

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu® 75 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 98,5 mg Oseltamivirphosphat, entsprechend 75 mg Oseltamivir.

Hilfsstoffe siehe unter 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 Erwachsenen und Kindern 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).

Prophylaxe der Influenza

- Postexpositions-Prophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt.
- 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 Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren erwogen werden.

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

Die Anwendung von antiviralen Arzneimitteln für die Behandlung und Prophylaxe von Influenza sollte auf der Basis der offiziellen Empfehlungen entschieden werden, unter Berücksichtigung der Variabilität in Epidemiologie und Ausmaß der Krankheit in verschiedenen geographischen Gebieten und Patientengruppen.

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 durch Gabe einer 30 mg-Dosis plus einer 45 mg-Dosis der Suspension verabreicht werden. Erwachsene, Jugendliche oder Kinder (> 40 kg), die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, können entsprechende Dosen der Tamiflu-Suspension 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 Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren beträgt die empfohlene orale Dosis 75 mg Oseltamivir zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen.

Für Kinder ab einem Jahr oder älter ist Tamiflu Suspension zum Einnehmen erhältlich. Für Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg können die Kapseln in der Dosierung für Erwachsene, 75 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen, verschrieben werden.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Tamiflu sind bei Kindern unter einem Jahr noch nicht gesichert (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Prophylaxe der Influenza

Postexpositions-Prophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza nach engem Kontakt mit einer infizierten Person beträgt 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum von mindestens 7 Tagen. Die Behandlung sollte so früh wie möglich innerhalb von zwei Tagen nach Kontakt mit einer infizierten Person beginnen.

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

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Tamiflu zur Prophylaxe der Influenza sind bei Kindern bis 12 Jahren noch nicht gesichert.

Besondere Patientengruppen**Patienten mit Leberinsuffizienz**

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist weder zur Therapie noch zur Prophylaxe eine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

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

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

Ältere Patienten

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Oseltamivirphosphat oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 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 durch andere Erreger als Influenzaviren hervorgerufenen Krankheiten wirksam ist.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Oseltamivir zur Therapie bei Kindern unter einem Jahr sind noch nicht gesichert (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Oseltamivir zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern unter 12 Jahren sind noch nicht gesichert.

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

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

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

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

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe bei Er-

Tamiflu® 75 mg Hartkapseln


Tabelle 1: Häufigste Nebenwirkungen in Studien bei natürlich erworbener Influenza

System-Organ-Klasse	Nebenwirkung	Therapie		Prophylaxe	
		Placebo (n = 1050)	Osetamivir 75 mg zweimal täglich (n = 1057)	Placebo (n = 1434)	Osetamivir 75 mg einmal täglich (n = 1480)
Gastrointestinale Beschwerden	Erbrechen ²	3,0 %	8,0 %	1,0 %	2,1 %
	Übelkeit ^{1, 2}	5,7 %	7,9 %	3,9 %	7,0 %
	Diarrhoe	8,0 %	5,5 %	2,6 %	3,2 %
	Bauchschmerzen	2,0 %	2,2 %	1,6 %	2,0 %
Infektionen und Infestationen	Bronchitis	5,0 %	3,7 %	1,2 %	0,7 %
	Bronchitis, akute	1,0 %	1,0 %	—	—
Allgemeine Störungen	Schwindel	3,0 %	1,9 %	1,5 %	1,6 %
	Abgeschlagenheit	0,7 %	0,8 %	7,5 %	7,9 %
Störungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	1,5 %	1,6 %	17,5 %	20,1 %
	Schlaflosigkeit	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,2 %

¹ Personen, die nur Übelkeit hatten; schließt Personen, die Übelkeit in Verbindung mit Erbrechen hatten, aus.

² Der Unterschied zwischen Placebo- und Osetamivirgruppen war statistisch signifikant.

wachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Osetamivir bei Kindern mit schwerer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor (siehe 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Osetamivir, wie eine schwache Proteinbindung und ein von CYP450- und Glucuronidasystemen unabhängiger Metabolismus (siehe 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“), lassen darauf schließen, dass klinisch signifikante Wechselwirkungen über diese Mechanismen unwahrscheinlich sind.

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

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

Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen, die Kompetition um die renale tubuläre Sekretion betreffend, 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 Osetamivir mit zusammen ausgeschiedenen Substanzen mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Chlorpropamid, Methotrexat, Phenylbutazon) Vorsicht geboten.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Osetamivir bei Schwangeren vor. Studien an Tieren erbrachten keine direkten oder indirekten schädigenden Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Osetamivir darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter rechtfertigt das potentielle Risiko für den Foetus.

Bei lactierenden Ratten treten Osetamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über. Es ist nicht bekannt, ob Osetamivir oder sein aktiver Metabolit beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Osetamivir darf nur dann während der Stillzeit angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den gestillten Säugling überwiegt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Tamiflu hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Therapie der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen: Insgesamt 2107 Patienten nahmen an Phase-III-Studien zur Behandlung der Influenza teil. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Die Mehrzahl dieser Ereignisse trat einmalig entweder am ersten oder zweiten Behandlungstag auf und verschwand spontan innerhalb von ein oder zwei Tagen.

Alle Ereignisse, über die häufig (d. h. mit einer Häufigkeit von mindestens 1 %, unabhängig von der Kausalität) bei Patienten berichtet wurde, die zweimal täglich 75 mg Osetamivir erhielten, sind in der **Tabelle 1** angeführt.

Therapie der Influenza bei älteren Patienten: Im Allgemeinen war das Verträglichkeitsprofil bei älteren Patienten vergleichbar mit dem von Erwachsenen im Alter bis zu 65 Jahren: die Inzidenz von Übelkeit war bei den mit Osetamivir behandelten Patienten (6,7 %) niedriger als bei den Patienten, die Placebo einnahmen (7,8 %), während die Inzidenz von Erbrechen bei Patienten, die Osetamivir erhielten, höher war (4,7 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (3,1 %).

Das Nebenwirkungsprofil bei Jugendlichen und bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen war qualitativ mit dem bei gesunden jungen Erwachsenen vergleichbar.

Prophylaxe der Influenza: In Prophylaxestudien, in denen die Dosierung von Osetamivir 75 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu sechs Wochen betrug, wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe über folgende Nebenwirkungen häufiger bei Personen, die Osetamivir erhielten, berichtet (zusätzlich zu den in Tabelle 1 angeführten Ereignissen): Schmerzen, Rhinorrhoe, Dyspepsie und Infektionen der oberen Atemwege. Klinisch relevante Unterschiede im Verträglichkeitsprofil bei älteren Personen, die Osetamivir oder Placebo erhielten, waren im Vergleich zu der jüngeren Population nicht feststellbar.

Therapie der Influenza bei Kindern: Insgesamt 1032 Kinder im Alter zwischen einem und 12 Jahren (davon 695 ansonsten gesunde Kinder zwischen einem und 12 Jahren und 334 asthmatische Kinder zwischen 6 und 12 Jahren) nahmen an Phase-III-Studien mit Osetamivir zur Therapie der Influenza teil. Insgesamt 515 Kinder erhielten eine Therapie mit Osetamivir-Suspension. Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 % der Kinder auftraten, sind in der **Tabelle 2 auf Seite 3** aufgelistet. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Erbrechen. Andere, häufiger berichtete Ereignisse bei den mit Osetamivir behandelten Kindern waren Bauchschmerzen, Nasenbluten, Ohrerkrankungen und Konjunktivitis. Diese Ereignisse traten im Allgemeinen nur einmal auf, verschwanden trotz beibehaltener Dosierung und führten in der überwiegenden Mehrheit der Fälle nicht zu einem Abbruch der Therapie.

Im Allgemeinen war das Nebenwirkungsprofil bei Kindern mit Asthma qualitativ vergleichbar mit dem bei ansonsten gesunden Kindern.

Beobachtet während der klinischen Praxis: Über folgende Nebenwirkungen wurde während der Anwendung von Osetamivir nach der Markteinführung berichtet: Dermatitis, Ausschlag, Ekzem, Urtikaria, Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, sowie sehr selten Berichte über schwere Hautreaktionen, inklusive Stevens-Johnson

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 % der Kinder in Phase-III-Studien zur Therapie der natürlich erworbenen Influenza mit Oseltamivir auftraten.

System-Organ-Klasse	Nebenwirkung	Therapie	
		Placebo (n = 517)	Oseltamivir 2 mg/kg (n = 515)
Gastrointestinale Beschwerden	Erbrechen	9,3 %	15,0 %
	Diarrhoe	10,6 %	9,5 %
	Bauchschmerzen	3,9 %	4,7 %
	Übelkeit	4,3 %	3,3 %
Infektionen und Infestationen	Otitis media	11,2 %	8,7 %
	Pneumonie	3,3 %	1,9 %
	Sinusitis	2,5 %	1,7 %
	Bronchitis	2,1 %	1,6 %
Respiratorische Funktionsstörungen	Asthma (inkl. Verschlechterung)	3,7 %	3,5 %
	Nasenbluten	2,5 %	3,1 %
Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs	Ohrerkrankungen	1,2 %	1,7 %
	Trommelfellerkrankungen	1,2 %	1,0 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Dermatitis	1,9 %	1,0 %
Störungen des Blut- und Lymphsystems	Lymphadenopathie	1,5 %	1,0 %
Augenleiden	Konjunktivitis	0,4 %	1,0 %

Syndrom und Erythema multiforme. Außerdem gibt es sehr seltene Berichte von Leberfunktionsstörungen, darunter Hepatitis und erhöhte Leberenzyme bei Patienten mit Influenza-ähnlicher Erkrankung.

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

Oseltamivir ist ein Pro-Drug 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 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*. Oral gegebenes Oseltamivir hemmt die Influenza A- und B-Virusreplikation und Pathogenität *in vivo* in Tiermodellen der Influenzainfektion bei antiviralen Expositionen vergleichbar denen, die beim Menschen mit 75 mg zweimal täglich erreicht werden.

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

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

Reduzierte Sensitivität der viralen Neuraminidase

In klinischen Studien bei natürlich erworbener Infektion fand man bei 0,34 % (4/1177) der Erwachsenen und Jugendlichen und bei 4,5 % (17/374) der Kinder zwischen einem und 12 Jahren vorübergehend Influenza-A-Viren mit einer verringerten Neuraminidase-Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivircarboxylat. Influenza-B-Neuraminidase mit reduzierter Empfindlichkeit ist weder in Zellkulturen noch in klinischen Studien nachgewiesen worden.

Kreuzresistenz zwischen Zanamivir-resistenten Influenzmutanten und Oseltamivir-resistenten Influenzmutanten wurde *in vitro* beobachtet. Es liegen noch keine hinreichenden Informationen vor, um das Risiko der Entstehung einer Oseltamivir-Resistenz und Kreuzresistenz in der klinischen Praxis zu beurteilen.

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), redu-

zierte 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 ab 13 Jahren:

Die Patienten wurden aufgenommen, wenn sie sich innerhalb von 36 Stunden nach Auftreten der Symptome meldeten, Fieber $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, begleitet von wenigstens einem respiratorischen Symptom (Husten, verstopfte oder laufende Nase oder Halsschmerzen), und wenigstens ein systemisches Symptom (Myalgie, Schüttelfrost/Schweißausbrüche, Unwohlsein, Abgeschlagenheit oder Kopfschmerzen) hatten. In einer Gesamtanalyse aller Influenza-positiven Erwachsenen und Jugendlichen (n=2413), 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 % (135/1063) in der Placebo-Gruppe auf 8,6 % (116/1350) in der mit Oseltamivir behandelten Population reduziert ($p = 0,0012$).

Therapie der Influenza bei Hoch-Risiko-Populationen:

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

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

Tamiflu® 75 mg Hartkapseln



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

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

Therapie der Influenza B-Infektion: Insgesamt 15 % der mit Influenza infizierten Population war mit Influenza B infiziert, der Anteil lag zwischen 1 und 33 % in den einzelnen Studien. Die mediane Erkrankungs-dauer bei mit Influenza B infizierten Patienten zeigte zwischen den Therapiegruppen in den einzelnen Studien keinen signifikanten Unterschied. Daten von 504 mit Influenza B infizierten Patienten wurden über alle Studien gepoolt analysiert. Oseltamivir reduzierte die Zeit bis zum Abklingen aller Symptome um 0,7 Tage (95 % Konfidenzintervall 0,1–1,6 Tage; $p = 0,022$) und die Dauer des Fiebers ($\geq 37,8^\circ\text{C}$), Hustens und Schnupfens um einen Tag (95 % Konfidenzintervall 0,4–1,7 Tage; $p < 0,001$) im Vergleich zu Placebo.

Prophylaxe der Influenza

Die Wirksamkeit von Oseltamivir zur Prophylaxe der natürlich auftretenden Influenzaerkrankung 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 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.

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung:

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme von Oseltamivirphosphat (Pro-Drug) 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 Pro-Drug weniger als 5 %. Die Plasmakonzentrationen von Pro-Drug 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 Iso-Enzyme 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 Faeces 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 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“.

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 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

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 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Kinder

Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kindern im Alter von einem 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 Pro-Drug 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 Osetamivircarboxylat, die der von Erwachsenen nach Verabreichung einer einzelnen Dosis von 75 mg (ca. 1 mg/kg) vergleichbar ist. Die Pharmakokinetik von Osetamivir bei Kindern über 12 Jahren ist vergleichbar der Erwachsener.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Standarduntersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxikologie 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 1500 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die foetale Entwicklung festgestellt. Eine Fertilitätsstudie an Ratten mit Dosen bis zu 1500 mg/kg/Tag zeigte keine nachteiligen Effekte bei Tieren beiderlei Geschlechts. In prä- und postnatalen Studien an Ratten wurde bei 1500 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 480fache für Osetamivir und das 44fache für den aktiven Metaboliten. Die foetale Exposition bei Ratten und Kaninchen lag ungefähr bei 15 % bis 20 % von jener der Muttertiere.

Von lactierenden Ratten werden Osetamivir und der aktive Metabolit in der Milch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Osetamivir oder der aktive Metabolit beim Menschen in die Muttermilch übertreten, aber die Extrapolierung der Tierdaten ergibt geschätzte Mengen von 0,01 mg/Tag bzw. 0,3 mg/Tag der beiden Substanzen.

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

In einer zweiwöchigen Untersuchung an noch nicht entwöhnten Ratten führte die einmalige Gabe von 1000 mg/kg Osetamivir an 7 Tage alte Jungtiere zu Todesfällen, die mit ungewöhnlich hoher Exposition gegenüber dem Pro-Drug verbunden waren. Bei 14 Tage alten, nicht entwöhnten Jungtieren gab es unter 2000 mg/kg hingegen weder Todesfälle noch andere relevante Auswirkungen. Es traten keine nachteiligen Wirkungen auf, wenn 500 mg/kg/Tag vom Tag 7

bis 21 *post partum* gegeben wurden. In einer Studie zur Abklärung dieser Beobachtung führten Einzeldosen von 1000 mg/kg an Ratten im Alter von 7, 14 bzw. 24 Tagen im Gehirn zu einer Pro-Drug-Exposition, die auf das 1500fache, 650fache bzw. 2fache der Exposition im Gehirn von ausgewachsenen (42 Tage alten) Ratten schließen lässt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Vorverkleisterte Stärke (gewonnen aus Maisstärke), Talk, Povidon, Croscarmellose-Natrium und Natriumstearylummarat. Die Kapselhülle enthält Gelatine, Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172) und Titandioxid (E 171). Die Drucktinte enthält Schellack, Titandioxid (E 171) und FD und C Blau 2 (Indigocarmin, E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/222/001

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. Juni 2002

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2005

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf