden.

Für Säuglinge unter 12 Monaten sollte die Zubereitung in der Apotheke der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden. Genaue Informationen zur Zubereitung in der Apotheke finden Sie im Abschnitt 4.2 und zur Zubereitung zu Hause finden Sie diese im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.

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

## **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 <http://www.ema.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 Säuglingen unter 12 Monaten indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Prophylaxe der Influenza*

- Postexpositions-Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung zirkuliert.
- Die angemessene Anwendung von Tamiflu zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und der Populationen, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. In Ausnahmesituationen (z.B. in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen, und einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter erwogen werden.
- Tamiflu ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs bei Säuglingen unter 12 Monaten zur Postexpositions-Prophylaxe indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

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



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

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Tamiflu 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 (im Alter von 1 Jahr oder älter), die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, können angemessene Dosierungen der Tamiflu Suspension erhalten.

Für Säuglinge unter 1 Jahr: Wenn keine geeignete Darreichungsform zur Verfügung steht, sollte vorzugsweise eine in der Apotheke zubereitete Lösung angewendet werden, da mit der Spritze, die in der Packung von Tamiflu 12 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mitgeliefert wird (mit mg-Markierungen), keine geeigneten Dosierungsanpassungen vorgenommen werden können und kommerziell erhältliche Spritzen (mit ml-Markierungen) zu inakzeptablen Ungenauigkeiten bei der Dosierung führen können (siehe Abschnitt 4.2 unten).

<i>Therapie der Influenza</i>
-------------------------------

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 Kapseln schlucken können, können als Alternative zur empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspension, mit Tamiflu Kapseln (30 mg, 45 mg, 75 mg) zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen, behandelt werden.

- Säuglinge unter 12 Monaten: Die empfohlene Dosis zur Behandlung während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 12 Monaten zwischen 2 mg/kg zweimal täglich und 3 mg/kg zweimal täglich. Dies basiert auf begrenzten pharmakokinetischen Daten, die darauf hindeuten, dass diese Dosierung zu einer ähnlichen Verfügbarkeit des Arzneimittels im Plasma führt, wie sie sich bei älteren Kindern und bei Erwachsenen als wirksam erwiesen hat (siehe Abschnitt 5.2). Die folgenden, dem Gewicht angepassten Dosierungen werden für die Behandlung von Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

Alter	Empfohlene Dosis für 5 Tage
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg zweimal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg zweimal täglich
0 bis 1 Monat*	2 mg/kg zweimal täglich

\* Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Monat vor.

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den potenziellen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Diese altersabhängigen Dosierungsempfehlungen sind nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postmenstruellen Alter von weniger als 37 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

### 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 Kapseln schlucken können, können als Alternative zur empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspension zur Prophylaxe auch Tamiflu Kapseln (30 mg, 45 mg, 75 mg) einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen erhalten.

➤ Säuglinge unter 12 Monaten: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 12 Monaten bei der Hälfte der täglichen Dosis für die Behandlung. Dies basiert auf klinischen Daten von Kindern über 1 Jahr und Erwachsenen. Diese deuten darauf hin, dass eine Dosis, die der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis entspricht, zur Prophylaxe der Influenza klinisch wirksam ist. Die folgenden, dem Gewicht angepassten Dosierungen werden zur Prophylaxe bei Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

<b>Alter</b>	<b>Empfohlene Dosis für 10 Tage</b>
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg einmal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg einmal täglich
0 bis 1 Monat*	2 mg/kg einmal täglich

\* Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Monat vor.

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den potenziellen Nutzen einer Prophylaxe gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Diese altersabhängigen Dosierungsempfehlungen sind nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postmenstruellen Alter von weniger als 37 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

#### Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung

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.

### Rezepturansatz

*Wenn kein Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar ist*

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, angemessene Dosierungen von Tamiflu erhalten, die in einer Apotheke oder zu Hause zubereitet wurden.

Für Säuglinge unter 12 Monaten sollte die Zubereitung in der Apotheke der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden. Genaue Informationen zur Zubereitung zu Hause finden Sie im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.

### Zubereitung in der Apotheke

➤ Erwachsene und Kinder im Alter von über 1 Jahr, die nicht in der Lage sind ganze Kapseln zu schlucken

Diese Methode beschreibt die Herstellung einer 15-mg/ml-Lösung, die zur Bereitstellung von ausreichend Medikation für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe eines Patienten geeignet ist.

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine Suspension (15 mg/ml) anrühren.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mit Hilfe der Empfehlungen in der unten stehenden Tabelle bestimmt:

### **Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension (15 mg/ml) basierend auf dem Gewicht des Patienten**

<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml)</b>
10 bis 15 kg	30 ml
> 15 bis 23 kg	40 ml
> 23 bis 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Als Zweites wird die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle: 30 ml, 40 ml, 50 ml oder 60 ml) der angerührten Suspension (15 mg/ml) zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben:

**Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Zubereitung des Gesamtvolumens einer zubereiteten Suspension (15 mg/ml)**

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	29 ml
40 ml	8 Kapseln (600 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	20 Kapseln (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 Kapseln (750 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	25 Kapseln (750 mg)	48 ml
60 ml	12 Kapseln (900 mg)	20 Kapseln (900 mg)	30 Kapseln (900 mg)	57 ml

\* Mit ganzen Kapseln dieser Stärke lässt sich die angegebene Zielkonzentration nicht erreichen, benutzen Sie daher bitte entweder die 30-mg-Kapseln oder die 75-mg-Kapseln.

Als dritter Schritt ist der unten stehenden Anleitung für das Anrühren der Suspension (15 mg/ml) aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

1. Trennen Sie vorsichtig die obere und untere Kapselhälfte voneinander und geben Sie den Inhalt der benötigten Anzahl an Tamiflu Kapseln in eine saubere Reibschale.
2. Verreiben Sie das Granulat zu einem feinen Pulver.
3. Fügen Sie ein Drittel (1/3) der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) zu und verreiben Sie das Pulver, bis Sie eine gleichmäßige Suspension erhalten.
4. Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.
5. Geben Sie ein weiteres Drittel (1/3) des Verdünnungsmittels in die Reibschale, spülen Sie den Stößel und die Reibschale mit einer reibenden Bewegung und füllen Sie den Inhalt der Reibschale ebenfalls in die Flasche.
6. Wiederholen Sie den Spülvorgang (Schritt 5) mit dem Rest des Verdünnungsmittels.
7. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
8. Schütteln Sie die Flasche gut, um eine vollständige Auflösung des Wirkstoffs zu erreichen und um eine gleichmäßige Verteilung des gelösten Arzneimittels in der entstandenen Suspension sicherzustellen.  
(Anmerkung: Ein ungelöster Rückstand kann sichtbar sein. Er besteht aus inaktiven Bestandteilen aus den Kapseln von Tamiflu, die unlöslich sind. Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich jedoch leicht in dem angegebenen Verdünnungsmittel auf und es entsteht daher eine gleichmäßige Lösung.)
9. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.
10. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass nach der Beendigung der Therapie die gesamte verbleibende Lösung verworfen werden muss. Es wird empfohlen, diese Information mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
11. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe unten) an.

Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension (15 mg/ml)

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen: 3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen: 6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C – 8 °C gelagert.

Kleben Sie ein Etikett auf die Flasche, welches den Namen des Patienten, die Dosierungsanleitung, das Verfalldatum, den Namen des Arzneimittels und weitere Angaben enthält, welche gemäß lokalen

Apothekenbetriebsvorschriften nötig sind. Beziehen Sie sich für die korrekte Dosierungsanleitung auf die unten stehende Tabelle.

**Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder im Alter von einem Jahr oder älter**

Körpergewicht (kg)	Dosis (mg)	Volumen pro Dosis 15 mg/ml	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)
10 bis 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml zweimal täglich	2 ml einmal täglich
> 15 bis 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml zweimal täglich	3 ml einmal täglich
> 23 bis 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml zweimal täglich	4 ml einmal täglich
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml zweimal täglich	5 ml einmal täglich

Hinweis: Die beschriebene Art der Zubereitung ergibt eine Suspension mit 15 mg/ml, welche von der kommerziell erhältlichen Suspension zum Einnehmen abweicht.

Verwenden Sie für die Einnahme der Suspension eine graduierte Spritze zur oralen Anwendung, mit welcher kleine Mengen Suspension abgemessen werden können. Wenn möglich markieren oder kennzeichnen Sie auf der Spritze für jeden Patienten den Messpunkt, welcher der korrekten Dosis entspricht (2 ml, 3 ml, 4 ml oder 5 ml).

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

➤ Säuglinge unter 1 Jahr

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

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine Suspension (10 mg/ml) anrühren.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mit Hilfe der Empfehlungen in der unten stehenden Tabelle bestimmt:

**Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension (10 mg/ml) basierend auf dem Gewicht des Patienten**

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml)
≤ 7 kg	30 ml
> 7 bis 12 kg	45 ml

Als Zweites wird die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle: 30 ml oder 45 ml) der angerührten Suspension (10 mg/ml) zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben:

**Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Zubereitung des Gesamtvolumens einer zubereiteten Suspension (10 mg/ml)**

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 Kapseln (300 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	10 Kapseln (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	44 ml

\* Mit ganzen Kapseln dieser Stärke lässt sich die angegebene Zielkonzentration nicht erreichen, benutzen Sie daher bitte entweder die 30-mg-Kapseln oder die 75-mg-Kapseln.

Als dritter Schritt ist der unten stehenden Anleitung für das Anrühren der Suspension (10 mg/ml) aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

1. Trennen Sie vorsichtig die obere und untere Kapselhälfte voneinander und geben Sie den Inhalt der benötigten Anzahl an Tamiflu Kapseln in eine saubere Reibschale.
2. Verreiben Sie das Granulat zu einem feinen Pulver.
3. Fügen Sie ein Drittel (1/3) der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) zu und verreiben Sie das Pulver, bis Sie eine gleichmäßige Suspension erhalten.
4. Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.
5. Geben Sie ein weiteres Drittel (1/3) des Verdünnungsmittels in die Reibschale, spülen Sie den Stößel und die Reibschale mit einer reibenden Bewegung und füllen Sie den Inhalt der Reibschale ebenfalls in die Flasche.
6. Wiederholen Sie den Spülvorgang (Schritt 5) mit dem Rest des Verdünnungsmittels.
7. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
8. Schütteln Sie die Flasche gut, um eine vollständige Auflösung des Wirkstoffs zu erreichen und um eine gleichmäßige Verteilung des gelösten Arzneimittels in der entstandenen Suspension sicherzustellen.  
(Anmerkung: Ein ungelöster Rückstand kann sichtbar sein. Er besteht aus inaktiven Bestandteilen aus den Kapseln von Tamiflu, die unlöslich sind. Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich jedoch leicht in dem angegebenen Verdünnungsmittel auf und es entsteht daher eine gleichmäßige Lösung.)
9. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.
10. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass nach der Beendigung der Therapie die gesamte verbleibende Lösung verworfen werden muss. Es wird empfohlen, diese Information mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
11. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe unten) an.

Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension (10 mg/ml)

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen: 3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen: 6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C – 8 °C gelagert.

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

**Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder unter einem Monat (10 mg/ml)**

<b>Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)</b>	<b>Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)</b>	<b>Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)</b>
3 kg	0,60 ml zweimal täglich	0,60 ml einmal täglich
3,5 kg	0,70 ml zweimal täglich	0,70 ml einmal täglich
4 kg	0,80 ml zweimal täglich	0,80 ml einmal täglich
4,5 kg	0,90 ml zweimal täglich	0,90 ml einmal täglich

**Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder im Alter von einem bis zwölf Monaten (10 mg/ml)**

<b>Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)</b>	<b>Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)</b>	<b>Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)</b>
4 kg	1,00 ml zweimal täglich	1,00 ml einmal täglich
4,5 kg	1,10 ml zweimal täglich	1,10 ml einmal täglich
5 kg	1,30 ml zweimal täglich	1,30 ml einmal täglich
5,5 kg	1,40 ml zweimal täglich	1,40 ml einmal täglich
6 kg	1,50 ml zweimal täglich	1,50 ml einmal täglich
7 kg	2,10 ml zweimal täglich	2,10 ml einmal täglich
8 kg	2,40 ml zweimal täglich	2,40 ml einmal täglich
9 kg	2,70 ml zweimal täglich	2,70 ml einmal täglich
≥ 10 kg	3,00 ml zweimal täglich	3,00 ml einmal täglich

Hinweis: Die beschriebene Art der Zubereitung ergibt eine Suspension mit 10 mg/ml, welche von der kommerziell erhältlichen Suspension zum Einnehmen abweicht.

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

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

**Zubereitung zu Hause**

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann eine Zubereitung aus Kapseln von Tamiflu aus der Apotheke verwendet werden (genaue Anweisungen siehe Abschnitt 4.2 oben). Wenn auch keine Zubereitung aus der Apotheke verfügbar ist, können Dosen von Tamiflu zu Hause zubereitet werden. Die Zubereitung aus der Apotheke ist für Säuglinge unter 12 Monaten die erste Wahl.

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

Wenn nur 75-mg-Kapseln zur Verfügung stehen und Dosen von 30 mg oder 45 mg benötigt werden, sind für die Zubereitung zusätzliche Schritte notwendig. Genaue Anweisungen finden Sie im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.

### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit Leberinsuffizienz*

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

#### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

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

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

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

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

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

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

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Kinder*

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

#### *Immungeschwächte Patienten*

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.



#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

##### *Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz*

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

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

#### 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, Antazida (Magnesium- und Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat), Rimantadin oder Warfarin (bei Probanden, die stabil auf Warfarin eingestellt sind und keine Influenza haben) beobachtet.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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 4.624 Erwachsenen/Jugendlichen und 1.480 pädiatrischen Patienten, die mit Tamiflu oder Placebo gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 3.533 Erwachsenen/Jugendlichen und 148 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Prüfungen Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza erhielten. Außerdem erhielten 475 immungeschwächte Patienten (darunter 18 Kinder) Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza.

Bei Erwachsenen/Jugendlichen waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den Studien zur Behandlung Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen und in den Studien zur Prophylaxe Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schmerzen. 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 waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Bei der Mehrzahl der Patienten führten diese Nebenwirkungen nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Tamiflu.

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

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen:

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

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

**Tabelle 1 Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$  in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen untersucht wurde oder auf der Basis der Überwachung nach der Markteinführung**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie <sup>a</sup>
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion <sup>a</sup>	Anaphylaktische Reaktionen <sup>b</sup> , Anaphylaktoide Reaktionen <sup>b</sup>
Psychiatrische Erkrankungen				Agitation <sup>a</sup> , Anormales Verhalten <sup>b</sup> , Angst <sup>a</sup> , Verwirrtheit <sup>a</sup> , Wahnvorstellungen <sup>b</sup> , Delirium <sup>b</sup> , Halluzinationen <sup>a</sup> , Albträume <sup>a</sup> , Selbstverletzung <sup>a</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Veränderter Bewusstseinsgrad <sup>a</sup> , Krampfanfälle <sup>a</sup>	
Augenerkrankungen				Sehstörungen <sup>a</sup>
Herzerkrankungen			Kardiale Arrhythmien <sup>a</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		Gastrointestinale Blutungen <sup>a</sup> , Hämorrhagische Colitis <sup>a</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme <sup>a</sup>	Fulminante Hepatitis <sup>b</sup> , Leberversagen <sup>c</sup> , Hepatitis <sup>b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ekzem <sup>a</sup> , Dermatitis <sup>a</sup> , Ausschlag <sup>a</sup> , Urtikaria <sup>a</sup>	Angioneurotisches Ödem <sup>a</sup> , Erythema multiforme <sup>b</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>b</sup> , Toxische epidermale Nekrolyse <sup>b</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen		

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

<sup>b</sup> Da die Nebenwirkung in den gepoolten klinischen Studien bei den 5.598 Personen, die Tamiflu erhielten, nicht beobachtet wurde, liegt die obere Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls für den Punktschätzer nicht höher als  $3/5.598$  (das heißt  $1/1.866$  oder weniger = selten).

Es folgt eine Liste mit häufig auftretenden Nebenwirkungen in Behandlungsstudien (n = 2.647) und Prophylaxestudien (n = 1.945). Diese Nebenwirkungen traten entweder bei Placebo-Patienten häufiger auf als bei Patienten unter Oseltamivir, oder der Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Armen betrug weniger als 1 %. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind solche, die bei mehr als 1 von 100 Patienten und weniger als 1 von 10 Patienten auftreten.

- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Bronchitis, Herpes simplex, Influenza, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis
- *Erkrankungen des Nervensystems:* Schlaflosigkeit
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:* Husten, verstopfte Nase, Halsentzündung, Rhinorrhö
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* Bauchschmerzen (inkl. Schmerzen im Oberbauch), Diarrhö, Dyspepsie
- *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:* Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie
- *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:* Dysmenorrhö
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Benommenheit (inkl. Schwindel), Abgeschlagenheit, Influenza-ähnliche Erkrankung, Gliederschmerzen, Fieber

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

Insgesamt nahmen 1.480 Kinder (darunter ansonsten gesunde Kinder im Alter von 1 - 12 Jahren und Kinder mit Asthma im Alter von 6 - 12 Jahren) an klinischen Studien teil, in denen Oseltamivir zur Behandlung der Influenza angewendet wurde. 858 dieser Kinder erhielten eine Behandlung mit Oseltamivir-Suspension. Insgesamt erhielten 148 Kinder die empfohlene Dosis Tamiflu einmal täglich in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten (n = 99) und in einer separaten 6-wöchigen pädiatrischen Prophylaxe-Studie (n = 49). Tabelle 2 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die in pädiatrischen klinischen Studien berichtet wurden.

**Tabelle 2 Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$  in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen<sup>a,b</sup>, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern untersucht wurde**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Bauchschmerzen (inkl. Oberbauchschmerzen), Dyspepsie, Übelkeit		

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

<sup>b</sup> Einzeldosis = alters-/gewichtsabhängige Dosierung (30 mg bis 75 mg einmal täglich).

Es folgt eine Liste mit häufig auftretenden Nebenwirkungen in Behandlungsstudien (n = 858) und Prophylaxestudien (n = 148). Diese Nebenwirkungen traten entweder bei Placebo-Patienten/keine Prophylaxe häufiger auf als bei Patienten unter Oseltamivir, oder der Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Gruppen betrug weniger als 1 %. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind solche, die bei mehr als 1 von 100 Patienten und weniger als 1 von 10 Patienten auftreten.

- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Bronchitis, Nasopharyngitis, Otitis media, Pneumonie, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege
- *Augenerkrankungen:* Konjunktivitis (inkl. gerötete Augen, Ausfluss aus den Augen und Augenschmerzen)

- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*: Ohrenschmerzen
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*: Asthma (inkl. schweres Asthma), Husten, Nasenbluten, verstopfte Nase, Rhinorrhö
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*: Diarrhö
- *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*: Dermatitis (inkl. allergische und atopische Dermatitis)
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*: Fieber

Die folgenden zusätzlichen *gelegentlichen* (Häufigkeit  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) Nebenwirkungen wurden in pädiatrischen Behandlungsstudien berichtet. Diese Nebenwirkungen waren bisher unter *häufig* eingestuft (Häufigkeit  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), erfüllen aber auf Grundlage der erweiterten verfügbaren Daten das Kriterium für die Aufnahme in den vorherigen Abschnitt nicht mehr.

- *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*: Lymphadenopathie
- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*: Erkrankungen des Trommelfells

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

##### *Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems*

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

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

##### *Leber- und Gallenerkrankungen*

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

#### Zusätzliche Informationen über besondere Patientengruppen:

##### *Säuglinge unter einem Jahr*

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

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

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

Sicherheitsprofil der Risikopatienten qualitativ ähnlich dem der ansonsten gesunden Erwachsenen/Jugendlichen.

#### *Immungeschwächte Patienten*

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

#### *Kinder mit vorbestehendem Asthma bronchiale*

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

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Arzneimittel, ATC-Code: J05AH02

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

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

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

Die IC<sub>50</sub>-Werte von Oseltamivir für die Neuraminidase von klinisch isolierter Influenza A lagen zwischen 0,1 nM und 1,3 nM, und von Influenza B bei 2,6 nM. Höhere IC<sub>50</sub>-Werte für Influenza B, bis zu einem Medianwert von 8,5 nM, wurden in publizierten Studien beobachtet.

#### *Reduzierte Sensitivität der viralen Neuraminidase*

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

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

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

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

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

Es hat sich gezeigt, dass Oseltamivir-resistente Viren, die von mit Oseltamivir behandelten Patienten und aus Oseltamivir-resistenten Laborstämmen von Influenzaviren isoliert wurden, Mutationen in den N1- und N2-Neuraminidasen aufwiesen. Resistenzmutationen neigen dazu, spezifisch für einen bestimmten Virussubtyp zu sein. Seit dem Jahr 2007 hat sich die mit einer H275Y-Mutation verbundene Resistenz der saisonalen H1N1-Stämme weit verbreitet. Die Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geographisch zu variieren. Im Jahr 2008 wurde H275Y bei > 99 % der zirkulierenden H1N1-Influenzaisolate in Europa gefunden. Die H1N1-Influenza im Jahr 2009 („Schweinegrippe“) war fast immer empfindlich gegenüber Oseltamivir, mit nur sporadischen Berichten über Resistenz sowohl in Zusammenhang mit einer therapeutischen, als auch in Zusammenhang mit einer prophylaktischen Anwendung.

#### *Therapie der Influenzainfektion*

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

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

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



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

Bei Influenza-positiven Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung betrug die kombinierte Inzidenz von Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, 17 % (22/133) in der Placebo-Gruppe und 14 % (16/118) in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe ( $p = 0,5976$ ).

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

Eine zweite Studie wurde mit 334 asthmatischen Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren, von denen 53,6 % Influenza-positiv waren, durchgeführt. In der mit Oseltamivir behandelten Gruppe wurde die mediane Dauer der Erkrankung nicht signifikant verkürzt. Am Tag 6 (letzter Behandlungstag) hatte sich in dieser Population der FEV<sub>1</sub>-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe erhöht, verglichen mit 4,7 % unter Placebo ( $p = 0,0148$ ).

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

Therapie der Influenza-B-Infektion: Insgesamt 15 % der mit Influenza infizierten Population war mit Influenza B infiziert, der Anteil lag zwischen 1 und 33 % in den einzelnen Studien. Die mediane Erkrankungsdauer bei mit Influenza B infizierten Patienten zeigte zwischen den Therapiegruppen in den einzelnen Studien keinen signifikanten Unterschied. Daten von 504 mit Influenza B infizierten Patienten wurden über alle Studien gepoolt analysiert. Oseltamivir reduzierte die Zeit bis zum Abklingen aller Symptome um 0,7 Tage (95 % Konfidenzintervall 0,1 – 1,6 Tage;  $p = 0,022$ ) und die Dauer des Fiebers ( $\geq 37,8$  °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;  $p \leq 0,0001$ ]). Die „number needed to treat“ (NNT) bei Kontaktpersonen echter Influenzafälle betrug 10 (95 % Konfidenzintervall 9 - 12) und 16 (95 % Konfidenzintervall 15 - 19) innerhalb der gesamten Population (ITT), unabhängig vom Infektionsstatus des Indexfalles.

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

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

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung: In einer gepoolten Analyse von zwei weiteren Studien, welche mit ungeimpften, ansonsten gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden, reduzierte Oseltamivir 75 mg einmal täglich, angewendet während 6 Wochen, signifikant die Inzidenz klinischer Influenza-Erkrankung von 25/519 (4,8 %) in der Placebo-Gruppe auf 6/520 (1,2 %) in der Oseltamivir-Gruppe (76 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,6 – 5,7;  $p = 0,0006$ ]) während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Die NNT in dieser Studie betrug 28 (95 % Konfidenzintervall 24 – 50).

In einer Studie mit älteren Bewohnern von Pflegeheimen, von denen 80 % in der betreffenden Saison geimpft worden waren, senkte Oseltamivir 75 mg einmal täglich während 6 Wochen angewendet signifikant die Inzidenz der klinischen Influenza-Erkrankung von 12/272 (4,4 %) in der Placebo-Gruppe auf 1/276 (0,4 %) in der Oseltamivir-Gruppe (92 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,5 – 6,6;  $p = 0,0015$ ]). Die NNT in dieser Studie betrug 25 (95 % Konfidenzintervall 23 – 62).

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

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

### *Verteilung*

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

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

### *Metabolismus*

Oseltamivir wird durch überwiegend in der Leber vorkommende Esterasen nahezu 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 1 Jahr: Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kindern im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht worden. Die Pharmakokinetik nach Mehrfachgabe wurde in einer kleinen Gruppe von Kindern in einer klinischen Studie zur Wirksamkeit untersucht. Jüngere Kinder schieden sowohl das Prodrug als auch den aktiven Metaboliten schneller aus als Erwachsene, was zu einer niedrigeren systemischen Verfügbarkeit einer gegebenen mg/kg Dosis führt. Dosen von 2 mg/kg führen zu einer systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat, die der von Erwachsenen nach Anwendung einer einzelnen Dosis von 75 mg (ca. 1 mg/kg) vergleichbar ist. Die Pharmakokinetik von Oseltamivir bei Kindern über 12 Jahren ist vergleichbar der Erwachsener.

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

Während sehr hohe orale Einzeldosen von Oseltamivirphosphatsalz bis zu den höchsten geprüften Dosierungen (1.310 mg/kg) keine Nebenwirkungen auf erwachsene Ratten hatten, führten derartige Dosen bei juvenilen, 7 Tage alten 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 (Mais)  
Talk  
Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Natriumstearyl fumarat

#### *Kapselhülle:*

Gelatine  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O  
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.

#### Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension:

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen: 3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen: 6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C – 8 °C gelagert.

### **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**

Keine besonderen Anforderungen.

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

## **Besondere Anweisungen zur Anwendung, Handhabung und Beseitigung des Rezepturansatzes, der für Kinder unter 1 Jahr zubereitet wurde**

### Rezepturansatz

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, angemessene Dosierungen von Tamiflu erhalten, die entweder in einer Apotheke oder zu Hause zubereitet wurden.

Für Säuglinge unter 12 Monaten sollte die Zubereitung in der Apotheke der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden. Genaue Informationen zur Zubereitung in der Apotheke finden Sie im Abschnitt 4.2 und zur Zubereitung zu Hause finden Sie diese im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.

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

## **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 <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 6 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 6 mg Oseltamivir.

Eine Flasche der zubereiteten Suspension (65 ml) enthält 390 mg Wirkstoff (Oseltamivir).

Eine Flasche mit 13 g Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 11,142 g Sorbitol.

5 ml Oseltamivir Suspension liefert 0,9 g Sorbitol

7,5 ml Oseltamivir Suspension liefert 1,3 g Sorbitol

10 ml Oseltamivir Suspension liefert 1,7 g Sorbitol

12,5 ml Oseltamivir Suspension liefert 2,1 g Sorbitol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### *Therapie der Influenza*

Bei Patienten ab einem Jahr mit influenzatypischen Symptomen, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde. Diese Indikation basiert auf klinischen Studien an natürlich vorkommender Influenza, bei welcher die vorherrschende Infektion Influenza A war (siehe Abschnitt 5.1).

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

#### *Prophylaxe der Influenza*

- Postexpositions-Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung zirkuliert.
- Die angemessene Anwendung von Tamiflu zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und der Populationen, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. In Ausnahmesituationen (z.B. in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen, und einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter erwogen werden.
- Tamiflu ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs bei Säuglingen unter 12 Monaten zur Postexpositions-Prophylaxe indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

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

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

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

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

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

### *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 6 mg/ml 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 6 mg/ml Suspension erhältlich.

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

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
≤ 15 kg	30 mg zweimal täglich	5 ml zweimal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg zweimal täglich	7,5 ml zweimal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg zweimal täglich	10 ml zweimal täglich
> 40 kg	75 mg zweimal täglich	12,5 ml zweimal täglich

Zum Dosieren wird eine orale 10-ml-Dosierungshilfe in der Packung mitgeliefert.

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

- Säuglinge unter 12 Monaten: Im Fall einer Pandemie liegt die empfohlene Dosis für die Behandlung von Säuglingen unter 12 Monaten zwischen 2 mg/kg zweimal täglich und 3 mg/kg



zweimal täglich. Dies geht auf eine begrenzte Anzahl pharmakokinetische Daten zurück, die darauf hindeuten, dass diese Dosierungen bei der Mehrzahl der Patienten zu Plasmakonzentrationen des Arzneimittels führen, die sich bei älteren Kindern und Erwachsenen als klinisch wirksam erwiesen haben (siehe Abschnitt 5.2).

Im Fall einer Pandemie sollte zur Anwendung bei Kindern unter 12 Monaten, die 6 mg bis 18 mg Oseltamivir benötigen, eine orale 3-ml-Dosierungshilfe (mit 0,1-ml-Markierungen) verwendet werden. Die Eltern/gesetzlichen Vertreter des Patienten sollten darüber informiert werden, wo sie eine orale 3-ml-Dosierungshilfe erhalten.

Die nachfolgenden, gewichtsbezogenen Dosierungsanweisungen werden für Säuglinge unter 1 Jahr empfohlen:

**Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 0 und 30 Tagen: 2 mg/kg zweimal täglich\***

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
3 kg	6 mg zweimal täglich	1,0 ml zweimal täglich
3,5 kg	7 mg zweimal täglich	1,2 ml zweimal täglich
4 kg	8 mg zweimal täglich	1,3 ml zweimal täglich
4,5 kg	9 mg zweimal täglich	1,5 ml zweimal täglich

\*Es liegen keine Daten in Bezug auf die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Monat vor.

**Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 31 und 90 Tagen: 2,5 mg/kg zweimal täglich**

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
4 kg	10 mg zweimal täglich	1,7 ml zweimal täglich
4,5 kg	11,25 mg zweimal täglich	1,9 ml zweimal täglich
5 kg	12,5 mg zweimal täglich	2,1 ml zweimal täglich
5,5 kg	13,75 mg zweimal täglich	2,3 ml zweimal täglich
6 kg	15 mg zweimal täglich	2,5 ml zweimal täglich
6,5 kg	16,25 mg zweimal täglich	2,7 ml zweimal täglich

**Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 91 und < 365 Tagen: 3 mg/kg zweimal täglich**

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
6 kg	18 mg zweimal täglich	3,0 ml zweimal täglich
7 kg	21 mg zweimal täglich	3,5 ml zweimal täglich
8 kg	24 mg zweimal täglich	4,0 ml zweimal täglich
9 kg	27 mg zweimal täglich	4,5 ml zweimal täglich
10 kg	30 mg zweimal täglich	5,0 ml zweimal täglich

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den potenziellen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Diese altersabhängigen Dosierungsempfehlungen sind nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postmenstruellen Alter von weniger als 37 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

## 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 6 mg/ml Suspension erhältlich.

Die empfohlene Dosis Tamiflu zur Postexpositions-Prophylaxe ist:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
≤ 15 kg	30 mg einmal täglich	5 ml einmal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg einmal täglich	7,5 ml einmal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg einmal täglich	10 ml einmal täglich
> 40 kg	75 mg einmal täglich	12,5 ml einmal täglich

Zum Dosieren wird eine orale 10-ml-Dosierungshilfe in der Packung mitgeliefert.

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

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

➤ Säuglinge unter 12 Monaten: Im Fall einer Pandemie liegt die empfohlene Dosis für die Prophylaxe bei Säuglingen unter 12 Monaten bei der Hälfte der täglichen Dosis zur Behandlung. Dies basiert auf klinischen Daten von Kindern > 1 Jahr und Erwachsenen, welche zeigten, dass eine Dosis, die der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis entspricht, klinisch wirksam zur Prävention der Influenza ist.

Im Fall einer Pandemie sollte zur Anwendung bei Kindern unter 12 Monaten, die 6 mg bis 18 mg Oseltamivir benötigen, eine orale 3-ml-Dosierungshilfe (mit 0,1-ml-Markierungen) verwendet werden. Die Eltern/gesetzlichen Vertreter des Patienten sollten darüber informiert werden, wo sie eine orale 3-ml-Dosierungshilfe erhalten.

Die nachfolgenden, gewichtsbezogenen Dosierungsanweisungen werden für Säuglinge unter 1 Jahr empfohlen:

### Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 0 und 30 Tagen: 2 mg/kg einmal täglich\*

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
3 kg	6 mg einmal täglich	1,0 ml einmal täglich
3,5 kg	7 mg einmal täglich	1,2 ml einmal täglich
4 kg	8 mg einmal täglich	1,3 ml einmal täglich
4,5 kg	9 mg einmal täglich	1,5 ml einmal täglich

\*Es liegen keine Daten in Bezug auf die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Monat vor.

**Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 31 und 90 Tagen: 2,5 mg/kg einmal täglich**

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
4 kg	10 mg einmal täglich	1,7 ml einmal täglich
4,5 kg	11,25 mg einmal täglich	1,9 ml einmal täglich
5 kg	12,5 mg einmal täglich	2,1 ml einmal täglich
5,5 kg	13,75 mg einmal täglich	2,3 ml einmal täglich
6 kg	15 mg einmal täglich	2,5 ml einmal täglich
6,5 kg	16,25 mg einmal täglich	2,7 ml einmal täglich

**Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 91 und < 365 Tagen: 3 mg/kg einmal täglich**

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
6 kg	18 mg einmal täglich	3,0 ml einmal täglich
7 kg	21 mg einmal täglich	3,5 ml einmal täglich
8 kg	24 mg einmal täglich	4,0 ml einmal täglich
9 kg	27 mg einmal täglich	4,5 ml einmal täglich
10 kg	30 mg einmal täglich	5,0 ml einmal täglich

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den potenziellen Nutzen einer Prophylaxe gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Diese altersabhängigen Dosierungsempfehlungen sind nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postmenstruellen Alter von weniger als 37 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung

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

**Besondere Patientengruppen**

*Patienten mit Leberinsuffizienz*

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

*Patienten mit Niereninsuffizienz*

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

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

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

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

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

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

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Kinder*

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

#### *Immungeschwächte Patienten*

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

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

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

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

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

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

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung. Die Anwendung von Tamiflu darf die individuelle Erwägung einer jährlichen Gripeschutzimpfung nicht beeinflussen. Der Schutz gegenüber Influenza dauert nur so lange wie Tamiflu angewendet wird. Tamiflu darf nur dann zur

Therapie und Prophylaxe der Influenza angewendet werden, wenn verlässliche epidemiologische Daten darauf hindeuten, dass Influenzaviren in der Bevölkerung zirkulieren.

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

#### *Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz*

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

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

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

Sorbitol kann eine leicht abführende Wirkung haben.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oseltamivir, wie eine schwache Proteinbindung und ein von CYP450- und 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, Antazida (Magnesium- und Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat), Rimantadin oder Warfarin (bei Probanden, die stabil auf Warfarin eingestellt sind und keine Influenza haben) beobachtet.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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 4.624 Erwachsenen/Jugendlichen und 1.480 pädiatrischen Patienten, die mit Tamiflu oder Placebo gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 3.533 Erwachsenen/Jugendlichen und 148 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Prüfungen Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza erhielten. Außerdem erhielten 475 immungeschwächte Patienten (darunter 18 Kinder) Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza.

Bei Erwachsenen/Jugendlichen waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den Studien zur Behandlung Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen und in den Studien zur Prophylaxe Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schmerzen. 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 waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Bei der Mehrzahl der Patienten führten diese Nebenwirkungen nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Tamiflu.

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

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

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

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

**Tabelle 1 Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$  in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen untersucht wurde oder auf der Basis der Überwachung nach der Markteinführung**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie <sup>a</sup>
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion <sup>a</sup>	Anaphylaktische Reaktionen <sup>b</sup> , Anaphylaktoide Reaktionen <sup>b</sup>
Psychiatrische Erkrankungen				Agitation <sup>a</sup> , Anormales Verhalten <sup>b</sup> , Angst <sup>a</sup> , Verwirrtheit <sup>a</sup> , Wahnvorstellungen <sup>b</sup> , Delirium <sup>b</sup> , Halluzinationen <sup>a</sup> , Albträume <sup>a</sup> , Selbstverletzung <sup>a</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Veränderter Bewusstseinsgrad <sup>a</sup> , Krampfanfälle <sup>a</sup>	
Augenerkrankungen				Sehstörungen <sup>a</sup>
Herzkrankungen			Kardiale Arrhythmien <sup>a</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		Gastrointestinale Blutungen <sup>a</sup> , Hämorrhagische Colitis <sup>a</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme <sup>a</sup>	Fulminante Hepatitis <sup>b</sup> , Leberversagen <sup>c</sup> , Hepatitis <sup>b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ekzem <sup>a</sup> , Dermatitis <sup>a</sup> , Ausschlag <sup>a</sup> , Urtikaria <sup>a</sup>	Angioneurotisches Ödem <sup>a</sup> , Erythema multiforme <sup>b</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>b</sup> , Toxische epidermale Nekrolyse <sup>b</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen		

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

<sup>b</sup> Da die Nebenwirkung in den gepoolten klinischen Studien bei den 5.598 Personen, die Tamiflu erhielten, nicht beobachtet wurde, liegt die obere Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls für den Punktschätzer nicht höher als  $3/5.598$  (das heißt  $1/1.866$  oder weniger = selten).

Es folgt eine Liste mit häufig auftretenden Nebenwirkungen in Behandlungsstudien (n = 2.647) und Prophylaxestudien (n = 1.945). Diese Nebenwirkungen traten entweder bei Placebo-Patienten häufiger auf als bei Patienten unter Oseltamivir, oder der Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Armen betrug weniger als 1 %. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind solche, die bei mehr als 1 von 100 Patienten und weniger als 1 von 10 Patienten auftreten.

- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Bronchitis, Herpes simplex, Influenza, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis
- *Erkrankungen des Nervensystems:* Schlaflosigkeit
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:* Husten, verstopfte Nase, Halsentzündung, Rhinorrhö
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* Bauchschmerzen (inkl. Schmerzen im Oberbauch), Diarrhö, Dyspepsie
- *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:* Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie
- *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:* Dysmenorrhö
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Benommenheit (inkl. Schwindel), Abgeschlagenheit, Influenza-ähnliche Erkrankung, Gliederschmerzen, Fieber

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

Insgesamt nahmen 1.480 Kinder (darunter ansonsten gesunde Kinder im Alter von 1 - 12 Jahren und Kinder mit Asthma im Alter von 6 - 12 Jahren) an klinischen Studien teil, in denen Oseltamivir zur Behandlung der Influenza angewendet wurde. 858 dieser Kinder erhielten eine Behandlung mit Oseltamivir-Suspension. Insgesamt erhielten 148 Kinder die empfohlene Dosis Tamiflu einmal täglich in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten (n = 99) und in einer separaten 6-wöchigen pädiatrischen Prophylaxe-Studie (n = 49). Tabelle 2 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die in pädiatrischen klinischen Studien berichtet wurden.

**Tabelle 2 Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 1 % in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen<sup>a,b</sup>, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern untersucht wurde**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Bauchschmerzen (inkl. Oberbauchschmerzen), Dyspepsie, Übelkeit		

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

<sup>b</sup> Einzeldosis = alters-/gewichtsabhängige Dosierung (30 mg bis 75 mg einmal täglich).

Es folgt eine Liste mit häufig auftretenden Nebenwirkungen in Behandlungsstudien (n = 858) und Prophylaxestudien (n = 148). Diese Nebenwirkungen traten entweder bei Placebo-Patienten/keine Prophylaxe häufiger auf als bei Patienten unter Oseltamivir, oder der Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Gruppen betrug weniger als 1 %. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind solche, die bei mehr als 1 von 100 Patienten und weniger als 1 von 10 Patienten auftreten.

- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Bronchitis, Nasopharyngitis, Otitis media, Pneumonie, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege
- *Augenerkrankungen:* Konjunktivitis (inkl. gerötete Augen, Ausfluss aus den Augen und Augenschmerzen)



- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*: Ohrenschmerzen
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*: Asthma (inkl. schweres Asthma), Husten, Nasenbluten, verstopfte Nase, Rhinorrhö
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*: Diarrhö
- *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*: Dermatitis (inkl. allergische und atopische Dermatitis)
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*: Fieber

Die folgenden zusätzlichen *gelegentlichen* (Häufigkeit  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) Nebenwirkungen wurden in pädiatrischen Behandlungsstudien berichtet. Diese Nebenwirkungen waren bisher unter *häufig* eingestuft (Häufigkeit  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), erfüllen aber auf Grundlage der erweiterten verfügbaren Daten das Kriterium für die Aufnahme in den vorherigen Abschnitt nicht mehr.

- *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*: Lymphadenopathie
- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*: Erkrankungen des Trommelfells

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

##### *Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems*

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

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

##### *Leber- und Gallenerkrankungen*

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

#### Zusätzliche Informationen über besondere Patientengruppen:

##### *Säuglinge unter einem Jahr*

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

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

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

Sicherheitsprofil bei den Risikopatienten qualitativ ähnlich dem der ansonsten gesunden Erwachsenen/Jugendlichen.

#### *Immungeschwächte Patienten*

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

#### *Kinder mit vorbestehendem Asthma bronchiale*

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

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Arzneimittel, ATC-Code: J05AH02

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

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

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

Die IC<sub>50</sub>-Werte von Oseltamivir für die Neuraminidase von klinisch isolierter Influenza A lagen zwischen 0,1 nM und 1,3 nM, und von Influenza B bei 2,6 nM. Höhere IC<sub>50</sub>-Werte für Influenza B, bis zu einem Medianwert von 8,5 nM, wurden in publizierten Studien beobachtet.

#### *Reduzierte Sensitivität der viralen Neuraminidase*

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

Patientenpopulation	Patienten mit Resistenzmutationen (%)	
	Phenotypisierung*	Geno- und Phenotypisierung*
Erwachsene und Jugendliche	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Kinder (1 – 12 Jahre)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

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

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

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

Es hat sich gezeigt, dass Oseltamivir-resistente Viren, die von mit Oseltamivir behandelten Patienten und aus Oseltamivir-resistenten Laborstämmen von Influenzaviren isoliert wurden, Mutationen in den N1- und N2-Neuraminidasen aufwiesen. Resistenzmutationen neigen dazu, spezifisch für einen bestimmten Virussubtyp zu sein. Seit dem Jahr 2007 hat sich die mit einer H275Y-Mutation verbundene Resistenz der saisonalen H1N1-Stämme weit verbreitet. Die Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geographisch zu variieren. Im Jahr 2008 wurde H275Y bei > 99 % der zirkulierenden H1N1-Influenzaisolate in Europa gefunden. Die H1N1-Influenza im Jahr 2009 („Schweinegrippe“) war fast immer empfindlich gegenüber Oseltamivir, mit nur sporadischen Berichten über Resistenz sowohl in Zusammenhang mit einer therapeutischen, als auch in Zusammenhang mit einer prophylaktischen Anwendung.

#### *Therapie der Influenzainfektion*

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

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

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

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

Bei Influenza-positiven Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung betrug die kombinierte Inzidenz von Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, 17 % (22/133) in der Placebo-Gruppe und 14 % (16/118) in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe ( $p = 0,5976$ ).

Therapie der Influenza bei Kindern: In einer Studie mit ansonsten gesunden Kindern (65 % Influenza-positiv), im Alter zwischen 1 und 12 Jahren (mittleres Alter 5,3 Jahre), die Fieber ( $\geq 37,8$  °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 Zeit bis zur Beschwerdefreiheit (definiert als die gleichzeitige Rückkehr zu normaler Gesundheit und Aktivität und das Abklingen von Fieber, Husten und Schnupfen) um 1,5 Tage (95 % Konfidenzintervall 0,6 – 2,2 Tage;  $p < 0,0001$ ) verglichen mit Placebo. Oseltamivir reduzierte die Inzidenz akuter Mittelohrentzündung von 26,5 % (53/200) in der Placebo-Gruppe auf 16 % (29/183) bei den mit Oseltamivir behandelten Kindern ( $p = 0,013$ ).

Eine zweite Studie wurde mit 334 asthmatischen Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren, von denen 53,6 % Influenza-positiv waren, durchgeführt. In der mit Oseltamivir behandelten Gruppe wurde die mediane Dauer der Erkrankung nicht signifikant verkürzt. Am Tag 6 (letzter Behandlungstag) hatte sich in dieser Population der FEV<sub>1</sub>-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe erhöht, verglichen mit 4,7 % unter Placebo ( $p = 0,0148$ ).

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

Therapie der Influenza-B-Infektion: Insgesamt 15 % der mit Influenza infizierten Population war mit Influenza B infiziert, der Anteil lag zwischen 1 und 33 % in den einzelnen Studien. Die mediane Erkrankungsdauer bei mit Influenza B infizierten Patienten zeigte zwischen den Therapiegruppen in den einzelnen Studien keinen signifikanten Unterschied. Daten von 504 mit Influenza B infizierten Patienten wurden über alle Studien gepoolt analysiert. Oseltamivir reduzierte die Zeit bis zum Abklingen aller Symptome um 0,7 Tage (95 % Konfidenzintervall 0,1 – 1,6 Tage;  $p = 0,022$ ) und die Dauer des Fiebers ( $\geq 37,8$  °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;  $p \leq 0,0001$ ]). Die „number needed to treat“ (NNT) bei Kontaktpersonen echter Influenzafälle betrug 10 (95 % Konfidenzintervall 9 - 12) und 16 (95 % Konfidenzintervall 15 - 19) innerhalb der gesamten Population (ITT), unabhängig vom Infektionsstatus des Indexfalles.

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

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

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung: In einer gepoolten Analyse von zwei weiteren Studien, welche mit ungeimpften, ansonsten gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden, reduzierte Oseltamivir 75 mg einmal täglich, angewendet während 6 Wochen, signifikant die Inzidenz klinischer Influenza-Erkrankung von 25/519 (4,8 %) in der Placebo-Gruppe auf 6/520 (1,2 %) in der Oseltamivir-Gruppe (76 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,6 – 5,7;  $p = 0,0006$ ]) während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Die NNT in dieser Studie betrug 28 (95 % Konfidenzintervall 24 – 50).

In einer Studie mit älteren Bewohnern von Pflegeheimen, von denen 80 % in der betreffenden Saison geimpft worden waren, senkte Oseltamivir 75 mg einmal täglich während 6 Wochen angewendet signifikant die Inzidenz der klinischen Influenza-Erkrankung von 12/272 (4,4 %) in der Placebo-Gruppe auf 1/276 (0,4 %) in der Oseltamivir-Gruppe (92 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,5 – 6,6;  $p = 0,0015$ ]). Die NNT in dieser Studie betrug 25 (95 % Konfidenzintervall 23 – 62).

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

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

### *Verteilung*

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

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

### *Metabolismus*

Oseltamivir wird durch überwiegend in der Leber vorkommende Esterasen nahezu 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 1 Jahr: Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kindern im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht worden. Die Pharmakokinetik nach Mehrfachgabe wurde in einer kleinen Gruppe von Kindern in einer klinischen Studie zur Wirksamkeit untersucht. Jüngere Kinder schieden sowohl das Prodrug als auch den aktiven Metaboliten schneller aus als Erwachsene, was zu einer niedrigeren systemischen Verfügbarkeit einer gegebenen mg/kg Dosis führt. Dosen von 2 mg/kg führen zu einer systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat, die der von Erwachsenen nach Anwendung einer einzelnen Dosis von 75 mg (ca. 1 mg/kg) vergleichbar ist. Die Pharmakokinetik von Oseltamivir bei Kindern über 12 Jahren ist vergleichbar der Erwachsener.

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

Während sehr hohe orale Einzeldosen von Oseltamivirphosphatsalz bis zu den höchsten geprüften Dosierungen (1.310 mg/kg) keine Nebenwirkungen auf erwachsene Ratten hatten, führten derartige Dosen bei juvenilen, 7 Tage alten 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 für 10 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahrt werden.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine Packung enthält eine 100-ml-Braunglasflasche (mit kindersicherem Plastikdrehverschluss) mit 13 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, einen Plastikadapter, eine orale 10-ml-Dosierungshilfe aus Plastik und einen Plastikmessbecher. Rekonstitution mit 55 ml Wasser ergibt ein entnehmbares Volumen der Suspension zum Einnehmen, welches die Herstellung von insgesamt 10 Dosen von 30 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. Verschluss Flasche mehrmals vorsichtig klopfen, um das Pulver aufzulockern.
2. 55 ml Wasser mit dem Messbecher bis zur markierten Höhe abmessen (ein Messbecher ist in der Packung enthalten).
3. Die gesamten 55 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/xxx

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

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT Monat JJJJ}

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.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 25,713 g Sorbitol.

30 mg Oseltamivir Suspension liefert 0,9 g Sorbitol

45 mg Oseltamivir Suspension liefert 1,3 g Sorbitol

60 mg Oseltamivir Suspension liefert 1,7 g Sorbitol

75 mg Oseltamivir Suspension liefert 2,1 g Sorbitol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### *Therapie der Influenza*

Bei Patienten ab einem Jahr mit influenzatypischen Symptomen, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde. Diese Indikation basiert auf klinischen Studien an natürlich vorkommender Influenza, bei welcher die vorherrschende Infektion Influenza A war (siehe Abschnitt 5.1).

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

#### *Prophylaxe der Influenza*

- Postexpositions-Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung zirkuliert.
- Die angemessene Anwendung von Tamiflu zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und der Populationen, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. In Ausnahmesituationen (z.B. in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen, und einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophylaxe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter erwogen werden.
- Tamiflu ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs bei Säuglingen unter 12 Monaten zur Postexpositions-Prophylaxe indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

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

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

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

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

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

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

### Therapie der Influenza

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

- Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene: Die empfohlene orale Dosis beträgt 75 mg 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 für 5 Tage
≤ 15 kg	30 mg zweimal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg zweimal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg zweimal täglich
> 40 kg	75 mg zweimal täglich

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

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

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

### Prophylaxe der Influenza

#### Postexpositions-Prophylaxe

➤ Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza nach engem Kontakt mit einer infizierten Person beträgt 75 mg 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:

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

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

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

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

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

#### Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Patienten mit Leberinsuffizienz

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

### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

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

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

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

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

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

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Kinder*

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

### *Immungeschwächte Patienten*

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz*

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

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

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

Sorbitol kann eine leicht abführende Wirkung haben.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oseltamivir, wie eine schwache Proteinbindung und ein von CYP450- und 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, Antazida (Magnesium- und Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat), Rimantadin oder Warfarin (bei Probanden, die stabil auf Warfarin eingestellt sind und keine Influenza haben) beobachtet.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Bei lactierenden Ratten treten Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über. Es liegen nur sehr begrenzte Informationen zu gestillten Kindern, deren Mütter Oseltamivir eingenommen hatten, und zum Übergang von Oseltamivir in die Muttermilch vor. Diese begrenzten Daten weisen darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in geringen Mengen in die Muttermilch 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 4.624 Erwachsenen/Jugendlichen und 1.480 pädiatrischen Patienten, die mit Tamiflu oder Placebo gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 3.533 Erwachsenen/Jugendlichen und 148 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Prüfungen Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza erhielten. Außerdem erhielten 475 immungeschwächte Patienten (darunter 18 Kinder) Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza.

Bei Erwachsenen/Jugendlichen waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den Studien zur Behandlung Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen und in den Studien zur Prophylaxe Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schmerzen. 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 waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Bei der Mehrzahl der Patienten führten diese Nebenwirkungen nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Tamiflu.

Die in den unten stehenden Tabellen aufgeführten Nebenwirkungen fallen unter die folgenden Kategorien: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Die Nebenwirkungen wurden auf der

Basis gepoolter Analysen aus klinischen Prüfungen den entsprechenden Kategorien in den Tabellen zugeordnet.

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

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

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



**Tabelle 1 Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$  in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen untersucht wurde oder auf der Basis der Überwachung nach der Markteinführung**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie <sup>a</sup>
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion <sup>a</sup>	Anaphylaktische Reaktionen <sup>b</sup> , Anaphylaktoide Reaktionen <sup>b</sup>
Psychiatrische Erkrankungen				Agitation <sup>a</sup> , Anormales Verhalten <sup>b</sup> , Angst <sup>a</sup> , Verwirrtheit <sup>a</sup> , Wahnvorstellungen <sup>b</sup> , Delirium <sup>b</sup> , Halluzinationen <sup>a</sup> , Albträume <sup>a</sup> , Selbstverletzung <sup>a</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Veränderter Bewusstseinsgrad <sup>a</sup> , Krampfanfälle <sup>a</sup>	
Augenerkrankungen				Sehstörungen <sup>a</sup>
Herzkrankungen			Kardiale Arrhythmien <sup>a</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		Gastrointestinale Blutungen <sup>a</sup> , Hämorrhagische Colitis <sup>a</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme <sup>a</sup>	Fulminante Hepatitis <sup>b</sup> , Leberversagen <sup>c</sup> , Hepatitis <sup>b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ekzem <sup>a</sup> , Dermatitis <sup>a</sup> , Ausschlag <sup>a</sup> , Urtikaria <sup>a</sup>	Angioneurotisches Ödem <sup>a</sup> , Erythema multiforme <sup>b</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>b</sup> , Toxische epidermale Nekrolyse <sup>b</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen		

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

<sup>b</sup> Da die Nebenwirkung in den gepoolten klinischen Studien bei den 5.598 Personen, die Tamiflu erhielten, nicht beobachtet wurde, liegt die obere Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls für den Punktschätzer nicht höher als  $3/5.598$  (das heißt  $1/1.866$  oder weniger = selten). Es folgt eine Liste mit häufig auftretenden Nebenwirkungen in Behandlungsstudien ( $n = 2.647$ ) und Prophylaxestudien ( $n = 1.945$ ). Diese Nebenwirkungen traten entweder bei Placebo-Patienten häufiger

auf als bei Patienten unter Oseltamivir, oder der Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Armen betrug weniger als 1 %. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind solche, die bei mehr als 1 von 100 Patienten und weniger als 1 von 10 Patienten auftreten.

- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Bronchitis, Herpes simplex, Influenza, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis
- *Erkrankungen des Nervensystems:* Schlaflosigkeit
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:* Husten, verstopfte Nase, Halsentzündung, Rhinorrhö
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* Bauchschmerzen (inkl. Schmerzen im Oberbauch), Diarrhö, Dyspepsie
- *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:* Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie
- *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:* Dysmenorrhö
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Benommenheit (inkl. Schwindel), Abgeschlagenheit, Influenza-ähnliche Erkrankung, Gliederschmerzen, Fieber

#### Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

Insgesamt nahmen 1.480 Kinder (darunter ansonsten gesunde Kinder im Alter von 1 - 12 Jahren und Kinder mit Asthma im Alter von 6 - 12 Jahren) an klinischen Studien teil, in denen Oseltamivir zur Behandlung der Influenza angewendet wurde. 858 dieser Kinder erhielten eine Behandlung mit Oseltamivir-Suspension. Insgesamt erhielten 148 Kinder die empfohlene Dosis Tamiflu einmal täglich in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten (n = 99) und in einer separaten 6-wöchigen pädiatrischen Prophylaxe-Studie (n = 49). Tabelle 2 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die in pädiatrischen klinischen Studien berichtet wurden.

**Tabelle 2 Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1$  % in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen<sup>a,b</sup>, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern untersucht wurde**

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerzen		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Erbrechen	Bauchschmerzen (inkl. Oberbauchschmerzen), Dyspepsie, Übelkeit		

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

<sup>b</sup> Einzeldosis = alters-/gewichtsabhängige Dosierung (30 mg bis 75 mg einmal täglich).

Es folgt eine Liste mit häufig auftretenden Nebenwirkungen in Behandlungsstudien (n = 858) und Prophylaxestudien (n = 148). Diese Nebenwirkungen traten entweder bei Placebo-Patienten/keine Prophylaxe häufiger auf als bei Patienten unter Oseltamivir, oder der Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Gruppen betrug weniger als 1 %. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind solche, die bei mehr als 1 von 100 Patienten und weniger als 1 von 10 Patienten auftreten.

- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Bronchitis, Nasopharyngitis, Otitis media, Pneumonie, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege
- *Augenerkrankungen:* Konjunktivitis (inkl. gerötete Augen, Ausfluss aus den Augen und Augenschmerzen)
- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:* Ohrenschmerzen

- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:* Asthma (inkl. schweres Asthma), Husten, Nasenbluten, verstopfte Nase, Rhinorrhö
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* Diarrhö
- *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:* Dermatitis (inkl. allergische und atopische Dermatitis)
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Fieber

Die folgenden zusätzlichen *gelegentlichen* (Häufigkeit  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) Nebenwirkungen wurden in pädiatrischen Behandlungsstudien berichtet. Diese Nebenwirkungen waren bisher unter *häufig* eingestuft (Häufigkeit  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), erfüllen aber auf Grundlage der erweiterten verfügbaren Daten das Kriterium für die Aufnahme in den vorherigen Abschnitt nicht mehr.

- *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:* Lymphadenopathie
- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:* Erkrankungen des Trommelfells

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

##### *Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems*

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

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

##### *Leber- und Gallenerkrankungen*

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

#### Zusätzliche Informationen über besondere Patientengruppen:

##### *Säuglinge unter einem Jahr*

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

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

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

### *Immungeschwächte Patienten*

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

### *Kinder mit vorbestehendem Asthma bronchiale*

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

## 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Arzneimittel, ATC-Code: J05AH02

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

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

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

Die IC<sub>50</sub>-Werte von Oseltamivir für die Neuraminidase von klinisch isolierter Influenza A lagen zwischen 0,1 nM und 1,3 nM, und von Influenza B bei 2,6 nM. Höhere IC<sub>50</sub>-Werte für Influenza B, bis zu einem Medianwert von 8,5 nM, wurden in publizierten Studien beobachtet.

### *Reduzierte Sensitivität der viralen Neuraminidase*

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

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

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

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

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

Es hat sich gezeigt, dass Oseltamivir-resistente Viren, die von mit Oseltamivir behandelten Patienten und aus Oseltamivir-resistenten Laborstämmen von Influenzaviren isoliert wurden, Mutationen in den N1- und N2-Neuraminidasen aufwiesen. Resistenzmutationen neigen dazu, spezifisch für einen bestimmten Virussubtyp zu sein. Seit dem Jahr 2007 hat sich die mit einer H275Y-Mutation verbundene Resistenz der saisonalen H1N1-Stämme weit verbreitet. Die Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geographisch zu variieren. Im Jahr 2008 wurde H275Y bei > 99 % der zirkulierenden H1N1-Influenzaisolate in Europa gefunden. Die H1N1-Influenza im Jahr 2009 („Schweinegrippe“) war fast immer empfindlich gegenüber Oseltamivir, mit nur sporadischen Berichten über Resistenz sowohl in Zusammenhang mit einer therapeutischen, als auch in Zusammenhang mit einer prophylaktischen Anwendung.

#### *Therapie der Influenzainfektion*

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

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

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

Therapie der Influenza bei Hoch-Risiko-Populationen: Die mediane Erkrankungsdauer der Influenza wurde bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) und bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen, die Oseltamivir 75 mg zweimal täglich während 5 Tagen erhielten, nicht signifikant verkürzt. Die Gesamtdauer des Fiebers wurde in den mit Oseltamivir behandelten Gruppen um einen Tag verkürzt. Bei älteren Influenza-positiven Patienten reduzierte Oseltamivir

signifikant die Inzidenz bestimmter Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, und zwar von 19 % (52/268) in der Placebo-Gruppe auf 12 % (29/250) in der mit Oseltamivir behandelten Patientengruppe ( $p = 0,0156$ ).

Bei Influenza-positiven Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung betrug die kombinierte Inzidenz von Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, 17 % (22/133) in der Placebo-Gruppe und 14 % (16/118) in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe ( $p = 0,5976$ ).

Therapie der Influenza bei Kindern: In einer Studie mit ansonsten gesunden Kindern (65 % Influenza-positiv), im Alter zwischen 1 und 12 Jahren (mittleres Alter 5,3 Jahre), die Fieber ( $\geq 37,8$  °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 Zeit bis zur Beschwerdefreiheit (definiert als die gleichzeitige Rückkehr zu normaler Gesundheit und Aktivität und das Abklingen von Fieber, Husten und Schnupfen) um 1,5 Tage (95 % Konfidenzintervall 0,6 – 2,2 Tage;  $p < 0,0001$ ) verglichen mit Placebo. Oseltamivir reduzierte die Inzidenz akuter Mittelohrentzündung von 26,5 % (53/200) in der Placebo-Gruppe auf 16 % (29/183) bei den mit Oseltamivir behandelten Kindern ( $p = 0,013$ ).

Eine zweite Studie wurde mit 334 asthmatischen Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren, von denen 53,6 % Influenza-positiv waren, durchgeführt. In der mit Oseltamivir behandelten Gruppe wurde die mediane Dauer der Erkrankung nicht signifikant verkürzt. Am Tag 6 (letzter Behandlungstag) hatte sich in dieser Population der FEV<sub>1</sub>-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe erhöht, verglichen mit 4,7 % unter Placebo ( $p = 0,0148$ ).

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

Therapie der Influenza-B-Infektion: Insgesamt 15 % der mit Influenza infizierten Population war mit Influenza B infiziert, der Anteil lag zwischen 1 und 33 % in den einzelnen Studien. Die mediane Erkrankungsdauer bei mit Influenza B infizierten Patienten zeigte zwischen den Therapiegruppen in den einzelnen Studien keinen signifikanten Unterschied. Daten von 504 mit Influenza B infizierten Patienten wurden über alle Studien gepoolt analysiert. Oseltamivir reduzierte die Zeit bis zum Abklingen aller Symptome um 0,7 Tage (95 % Konfidenzintervall 0,1 – 1,6 Tage;  $p = 0,022$ ) und die Dauer des Fiebers ( $\geq 37,8$  °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;  $p \leq 0,0001$ ]). Die „number needed to treat“ (NNT) bei Kontaktpersonen echter Influenzafälle betrug

10 (95 % Konfidenzintervall 9 - 12) und 16 (95 % Konfidenzintervall 15 - 19) innerhalb der gesamten Population (ITT), unabhängig vom Infektionsstatus des Indexfalles.

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

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

*Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung:* In einer gepoolten Analyse von zwei weiteren Studien, welche mit ungeimpften, ansonsten gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden, reduzierte Oseltamivir 75 mg einmal täglich, angewendet während 6 Wochen, signifikant die Inzidenz klinischer Influenza-Erkrankung von 25/519 (4,8 %) in der Placebo-Gruppe auf 6/520 (1,2 %) in der Oseltamivir-Gruppe (76 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,6 – 5,7; p = 0,0006]) während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Die NNT in dieser Studie betrug 28 (95 % Konfidenzintervall 24 – 50).

In einer Studie mit älteren Bewohnern von Pflegeheimen, von denen 80 % in der betreffenden Saison geimpft worden waren, senkte Oseltamivir 75 mg einmal täglich während 6 Wochen angewendet signifikant die Inzidenz der klinischen Influenza-Erkrankung von 12/272 (4,4 %) in der Placebo-Gruppe auf 1/276 (0,4 %) in der Oseltamivir-Gruppe (92 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,5 – 6,6; p = 0,0015]). Die NNT in dieser Studie betrug 25 (95 % Konfidenzintervall 23 – 62).

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

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

### *Verteilung*

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

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

### *Metabolismus*

Oseltamivir wird durch überwiegend in der Leber vorkommende Esterasen nahezu 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 1 Jahr: Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kindern im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht worden. Die Pharmakokinetik nach Mehrfachgabe wurde in einer kleinen Gruppe von Kindern in einer klinischen Studie zur Wirksamkeit untersucht. Jüngere Kinder schieden sowohl das Prodrug als auch den aktiven Metaboliten schneller aus als Erwachsene, was zu einer niedrigeren systemischen Verfügbarkeit einer gegebenen mg/kg Dosis führt. Dosen von 2 mg/kg führen zu einer systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat, die der von Erwachsenen nach Anwendung einer einzelnen Dosis von 75 mg (ca. 1 mg/kg) vergleichbar ist. Die Pharmakokinetik von Oseltamivir bei Kindern über 12 Jahren ist vergleichbar der Erwachsener.

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

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

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

#### **Zubereitung der Suspension zum Einnehmen**

1. Verschlusskappe entfernt, 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 <http://www.ema.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**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 6.0 des Risikomanagement-Planes [RMP] vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

PSURs

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

**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 6 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Oseltamivir

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Flasche mit 13 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 390 mg Oseltamivir. Das endgültige Volumen der Flasche nach der Rekonstitution mit 55 ml Wasser beträgt 65 ml. Jeder ml der Suspension enthält 6 mg Oseltamivir.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Außerdem enthalten: Sorbitol.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Flasche  
Außerdem enthalten: 1 Plastik-Flaschenadapter, 1 Plastik-Messbecher (55 ml) und 1 orale 10-ml-Dosierungshilfe aus Plastik

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor der Einnahme Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen nach Zubereitung  
Flasche vor Gebrauch gut schütteln  
Vorsicht: Dosierungshilfe weist Milliliter-Markierungen auf (ml)

**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 für 10 Tage bei Raumtemperatur (unter 25 °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/xxx

**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 6 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Oseltamivir

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Vor der Einnahme Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen nach Rekonstitution  
Flasche vor Gebrauch gut schütteln

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Das Volumen der rekonstituierten Suspension beträgt 65 ml

**6. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Außerdem enthalten: Sorbitol

**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 für 10 Tage bei Raumtemperatur (unter 25 °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

**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 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 geeigneten Arzneimitteln zur Behandlung von Fieber (hoher Temperatur) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass Tamiflu die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflusst.

### **Gibt es Wechselwirkungen mit einer Gripeschutzimpfung?**

**Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.** 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 1 Jahr 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).

Kinder im Alter von 1 Jahr und älter:

<b>Körpergewicht</b>	<b>Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)</b>
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)

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

<b>Alter</b>	<b>Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)</b>
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg zweimal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg zweimal täglich
0 bis 1 Monat	2 mg/kg zweimal täglich

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den möglichen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

**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 1 Jahr und älter 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).

Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter:

<b>Körpergewicht</b>	<b>Empfohlene Dosis für 10 Tage (Prophylaxe)</b>
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.

➤ Säuglinge unter 12 Monaten: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 12 Monaten bei der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis. Dies basiert auf klinischen Daten von Kindern über 1 Jahr und Erwachsenen. Diese deuten darauf hin, dass eine Dosis, die der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis entspricht, zur Prophylaxe der Influenza klinisch wirksam ist. Die folgenden, dem Gewicht angepassten Dosierungen werden zur Prophylaxe bei Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

<b>Alter</b>	<b>Empfohlene Dosis für 10 Tage (Prophylaxe)</b>
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg einmal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg einmal täglich
0 bis 1 Monat	2 mg/kg einmal täglich

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den möglichen Nutzen einer Prophylaxe gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

#### **Wenn die orale Suspension von Tamiflu nicht verfügbar ist**



Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann eine Zubereitung aus Kapseln von Tamiflu aus der Apotheke verwendet werden (siehe Ende der Packungsbeilage, Informationen für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal). Wenn auch keine Zubereitung aus der Apotheke verfügbar ist, können Dosierungen von Tamiflu zu Hause zubereitet werden. Die Zubereitung in der Apotheke ist für Säuglinge unter 12 Monaten die erste Wahl.

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

Wenn nur 75-mg-Kapseln zur Verfügung stehen und Dosen von 30 mg oder 45 mg benötigt werden, sind für die Zubereitung zusätzliche Schritte notwendig.

#### ➤ **Kinder ab einem Jahr: Zubereitung von 30-mg- oder 60-mg-Dosierungen von Tamiflu aus 30-mg-Kapseln**

Um Dosierungen für Patienten, die keine Kapseln schlucken können, herzustellen, müssen Sie alle nachfolgend aufgeführten Schritte befolgen, um das Pulver von Tamiflu mit einem Nahrungsmittel zu mischen.

<b>Tamiflu Kapsel</b>	
eine <b>30-mg</b> -Kapsel für die 30-mg- Dosierung	
zwei <b>30-mg</b> -Kapseln für die 60-mg- Dosierung	

Sie benötigen:

1. eine oder zwei 30-mg-Kapsel(n) Tamiflu, in Abhängigkeit von Gewicht oder Alter des Patienten, wie in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt
2. eine Schere
3. eine kleine Schale für jeden Patienten (verwenden Sie für jeden Patienten eine eigene Schale)
4. einen Teelöffel
5. eines der folgenden Nahrungsmittel, um den bitteren Geschmack vom Tamiflu Pulver zu überdecken:
  - Zuckerwasser (wenn Sie dieses verwenden, stellen Sie die Mischung in einer separaten Schale oder Tasse her, indem Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel  $\frac{3}{4}$  Teelöffel Zucker mischen),
  - Schokoladensirup,
  - Kirschsirup, oder
  - Dessertgarnierung, wie Karamell- oder Toffee-Soße

Um die richtige zu verwendende Menge des Arzneimittels herauszufinden, suchen Sie in der linken Spalte der nachfolgenden Tabelle das Gewicht des Patienten. In der rechten Spalte sehen Sie dann die Anzahl an Kapseln, die Sie für **eine** Dosis benötigen.

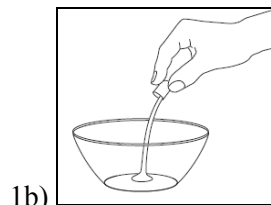
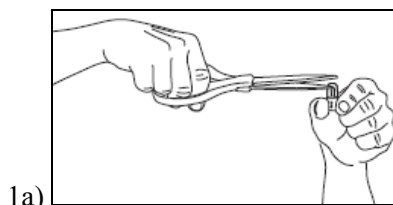
<b>Gewicht</b>	<b>Tamiflu Dosis</b>	<b>Anzahl der Kapseln</b>
bis zu 15 kg	30 mg	1 Kapsel
23 kg bis 40 kg	60 mg	2 Kapseln

(Hinweis: Verwenden Sie nur 30-mg-Kapseln zur Herstellung von 30 mg und 60 mg Dosen. Versuchen Sie nicht eine 45 mg oder 75 mg Dosis mit dem Inhalt von 30-mg-Kapseln herzustellen.)

### **Herstellung der 30-mg- oder 60-mg-Dosierung aus 30-mg-Kapseln**

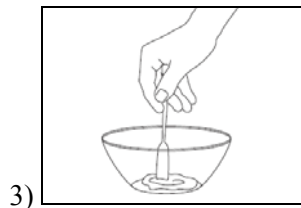
Diese Anleitung zeigt Ihnen, wie Sie **eine** Dosis Tamiflu herstellen, die zum sofortigen Gebrauch bestimmt ist.

1. Öffnen Sie vorsichtig eine oder zwei 30-mg-Kapsel(n) Tamiflu (in Abhängigkeit von Gewicht oder Alter des Patienten) über der ersten kleinen Schale. Zum Öffnen der Kapsel halten Sie diese aufrecht und schneiden Sie die runde Spitze mit einer Schere ab (siehe unten, Bild 1a). Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale (Bild 1b). Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Augen führen kann.



2. Geben Sie eine kleine Menge des gesüßten Nahrungsmittels (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) in die Schale. Dies wird den bitteren Geschmack des Pulvers von Tamiflu überdecken (Bild 2).

3. Rühren Sie die Mischung gut um (Bild 3).



4. Geben Sie dem Kind den gesamten Inhalt der Schale.
5. Wenn ein Rest der Mischung in der Schüssel bleibt, geben Sie eine kleine Menge Wasser hinzu und schwenken Sie die Schüssel damit aus. Geben Sie dem Patienten diese restliche Mischung zu trinken.
6. Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

➤ **Säuglinge unter einem Jahr: Zubereitung der Tamiflu Dosierungen aus 30-mg-Kapseln**

Säuglinge, die 10 kg oder weniger wiegen, benötigen eine Dosis von Tamiflu von 30 mg oder weniger. Um Dosierungen von Tamiflu für diese Kinder herzustellen, müssen Sie eine Tamiflu Kapsel öffnen und zunächst eine Pulver-Wasser-Mischung zubereiten. Von dieser Mischung müssen Sie das richtige Volumen entnehmen. Vor der Anwendung können Sie ein gesüßtes Nahrungsmittel dazu mischen, um den Geschmack zu verbessern. Befolgen Sie die ausführlichen Anweisungen für diese Schritte, wie nachfolgend beschrieben.

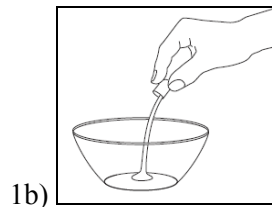
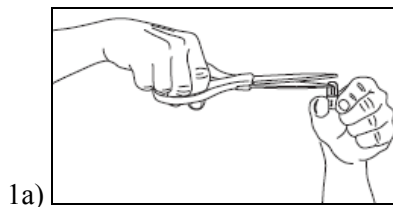
Sie benötigen:

1. **eine** 30-mg-Kapsel Tamiflu
2. eine Schere
3. zwei kleine Schalen für jedes Kind (verwenden Sie für jedes Kind zwei eigene Schalen)
4. zwei Dosierspritzen zur oralen Anwendung
  - eine Spritze mit der mindestens 3 ml Wasser aufgezogen werden können (3-ml- oder 5-ml-Spritze)
  - eine Spritze der empfohlenen Größe für die Tamiflu Mischung, die Maßeinheiten von 0,1 ml anzeigt (ein Zehntel eines Milliliters) (siehe nachfolgende Tabelle unter Punkt 3)
5. einen Teelöffel
6. eines der folgenden Nahrungsmittel, um den bitteren Geschmack vom Tamiflu Pulver zu überdecken:
  - Zuckerwasser (wenn Sie dieses verwenden, stellen Sie die Mischung in einer separaten Schale oder Tasse her, indem Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel  $\frac{3}{4}$  Teelöffel Zucker mischen),
  - Schokoladensirup,
  - Kirschsirup oder
  - Dessertgarnierung, wie Karamell- oder Toffee-Soße


**Herstellung der Tamiflu Dosierungen aus 30-mg-Kapseln für Säuglinge unter einem Jahr**

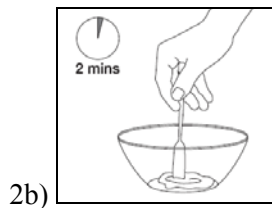
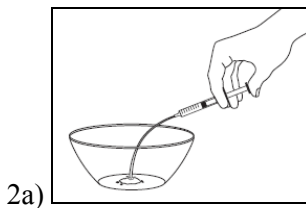
Diese Anleitung beschreibt, wie Sie **eine** Dosis Tamiflu herstellen, die zum sofortigen Gebrauch bestimmt ist.

1. Öffnen Sie vorsichtig **EINE** 30-mg-Kapsel Tamiflu über der ersten Schale. Zum Öffnen der Kapsel halten Sie diese aufrecht und schneiden Sie die runde Spitze mit einer Schere ab (siehe unten, Bild 1a). Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale (Bild 1b). Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Ihrer Augen führen kann.



2. Folgen Sie der unten stehenden Darstellung. Benutzen Sie die 3 ml (oder 5 ml) Spritze, um 3,0 ml Wasser abzumessen und geben Sie es zum Pulver in die Schale (Bild 2a). Rühren Sie die Mischung 2 Minuten lang (Bild 2b).

Tamiflu Kapsel	Zuzugebende Wassermenge
EINE 30-mg-Kapsel 	3,0 ml (drei Milliliter)



(Hinweis: Möglicherweise löst sich nicht das gesamte Pulver der Kapsel auf. Dies ist kein Grund zur Sorge, da es sich bei dem unlöslichen Pulver um inaktive Bestandteile handelt.)

3. Beachten Sie die unten stehenden Tabellen, um die richtige Dosierung der Tamiflu Mischung zu finden. Für Säuglinge im Alter zwischen einem Monat und 12 Monaten richten Sie sich nach den Angaben in Tabelle 3a. Für Säuglinge unter einem Monat richten Sie sich nach den Angaben in Tabelle 3b.

In der Tabelle finden Sie links das Gewicht des Kindes. In der Spalte auf der rechten Seite ist die Menge der Mischung von Tamiflu angegeben, die Sie in die Spritze geeigneter Größe aufziehen müssen.

Ziehen Sie die richtige Menge der Mischung von Tamiflu aus der ersten Schale in die Spritze geeigneter Größe auf (Bild 3a) und spritzen Sie sie vorsichtig aus der Spritze in die zweite Schale (Bild 3b).

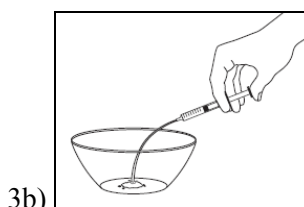
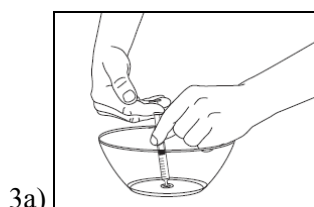
Tabelle 3a Tamiflu Dosierungstabelle für Säuglinge im Alter zwischen einem Monat und 12 Monaten

Körpergewicht	Dosis von Tamiflu	Menge der Mischung von Tamiflu, die Sie in die Spritze aufziehen müssen	Zu verwendende Spritzengröße
4 kg	10 mg	1,00 ml	2 ml (oder 3 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml	2 ml (oder 3 ml)
5 kg	12,5 mg	1,30 ml	2 ml (oder 3 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml	2 ml (oder 3 ml)
6 kg	15 mg	1,50 ml	2 ml (oder 3 ml)
7 kg	21 mg	2,10 ml	3 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml	3 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml	3 ml
mehr als 10 kg	30 mg	3,00 ml	3 ml (oder 5 ml)



Tabelle 3b Tamiflu Dosierungstabelle für Säuglinge unter einem Monat

Körpergewicht	Dosis von Tamiflu	Menge der Mischung von Tamiflu, die Sie in die Spritze aufziehen müssen	Zu verwendende Spritzengröße
3 kg	6 mg	0,60 ml	1 ml (oder 2 ml)
3,5 kg	7 mg	0,70 ml	1 ml (oder 2 ml)
4 kg	8 mg	0,80 ml	1 ml (oder 2 ml)
4,5 kg	9 mg	0,90 ml	1 ml (oder 2 ml)



4. Geben Sie eine kleine Menge des gesüßten Nahrungsmittels (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) in die zweite Schale. Dies wird den bitteren Geschmack der Mischung von Tamiflu überdecken (Bild 4).

5. Mischen Sie das gesüßte Nahrungsmittel und die Mischung von Tamiflu gut (Bild 5).



6. Geben Sie dem Kind den gesamten Inhalt der zweiten Schale (gesüßtes Nahrungsmittel mit Mischung von Tamiflu).
7. Wenn ein Rest der Mischung in der zweiten Schüssel bleibt, geben Sie eine kleine Menge Wasser hinzu und schwenken Sie die Schüssel damit aus. Geben Sie dem Patienten diese restliche Mischung zu trinken.
8. Geben Sie dem Kind etwas zu trinken.
9. Werfen Sie die nicht verwendete, in der ersten Schale verbliebene Mischung von Tamiflu weg.
10. Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

**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 Grippe-symptome 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.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenverstimmung, Kopfschmerzen und Schmerzen. 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.

Während der Behandlung mit Tamiflu wurden seltene (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten) Ereignisse wie Krampfanfälle und Delirium (einschließlich Symptome wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrtheit, anormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume) gemeldet. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Selbstverletzungen, manchmal mit tödlichem Ausgang. Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. Derartige, das Nervensystem und die Psyche betreffende Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

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

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei 1 von 10 Patienten auftreten):

- Kopfschmerzen
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 100 Patienten auftreten):

- Bronchitis
- Fieberbläschen (Infektion durch Herpesviren)
- Durchfall
- Benommenheit
- Fieber
- Leberentzündung
- Influenza-ähnliche Erkrankung
- Schmerzen
- Schlafstörungen
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege
- Müdigkeit
- Erbrechen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten auftreten):

- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Hautreaktionen

Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten):

- Allergische Reaktion
- Blutung im Magen-Darm-Trakt
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen

##### **Kinder (im Alter von 1 bis 12 Jahren)**

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei 1 von 10 Patienten auftreten):

- Husten
- Verstopfte Nase

- Erbrechen

Häufige Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 100 Patienten auftreten):

- Verschlechterung von bestehendem Asthma
- Bronchitis
- Bindehautentzündung
- Durchfall
- Ohrenentzündung und andere Ohrenerkrankungen
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Lungenentzündung
- Entzündung der Haut
- Übelkeit
- Nasenbluten
- Hautreaktionen
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten auftreten):

- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Lymphknotenschwellung

Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten):

- Allergische Reaktion
- Blutung im Magen-Darm-Trakt
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen

#### **Säuglinge (im Alter von 6 bis 12 Monaten)**

Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Säuglingen 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.

#### **Säuglinge (im Alter von 0 bis 6 Monaten)**

Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Säuglingen im Alter von 1 bis 6 Monaten gemeldet wurden, ähneln denen, die bei Säuglingen im Alter von 6 bis 12 Monaten und älteren Kindern (1 Jahr und älter) gemeldet wurden, mit Ausnahme von Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen). Für die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter 1 Monat liegen keine Daten vor. Bitte lesen Sie den oben stehenden Abschnitt zu Ihrer Information.

***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.

## 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 Oseltamivir in jeder Hartkapsel)
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Kapselinhalt: Vorverkleisterte Stärke (Mais), Talk, Povidon, Croscarmellose-Natrium und Natriumstearylfumarat  
Kapselhülle: Gelatine, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O, Eisen(III)-oxid (E 172) und Titandioxid (E 171)  
Drucktinte: 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.

Tamiflu 30 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

**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 47 61 40 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

**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

**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 <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, angemessene Dosierungen von Tamiflu erhalten, die in einer Apotheke oder zu Hause zubereitet wurden.

Für Säuglinge unter 12 Monaten sollte die Zubereitung in der Apotheke der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden.

Genauere Informationen zur Zubereitung in der Apotheke finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der Kapseln von Tamiflu im Abschnitt 4.2.

Spritzen geeigneter Volumina und Maßeinheiten sollten zur Verabreichung der in der Apotheke zubereiteten Suspension und für die Zubereitung zu Hause zur Verfügung gestellt werden. In beiden Fällen sollten auf den Spritzen vorzugsweise die korrekten Volumina markiert sein. Für die Zubereitung zu Hause sollten separate Spritzen zur Verfügung gestellt werden, um das richtige Volumen Wasser aufzuziehen und die Menge der Tamiflu Wasser-Mischung abzumessen. Um 3,0 ml Wasser abzumessen sollten 3-ml- oder 5-ml-Spritzen verwendet werden.

Nachfolgend sind die geeigneten Spritzengrößen aufgelistet, die verwendet werden sollten, um das richtige Volumen der Mischung von Tamiflu aufzuziehen.

Für Säuglinge zwischen einem Monat und 12 Monaten:

<b>Tamiflu Dosis</b>	<b>Menge der Tamiflu Mischung</b>	<b>Zu verwendende Spritzengröße (Maßeinheit 0,1 ml)</b>
10 mg	1,00 ml	2 ml (oder 3 ml)
11,25 mg	1,10 ml	2 ml (oder 3 ml)
12,5 mg	1,30 ml	2 ml (oder 3 ml)
13,75 mg	1,40 ml	2 ml (oder 3 ml)
15 mg	1,50 ml	2 ml (oder 3 ml)
21 mg	2,10 ml	3 ml
24 mg	2,40 ml	3 ml
27mg	2,70 ml	3 ml
30 mg	3,00 ml	3 ml (oder 5 ml)

Für Säuglinge unter einem Monat:

<b>Tamiflu Dosis</b>	<b>Menge der Tamiflu Mischung</b>	<b>Zu verwendende Spritzengröße (Maßeinheit 0,1 ml)</b>
6 mg	0,60 ml	1 ml (oder 2 ml)
7 mg	0,70 ml	1 ml (oder 2 ml)
8 mg	0,80 ml	1 ml (oder 2 ml)
9 mg	0,90 ml	1 ml (oder 2 ml)

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### 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 geeigneten Arzneimitteln zur Behandlung von Fieber (hoher Temperatur) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass Tamiflu die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflusst.

### **Gibt es Wechselwirkungen mit einer Gripeschutzimpfung?**

**Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.** 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 1 Jahr 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).

Kinder im Alter von 1 Jahr und älter:

<b>Körpergewicht</b>	<b>Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)</b>
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)

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

<b>Alter</b>	<b>Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)</b>
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg zweimal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg zweimal täglich
0 bis 1 Monat	2 mg/kg zweimal täglich

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den möglichen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

**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 1 Jahr und älter 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).

Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter:

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.

➤ Säuglinge unter 12 Monaten: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 12 Monaten bei der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis. Dies basiert auf klinischen Daten von Kindern über 1 Jahr und Erwachsenen. Diese deuten darauf hin, dass eine Dosis, die der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis entspricht, zur Prophylaxe der Influenza klinisch wirksam ist. Die folgenden, dem Gewicht angepassten Dosierungen werden zur Prophylaxe bei Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

Alter	Empfohlene Dosis für 10 Tage (Prophylaxe)
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg einmal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg einmal täglich
0 bis 1 Monat	2 mg/kg einmal täglich

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den möglichen Nutzen einer Prophylaxe gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

#### **Wenn die orale Suspension von Tamiflu nicht verfügbar ist**

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann eine Zubereitung aus Kapseln von Tamiflu aus der Apotheke verwendet werden (siehe Ende der Packungsbeilage, Informationen für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal). Wenn auch keine Zubereitung aus der Apotheke verfügbar ist, können Dosierungen von Tamiflu zu Hause zubereitet werden. Die Zubereitung in der Apotheke ist für Säuglinge unter 12 Monaten die erste Wahl.

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

Wenn nur 75-mg-Kapseln zur Verfügung stehen und Dosen von 30 mg oder 45 mg benötigt werden, sind für die Zubereitung zusätzliche Schritte notwendig.

#### ➤ **Kinder ab einem Jahr: Zubereitung von 45-mg-Dosierungen aus 45-mg-Kapseln**

Um Dosierungen für Patienten, die keine Kapseln schlucken können, herzustellen, müssen Sie alle nachfolgend aufgeführten Schritte zur Mischung des Tamiflu Pulvers mit einem Nahrungsmittel befolgen.



Sie benötigen:

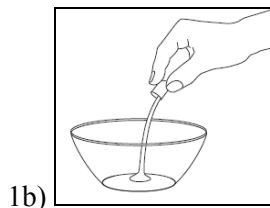
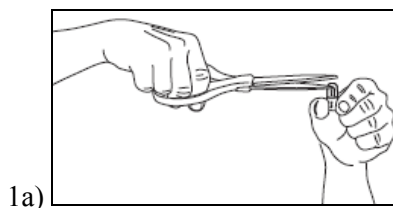
1. **eine** 45-mg-Kapsel Tamiflu
2. eine Schere
3. eine kleine Schale für jeden Patienten (verwenden Sie für jeden Patienten eine eigene Schale)
4. einen Teelöffel
5. eines der folgenden Nahrungsmittel, um den bitteren Geschmack vom Tamiflu Pulver zu überdecken:
  - Zuckerwasser (wenn Sie dieses verwenden, stellen Sie die Mischung in einer separaten Schale oder Tasse her, indem Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel [ $\frac{3}{4}$ ] Teelöffel Zucker mischen),
  - Schokoladensirup,
  - Kirschsirup, oder
  - Dessertgarnierung, wie Karamell- oder Toffee-Soße

(Hinweis: Verwenden Sie nur 45-mg-Kapseln zur Herstellung von 45-mg-Dosen. Versuchen Sie nicht eine 30-mg- oder 75-mg-Dosis mit dem Inhalt von 45-mg-Kapseln herzustellen.)

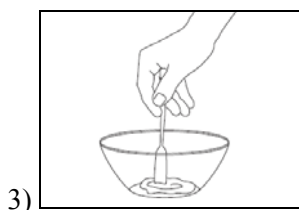
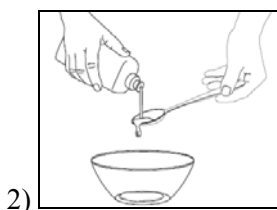
### **Herstellung der 45-mg-Dosierung aus 45-mg-Kapseln**

Diese Anleitung zeigt Ihnen, wie Sie **eine** Dosis Tamiflu herstellen, die zum sofortigen Gebrauch bestimmt ist.

1. Öffnen Sie vorsichtig **eine** 45-mg-Kapsel Tamiflu über der Schale. Zum Öffnen der Kapsel halten Sie diese aufrecht und schneiden Sie die runde Spitze mit einer Schere ab (siehe unten, Bild 1a). Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale (Bild 1b). Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Augen führen kann.



2. Geben Sie eine kleine Menge des gesüßten Nahrungsmittels (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) in die Schale. Dies wird den bitteren Geschmack des Pulvers von Tamiflu überdecken (Bild 2).
3. Rühren Sie die Mischung gut um (Bild 3).



4. Geben Sie dem Kind den gesamten Inhalt der Schale.
5. Wenn ein Rest der Mischung in der Schüssel bleibt, geben Sie eine kleine Menge Wasser hinzu und schwenken Sie die Schüssel damit aus. Geben Sie dem Patienten diese restliche Mischung zu trinken.
6. Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

### **➤ Säuglinge unter einem Jahr: Zubereitung der Tamiflu Dosierungen aus 45-mg-Kapseln**

Säuglinge, die 10 kg oder weniger wiegen, benötigen eine Dosis von Tamiflu von 30 mg oder weniger. Um Dosierungen von Tamiflu für diese Kinder herzustellen, müssen Sie eine Tamiflu Kapsel öffnen und zunächst eine Pulver-Wasser-Mischung zubereiten. Von dieser Mischung müssen Sie das

richtige Volumen entnehmen. Vor der Anwendung können Sie ein gesüßtes Nahrungsmittel dazu mischen, um den Geschmack zu verbessern. Befolgen Sie die ausführlichen Anweisungen für diese Schritte, wie nachfolgend beschrieben.

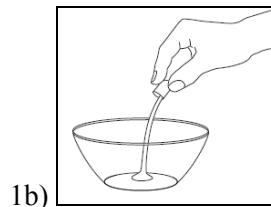
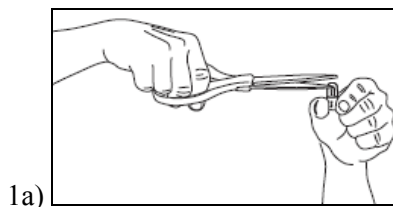
Sie benötigen:

1. **eine** 45-mg-Kapsel Tamiflu
2. eine Schere
3. zwei kleine Schalen für jedes Kind (verwenden Sie für jedes Kind zwei eigene Schalen)
4. zwei Dosierspritzen zur oralen Anwendung
  - eine Spritze mit der mindestens 4,5 ml Wasser aufgezogen werden können (5-ml-Spritze)
  - eine Spritze der empfohlenen Größe für die Tamiflu Mischung, die Maßeinheiten von 0,1 ml anzeigt (ein Zehntel eines Milliliters) (siehe nachfolgende Tabelle unter Punkt 3)
5. einen Teelöffel
6. eines der folgenden Nahrungsmittel, um den bitteren Geschmack vom Tamiflu Pulver zu überdecken:
  - Zuckerwasser (wenn Sie dieses verwenden, stellen Sie die Mischung in einer separaten Schale oder Tasse her, indem Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel  $\frac{3}{4}$  Teelöffel Zucker mischen),
  - Schokoladensirup,
  - Kirschsirup oder
  - Dessertgarnierung, wie Karamell- oder Toffee-Soße

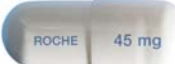
### Herstellung der Tamiflu Dosierungen aus 45-mg-Kapseln für Säuglinge unter einem Jahr

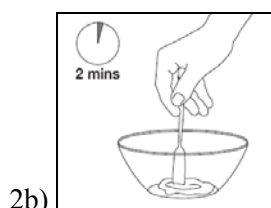
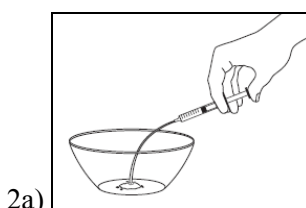
Diese Anleitung beschreibt, wie Sie **eine** Dosis Tamiflu herstellen, die zum sofortigen Gebrauch bestimmt ist.

- 1 Öffnen Sie vorsichtig **EINE** 45-mg-Kapsel Tamiflu über der ersten Schale. Zum Öffnen der Kapsel halten Sie diese aufrecht und schneiden Sie die runde Spitze mit einer Schere ab (siehe unten, Bild 1a). Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale (Bild 1b). Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Ihrer Augen führen kann.



2. Folgen Sie der unten stehenden Darstellung. Benutzen Sie die 5-ml-Spritze, um 4,5 ml Wasser abzumessen und geben Sie es zum Pulver in die Schale (Bild 2a). Rühren Sie die Mischung 2 Minuten lang (Bild 2b).

Tamiflu Kapsel	Zuzugebende Wassermenge
EINE 45-mg-Kapsel 	4,5 ml (viereinhalb Milliliter)



(Hinweis: Möglicherweise löst sich nicht das gesamte Pulver der Kapsel auf. Dies ist kein Grund zur Sorge, da es sich bei dem unlöslichen Pulver um inaktive Bestandteile handelt.)

3. Beachten Sie die unten stehenden Tabellen, um die richtige Dosierung der Tamiflu Mischung zu finden. Für Säuglinge im Alter zwischen einem Monat und 12 Monaten richten Sie sich nach den Angaben in Tabelle 3a. Für Säuglinge unter einem Monat richten Sie sich nach den Angaben in Tabelle 3b.

In der Tabelle finden Sie links das Gewicht des Kindes. In der Spalte auf der rechten Seite ist die Menge der Mischung von Tamiflu angegeben, die Sie in die Spritze geeigneter Größe aufziehen müssen.

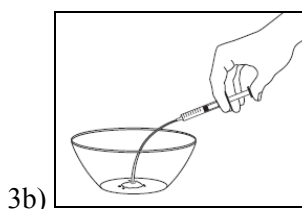
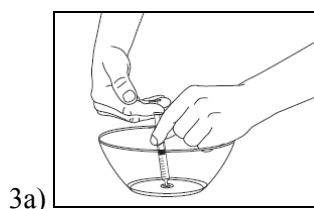
Ziehen Sie die richtige Menge der Mischung von Tamiflu aus der ersten Schale in die Spritze geeigneter Größe auf (Bild 3a) und spritzen Sie sie vorsichtig aus der Spritze in die zweite Schale (Bild 3b).

Tabelle 3a Tamiflu Dosierungstabelle für Säuglinge im Alter zwischen einem Monat und 12 Monaten

Körpergewicht	Dosis Tamiflu	Menge der Mischung von Tamiflu, die Sie in die Spritze aufziehen müssen	Zu verwendende Spritzengröße
4 kg	10 mg	1,00 ml	2 ml (oder 3 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml	2 ml (oder 3 ml)
5 kg	12,5 mg	1,30 ml	2 ml (oder 3 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml	2 ml (oder 3 ml)
6 kg	15 mg	1,50 ml	2 ml (oder 3 ml)
7 kg	21 mg	2,10 ml	3 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml	3 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml	3 ml
mehr als 10 kg	30 mg	3,00 ml	3 ml (oder 5 ml)

Tabelle 3b Tamiflu Dosierungstabelle für Säuglinge unter einem Monat

Körpergewicht	Dosis Tamiflu	Menge der Mischung von Tamiflu, die Sie in die Spritze aufziehen müssen	Zu verwendende Spritzengröße
3 kg	6 mg	0,60 ml	1 ml (oder 2 ml)
3,5 kg	7 mg	0,70 ml	1 ml (oder 2 ml)
4 kg	8 mg	0,80 ml	1 ml (oder 2 ml)
4,5 kg	9 mg	0,90 ml	1 ml (oder 2 ml)



4. Geben Sie eine kleine Menge des gesüßten Nahrungsmittels (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) in die zweite Schale. Dies wird den bitteren Geschmack der Mischung von Tamiflu überdecken (Bild 4).

5. Mischen Sie das gesüßte Nahrungsmittel und die Mischung von Tamiflu gut (Bild 5).



6. Geben Sie dem Kind den gesamten Inhalt der zweiten Schale (gesüßtes Nahrungsmittel mit Mischung von Tamiflu).
7. Wenn ein Rest der Mischung in der zweiten Schüssel bleibt, geben Sie eine kleine Menge Wasser hinzu und schwenken Sie die Schüssel damit aus. Geben Sie dem Patienten diese restliche Mischung zu trinken.
8. Geben Sie dem Kind etwas zu trinken.
9. Werfen Sie die nicht verwendete, in der ersten Schale verbliebene Mischung von Tamiflu weg.
10. Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

**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 Grippe-symptome 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.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenverstimmung, Kopfschmerzen und Schmerzen. 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.

Während der Behandlung mit Tamiflu wurden seltene (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten) Ereignisse wie Krampfanfälle und Delirium (einschließlich Symptome wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrtheit, anormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume) gemeldet. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Selbstverletzungen, manchmal mit tödlichem Ausgang. Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. Derartige, das Nervensystem und die Psyche betreffende Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

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

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei 1 von 10 Patienten auftreten):

- Kopfschmerzen
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 100 Patienten auftreten):

- Bronchitis
- Fieberbläschen (Infektion durch Herpesviren)

- Durchfall
- Benommenheit
- Fieber
- Leberentzündung
- Influenza-ähnliche Erkrankung
- Schmerzen
- Schlafstörungen
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege
- Müdigkeit
- Erbrechen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten auftreten):

- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Hautreaktionen

Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten):

- Allergische Reaktion
- Blutung im Magen-Darm-Trakt
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen

#### **Kinder (im Alter von 1 bis 12 Jahren)**

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei 1 von 10 Patienten auftreten):

- Husten
- Verstopfte Nase
- Erbrechen

Häufige Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 100 Patienten auftreten):

- Verschlechterung von bestehendem Asthma
- Bronchitis
- Bindehautentzündung
- Durchfall
- Ohrenentzündung und andere Ohrenerkrankungen
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Lungenentzündung
- Entzündung der Haut
- Übelkeit
- Nasenbluten
- Hautreaktionen
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten auftreten):

- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Lymphknotenschwellung

Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten):

- Allergische Reaktion
- Blutung im Magen-Darm-Trakt
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen

### **Säuglinge (im Alter von 6 bis 12 Monaten)**

Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Säuglingen 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.

### **Säuglinge (im Alter von 0 bis 6 Monaten)**

Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Säuglingen im Alter von 1 bis 6 Monaten gemeldet wurden, ähneln denen, die bei Säuglingen im Alter von 6 bis 12 Monaten und älteren Kindern (1 Jahr und älter) gemeldet wurden, mit Ausnahme von Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen). Für die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter 1 Monat liegen keine Daten vor. Bitte lesen Sie den oben stehenden Abschnitt zu Ihrer Information.

***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.

## **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 (45 mg Oseltamivir in jeder Hartkapsel)
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Kapselinhalt: Vorverkleisterte Stärke (Mais), Talk, Povidon, Croscarmellose-Natrium und Natriumstearylfumarat  
Kapselhülle: Gelatine, Eisen(II,III)-oxid (E 172) und Titandioxid (E 171)  
Druckfarbe: Schellack (E 904), Titandioxid (E 171) und FD und C Blau 2 (Indigocarmin, E 132).

### **Wie Tamiflu aussieht und Inhalt der Packung**

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 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

#### **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

#### **Österreich**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Polska**

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

#### **España**

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

#### **Portugal**

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

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

#### **România**

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

**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

**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 <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, angemessene Dosierungen von Tamiflu erhalten, die in einer Apotheke oder zu Hause zubereitet wurden.

Für Säuglinge unter 12 Monaten sollte die Zubereitung in der Apotheke der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden.

Genauere Informationen zur Zubereitung in der Apotheke finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der Kapseln von Tamiflu im Abschnitt 4.2.

Spritzen geeigneter Volumina und Maßeinheiten sollten zur Verabreichung der in der Apotheke zubereiteten Suspension und für die Zubereitung zu Hause zur Verfügung gestellt werden. In beiden Fällen sollten auf den Spritzen vorzugsweise die korrekten Volumina markiert sein. Für die Zubereitung zu Hause sollten separate Spritzen zur Verfügung gestellt werden, um das richtige Volumen Wasser aufzuziehen und die Menge der Tamiflu Wasser-Mischung abzumessen. Um 4,5 ml Wasser abzumessen sollten 5-ml-Spritzen verwendet werden.

Nachfolgend sind die geeigneten Spritzengrößen aufgelistet, die verwendet werden sollten, um das richtige Volumen der Mischung von Tamiflu aufzuziehen.

Für Säuglinge zwischen einem Monat und 12 Monaten:

<b>Tamiflu Dosis</b>	<b>Menge der Tamiflu Mischung</b>	<b>Zu verwendende Spritzengröße (Maßeinheit 0,1 ml)</b>
10 mg	1,00 ml	2 ml (oder 3 ml)
11,25 mg	1,10 ml	2 ml (oder 3 ml)
12,5 mg	1,30 ml	2 ml (oder 3 ml)
13,75 mg	1,40 ml	2 ml (oder 3 ml)
15 mg	1,50 ml	2 ml (oder 3 ml)
21 mg	2,10 ml	3 ml
24 mg	2,40 ml	3 ml
27mg	2,70 ml	3 ml
30 mg	3,00 ml	3 ml (oder 5 ml)

Für Säuglinge unter einem Monat:

<b>Tamiflu Dosis</b>	<b>Menge der Tamiflu Mischung</b>	<b>Zu verwendende Spritzengröße (Maßeinheit 0,1 ml)</b>
6 mg	0,60 ml	1 ml (oder 2 ml)
7 mg	0,70 ml	1 ml (oder 2 ml)
8 mg	0,80 ml	1 ml (oder 2 ml)
9 mg	0,90 ml	1 ml (oder 2 ml)

## 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 geeigneten Arzneimitteln zur Behandlung von Fieber (hoher Temperatur) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass Tamiflu die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflusst.

### **Gibt es Wechselwirkungen mit einer Gripeschutzimpfung?**

**Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.** 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 1 Jahr 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.

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

Alter	Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg zweimal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg zweimal täglich
0 bis 1 Monat	2 mg/kg zweimal täglich

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den möglichen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

#### **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 1 Jahr 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 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.

➤ Säuglinge unter 12 Monaten: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 12 Monaten bei der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis. Dies basiert auf klinischen Daten von Kindern über 1 Jahr und Erwachsenen. Diese deuten darauf hin, dass eine Dosis, die der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis entspricht, zur Prophylaxe der Influenza klinisch wirksam ist. Die folgenden, dem Gewicht angepassten Dosierungen werden zur Prophylaxe bei Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

Alter	Empfohlene Dosis für 10 Tage (Prophylaxe)
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg einmal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg einmal täglich
0 bis 1 Monat	2 mg/kg einmal täglich

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den möglichen Nutzen einer Prophylaxe gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

### **Wenn die orale Suspension von Tamiflu nicht verfügbar ist**

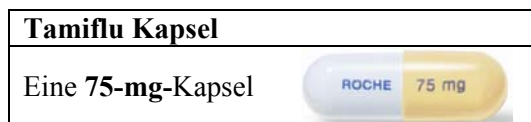
Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann eine Zubereitung aus Kapseln von Tamiflu aus der Apotheke verwendet werden (siehe Ende der Packungsbeilage, Informationen für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal). Wenn auch keine Zubereitung aus der Apotheke verfügbar ist, können Dosierungen von Tamiflu zu Hause zubereitet werden. Die Zubereitung in der Apotheke ist für Säuglinge unter 12 Monaten die erste Wahl.

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

Wenn nur 75-mg-Kapseln zur Verfügung stehen und Dosen von 30 mg oder 45 mg benötigt werden, sind für die Zubereitung zusätzliche Schritte notwendig.

### **➤ Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Jahr mit einem Gewicht von mehr als 40 kg: Zubereitung von 75-mg-Dosierungen von Tamiflu aus 75-mg-Kapseln**

Um Dosierungen von Tamiflu für Patienten herzustellen, die keine Kapseln schlucken können, müssen Sie alle nachfolgend aufgeführten Schritte zur Mischung des Tamiflu Pulvers mit einem Nahrungsmittel befolgen.



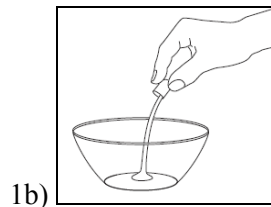
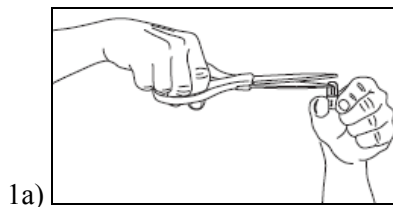
Sie benötigen:

1. **eine** 75-mg-Kapsel Tamiflu
2. eine Schere
3. eine kleine Schale für jeden Patienten (verwenden Sie für jeden Patienten eine eigene Schale)
4. einen Teelöffel
5. eines der folgenden Nahrungsmittel, um den bitteren Geschmack vom Tamiflu Pulver zu überdecken:
  - Zuckerwasser (wenn Sie dieses verwenden, stellen Sie die Mischung in einer separaten Schale oder Tasse her, indem Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel [ $\frac{3}{4}$ ] Teelöffel Zucker mischen),
  - Schokoladensirup,
  - Kirschsirup, oder
  - Dessertgarnierung, wie Karamell- oder Toffee-Soße

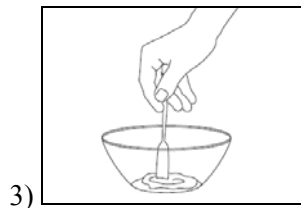
### **Herstellung der 75-mg-Dosierung aus 75-mg-Kapseln**

Diese Anleitung zeigt Ihnen, wie Sie **eine** Dosis Tamiflu herstellen, die zum sofortigen Gebrauch bestimmt ist.

1. Öffnen Sie vorsichtig **eine** 75-mg-Kapsel Tamiflu über der Schale. Zum Öffnen der Kapsel halten Sie diese aufrecht und schneiden Sie die runde Spitze mit einer Schere ab (siehe unten, Bild 1a). Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale (Bild 1b). Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Augen führen kann.



2. Geben Sie eine kleine Menge des gesüßten Nahrungsmittels (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) in die Schale. Dies wird den bitteren Geschmack der Mischung von Tamiflu überdecken (Bild 2).
3. Rühren Sie die Mischung gut um (Bild 3).



4. Geben Sie dem Patienten den gesamten Inhalt der Schale.
5. Wenn ein Rest der Mischung in der Schüssel bleibt, geben Sie eine kleine Menge Wasser hinzu und schwenken Sie die Schüssel damit aus. Geben Sie dem Patienten diese restliche Mischung zu trinken.
6. Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

➤ **Kinder ab einem Jahr, die weniger als 40 kg wiegen: Zubereitung der Tamiflu Dosierungen aus 75-mg-Kapseln**

Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, benötigen eine Dosis von Tamiflu von weniger als 75 mg. Um Dosierungen von Tamiflu für diese Patienten herzustellen, müssen Sie eine Tamiflu Kapsel öffnen und zunächst eine Pulver-Wasser-Mischung vorbereiten. Von dieser Mischung müssen Sie das richtige Volumen entnehmen. Vor der Anwendung können Sie ein gesüßtes Nahrungsmittel dazu mischen, um den Geschmack zu verbessern. Befolgen Sie die ausführlichen Anweisungen für diese Schritte, wie nachfolgend beschrieben.

Sie benötigen:

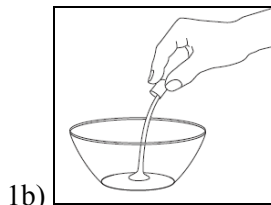
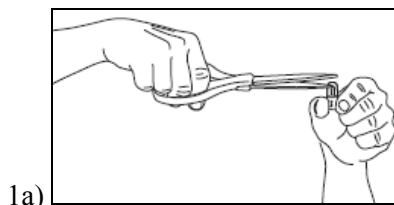
1. **eine** 75-mg-Kapsel Tamiflu
2. eine Schere
3. zwei kleine Schalen für jeden Patienten (verwenden Sie für jeden Patienten zwei eigene Schalen)
4. zwei Dosierspritzen zur oralen Anwendung
  - eine Spritze mit der mindestens 5 ml Wasser aufgezogen werden können (5-ml- oder 10-ml-Spritze)
  - eine Spritze der empfohlenen Größe für die Tamiflu Mischung, die Maßeinheiten von 0,1 ml anzeigt (ein Zehntel eines Milliliters) (siehe nachfolgende Tabelle unter Punkt 3)
5. einen Teelöffel
6. eines der folgenden Nahrungsmittel, um den bitteren Geschmack vom Tamiflu Pulver zu überdecken:
  - Zuckerwasser (wenn Sie dieses verwenden, stellen Sie die Mischung in einer separaten Schale oder Tasse her, indem Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel [ $\frac{3}{4}$ ] Teelöffel Zucker mischen),
  - Schokoladensirup,
  - Kirschsirup, oder
  - Dessertgarnierung, wie Karamell- oder Toffee-Soße




## Herstellung der Tamiflu Dosierungen aus 75-mg-Kapseln für Kinder ab einem Jahr, die weniger als 40 kg wiegen

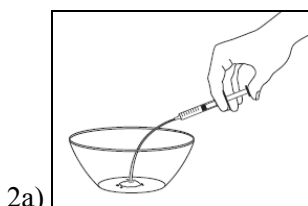
Diese Anleitung zeigt Ihnen, wie Sie **eine** Dosis Tamiflu herstellen, die zum sofortigen Gebrauch bestimmt ist.

- Öffnen Sie vorsichtig **EINE** 75-mg-Kapsel Tamiflu über der ersten Schale. Zum Öffnen der Kapsel halten Sie diese aufrecht und schneiden Sie die runde Spitze mit einer Schere ab (siehe unten, Bild 1a). Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale (Bild 1b). Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Augen führen kann.



- Folgen Sie der unten stehenden Darstellung. Benutzen Sie die 5 ml (oder 10 ml) Spritze, um 5 ml Wasser abzumessen und geben Sie es zum Pulver in die Schale (Bild 2a). Rühren Sie die Mischung 2 Minuten lang (Bild 2b).

Tamiflu Kapsel	Zuzugebende Wassermenge
EINE 75-mg-Kapsel 	5 ml (fünf Milliliter)



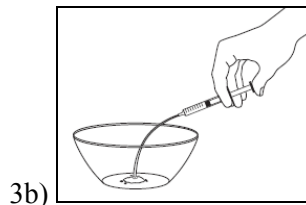
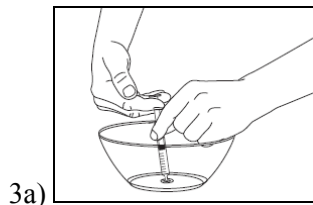
(Hinweis: Möglicherweise löst sich nicht das gesamte Pulver der Kapsel auf. Dies ist kein Grund zur Sorge, da es sich bei dem unlöslichen Pulver um inaktive Bestandteile handelt.)

- Jetzt müssen Sie die richtige Menge der Mischung von Tamiflu aus der ersten Schale in die Dosierspritze aufziehen und vorsichtig in die zweite Schale spritzen.

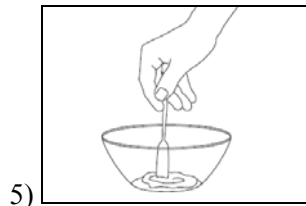
Hierfür müssen Sie zuerst herausfinden, welches die richtige Menge der Mischung von Tamiflu ist, die Sie in die Spritze geeigneter Größe aufziehen müssen. Kennen Sie das Gewicht des Patienten, so finden Sie dieses in der linken Spalte der nachfolgenden Tabelle. In der rechten Spalte ist die Menge der Mischung von Tamiflu angegeben, die Sie in die Spritze geeigneter Größe aufziehen müssen.

Körpergewicht	Dosis von Tamiflu	Menge der Mischung von Tamiflu	Zu verwendende Spritzengröße
bis 15 kg	30 mg	2 ml	3 ml
15 kg bis 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml (oder 5 ml)
23 kg bis 40 kg	60 mg	4 ml	5 ml

Sobald Sie die richtige Menge der Mischung von Tamiflu in die Dosierspritze geeigneter Größe aufgezo-gen haben (Bild 3a), spritzen Sie sie vorsichtig aus der Spritze in die zweite Schale (Bild 3b).



4. Geben Sie eine kleine Menge des gesüßten Nahrungsmittels (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) in die zweite Schale. Dies wird den bitteren Geschmack der Mischung von Tamiflu überdecken (Bild 4).
5. Mischen Sie das gesüßte Nahrungsmittel und die Mischung von Tamiflu gut (Bild 5).



6. Geben Sie dem Patienten den gesamten Inhalt der zweiten Schale (gesüßtes Nahrungsmittel mit Mischung von Tamiflu).
7. Wenn ein Rest der Mischung in der zweiten Schüssel bleibt, geben Sie eine kleine Menge Wasser hinzu und schwenken Sie die Schüssel damit aus. Geben Sie dem Patienten diese restliche Mischung zu trinken.
8. Geben Sie dem Patienten etwas zu trinken.
9. Werfen Sie die nicht verwendete, in der ersten Schale verbliebene Mischung von Tamiflu weg.
10. Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

➤ **Säuglinge unter einem Jahr: Zubereitung der Tamiflu Dosierungen aus 75-mg-Kapseln**

Säuglinge, die 10 kg oder weniger wiegen, benötigen eine Dosis von Tamiflu von 30 mg oder weniger. Um Dosierungen von Tamiflu für diese Kinder herzustellen, müssen Sie eine Tamiflu Kapsel öffnen und zunächst eine Pulver-Wasser-Mischung vorbereiten. Von dieser Mischung müssen Sie das richtige Volumen entnehmen. Vor der Anwendung können Sie ein gesüßtes Nahrungsmittel dazu mischen, um den Geschmack zu verbessern. Befolgen Sie die ausführlichen Anweisungen für diese Schritte, wie nachfolgend beschrieben.

Sie benötigen:

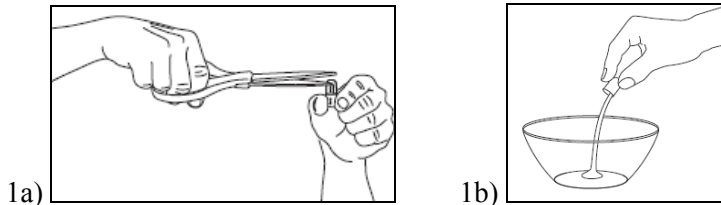
1. **eine** 75-mg-Kapsel Tamiflu
2. eine Schere
3. zwei kleine Schalen für jedes Kind (verwenden Sie für jedes Kind zwei eigene Schalen)
4. zwei Dosierspritzen zur oralen Anwendung
  - eine Spritze mit der mindestens 7,5 ml Wasser aufgezogen werden können (10-ml-Spritze)
  - eine Spritze der empfohlenen Größe für die Tamiflu Mischung, die Maßeinheiten von 0,1 ml anzeigt (ein Zehntel eines Milliliters) (siehe nachfolgende Tabelle unter Punkt 3)
5. einen Teelöffel
6. eines der folgenden Nahrungsmittel, um den bitteren Geschmack vom Tamiflu Pulver zu überdecken:
  - Zuckerwasser (wenn Sie dieses verwenden, stellen Sie die Mischung in einer separaten Schale oder Tasse her, indem Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel [ $\frac{3}{4}$ ] Teelöffel Zucker mischen),
  - Schokoladensirup,

- Kirschsirup, oder
- Dessertgarnierung, wie Karamell- oder Toffee-Soße


### Herstellung der Tamiflu Dosierungen aus 75-mg-Kapseln für Säuglinge unter einem Jahr

Diese Anleitung beschreibt, wie Sie **eine** Dosis Tamiflu herstellen, die zum sofortigen Gebrauch bestimmt ist.

1. Öffnen Sie vorsichtig **EINE** 75-mg-Kapsel Tamiflu über der ersten Schale. Zum Öffnen der Kapsel halten Sie diese aufrecht und schneiden Sie die runde Spitze mit einer Schere ab (siehe unten Bild 1a). Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale (Bild 1b). Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Ihrer Augen führen kann.



2. Folgen Sie der unten stehenden Darstellung. Benutzen Sie die 10-ml-Spritze, um 7,5 ml Wasser abzumessen und geben Sie es zum Pulver in die Schale (Bild 2a). Rühren Sie die Mischung 2 Minuten lang (Bild 2b).

Tamiflu Kapsel	Zuzugebende Wassermenge
EINE 75-mg-Kapsel 	7,5 ml (siebeneinhalb Milliliter)



(Hinweis: Möglicherweise löst sich nicht das gesamte Pulver der Kapsel auf. Dies ist kein Grund zur Sorge, da es sich bei dem unlöslichen Pulver um inaktive Bestandteile handelt.)

3. Beachten Sie die unten stehenden Tabellen, um die richtige Dosierung der Tamiflu Mischung zu finden. Für Säuglinge im Alter zwischen einem Monat und 12 Monaten richten Sie sich nach den Angaben in Tabelle 3a. Für Säuglinge unter einem Monat richten Sie sich nach den Angaben in Tabelle 3b.

In der Tabelle finden Sie links das Gewicht des Kindes. In der Spalte auf der rechten Seite ist die Menge der Mischung von Tamiflu angegeben, die Sie in die Spritze geeigneter Größe aufziehen müssen.

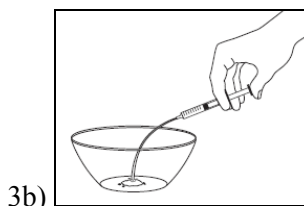
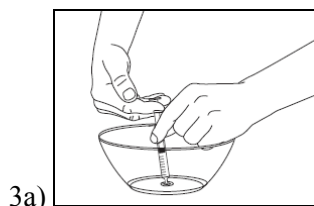
Ziehen Sie die richtige Menge der Mischung von Tamiflu aus der ersten Schale in die Spritze geeigneter Größe auf (Bild 3a) und spritzen Sie sie vorsichtig aus der Spritze in die zweite Schale (Bild 3b).

Tabelle 3a Tamiflu Dosierungstabelle für Säuglinge im Alter zwischen einem Monat und 12 Monaten

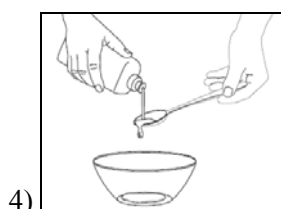
Körpergewicht	Dosis von Tamiflu	Menge der Mischung von Tamiflu, die Sie in die Spritze aufziehen müssen	Zu verwendende Spritzengröße
4 kg	10 mg	1,00 ml	2 ml (oder 3 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml	2 ml (oder 3 ml)
5 kg	12,5 mg	1,30 ml	2 ml (oder 3 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml	2 ml (oder 3 ml)
6 kg	15 mg	1,50 ml	2 ml (oder 3 ml)
7 kg	21 mg	2,10 ml	3 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml	3 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml	3 ml
mehr als 10 kg	30 mg	3,00 ml	3 ml (oder 5 ml)

Tabelle 3b Tamiflu Dosierungstabelle für Säuglinge unter einem Monat

Körpergewicht	Dosis von Tamiflu	Menge der Mischung von Tamiflu, die Sie in die Spritze aufziehen müssen	Zu verwendende Spritzengröße
3 kg	6 mg	0,60 ml	1 ml (oder 2 ml)
3,5 kg	7 mg	0,70 ml	1 ml (oder 2 ml)
4 kg	8 mg	0,80 ml	1 ml (oder 2 ml)
4,5 kg	9 mg	0,90 ml	1 ml (oder 2 ml)



- Geben Sie eine kleine Menge des gesüßten Nahrungsmittels (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) in die zweite Schale. Dies wird den bitteren Geschmack der Mischung von Tamiflu überdecken (Bild 4).
- Mischen Sie das gesüßte Nahrungsmittel und die Mischung von Tamiflu gut (Bild 5).



- Geben Sie dem Kind den gesamten Inhalt der zweiten Schale (gesüßtes Nahrungsmittel mit Mischung von Tamiflu).
- Wenn ein Rest der Mischung in der zweiten Schüssel bleibt, geben Sie eine kleine Menge Wasser hinzu und schwenken Sie die Schüssel damit aus. Geben Sie dem Patienten diese restliche Mischung zu trinken.
- Geben Sie dem Kind etwas zu trinken.
- Werfen Sie die nicht verwendete, in der ersten Schale verbliebene Mischung von Tamiflu weg.
- Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

**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 Grippe-symptome 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.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenverstimmung, Kopfschmerzen und Schmerzen. 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.

Während der Behandlung mit Tamiflu wurden seltene (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten) Ereignisse wie Krampfanfälle und Delirium (einschließlich Symptome wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrtheit, anormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume) gemeldet. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Selbstverletzungen, manchmal mit tödlichem Ausgang. Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. Derartige, das Nervensystem und die Psyche betreffende Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

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

*Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei 1 von 10 Patienten auftreten):*

- Kopfschmerzen
- Übelkeit

*Häufige Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 100 Patienten auftreten):*

- Bronchitis
- Fieberbläschen (Infektion durch Herpesviren)
- Durchfall
- Benommenheit
- Fieber
- Leberentzündung
- Influenza-ähnliche Erkrankung
- Schmerzen
- Schlafstörungen
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege
- Müdigkeit

- Erbrechen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten auftreten):

- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Hautreaktionen

Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten):

- Allergische Reaktion
- Blutung im Magen-Darm-Trakt
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen

### **Kinder (im Alter von 1 bis 12 Jahren)**

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei 1 von 10 Patienten auftreten):

- Husten
- Verstopfte Nase
- Erbrechen

Häufige Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 100 Patienten auftreten):

- Verschlechterung von bestehendem Asthma
- Bronchitis
- Bindehautentzündung
- Durchfall
- Ohrenentzündung und andere Ohrenerkrankungen
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Lungenentzündung
- Entzündung der Haut
- Übelkeit
- Nasenbluten
- Hautreaktionen
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten auftreten):

- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Lymphknotenschwellung

Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten):

- Allergische Reaktion
- Blutung im Magen-Darm-Trakt
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen

### **Säuglinge (im Alter von 6 bis 12 Monaten)**

Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Säuglingen 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.

### **Säuglinge (im Alter von 0 bis 6 Monaten)**

Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Säuglingen im Alter von 1 bis 6 Monaten gemeldet wurden, ähneln denen, die bei Säuglingen im Alter von 6 bis 12 Monaten und älteren Kindern (1 Jahr und älter) gemeldet wurden, mit Ausnahme von Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen). Für die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter 1 Monat liegen keine Daten vor. Bitte lesen Sie den oben stehenden Abschnitt zu Ihrer Information.

***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.

### **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 (Mais), Talk, Povidon, Croscarmellose-Natrium und Natriumstearylfumarat  
Kapselhülle: Gelatine, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172) und Titandioxid (E 171)  
Druckfarbe: Schellack (E 904), Titandioxid (E 171) und FD und C Blau 2 (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

### **Österreich**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Polska**

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

### **España**

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

### **Portugal**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **România**

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

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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



**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

**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 <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

-----  
**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, angemessene Dosierungen von Tamiflu erhalten, die in einer Apotheke oder zu Hause zubereitet wurden.

Für Säuglinge unter 12 Monaten sollte die Zubereitung in der Apotheke der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden.

Genauere Informationen zur Zubereitung in der Apotheke finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der Kapseln von Tamiflu im Abschnitt 4.2.

Spritzen geeigneter Volumina und Maßeinheiten sollten zur Verabreichung der in der Apotheke zubereiteten Suspension und für die Zubereitung zu Hause zur Verfügung gestellt werden. In beiden Fällen sollten auf den Spritzen vorzugsweise die korrekten Volumina markiert sein. Für die Zubereitung zu Hause sollten separate Spritzen zur Verfügung gestellt werden, um das richtige Volumen Wasser aufzuziehen und die Menge der Tamiflu Wasser-Mischung zu messen. Um 5,0 ml oder 7,5 ml Wasser abzumessen sollten 5-ml- oder 10-ml-Spritzen verwendet werden.

Nachfolgend sind die geeigneten Spritzengrößen aufgelistet, die verwendet werden sollten, um das richtige Volumen der Mischung von Tamiflu aufzuziehen.

Kinder ab einem Jahr, die weniger als 40 kg wiegen:

<b>Tamiflu Dosis</b>	<b>Menge der Tamiflu Mischung</b>	<b>Zu verwendende Spritzengröße</b>
30 mg	2 ml	3 ml
45 mg	3 ml	3 ml (oder 5 ml)
60 mg	4 ml	5 ml

Säuglinge zwischen einem Monat und 12 Monaten:

<b>Tamiflu Dosis</b>	<b>Menge der Tamiflu Mischung</b>	<b>Zu verwendende Spritzengröße (Maßeinheit 0,1 ml)</b>
10 mg	1,00 ml	2 ml (oder 3 ml)
11,25 mg	1,10 ml	2 ml (oder 3 ml)
12,5 mg	1,30 ml	2 ml (oder 3 ml)
13,75 mg	1,40 ml	2 ml (oder 3 ml)
15 mg	1,50 ml	2 ml (oder 3 ml)
21 mg	2,10 ml	3 ml
24 mg	2,40 ml	3 ml
27 mg	2,70 ml	3 ml
30 mg	3,00 ml	3 ml (oder 5 ml)

Für Säuglinge unter einem Monat:

<b>Tamiflu Dosis</b>	<b>Menge der Tamiflu Mischung</b>	<b>Zu verwendende Spritzengröße (Maßeinheit 0,1 ml)</b>
6 mg	0,60 ml	1 ml (oder 2 ml)
7 mg	0,70 ml	1 ml (oder 2 ml)
8 mg	0,80 ml	1 ml (oder 2 ml)
9 mg	0,90 ml	1 ml (oder 2 ml)

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Tamiflu 6 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 geeigneten Arzneimitteln zur Behandlung von Fieber (hoher Temperatur) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass Tamiflu die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflusst.

### **Gibt es Wechselwirkungen mit einer Gripeschutzimpfung?**

**Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.** 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 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.

### **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.

Sorbitol kann eine leicht abführende Wirkung haben.

## **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.

Verwenden Sie immer die in der Packung enthaltene Spritze mit Dosismarkierungen in ml.

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):

<b>Körpergewicht</b>	<b>Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)</b>	<b>Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen</b>
Weniger als oder gleich 15 kg	30 mg zweimal täglich	5 ml zweimal täglich
Mehr als 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg zweimal täglich	7,5 ml zweimal täglich
Mehr als 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg zweimal täglich	10 ml 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)	12,5 ml zweimal täglich

### **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 an 10 aufeinanderfolgenden Tagen 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):

<b>Körpergewicht</b>	<b>Empfohlene Dosis für 10 Tage (Prophylaxe)</b>	<b>Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen</b>
Weniger als oder gleich 15 kg	30 mg einmal täglich	5 ml einmal täglich
Mehr als 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg einmal täglich	7,5 ml einmal täglich
Mehr als 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg einmal täglich	10 ml 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)	12,5 ml einmal täglich

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.*

## Wie viel Tamiflu sollte Säuglingen unter 1 Jahr gegeben werden?

### **Behandlung**

Während eines pandemischen Influenzaausbruchs beträgt die empfohlene Dosis zur Behandlung von Säuglingen unter 1 Jahr zwischen 2 mg/kg zweimal täglich und 3 mg/kg zweimal täglich. Die nachfolgenden, gewichtsbezogenen Dosierungsanweisungen werden zur Behandlung von Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

Im Fall einer Pandemie sollte zur Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr, die 6 mg bis 18 mg Oseltamivir benötigen, eine orale 3-ml-Dosierungshilfe (mit 0,1-ml-Markierungen) verwendet werden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wo Sie eine orale 3-ml-Dosierungshilfe erhalten können.

### **Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 0 und 30 Tagen: 2 mg/kg**

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
3 kg	6 mg	1,0 ml zweimal täglich
3,5 kg	7 mg	1,2 ml zweimal täglich
4 kg	8 mg	1,3 ml zweimal täglich
4,5 kg	9 mg	1,5 ml zweimal täglich

### **Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 31 und 90 Tagen: 2,5 mg/kg**

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
4 kg	10 mg	1,7 ml zweimal täglich
4,5 kg	11,25 mg	1,9 ml zweimal täglich
5 kg	12,5 mg	2,1 ml zweimal täglich
5,5 kg	13,75 mg	2,3 ml zweimal täglich
6 kg	15 mg	2,5 ml zweimal täglich
6,5 kg	16,25 mg	2,7 ml zweimal täglich

### **Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 91 und < 365 Tagen: 3 mg/kg**

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
6 kg	18 mg	3,0 ml zweimal täglich
7 kg	21 mg	3,5 ml zweimal täglich
8 kg	24 mg	4,0 mg zweimal täglich
9 kg	27 mg	4,5 ml zweimal täglich
10 kg	30 mg	5,0 ml zweimal täglich

### **Vorbeugung**

Während eines pandemischen Influenzaausbruchs beträgt die empfohlene Dosierung zur Vorbeugung bei Säuglingen unter 1 Jahr zwischen 2 mg/kg einmal täglich und 3 mg/kg einmal täglich. Die nachfolgenden, gewichtsbezogenen Dosierungsanweisungen werden zur Vorbeugung bei Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

Im Fall einer Pandemie sollte zur Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr, die 6 mg bis 18 mg Oseltamivir benötigen, eine orale 3-ml-Dosierungshilfe (mit 0,1-ml-Markierungen) verwendet werden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wo Sie eine orale 3-ml-Dosierungshilfe erhalten können.

### **Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 0 und 30 Tagen: 2 mg/kg**

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage (Vorbeugung)	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
3 kg	6 mg	1,0 ml einmal täglich
3,5 kg	7 mg	1,2 ml einmal täglich
4 kg	8 mg	1,3 ml einmal täglich
4,5 kg	9 mg	1,5 ml einmal täglich

**Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 31 und 90 Tagen: 2,5 mg/kg**

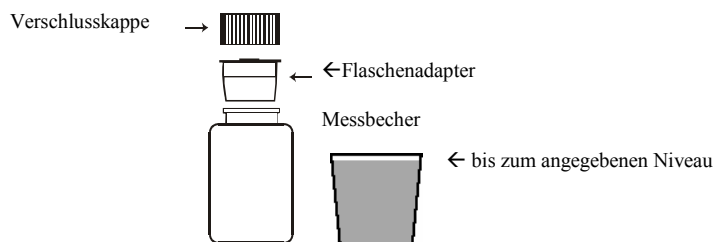
Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage (Vorbeugung)	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
4 kg	10 mg	1,7 ml einmal täglich
4,5 kg	11,25 mg	1,9 ml einmal täglich
5 kg	12,5 mg	2,1 ml einmal täglich
5,5 kg	13,75 mg	2,3 ml einmal täglich
6 kg	15 mg	2,5 ml einmal täglich
6,5 kg	16,25 mg	2,7 ml einmal täglich

**Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern zwischen 91 und < 365 Tagen: 3 mg/kg**

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage (Vorbeugung)	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
6 kg	18 mg	3,0 ml einmal täglich
7 kg	21 mg	3,5 ml einmal täglich
8 kg	24 mg	4,0 ml einmal täglich
9 kg	27 mg	4,5 ml einmal täglich
10 kg	30 mg	5,0 ml einmal täglich

**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**

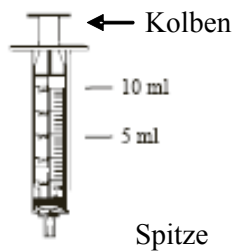
1. Klopfen Sie mehrmals vorsichtig die verschlossene Flasche, um das Pulver aufzulockern.
2. Messen Sie 55 ml Wasser ab, indem Sie den der Packung beigelegten Messbecher bis zur markierten Höhe füllen. **Nehmen Sie bitte immer 55 ml Wasser**, unabhängig von der Ihnen verschriebenen Dosis.
3. Füllen Sie die gesamten 55 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!**  
**Verwenden Sie immer die in der Packung enthaltene Spritze mit Dosismarkierungen in ml.**

## Orale 10-ml-Dosierungshilfe

Im Fall einer Pandemie sollte zur Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr, die 6 mg bis 18 mg Oseltamivir benötigen, eine orale 3-ml-Dosierungshilfe (mit 0,1-ml-Markierungen) verwendet werden. Diese orale 3-ml-Dosierungshilfe ist nicht in der Packung enthalten. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wo Sie eine orale 3-ml-Dosierungshilfe erhalten können.



**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 die Dosierungshilfe (siehe Abbildung 2) und drücken Sie den Kolben ganz nach unten bis zum Anschlag. Es sollte immer die mit Ihrem Arzneimittel mitgelieferte Dosierungshilfe verwendet werden, um die richtige Dosis abzumessen.
3. Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Flasche.
4. Setzen Sie die Spitze der Dosierungshilfe in den Flaschenadapter ein.
5. Drehen Sie die gesamte Einheit (Flasche mit Dosierungshilfe) 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 die Dosierungshilfe langsam von der Flasche ab.
9. Spritzen Sie die Suspension direkt in den Mund, indem Sie den Kolben der Dosierungshilfe herunterdrücken. Schlucken Sie das Arzneimittel. Nach Einnahme des Arzneimittels können Sie etwas essen oder trinken.
10. Nehmen Sie die Dosierungshilfe 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 Grippe-symptome 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.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenverstimmung, Kopfschmerzen und Schmerzen. 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.

Während der Behandlung mit Tamiflu wurden seltene (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten) Ereignisse wie Krampfanfälle und Delirium (einschließlich Symptome wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrtheit, anormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume) gemeldet. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Selbstverletzungen, manchmal mit tödlichem Ausgang. Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. Derartige, das Nervensystem und die Psyche betreffende Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

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

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei 1 von 10 Patienten auftreten):

- Kopfschmerzen
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 100 Patienten auftreten):

- Bronchitis
- Fieberbläschen (Infektion durch Herpesviren)
- Durchfall
- Benommenheit
- Fieber
- Leberentzündung
- Influenza-ähnliche Erkrankung
- Schmerzen
- Schlafstörungen
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege
- Müdigkeit
- Erbrechen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten auftreten):

- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Hautreaktionen

Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten):

- Allergische Reaktion
- Blutung im Magen-Darm-Trakt
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen

##### **Kinder (im Alter von 1 bis 12 Jahren)**

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei 1 von 10 Patienten auftreten):

- Husten
- Verstopfte Nase

- Erbrechen

Häufige Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 100 Patienten auftreten):

- Verschlechterung von bestehendem Asthma
- Bronchitis
- Bindehautentzündung
- Durchfall
- Ohrenentzündung und andere Ohrenerkrankungen
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Lungenentzündung
- Entzündung der Haut
- Übelkeit
- Nasenbluten
- Hautreaktionen
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten auftreten):

- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Lymphknotenschwellung

Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten):

- Allergische Reaktion
- Blutung im Magen-DarmTrakt
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen

**Säuglinge (im Alter von 6 bis 12 Monaten)**

Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Säuglingen 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.

**Säuglinge (im Alter von 0 bis 6 Monaten)**

Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Säuglingen im Alter von 1 bis 6 Monaten gemeldet wurden, ähneln denen, die bei Säuglingen im Alter von 6 bis 12 Monaten und älteren Kindern (1 Jahr und älter) gemeldet wurden, mit Ausnahme von Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen). Für die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter 1 Monat liegen keine Daten vor. Bitte lesen Sie den oben stehenden Abschnitt zu Ihrer Information.

***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.

## **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 für 10 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25 °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 (6 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 6 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist in einer Flasche mit 13 g Pulver zum Mischen mit 55 ml Wasser erhältlich.

Die Packung enthält außerdem 1 Plastikmessbecher (55 ml), 1 Flaschenadapter aus Plastik (um das Aufziehen der Suspension mit der Dosierungshilfe zu erleichtern) und 1 orale 10-ml-Dosierungshilfe aus Plastik (um die richtige Menge des Arzneimittels einzunehmen). Auf der Dosierungshilfe sind ml-Markierungen für das Arzneimittel angebracht (siehe Abbildung 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

**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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/YYYY }**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.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 geeigneten Arzneimitteln zur Behandlung von Fieber (hoher Temperatur) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass Tamiflu die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflusst.

### **Gibt es Wechselwirkungen mit einer Gripeschutzimpfung?**

**Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.** 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 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.

### **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.

Sorbitol kann eine leicht abführende Wirkung haben.

## **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.

Verwenden Sie immer die in der Packung enthaltene Spritze mit Dosismarkierungen in mg.

Nehmen Sie Tamiflu ein, sobald Sie die Verschreibung erhalten haben, weil dies dazu beiträgt, dass die Ausbreitung des Influenzavirus im Körper verlangsamt wird.

➤ Säuglinge unter 12 Monaten: Diese Formulierung ist zur Behandlung von Säuglingen unter 12 Monaten nicht geeignet.

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):

<b>Körpergewicht</b>	<b>Empfohlene Dosis für 5 Tage (Behandlung)</b>
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)

➤ Säuglinge unter 12 Monaten: Diese Formulierung ist zur Behandlung von Säuglingen unter 12 Monaten nicht geeignet.

### **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 an 10 aufeinanderfolgenden Tagen 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):

<b>Körpergewicht</b>	<b>Empfohlene Dosis für 10 Tage (Prophylaxe)</b>
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.

➤ Säuglinge unter 12 Monaten: Diese Formulierung ist zur Behandlung von Säuglingen unter 12 Monaten nicht geeignet.

## **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.*

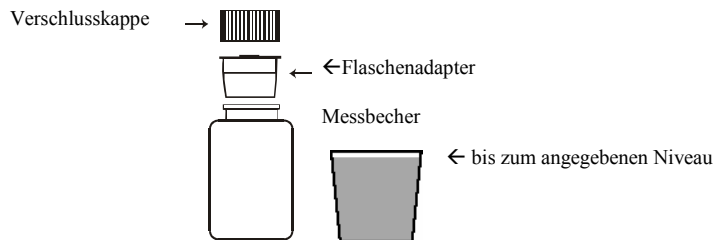


Abbildung 1

1. Klopfen Sie mehrmals vorsichtig die verschlossene Flasche, um das Pulver aufzulockern.
2. Messen Sie 52 ml Wasser ab, indem Sie den der Packung beigelegten 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!**  
**Verwenden Sie immer die in der Packung enthaltene Spritze mit Dosismarkierungen in mg.**

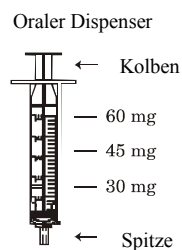


Abbildung 2



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 Grippe-symptome 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.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenverstimmung, Kopfschmerzen und Schmerzen. 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.

Während der Behandlung mit Tamiflu wurden seltene (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten) Ereignisse wie Krampfanfälle und Delirium (einschließlich Symptome wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrtheit, anormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume) gemeldet. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Selbstverletzungen, manchmal mit tödlichem Ausgang. Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. Derartige, das Nervensystem und die Psyche betreffende Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

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

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei 1 von 10 Patienten auftreten):

- Kopfschmerzen
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 100 Patienten auftreten):

- Bronchitis
- Fieberbläschen (Infektion durch Herpesviren)
- Durchfall
- Benommenheit
- Fieber
- Leberentzündung
- Influenza-ähnliche Erkrankung
- Schmerzen
- Schlafstörungen
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege
- Müdigkeit
- Erbrechen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten auftreten):

- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Hautreaktionen

Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten):

- Allergische Reaktion
- Blutung im Magen-DarmTrakt
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen

### **Kinder (im Alter von 1 bis 12 Jahren)**

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei 1 von 10 Patienten auftreten):

- Husten
- Verstopfte Nase
- Erbrechen

Häufige Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 100 Patienten auftreten):

- Verschlechterung von bestehendem Asthma
- Bronchitis
- Bindehautentzündung
- Durchfall
- Ohrenentzündung und andere Ohrenerkrankungen
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Lungenentzündung
- Entzündung der Haut
- Übelkeit
- Nasenbluten
- Hautreaktionen
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten auftreten):

- Herzrhythmusstörungen

- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Lymphknotenschwellung

*Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auftreten):*

- Allergische Reaktion
- Blutung im Magen-Darm-Trakt
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen

#### **Säuglinge (im Alter von 6 bis 12 Monaten)**

Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Säuglingen 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.

#### **Säuglinge (im Alter von 0 bis 6 Monaten)**

Die gemeldeten Nebenwirkungen von Tamiflu, die bei der Behandlung von Influenza bei Säuglingen im Alter von 1 bis 6 Monaten gemeldet wurden, ähneln denen, die bei Säuglingen im Alter von 6 bis 12 Monaten und älteren Kindern (1 Jahr und älter) gemeldet wurden, mit Ausnahme von Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen). Für die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter 1 Monat liegen keine Daten vor. Bitte lesen Sie den oben stehenden Abschnitt zu Ihrer Information.

***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.

## **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

#### **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

#### **Österreich**

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

**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 47 61 40 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

**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 <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.