

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 30 mg Hartkapseln
Tamiflu 45 mg Hartkapseln
Tamiflu 75 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tamiflu 30 mg Hartkapseln

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

Tamiflu 45 mg Hartkapseln

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

Tamiflu 75 mg Hartkapseln

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

3. DARREICHUNGSFORM

Tamiflu 30 mg Hartkapseln

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.

Tamiflu 45 mg Hartkapseln

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.

Tamiflu 75 mg Hartkapseln

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

Tamiflu ist für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern, einschließlich reifer Neugeborener, mit influenzatypischen Symptomen indiziert, 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.

Prophylaxe der Influenza

- Postexpositions-Prophylaxe bei Personen im Alter von 1 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 1 Jahr 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 geografischen Gebieten und Patientengruppen berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (6 mg/ml) ist das bevorzugte Präparat für pädiatrische und erwachsene Patienten, die Schwierigkeiten haben, Kapseln zu schlucken, oder wenn geringere Dosen benötigt werden.

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

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

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage* Immungeschwächte Patienten
> 40 kg	75 mg zweimal täglich	75 mg zweimal täglich

*Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Erwachsenen und Jugendlichen beträgt **10 Tage**. Für mehr Informationen, siehe *Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten*.

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

Postexpositions-Prophylaxe: Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene beträgt die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza nach engem Kontakt mit einer infizierten Person 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen.

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage Immungeschwächte Patienten
> 40 kg	75 mg einmal täglich	75 mg einmal täglich

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 6 Wochen (oder bis zu 12 Wochen bei immungeschwächten Patienten, siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren

Für Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter sind Tamiflu 30-mg-, 45-mg- und 75-mg-Kapseln und die Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Behandlung: Die nachfolgenden gewichtsbezogenen Dosierungsanweisungen werden für Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter empfohlen:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage* Immungeschwächte Patienten
10 kg bis 15 kg	30 mg zweimal täglich	30 mg zweimal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg zweimal täglich	45 mg zweimal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg zweimal täglich	60 mg zweimal täglich
> 40 kg	75 mg zweimal täglich	75 mg zweimal täglich

*Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Kindern (≥ 1 Jahr) beträgt **10 Tage**. Für mehr Informationen, siehe *Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten*.

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

Postexpositions-Prophylaxe: Die empfohlene Dosis Tamiflu zur Postexpositions-Prophylaxe beträgt:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage Immungeschwächte Patienten
10 kg bis 15 kg	30 mg einmal täglich	30 mg einmal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg einmal täglich	45 mg einmal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg einmal täglich	60 mg einmal täglich
> 40 kg	75 mg einmal täglich	75 mg einmal täglich

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung: Prophylaxe während einer Influenzaepidemie wurde bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht.

Säuglinge im Alter von 0 bis 12 Monaten

Therapie: Die empfohlene Dosis zur Behandlung von Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten beträgt 3 mg/kg zweimal täglich. Dies basiert auf pharmakokinetischen und Sicherheitsdaten, die zeigten, dass diese Dosierung bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten zu Plasmakonzentrationen des Prodrug und des aktiven Metaboliten führt, von denen eine klinische Wirksamkeit erwartet wird und deren Sicherheitsprofil vergleichbar ist mit dem bei älteren Kindern und Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Die folgenden Dosierungen werden für die Behandlung von Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten empfohlen:

Körpergewicht*	Empfohlene Dosis für 5 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage** Immungeschwächte Patienten
3 kg	9 mg zweimal täglich	9 mg zweimal täglich
4 kg	12 mg zweimal täglich	12 mg zweimal täglich
5 kg	15 mg zweimal täglich	15 mg zweimal täglich
6 kg	18 mg zweimal täglich	18 mg zweimal täglich
7 kg	21 mg zweimal täglich	21 mg zweimal täglich
8 kg	24 mg zweimal täglich	24 mg zweimal täglich
9 kg	27 mg zweimal täglich	27 mg zweimal täglich
10 kg	30 mg zweimal täglich	30 mg zweimal täglich

* Diese Tabelle enthält nicht alle für diese Population möglichen Körpergewichte. Für alle Patienten im Alter von unter einem Jahr sollte eine Dosierung von 3 mg/kg verwendet werden, um die Dosis zu bestimmen, unabhängig vom Gewicht des Patienten.

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

** Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Säuglingen (0 – 12 Monate) beträgt **10 Tage**. Für mehr Informationen, siehe *Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten*.

Diese Dosierungsempfehlung ist nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 36 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

Postexpositions-Prophylaxe: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 1 Jahr bei der Hälfte der täglichen Dosis für die Behandlung. Dies basiert auf klinischen Daten von Kleinkindern und Kindern im Alter von 1 Jahr oder älter und Erwachsenen. Diese deuten darauf hin, dass eine Dosis, die der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis entspricht, zur Prophylaxe der Influenza klinisch wirksam ist. Die folgende, dem Alter angepasste Dosierung wird zur Prophylaxe bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 für Angaben zur Expositionssimulation):

Alter	Empfohlene Dosis für 10 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage Immungeschwächte Patienten
0 bis 12 Monate	3 mg/kg einmal täglich	3 mg/kg einmal täglich

Diese Dosierungsempfehlung ist nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 36 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: Prophylaxe während einer Influenzaepidemie wurde bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten nicht untersucht.

Für eine Anleitung zur Zubereitung des Rezepturansatzes, siehe Abschnitt 6.6.

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 und Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) 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 und Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, wie in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

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

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

Für Kleinkinder und Kinder (im Alter von 12 Jahren und jünger) mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, außer es liegen Hinweise auf eine mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz vor.

Immungeschwächte Patienten

Therapie: Zur Behandlung einer Influenza beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Patienten 10 Tage (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, können entsprechende Dosierungen der Tamiflu Suspension erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 (siehe Abschnitt 5.1).

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

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.

Schlechter Gesundheitszustand

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

Immungeschwächte Patienten

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

Kardiale/respiratorische Erkrankungen

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).

Kinder und Jugendliche

Derzeit liegen keine Daten vor, die es erlauben, Dosierungsempfehlungen für frühgeborene Kinder (< 36 Wochen postkonzeptionelles Alter) abzugeben.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe bei Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Für Kleinkinder und Kinder (im Alter von 1 Jahr oder älter) mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Neuropsychiatrische Ereignisse

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.

Probenecid

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.

Amoxicillin

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.

Renale Elimination

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.

Zusätzliche Informationen

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

Schwangerschaft

Influenza wird mit unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft und auf den Fetus in Verbindung gebracht, einschließlich eines größeren Risikos kongenitaler Fehlbildungen, darunter kongenitale Herzfehler. Große Datenmengen aus Berichten nach der Markteinführung und Beobachtungsstudien bei Schwangeren mit Oseltamivir-Exposition (mehr als 1.000 exponierte Outcomes während des ersten Trimesters) zeigen keine fehlbildende und auch keine Feto/ Neonatale Toxizität durch Oseltamivir.

Jedoch waren in einer Beobachtungsstudie, obwohl das Risiko für Fehlbildungen insgesamt nicht erhöht war, die Ergebnisse in Bezug auf schwerwiegende kongenitale Herzfehler, die innerhalb von 12 Monaten nach Geburt auftraten, nicht aussagekräftig. In dieser Studie betrug die Rate schwerwiegender kongenitaler Herzfehler nach Oseltamivir-Exposition während des ersten Trimesters 1,76 % (7 Kinder aus 397 Schwangerschaften), verglichen mit 1,01 % bei nicht exponierten

Schwangeren aus der Allgemeinpopulation (Odds Ratio 1,75; 95 % Konfidenzintervall 0,51 bis 5,98). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht klar, da die Studie eine begrenzte Aussagekraft hatte. Zusätzlich war die Studie zu klein um individuelle Arten schwerwiegender Fehlbildungen verlässlich zu bewerten. Zudem konnten Frauen mit Oseltamivir-Exposition und Frauen ohne Oseltamivir-Exposition nicht uneingeschränkt verglichen werden, insbesondere in Bezug auf Vorhandensein einer Influenzaerkrankung.

Tierstudien weisen nicht auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Die Einnahme von Tamiflu kann in der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, wenn es notwendig ist und die verfügbaren Informationen zur Sicherheit und zum Nutzen (für klinische Daten zum Nutzen bei Schwangeren, siehe Abschnitt 5.1 „Behandlung der Influenza bei schwangeren Frauen“), sowie die Pathogenität des zirkulierenden Influenzavirusstammes berücksichtigt wurden.

Stillzeit

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 zugrunde liegende Gesundheitszustand der Stillenden zu berücksichtigen.

Fertilität

Die präklinischen Daten ergeben keinen Hinweis darauf, dass Tamiflu eine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Tamiflu basiert auf Daten von 6.049 Erwachsenen/Jugendlichen und 1.473 pädiatrischen Patienten, die mit Tamiflu oder Placebo gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 3.990 Erwachsenen/Jugendlichen und 253 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien Tamiflu oder Placebo/keine Behandlung zur Prophylaxe der Influenza erhielten. Außerdem erhielten 245 immungeschwächte Patienten (einschließlich 7 Jugendliche und 39 Kinder) Tamiflu zur Behandlung einer Infuenza und 475 immungeschwächte Patienten (darunter 18 Kinder, 10 erhielten Tamiflu und 8 Placebo) Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza.

Bei Erwachsenen/Jugendlichen waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den Studien zur Behandlung Übelkeit und Erbrechen und in den Studien zur Prophylaxe Übelkeit. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen wurde einmal, entweder am ersten oder am zweiten Behandlungstag, gemeldet und klang innerhalb von 1 bis 2 Tagen spontan wieder ab. Bei Kindern war die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung Erbrechen. Bei der Mehrzahl der Patienten führten diese Nebenwirkungen nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Tamiflu.

Die nachfolgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen sind seit der Markteinführung von Oseltamivir selten berichtet worden: anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, Lebererkrankungen (fulminante Hepatitis, Leberfunktionsstörung und Gelbsucht), angioneurotisches Ödem, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, gastrointestinale Blutungen und neuropsychiatrische Erkrankungen. (Zu neuropsychiatrischen Erkrankungen, siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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 Studien 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 5 Tage zur Behandlung und 75 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 6 Wochen zur Prophylaxe) am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen 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 Nebenwirkungen in klinischen Studien, 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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Herpes simplex, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion	Anaphylaktische Reaktionen, Anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen				Agitation, Anormales Verhalten, Angst, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Delirium, Halluzinationen, Alpträume, Selbstverletzung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit	Veränderter Bewusstseinsgrad, Krampfanfälle	
Augenerkrankungen				Sehstörungen
Herzerkrankungen			Kardiale Arrhythmien	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Halsentzündung, Rhinorrhö		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Bauchschmerzen (inkl. Schmerzen im Oberbauch), Dyspepsie		Gastrointestinale Blutungen, Hämorrhagische Colitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme	Fulminante Hepatitis, Leberversagen, Hepatitis

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ekzem, Dermatitis, Ausschlag, Urtikaria	Angioneurotisches Ödem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen, Benommenheit (inkl. Schwindel), Abgeschlagenheit, Fieber, Gliederschmerzen		

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

Insgesamt nahmen 1.473 Kinder (darunter ansonsten gesunde Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren und Kinder mit Asthma im Alter von 6 bis 12 Jahren) an klinischen Studien teil, in denen Oseltamivir zur Behandlung der Influenza angewendet wurde. 851 dieser Kinder erhielten eine Behandlung mit Oseltamivir-Suspension. Insgesamt erhielten 158 Kinder die empfohlene Dosis Tamiflu einmal täglich in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten (n = 99), einer 6-wöchigen pädiatrischen Studie zur saisonalen Prophylaxe (n = 49) und einer 12-wöchigen Studie zur saisonalen Prophylaxe mit immunsupprimierten pädiatrischen Personen (n = 10).

Tabelle 2 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die in pädiatrischen klinischen Studien berichtet wurden.

Tabelle 2 Nebenwirkungen in klinischen Studien, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern untersucht wurde (alters-/gewichtsbasierte Dosierung [30 mg bis 75 mg einmal täglich])

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Otitis media		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis (inkl. geröteter Augen, Ausfluss aus den Augen und Augenschmerzen)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen	Erkrankungen des Trommelfells	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, Verstopfte Nase	Rhinorrhö		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Bauchschmerzen (inkl. Oberbauchschmerzen), Dyspepsie, Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Dermatitis (inkl. allergischer und atopischer Dermatitis)	

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 (inkl. Symptomen 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.

Andere besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (Säuglinge unter einem Jahr)

In zwei Studien, welche die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und das Sicherheitsprofil einer Oseltamivir-Therapie bei 135 Influenza-infizierten Kindern im Alter von unter einem Jahr untersuchten, war das Sicherheitsprofil in den Alterskohorten ähnlich, wobei Erbrechen, Durchfall und Windelausschlag die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren (siehe Abschnitt 5.2). Für Säuglinge mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 36 Wochen stehen nicht genügend Daten zur Verfügung.

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

Die Behandlung einer Influenza bei immungeschwächten Patienten wurde in zwei Studien mit Standarddosis oder hoher Dosis (doppelte oder dreifache Dosis) von Tamiflu bewertet (siehe Abschnitt 5.1). Das in diesen Studien beobachtete Sicherheitsprofil von Tamiflu stimmte mit dem in vorherigen klinischen Studien beobachteten überein, in denen Tamiflu zur Behandlung einer Influenza bei nicht immungeschwächten Patienten jeglicher Altersgruppe (ansonsten gesunde Patienten oder Risikopatienten [d.h. solche mit respiratorischen und/oder kardialen Begleiterkrankungen]) angewendet wurde. Die häufigste berichtete Nebenwirkung bei immungeschwächten Kindern war Erbrechen (28 %).

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 den 238 Patienten, die Oseltamivir erhalten haben, mit dem überein, das in vorausgegangenen klinischen Studien mit Tamiflu zur Prophylaxe beobachtet wurde.

Kinder mit vorbestehendem Asthma bronchiale

Im Allgemeinen ähnelt das Nebenwirkungsprofil von Kindern mit vorbestehendem Asthma bronchiale qualitativ dem von ansonsten gesunden Kindern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien und nach der Markteinführung kam es zu Überdosierungen mit Tamiflu. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet.

Nebenwirkungen, die nach einer Überdosierung berichtet wurden, waren in Art und Häufigkeit vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die mit therapeutischen Dosen von Tamiflu beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurden häufiger Überdosierungen gemeldet als bei Erwachsenen und Jugendlichen. Bei der Herstellung der Tamiflu Suspension zum Einnehmen und bei der Verabreichung von Tamiflu Produkten an Kinder ist Vorsicht geboten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Neuraminidase-Hemmer, ATC-Code: J05AH02

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

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

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

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

Klinische Studien

Therapie der Influenzainfektion

Die Indikation basiert auf klinischen Studien bei natürlich vorkommender Influenza, bei welcher die vorherrschende Infektion Influenza A war.

Oseltamivir wirkt nur bei durch Influenzaviren hervorgerufenen Krankheiten. Statistische Analysen werden deshalb nur für Influenza-infizierte Patienten dargestellt. In der Gesamtanalyse der Patienten in Therapiestudien, welche sowohl Influenza-positive wie -negative Patienten umfasst (ITT), reduzierte sich die primäre Wirksamkeit proportional zur Anzahl der Influenza-negativen Patienten. In der gesamten Behandlungspopulation wurde eine Influenzainfektion bei 67 % (Spanne 46 % bis 74 %) der eingeschlossenen Patienten festgestellt. Von den älteren Patienten waren 64 % Influenza-positiv, und von den Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen waren 62 % Influenza-positiv. In allen Phase-III-Therapiestudien wurden die Patienten nur in dem Zeitraum eingeschlossen, währenddessen 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 1 Tag von 5,2 Tagen (95 % KI 4,9 – 5,5 Tage) in der Placebo-Gruppe auf 4,2 Tage (95 % KI 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 Hochrisiko-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 ($p = 0,5976$).

Behandlung der Influenza bei schwangeren Frauen: Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Oseltamivir bei Schwangeren durchgeführt, es gibt aber Hinweise aus der Erfahrung nach der Markteinführung und aus Beobachtungsstudien, die für diese Patientenpopulation mit dem aktuellen Dosierungsregime einen Nutzen hinsichtlich Morbidität und Mortalität zeigten. Ergebnisse von pharmakokinetischen Analysen zeigen eine geringere Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten, jedoch wird bei schwangeren Frauen für die Behandlung oder Prophylaxe der Influenza keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetik, Andere besondere Patientengruppen).

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 % KI 0,6 – 2,2 Tage; $p < 0,0001$), verglichen mit Placebo. Oseltamivir reduzierte die Inzidenz akuter Mittelohrentzündung von 26,5 % (53/200) in der Placebo-Gruppe auf 16 % (29/183) bei den mit Oseltamivir behandelten Kindern ($p = 0,013$).

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Tamiflu von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen mit Influenza

zurückgestellt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Die Indikation bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr basiert auf der Extrapolation von Wirksamkeitsdaten älterer Kinder und die empfohlene Dosierung basiert auf Daten pharmakokinetischer Modelle (siehe Abschnitt 5.2).

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 % KI 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 % KI 0,4 - 1,7 Tage; $p < 0,001$) im Vergleich zu Placebo.

Therapie der Influenza bei immungeschwächten Patienten: Eine randomisierte, doppelblinde Studie zur Bewertung der Sicherheit und Charakterisierung der Wirkungen von Oseltamivir auf die Entwicklung resistenter Influenzaviren (Primäranalyse) bei mit Influenza infizierten, immungeschwächten Patienten, schloss 151 erwachsene Patienten, 7 Jugendliche und 9 Kinder ein, deren Daten für die Wirksamkeitsbewertung herangezogen wurden (Sekundäranalyse, nicht gepowert). In die Studie wurden Patienten mit solider Organtransplantation, hämatopoietischer Stammzelltransplantation, HIV-positive Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 500 Zellen/mm³, Patienten mit systemischer immunsuppressiver Therapie und Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen. Diese Patienten wurden innerhalb von 96 Stunden nach Auftreten der Symptome randomisiert, um sie über eine Dauer von 10 Tagen zu behandeln. Die Dosierungsanweisungen waren: Oseltamivir Standarddosis (75 mg oder für Kinder an das Gewicht angepasste Dosis) zweimal täglich (73 erwachsene Patienten, 4 Jugendliche und 4 Kinder) oder doppelte Dosis (150 mg oder für Kinder an das Gewicht angepasste Dosis) zweimal täglich (78 erwachsene Patienten, 3 Jugendliche und 5 Kinder).

Die mediane Zeit bis zum Abklingen der Symptome war bei Erwachsenen und Jugendlichen zwischen der Gruppe mit der Standarddosis (103,4 Stunden [95 % KI 75,4 - 122,7]) und der Gruppe mit der doppelten Dosis (107,2 Stunden [95 % KI 63,9 – 140,0]) ähnlich. Die Zeit bis zum Abklingen der Symptome war bei Kindern variabel und die Interpretation ist aufgrund der geringen Fallzahl begrenzt. Die Anzahl an erwachsenen Patienten mit sekundären Infektionen war in der Gruppe mit der Standarddosis und der Gruppe mit der doppelten Dosis vergleichbar (8,2 vs. 5,1 %). Bei Jugendlichen und Kindern kam es nur bei einem Patienten (einem Jugendlichen) in der Gruppe mit der Standarddosis zu einer sekundären Infektion (bakterielle Sinusitis).

Eine Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurde bei schwer immungeschädigten Kindern (≤ 12 Jahre, $n = 30$), die mit der Standarddosis Oseltamivir (75 mg oder an das Gewicht angepasst, zweimal täglich) vs. der dreifachen Dosis (225 mg oder an das Gewicht angepasst, zweimal täglich) über eine adaptive Dosierungszeitspanne von 5 bis 20 Tagen, abhängig von der Dauer der Virusausscheidung (mittlere Behandlungsdauer: 9 Tage), behandelt wurden, durchgeführt. Aus der Gruppe mit der Standarddosis berichtete kein Patient und aus der Gruppe mit der dreifachen Dosis berichteten 2 Patienten sekundäre bakterielle Infektionen (Bronchitis und Sinusitis).

Prophylaxe der Influenza

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

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

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr während einer Pandemie:

Prophylaxe während einer Influenzapandemie wurde bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Siehe Abschnitt 5.2 für Angaben zur Expositionssimulation.

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 Influenzaerkrankung von 25/519 (4,8 %) in der Placebo-Gruppe auf 6/520 (1,2 %) in der Oseltamivir-Gruppe (76 % Reduktion [95 % KI 1,6 – 5,7; $p = 0,0006$]) während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Die NNT in dieser Studie betrug 28 (95 % KI 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 % KI 1,5 – 6,6; $p = 0,0015$]). Die NNT in dieser Studie betrug 25 (95 % KI 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 hämatopoietischer 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 % KI -2,3 % – 4,1 %; $p = 0,772$).

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

Oseltamivir-Resistenz

Klinische Studien: Das Risiko eines Auftretens von Influenzaviren mit reduzierter Empfindlichkeit oder vollständiger Resistenz gegenüber Oseltamivir wurde in von Roche durchgeführten klinischen Studien untersucht. Bei Kindern wurde die Entwicklung Oseltamivir-resistenter Viren während der Behandlung häufiger beobachtet als bei Erwachsenen, die Rate reichte von weniger als 1 % bei Erwachsenen bis zu 18 % bei Säuglingen unter 1 Jahr. Kinder, bei denen Oseltamivir-resistente Viren nachgewiesen wurden, schieden diese im Vergleich zu Patienten mit empfindlichen Viren für einen verlängerten Zeitraum aus. Jedoch wurde durch eine sich unter der Therapie entwickelnde Oseltamivir-Resistenz das Ansprechen auf die Behandlung nicht beeinträchtigt und auch die Influenzasymptome hielten nicht länger an.

Insgesamt wurde bei immungeschwächten, erwachsenen und jugendlichen Patienten, die über eine Dauer von 10 Tagen mit der Standarddosis oder der doppelten Dosis Oseltamivir behandelt wurden, eine höhere Rate an Oseltamivir-Resistenzen beobachtet [14,5 % (10/69) in der Gruppe mit der Standarddosis und 2,7 % (2/74) in der Gruppe mit der doppelten Dosis], verglichen mit Daten aus Studien von mit Oseltamivir behandelten, ansonsten gesunden erwachsenen und jugendlichen Patienten. Die Mehrzahl der erwachsenen Patienten, deren Viren eine Resistenz entwickelten, waren Transplantatempfänger (8/10 Patienten in der Gruppe mit der Standarddosis und 2/2 Patienten in der Gruppe mit der doppelten Dosis). Die meisten Patienten mit Oseltamivir-resistenten Viren waren mit Influenza A infiziert und hatten eine verlängerte Virausscheidung.

Bei immungeschwächten Kindern (≤ 12 Jahre), die in beiden Studien mit Tamiflu behandelt und auf eine Resistenz untersucht wurden, betrug die Inzidenz der Oseltamivir-Resistenz 20,7 % (6/29). Von diesen sechs immungeschwächten Kindern, die eine sich unter der Therapie entwickelnde Oseltamivir-Resistenz aufwiesen, erhielten 3 Patienten die Standarddosis und 3 Patienten eine höhere Dosis (doppelt oder dreifach). Die Mehrzahl hatte eine akute lymphoide Leukämie und die Patienten waren ≤ 5 Jahre.

Inzidenz der Oseltamivir-Resistenz in klinischen Studien

Patientenpopulation	Patienten mit Resistenzmutationen (%)	
	Phänotypisierung*	Geno- und Phänotypisierung*
Erwachsene und Jugendliche	0,88 % (21/2.382)	1,13 % (27/2.396)
Kinder (1 – 12 Jahre)	4,11 % (71/1.726)	4,52 % (78/1.727)
Säuglinge (< 1 Jahr)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

*Eine vollständige Genotypisierung wurde nicht in allen Studien durchgeführt.

Influenza-Prophylaxe

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 wurde die natürlich vorkommende, mit einer H275Y-Mutation verbundene Resistenz der saisonalen H1N1-Stämme sporadisch nachgewiesen. Die Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geografisch zu variieren. Im Jahr 2008 wurde H275Y bei > 99 % der zirkulierenden H1N1-Influenzaisolat 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Informationen

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 zum 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 %).

Biotransformation

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.

Andere besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Säuglinge im Alter von unter 1 Jahr: Die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Tamiflu wurden in zwei unkontrollierten offenen Studien mit Influenza-infizierten Kindern im Alter

von unter einem Jahr ($n = 135$) untersucht. Die Rate der Clearance des aktiven Metaboliten, nach Körpergewicht korrigiert, nimmt bei einem Alter von unter einem Jahr ab. Die systemische Verfügbarkeit des Metaboliten zeigte ebenso bei den jüngsten Säuglingen größere Variabilität. Die verfügbaren Daten zeigen, dass die Exposition nach einer 3-mg/kg-Dosis bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten zu Plasmakonzentrationen des Prodrug und des aktiven Metaboliten führt, von denen eine klinische Wirksamkeit erwartet wird und deren Sicherheitsprofil vergleichbar ist mit dem bei älteren Kindern und Erwachsenen bei Gabe der zugelassenen Dosis (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2). Die berichteten unerwünschten Ereignisse stimmten mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei älteren Kindern überein.

Es liegen keine Daten für die Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter 1 Jahr vor. Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung wurde bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren nicht untersucht.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr während einer Pandemie:

Die Simulation einer Dosierung von 3 mg/kg einmal täglich bei Säuglingen unter 1 Jahr zeigt eine Exposition im gleichen Bereich oder höher wie eine Dosierung von 75 mg einmal täglich bei Erwachsenen. Die Exposition ist dabei nicht höher als bei der Dosierung zur Therapie von Säuglingen unter 1 Jahr (3 mg/kg zweimal täglich) und es wird erwartet, dass das Sicherheitsprofil vergleichbar ist (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden keine klinischen Studien zur Prophylaxe bei Säuglingen unter 1 Jahr durchgeführt.

Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter: Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen 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 und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter ist vergleichbar der Erwachsener.

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 liegen Hinweise auf eine mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz vor (Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Die Anwendung von zweimal täglich 100 mg Oseltamivirphosphat über 5 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).

Schwangere Frauen

Eine gepoolte populationspharmakokinetische Analyse zeigt, dass das Tamiflu Dosierungsschema, wie in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung beschrieben, zu einer geringeren Exposition

(im Durchschnitt 30 % über alle Trimenons) des aktiven Metaboliten bei schwangeren Frauen im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen führt. Die erwartete geringere Exposition bleibt jedoch oberhalb der Hemmkonzentration (IC95-Werte) und in einem therapeutischen Bereich für eine Reihe von Influenzavirusstämmen. Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Beobachtungsstudien, die in der aktuellen Dosierung bei diesen Patienten einen Nutzen zeigen. Daher wird bei schwangeren Frauen für die Behandlung oder Prophylaxe der Influenza keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

Immungeschwächte Patienten

Populationspharmakokinetische Analysen zeigen, dass die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen (< 18 Jahre), immungeschwächten Patienten mit Oseltamivir (wie in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung beschrieben), im Vergleich zu nicht immungeschwächten Patienten, mit vergleichbarer Kreatinin-Clearance, zu einer erhöhten vorhergesagten Exposition des aktiven Metaboliten führt (von ca. 5 % bis zu 50 %). Aufgrund der hohen Sicherheitsmarge des aktiven Metaboliten, sind bei den Patienten jedoch keine Dosisanpassungen aufgrund ihres Immunschwächestatus erforderlich. Jedoch sollten die Dosen für immungeschwächte Patienten mit Nierenfunktionsstörung, wie in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung beschrieben, angepasst werden.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysen aus zwei Studien mit immungeschwächten Patienten zeigen, dass es keinen bedeutenden Zusatznutzen bei Expositionen gab, die über den Expositionen lagen, die nach der Anwendung der Standarddosis erreicht wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Teratogenitätsstudien wurden an Ratten und Kaninchen mit Dosen von bis zu 1.500 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die fetale Entwicklung festgestellt. Eine Fertilitätsstudie an Ratten mit Dosen bis zu 1.500 mg/kg/Tag zeigte keine Nebenwirkungen 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 bzw. 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

Tamiflu 30 mg Hartkapseln

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Talkum

Povidon

Croscarmellose-Natrium

Natriumstearyl fumarat

Kapselhülle

Gelatine

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

Eisen(III)-oxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Schellack

Titandioxid (E 171)

Indigocarmin (E 132)

Tamiflu 45 mg Hartkapseln

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Talkum

Povidon

Croscarmellose-Natrium

Natriumstearyl fumarat

Kapselhülle

Gelatine

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Schellack

Titandioxid (E 171)

Indigocarmin (E 132)

Tamiflu 75 mg Hartkapseln

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Talkum

Povidon

Croscarmellose-Natrium

Natriumstearyl fumarat

Kapselhülle
Gelatine
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

Drucktinte
Schellack
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tamiflu 30 mg Hartkapseln
10 Jahre

Tamiflu 45 mg Hartkapseln
10 Jahre

Tamiflu 75 mg Hartkapseln
10 Jahre

Aufbewahrung der in der Apotheke zubereiteten Suspension
10 Tage haltbar, wenn nicht über 25 °C gelagert.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen der in der Apotheke zubereiteten Suspension, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Triplex-Blisterpackung (PVC/PE/PVDC mit Aluminiumfolie versiegelt).
Packungsgröße von 10 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Rezepturansatz

Wenn Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist
Kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (6 mg/ml) ist das bevorzugte Präparat für pädiatrische und erwachsene Patienten, die Schwierigkeiten haben, Kapseln zu schlucken, oder wenn geringere Dosen benötigt werden. Für den Fall, dass kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann der Apotheker eine Suspension (6 mg/ml) aus Tamiflu Kapseln herstellen oder Patienten können die Suspension aus Kapseln zu Hause zubereiten.

Die Zubereitung in der Apotheke sollte der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden. Genaue Informationen zur Zubereitung zu Hause finden Sie in der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu unter „Zubereitung zu Hause“.

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.

Zubereitung in der Apotheke

In der Apotheke aus Kapseln zubereitete 6-mg/ml-Suspension

Erwachsene, Jugendliche, Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter, die nicht in der Lage sind ganze Kapseln zu schlucken

Diese Methode beschreibt die Herstellung einer 6-mg/ml-Suspension, die zur Bereitstellung von ausreichend Arzneimittel für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe eines Patienten geeignet ist. Für immungeschwächte Patienten ist eine 10-tägige Behandlung notwendig.

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,05 % (w/v) Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine 6-mg/ml-Suspension zubereiten.

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 mithilfe der Empfehlungen in der unten stehenden Tabelle bestimmt. Für eine genaue Volumenentnahme von bis zu 10 Dosen (2 Entnahmen pro täglicher Behandlungsdosis über 5 Tage) ist für die Zubereitung die Spalte mit den Verlustvolumina zu beachten.

Für immungeschwächte Patienten wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches für eine 10-tägige Behandlung zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen ist in der untenstehenden Tabelle für immungeschwächte Patienten angegeben und wird anhand des Gewichts des Patienten bestimmt. Für eine genaue Volumenentnahme von bis zu 20 Dosen (2 Entnahmen pro täglicher Behandlungsdosis über 10 Tage) ist für die Zubereitung die Spalte mit den Verlustvolumina zu beachten.

Gesamtvolumen der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension basierend auf dem Gewicht des Patienten für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina nicht berücksichtigt	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina berücksichtigt
10 kg bis 15 kg	50 ml	60 ml oder 75 ml*
> 15 kg bis 23 kg	75 ml	90 ml oder 100 ml*
> 23 kg bis 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (oder 150 ml)*

*Abhängig von der verwendeten Kapselstärke.

Gesamtvolumen der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension basierend auf dem Gewicht des Patienten für eine 10-tägige Behandlung immungeschwächter Patienten

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina nicht berücksichtigt	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina berücksichtigt
10 kg bis 15 kg	100 ml	125 ml
> 15 kg bis 23 kg	150 ml	187,5 ml
> 23 kg bis 40 kg	200 ml	250 ml
> 40 kg	250 ml	300 ml

Als Zweites werden die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,05 % [w/v] Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle) der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben:

Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Herstellung des Gesamtvolumens einer in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension (für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe)

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	8 Kapseln (360 mg)	12 Kapseln (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	74 ml
90 ml	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	12 Kapseln (540 mg)	18 Kapseln (540 mg)	89 ml
100 ml	8 Kapseln (600 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	20 Kapseln (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 Kapseln (750 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	25 Kapseln (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 Kapseln (825 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	136 ml

* Es gibt keine Kombination aus Kapseln dieser Stärke, mit der die angegebene Zielkonzentration erreicht wird. Bitte verwenden Sie daher eine andere Kapselstärke.

Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Herstellung des Gesamtvolumens einer in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension (für eine 10-tägige Behandlung immungeschwächter Patienten)

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
125 ml	10 Kapseln (750 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	25 Kapseln (750 mg)	123,5 ml
187,5 ml	15 Kapseln (1.120 mg)	25 Kapseln (1.120 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	185 ml
250 ml	20 Kapseln (1.500 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	50 Kapseln (1.500 mg)	246,5 ml
300 ml	24 Kapseln (1.800 mg)	40 Kapseln (1.800 mg)	60 Kapseln (1.800 mg)	296 ml

* Es gibt keine Kombination aus Kapseln dieser Stärke, mit der die angegebene Zielkonzentration erreicht wird. Bitte verwenden Sie daher eine andere Kapselstärke.

Als Drittes ist der unten stehenden Anleitung für die Zubereitung der 6-mg/ml-Suspension aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

1. Geben Sie die angegebene Menge Wasser, das mit 0,05 % (w/v) Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, in ein Becherglas passender Größe.
2. Öffnen Sie die angegebene Menge Tamiflu Kapseln und geben Sie den Inhalt jeder Kapsel direkt in das Becherglas mit dem mit Konservierungsmittel versetzten Wasser.
3. Rühren Sie 2 Minuten lang mit einem passenden Rührgerät um.
(Hinweis: Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich leicht in Wasser auf. Die Suspension entsteht durch sonstige Bestandteile der Tamiflu Kapseln, die unlöslich sind.)
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. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
6. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.
(Hinweis: Die so hergestellte Suspension soll vor der Anwendung leicht geschüttelt werden, um die Tendenz für die Entstehung von Lufteinschlüssen zu minimieren.)
7. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass die gesamten verbleibenden Rückstände nach Beendigung der Therapie verworfen werden müssen. Es wird empfohlen, diese Information entweder mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
8. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe Abschnitt 6.3) an.

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 die in der Apotheke zubereitete 6-mg/ml-Suspension aus Tamiflu Kapseln für Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter

Körpergewicht (kg)	Dosis (mg)	Volumen pro Dosis 6 mg/ml	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Behandlung (für 10 Tage*) Immungeschwächte Patienten	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)
10 kg bis 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml zweimal täglich	5 ml zweimal täglich	5 ml einmal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml zweimal täglich	7,5 ml zweimal täglich	7,5 ml einmal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml zweimal täglich	10 ml zweimal täglich	10 ml einmal täglich
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml zweimal täglich	12,5 ml zweimal täglich	12,5 ml einmal täglich

*Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Patienten (≥ 1 Jahr) beträgt **10 Tage**. Für mehr Informationen, siehe *Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten*.

Verwenden Sie für die Einnahme der in der Apotheke zubereiteten 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 (anhand der Dosierungstabelle oben).

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 6-mg/ml-Suspension, die zur Bereitstellung von ausreichend Medikation für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe eines Patienten geeignet ist. Für immungeschwächte Patienten ist eine 10-tägige Behandlung notwendig.

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,05 % (w/v) Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine 6-mg/ml-Suspension zubereiten.

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 mithilfe der Empfehlungen in der unten stehenden Tabelle bestimmt. Für eine genaue Volumenentnahme von bis zu 10 Dosen (2 Entnahmen pro täglicher Behandlungsdosis über 5 Tage) ist für die Zubereitung die Spalte mit den Verlustvolumina zu beachten.

Für immungeschwächte Patienten wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches für eine 10-tägige Behandlung zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen ist in der untenstehenden Tabelle für immungeschwächte Patienten angegeben und wird anhand des Gewichts des Patienten bestimmt. Für eine genaue Volumenentnahme von bis zu 20 Dosen (2 Entnahmen pro täglicher Behandlungsdosis über 10 Tage) ist für die Zubereitung die Spalte mit den Verlustvolumina zu beachten.

Gesamtvolumen der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension basierend auf dem Gewicht des Patienten (für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe)

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina nicht berücksichtigt	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina berücksichtigt
≤ 7 kg	bis zu 40 ml	50 ml
> 7 kg bis 10 kg	50 ml	60 ml oder 75 ml*

*Abhängig von der verwendeten Kapselstärke.

Gesamtvolumen der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension basierend auf dem Gewicht des Patienten (für eine 10-tägige Behandlung bei immungeschwächten Patienten)

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina nicht berücksichtigt	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml) Verlustvolumina berücksichtigt
≤ 7 kg	bis zu 80 ml	100 ml
> 7 kg bis 10 kg	100 ml	125 ml

Als Zweites werden die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,05 % [w/v] Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle) der in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben:

Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Herstellung des Gesamtvolumens einer in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension (für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe)

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 Kapseln (300 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	10 Kapseln (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	8 Kapseln (360 mg)	12 Kapseln (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	74 ml

* Es gibt keine Kombination aus Kapseln dieser Stärke, mit der die angegebene Zielkonzentration erreicht wird. Bitte verwenden Sie daher eine andere Kapselstärke.

Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Herstellung des Gesamtvolumens einer in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension (für eine 10-tägige Behandlung bei immungeschwächten Patienten)

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 ml	8 Kapseln (600 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	20 Kapseln (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 Kapseln (750 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	25 Kapseln (750 mg)	123,5 ml

* Es gibt keine Kombination aus Kapseln dieser Stärke, mit der die angegebene Zielkonzentration erreicht wird. Bitte verwenden Sie daher eine andere Kapselstärke.

Als Drittes ist der unten stehenden Anleitung für die Zubereitung der 6-mg/ml-Suspension aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

1. Geben Sie die angegebene Menge Wasser, das mit 0,05 % (w/v) Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, in ein Becherglas passender Größe.
2. Öffnen Sie die angegebene Menge Tamiflu Kapseln und geben Sie den Inhalt jeder Kapsel direkt in das Becherglas mit dem mit Konservierungsmittel versetzten Wasser.
3. Rühren Sie 2 Minuten lang mit einem passenden Rührgerät um.
(Hinweis: Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich leicht in Wasser auf. Die Suspension entsteht durch sonstige Bestandteile der Tamiflu Kapseln, die unlöslich sind.)
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. Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
6. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.
(Hinweis: Die so hergestellte Suspension soll vor der Anwendung leicht geschüttelt werden, um die Tendenz für die Entstehung von Lufteinschlüssen zu minimieren.)
7. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass die gesamten verbleibenden Rückstände nach Beendigung der Therapie verworfen werden müssen. Es wird empfohlen, diese Information entweder mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
8. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe Abschnitt 6.3) an.

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 stehenden Tabellen.

Dosierungstabelle für die in der Apotheke zubereiteten 6-mg/ml-Suspension aus Tamiflu Kapseln für Säuglinge im Alter von unter 1 Jahr

Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)	Dosis (mg)	Volumen pro Dosis (6 mg/ml)	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Behandlung (für 10 Tage)* Immungeschwächte Patienten	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)	Zu verwendende Dispensergröße (0,1-ml-Markierungen)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml zweimal täglich	1,5 ml zweimal täglich	1,5 ml einmal täglich	2,0 ml oder 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml zweimal täglich	1,8 ml zweimal täglich	1,8 ml einmal täglich	2,0 ml oder 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml zweimal täglich	2,0 ml zweimal täglich	2,0 ml einmal täglich	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml zweimal täglich	2,3 ml zweimal täglich	2,3 ml einmal täglich	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml zweimal täglich	2,5 ml zweimal täglich	2,5 ml einmal täglich	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml zweimal täglich	2,8 ml zweimal täglich	2,8 ml einmal täglich	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml zweimal täglich	3,0 ml zweimal täglich	3,0 ml einmal täglich	3,0 ml (oder 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml zweimal täglich	3,3 ml zweimal täglich	3,3 ml einmal täglich	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml zweimal täglich	3,5 ml zweimal täglich	3,5 ml einmal täglich	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml zweimal täglich	3,8 ml zweimal täglich	3,8 ml einmal täglich	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml zweimal täglich	4,0 ml zweimal täglich	4,0 ml einmal täglich	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml zweimal täglich	4,3 ml zweimal täglich	4,3 ml einmal täglich	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml zweimal täglich	4,5 ml zweimal täglich	4,5 ml einmal täglich	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml zweimal täglich	4,8 ml zweimal täglich	4,8 ml einmal täglich	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml zweimal täglich	5,0 ml zweimal täglich	5,0 ml einmal täglich	5,0 ml

* Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Säuglingen (0 – 12 Monate) beträgt **10 Tage**. Für mehr Informationen, siehe *Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten*.

Verwenden Sie für die Einnahme der in der Apotheke zubereiteten 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 (anhand der Dosierungstabellen oben).

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, muss eine in der Apotheke aus Kapseln von Tamiflu zubereitete Suspension verwendet werden (genaue Anweisungen siehe oben). Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und auch keine in der Apotheke zubereitete Suspension verfügbar sind, kann eine Tamiflu Suspension zu Hause zubereitet werden.

Wenn für die benötigte Dosis 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 Toffee-Soße) 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 einer Tamiflu Suspension zusätzliche Schritte notwendig. Genaue Anweisungen finden Sie in der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu unter „Zubereitung zu Hause“.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tamiflu 30 mg Hartkapseln
EU/1/02/222/003

Tamiflu 45 mg Hartkapseln
EU/1/02/222/004

Tamiflu 75 mg Hartkapseln
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 der Zulassung: 22. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten 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

Jeder ml der rekonstituierten Suspension enthält Oseltamivirphosphat entsprechend 6 mg Oseltamivir. Eine Flasche der zubereiteten Suspension (65 ml) enthält 390 mg Oseltamivir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

5 ml Oseltamivir Suspension liefert 0,9 g Sorbitol und 2,5 mg Natriumbenzoat

7,5 ml Oseltamivir Suspension liefert 1,3 g Sorbitol und 3,75 mg Natriumbenzoat

10 ml Oseltamivir Suspension liefert 1,7 g Sorbitol und 5,0 mg Natriumbenzoat

12,5 ml Oseltamivir Suspension liefert 2,1 g Sorbitol und 6,25 mg Natriumbenzoat

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

Tamiflu ist für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern, einschließlich reifer Neugeborener, mit influenzatypischen Symptomen indiziert, 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.

Prophylaxe der Influenza

- Postexpositions-Prophylaxe bei Personen im Alter von 1 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 1 Jahr 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 geografischen Gebieten und Patientengruppen berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

- als eine 75-mg-Kapsel oder
- als eine 30-mg-Kapsel plus eine 45-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 in der Lage sind Kapseln zu schlucken, können entsprechende Dosen von Tamiflu Kapseln erhalten.

Therapie

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 (oder 10 Tagen bei immungeschwächten Patienten).

Kinder und Jugendliche

Für Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter: 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 Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter empfohlen:

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

*Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Patienten (≥ 1 Jahr) beträgt **10 Tage**. Für mehr Informationen, siehe *Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten*.

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 5 Tagen, behandelt werden.

Säuglinge unter 1 Jahr: Die empfohlene Dosis zur Behandlung von Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten beträgt 3 mg/kg zweimal täglich. Dies basiert auf pharmakokinetischen und Sicherheits-Daten, die zeigten, dass diese Dosierung bei Säuglingen im Alter zwischen 0 und 12 Monaten zu Plasmakonzentrationen des Prodrug und des aktiven Metaboliten führt, von denen eine klinische Wirksamkeit erwartet wird und deren Sicherheitsprofil vergleichbar ist mit dem bei älteren Kindern und Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2).

Für die Anwendung bei Kindern im Alter von 0 bis 12 Monaten, die 1 ml bis 3 ml Tamiflu 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen benötigen, sollte eine orale 3-ml-Dosierungshilfe (mit 0,1-ml-

Markierungen) verwendet werden. Für höhere Dosen sollte die 10-ml-Dosierungshilfe verwendet werden.

Die folgenden Dosierungen werden für die Behandlung von Säuglingen im Alter von unter 1 Jahr empfohlen:

Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr: 3 mg/kg zweimal täglich

Körpergewicht*	Empfohlene Dosis für 5 Tage	Empfohlene Dosis für 10 Tage** Immungeschwächte Patienten	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen	Zu verwendende Dispensergröße
3 kg	9 mg zweimal täglich	9 mg zweimal täglich	1,5 ml zweimal täglich	3 ml
3,5 kg	10,5 mg zweimal täglich	10,5 mg zweimal täglich	1,8 ml zweimal täglich	3 ml
4 kg	12 mg zweimal täglich	12 mg zweimal täglich	2,0 ml zweimal täglich	3 ml
4,5 kg	13,5 mg zweimal täglich	13,5 mg zweimal täglich	2,3 ml zweimal täglich	3 ml
5 kg	15 mg zweimal täglich	15 mg zweimal täglich	2,5 ml zweimal täglich	3 ml
5,5 kg	16,5 mg zweimal täglich	16,5 mg zweimal täglich	2,8 ml zweimal täglich	3 ml
6 kg	18 mg zweimal täglich	18 mg zweimal täglich	3,0 ml zweimal täglich	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg zweimal täglich	21 mg zweimal täglich	3,5 ml zweimal täglich	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg zweimal täglich	24 mg zweimal täglich	4,0 ml zweimal täglich	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg zweimal täglich	27 mg zweimal täglich	4,5 ml zweimal täglich	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg zweimal täglich	30 mg zweimal täglich	5,0 ml zweimal täglich	10 ml

* Diese Tabelle enthält nicht alle für diese Population möglichen Körpergewichte.

** Die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Säuglingen (0 – 12 Monate) beträgt **10 Tage**.
Für mehr Informationen, siehe *Besondere Patientengruppen, Immungeschwächte Patienten*.

Diese Dosierungsempfehlung ist nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 36 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

Prophylaxe

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 und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter: 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	Immungeschwächte Patienten Empfohlene Dosis für 10 Tage	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen
10 kg bis 15 kg	30 mg einmal täglich	30 mg einmal täglich	5 ml einmal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg einmal täglich	45 mg einmal täglich	7,5 ml einmal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg einmal täglich	60 mg einmal täglich	10 ml einmal täglich
> 40 kg	75 mg einmal täglich	75 mg einmal täglich	12,5 ml einmal täglich

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

Säuglinge unter 1 Jahr: 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 (siehe Abschnitt 5.2 für Angaben zur Expositionssimulation).

Im Fall einer Pandemie sollte zur Anwendung bei Kindern unter 12 Monaten, die 1 ml bis 3 ml Tamiflu 6 mg/ml Suspension zum Einnehmen benötigen, eine orale 3-ml-Dosierungshilfe (mit 0,1-ml-Markierungen) verwendet werden. Für höhere Dosen sollte die 10-ml-Dosierungshilfe verwendet werden.

Die nachfolgende Dosierungsanweisung wird für Säuglinge unter 1 Jahr empfohlen:

Dosierungstabelle für Oseltamivir bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr: 3 mg/kg einmal täglich

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage	Immungeschwächte Patienten Empfohlene Dosis für 10 Tage	Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen	Zu verwendende Dispensergröße
3 kg	9 mg einmal täglich	9 mg einmal täglich	1,5 ml einmal täglich	3 ml
3,5 kg	10,5 mg einmal täglich	10,5 mg einmal täglich	1,8 ml einmal täglich	3 ml
4 kg	12 mg einmal täglich	12 mg einmal täglich	2,0 ml einmal täglich	3 ml
4,5 kg	13,5 mg einmal täglich	13,5 mg einmal täglich	2,3 ml einmal täglich	3 ml
5 kg	15 mg einmal täglich	15 mg einmal täglich	2,5 ml einmal täglich	3 ml
5,5 kg	16,5 mg einmal täglich	16,5 mg einmal täglich	2,8 ml einmal täglich	3 ml
6 kg	18 mg einmal täglich	18 mg einmal täglich	3,0 ml einmal täglich	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg einmal täglich	21 mg einmal täglich	3,5 ml einmal täglich	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg einmal täglich	24 mg einmal täglich	4,0 ml einmal täglich	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg einmal täglich	27 mg einmal täglich	4,5 ml einmal täglich	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg einmal täglich	30 mg einmal täglich	5,0 ml einmal täglich	10 ml

* Diese Tabelle enthält nicht alle für diese Population möglichen Körpergewichte.

Diese Dosierungsempfehlung ist nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 36 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

Prophylaxe während einer Influenzaepidemie wurde bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht. Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza während eines Ausbruchs in der Bevölkerung beträgt

bei Erwachsenen und Jugendlichen 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum bis zu 6 Wochen (oder bis zu 12 Wochen bei immungeschwächten Patienten).

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 und Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) 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 und Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, wie in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

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

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

Für Kleinkinder und Kinder (im Alter von 12 Jahren und jünger) mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, außer es liegen Hinweise auf eine mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz vor.

Immungeschwächte Patienten

Therapie: Zur Behandlung einer Influenza beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bei immungeschwächten Patienten 10 Tage (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden.

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

Art der Anwendung

Zum Dosieren wird eine orale 3-ml- und 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).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 (siehe Abschnitt 5.1).

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

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.

Schlechter Gesundheitszustand

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

Immungeschwächte Patienten

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

Kardiale/respiratorische Erkrankungen

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).

Kinder und Jugendliche

Derzeit liegen keine Daten vor, die es erlauben, Dosierungsempfehlungen für frühgeborene Kinder (< 36 Wochen postkonzeptionelles Alter) abzugeben.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe bei Jugendlichen (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Für Kleinkinder und Kinder (im Alter von 1 Jahr oder älter) mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Neuropsychiatrische Ereignisse

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).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und eine leicht abführende Wirkung haben.

Dieses Arzneimittel enthält Natriumbenzoat. Natriumbenzoat (E211) kann Gelbsucht bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Probenecid

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.

Amoxicillin

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.

Renale Elimination

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.

Zusätzliche Informationen

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

Schwangerschaft

Influenza wird mit unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft und auf den Fetus in Verbindung gebracht, einschließlich eines größeren Risikos kongenitaler Fehlbildungen, darunter kongenitale Herzfehler. Große Datenmengen aus Berichten nach der Markteinführung und Beobachtungsstudien bei Schwangeren mit Oseltamivir-Exposition (mehr als 1.000 exponierte

Outcomes während des ersten Trimesters) zeigen keine fehlbildende und auch keine Feto/ Neonatale Toxizität durch Oseltamivir.

Jedoch waren in einer Beobachtungsstudie, obwohl das Risiko für Fehlbildungen insgesamt nicht erhöht war, die Ergebnisse in Bezug auf schwerwiegende kongenitale Herzfehler, die innerhalb von 12 Monaten nach Geburt auftraten, nicht aussagekräftig. In dieser Studie betrug die Rate schwerwiegender kongenitaler Herzfehler nach Oseltamivir-Exposition während des ersten Trimesters 1,76 % (7 Kinder aus 397 Schwangerschaften), verglichen mit 1,01 % bei nicht exponierten Schwangeren aus der Allgemeinpopulation (Odds Ratio 1,75; 95 % Konfidenzintervall 0,51 bis 5,98). Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht klar, da die Studie eine begrenzte Aussagekraft hatte. Zusätzlich war die Studie zu klein um individuelle Arten schwerwiegender Fehlbildungen verlässlich zu bewerten. Zudem konnten Frauen mit Oseltamivir-Exposition und Frauen ohne Oseltamivir-Exposition nicht uneingeschränkt verglichen werden, insbesondere in Bezug auf Vorhandensein einer Influenzaerkrankung.

Tierstudien weisen nicht auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Die Einnahme von Tamiflu kann in der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, wenn es notwendig ist und die verfügbaren Informationen zur Sicherheit und zum Nutzen (für klinische Daten zum Nutzen bei Schwangeren, siehe Abschnitt 5.1 „Behandlung der Influenza bei schwangeren Frauen“), sowie die Pathogenität des zirkulierenden Influenzavirusstammes berücksichtigt wurden.

Stillzeit

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 zugrunde liegende Gesundheitszustand der Stillenden zu berücksichtigen.

Fertilität

Die präklinischen Daten ergeben keinen Hinweis darauf, dass Tamiflu eine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Tamiflu basiert auf Daten von 6.049 Erwachsenen/Jugendlichen und 1.473 pädiatrischen Patienten, die mit Tamiflu oder Placebo gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 3.990 Erwachsenen/Jugendlichen und 253 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien Tamiflu oder Placebo/keine Behandlung zur Prophylaxe der Influenza erhielten. Außerdem erhielten 245 immungeschwächte Patienten (einschließlich 7 Jugendliche und 39 Kinder) Tamiflu zur Behandlung einer Infuenza und 475 immungeschwächte Patienten (darunter 18 Kinder, 10 erhielten Tamiflu und 8 Placebo) Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza.

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

häufigsten gemeldete Nebenwirkung Erbrechen. Bei der Mehrzahl der Patienten führten diese Nebenwirkungen nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Tamiflu.

Die nachfolgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen sind seit der Markteinführung von Oseltamivir selten berichtet worden: anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, Lebererkrankungen (fulminante Hepatitis, Leberfunktionsstörung und Gelbsucht), angioneurotisches Ödem, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, gastrointestinale Blutungen und neuropsychiatrische Erkrankungen. (Zu neuropsychiatrischen Erkrankungen siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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 Studien 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 5 Tage zur Behandlung und 75 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu 6 Wochen zur Prophylaxe) am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen 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 Nebenwirkungen in klinischen Studien, 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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Herpes simplex, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion	Anaphylaktische Reaktionen, Anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen				Agitation, Anormales Verhalten, Angst, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Delirium, Halluzinationen, Albträume, Selbstverletzung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit	Veränderter Bewusstseinsgrad, Krampfanfälle	
Augenerkrankungen				Sehstörungen
Herzerkrankungen			Kardiale Arrhythmien	

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Halsentzündung, Rhinorrhö		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Bauchschmerzen (inkl. Schmerzen im Oberbauch), Dyspepsie		Gastrointestinale Blutungen, Hämorrhagische Colitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme	Fulminante Hepatitis, Leberversagen, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ekzem, Dermatitis, Ausschlag, Urtikaria	Angioneurotisches Ödem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen, Benommenheit (inkl. Schwindel), Abgeschlagenheit, Fieber, Gliederschmerzen		

Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:

Insgesamt nahmen 1.473 Kinder (darunter ansonsten gesunde Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren und Kinder mit Asthma im Alter von 6 bis 12 Jahren) an klinischen Studien teil, in denen Oseltamivir zur Behandlung der Influenza angewendet wurde. 851 dieser Kinder erhielten eine Behandlung mit Oseltamivir-Suspension. Insgesamt erhielten 158 Kinder die empfohlene Dosis Tamiflu einmal täglich in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten (n = 99), einer 6-wöchigen pädiatrischen Studie zur saisonalen Prophylaxe (n = 49) und einer 12-wöchigen Studie zur saisonalen Prophylaxe mit immunsupprimierten pädiatrischen Personen (n = 10).

Tabelle 2 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die in pädiatrischen klinischen Studien berichtet wurden.

Tabelle 2 Nebenwirkungen in klinischen Studien, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Kindern untersucht wurde (Alters-/gewichtsbasierte Dosierung [30 mg bis 75 mg einmal täglich])

System-Organ-Klasse (SOC)	Nebenwirkungen nach Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Otitis media		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis (inkl. geröteter Augen, Ausfluss aus den Augen und Augenschmerzen)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen	Erkrankungen des Trommelfells	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, Verstopfte Nase	Rhinorrhö		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Bauchschmerzen (inkl. Oberbauchschmerzen), Dyspepsie, Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Dermatitis (inkl. allergischer und atopischer Dermatitis)	

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 (inkl. Symptomen 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.

Andere besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (Säuglinge unter einem Jahr)

In zwei Studien, welche die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und das Sicherheitsprofil einer Oseltamivir-Therapie bei 135 Influenza-infizierten Kindern im Alter von unter einem Jahr untersuchten, war das Sicherheitsprofil in den Alterskohorten ähnlich, wobei Erbrechen, Durchfall und Windelausschlag die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren (siehe Abschnitt 5.2). Für Säuglinge mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 36 Wochen stehen nicht genügend Daten zur Verfügung.

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

Die Behandlung einer Influenza bei immungeschwächten Patienten wurde in zwei Studien mit Standarddosis oder hoher Dosis (doppelte oder dreifache Dosis) von Tamiflu bewertet (siehe Abschnitt 5.1). Das in diesen Studien beobachtete Sicherheitsprofil von Tamiflu stimmte mit dem in vorherigen klinischen Studien beobachteten überein, in denen Tamiflu zur Behandlung einer Influenza bei nicht immungeschwächten Patienten jeglicher Altersgruppe (ansonsten gesunde Patienten oder Risikopatienten [d.h. solche mit respiratorischen und/oder kardialen Begleiterkrankungen]) angewendet wurde. Die häufigste berichtete Nebenwirkung bei immungeschwächten Kindern war Erbrechen (28 %).

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 den 238 Patienten, die Oseltamivir erhalten haben, mit dem überein, das in vorausgegangenen klinischen Studien mit Tamiflu zur Prophylaxe beobachtet wurde.

Kinder mit vorbestehendem Asthma bronchiale

Im Allgemeinen ähnelt das Nebenwirkungsprofil von Kindern mit vorbestehendem Asthma bronchiale qualitativ dem von ansonsten gesunden Kindern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien und nach der Markteinführung kam es zu Überdosierungen mit Tamiflu. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet.

Nebenwirkungen, die nach einer Überdosierung berichtet wurden, waren in Art und Häufigkeit vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die mit therapeutischen Dosen von Tamiflu beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurden häufiger Überdosierungen gemeldet als bei Erwachsenen und Jugendlichen. Bei der Herstellung der Tamiflu Suspension zum Einnehmen und bei der Verabreichung von Tamiflu Produkten an Kinder ist Vorsicht geboten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Neuraminidase-Hemmer, ATC-Code: J05AH02

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

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

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

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

Klinische Studien

Therapie der Influenzainfektion

Die Indikation basiert auf klinischen Studien bei natürlich vorkommender Influenza, bei welcher die vorherrschende Infektion Influenza A war.

Oseltamivir wirkt nur bei durch Influenzaviren hervorgerufenen Krankheiten. Statistische Analysen werden deshalb nur für Influenza-infizierte Patienten dargestellt. In der Gesamtanalyse der Patienten in Therapiestudien, welche sowohl Influenza-positive wie -negative Patienten umfasst (ITT), reduzierte sich die primäre Wirksamkeit proportional zur Anzahl der Influenza-negativen Patienten. In der gesamten Behandlungspopulation wurde eine Influenzainfektion bei 67 % (Spanne 46 % bis 74 %) der eingeschlossenen Patienten festgestellt. Von den älteren Patienten waren 64 % Influenza-positiv,

und von den Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen waren 62 % Influenza-positiv. In allen Phase-III-Therapiestudien wurden die Patienten nur in dem Zeitraum eingeschlossen, währenddessen 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 % KI 4,9 – 5,5 Tage) in der Placebo-Gruppe auf 4,2 Tage (95 % KI 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 Hochrisiko-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 ($p = 0,5976$).

Behandlung der Influenza bei schwangeren Frauen: Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Oseltamivir bei Schwangeren durchgeführt, es gibt aber Hinweise aus der Erfahrung nach der Markteinführung und aus Beobachtungsstudien, die für diese Patientenpopulation mit dem aktuellen Dosierungsregime einen Nutzen hinsichtlich Morbidität und Mortalität zeigten. Ergebnisse von pharmakokinetischen Analysen zeigen eine geringere Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten, jedoch wird bei schwangeren Frauen für die Behandlung oder Prophylaxe der Influenza keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetik, Besondere Patientengruppen).

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 % KI 0,6 – 2,2 Tage; $p < 0,0001$), verglichen mit Placebo. Oseltamivir reduzierte die Inzidenz akuter Mittelohrentzündung von 26,5 % (53/200) in der Placebo-Gruppe auf 16 % (29/183) bei den mit Oseltamivir behandelten Kindern ($p = 0,013$).

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

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

Die Indikation bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr basiert auf der Extrapolation von Wirksamkeitsdaten älterer Kinder und die empfohlene Dosierung basiert auf Daten pharmakokinetischer Modelle (siehe Abschnitt 5.2).

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 % KI 0,1 – 1,6 Tage; $p = 0,022$) und die Dauer des Fiebers ($\geq 37,8$ °C), Hustens und Schnupfens um einen Tag (95 % KI 0,4 - 1,7 Tage; $p < 0,001$) im Vergleich zu Placebo.

Therapie der Influenza bei immungeschwächten Patienten: Eine randomisierte, doppelblinde Studie zur Bewertung der Sicherheit und Charakterisierung der Wirkungen von Oseltamivir auf die Entwicklung resistenter Influenzaviren (Primäranalyse) bei mit Influenza infizierten, immungeschwächten Patienten, schloss 151 erwachsene Patienten, 7 Jugendliche und 9 Kinder ein, deren Daten für die Wirksamkeitsbewertung herangezogen wurden (Sekundäranalyse, nicht gepowert). In die Studie wurden Patienten mit solider Organtransplantation, hämatopoietischer Stammzelltransplantation, HIV-positive Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 500 Zellen/mm³, Patienten mit systemischer immunsuppressiver Therapie und Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen. Diese Patienten wurden innerhalb von 96 Stunden nach Auftreten der Symptome randomisiert, um sie über eine Dauer von 10 Tagen zu behandeln. Die Dosierungsanweisungen waren: Oseltamivir Standarddosis (75 mg oder für Kinder an das Gewicht angepasste Dosis) zweimal täglich (73 erwachsene Patienten, 4 Jugendliche und 4 Kinder) oder doppelte Dosis (150 mg oder für Kinder an das Gewicht angepasste Dosis) zweimal täglich (78 erwachsene Patienten, 3 Jugendliche und 5 Kinder).

Die mediane Zeit bis zum Abklingen der Symptome war bei Erwachsenen und Jugendlichen zwischen der Gruppe mit der Standarddosis (103,4 Stunden [95 % KI 75,4 - 122,7]) und der Gruppe mit der doppelten Dosis (107,2 Stunden [95 % KI 63,9 – 140,0]) ähnlich. Die Zeit bis zum Abklingen der Symptome war bei Kindern variabel und die Interpretation ist aufgrund der geringen Fallzahl begrenzt. Die Anzahl an erwachsenen Patienten mit sekundären Infektionen war in der Gruppe mit der Standarddosis und der Gruppe mit der doppelten Dosis vergleichbar (8,2 vs. 5,1 %). Bei Jugendlichen und Kindern kam es nur bei einem Patienten (einem Jugendlichen), in der Gruppe mit der Standarddosis, zu einer sekundären Infektion (bakterielle Sinusitis).

Eine Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurde bei schwer immungeschädigten Kindern (≤ 12 Jahre, $n = 30$), die mit der Standarddosis Oseltamivir (75 mg oder an das Gewicht angepasst, zweimal täglich) vs. der dreifachen Dosis (225 mg oder an das Gewicht angepasst, zweimal täglich) über eine adaptive Dosierungszeitspanne von 5 bis 20 Tagen, abhängig von der Dauer der Virusausscheidung (mittlere Behandlungsdauer: 9 Tage), behandelt wurden, durchgeführt. Aus der Gruppe mit der Standarddosis berichtete kein Patient und aus der Gruppe mit der dreifachen Dosis berichteten 2 Patienten sekundäre bakterielle Infektionen (Bronchitis und Sinusitis).

Prophylaxe der Influenza

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

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

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr während einer Pandemie:

Prophylaxe während einer Influenza-Pandemie wurde bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Siehe Abschnitt 5.2 für Angaben zur Expositionssimulation.

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 Influenzaerkrankung von 25/519 (4,8 %) in der Placebo-Gruppe auf 6/520 (1,2 %) in der Oseltamivir-Gruppe (76 % Reduktion [95 % KI 1,6 – 5,7; $p = 0,0006$]) während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Die NNT in dieser Studie betrug 28 (95 % KI 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 % KI 1,5 – 6,6; $p = 0,0015$]). Die NNT in dieser Studie betrug 25 (95 % KI 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 hämatopoietischer 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 % KI -2,3 % – 4,1 %; $p = 0,772$).

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

Oseltamivir-Resistenz

Klinische Studien: Das Risiko eines Auftretens von Influenzaviren mit reduzierter Empfindlichkeit oder vollständiger Resistenz gegenüber Oseltamivir wurde in von Roche durchgeführten klinischen Studien untersucht. Bei Kindern wurde die Entwicklung Oseltamivir-resistenter Viren während der Behandlung häufiger beobachtet als bei Erwachsenen, die Rate reichte von weniger als 1 % bei Erwachsenen bis zu 18 % bei Säuglingen unter 1 Jahr. Kinder, bei denen Oseltamivir-resistente Viren nachgewiesen wurden, schieden diese im Vergleich zu Patienten mit empfindlichen Viren für einen verlängerten Zeitraum aus. Jedoch wurde durch eine therapiebedingte Oseltamivir-Resistenz das Ansprechen auf die Behandlung nicht beeinträchtigt und auch die Influenzasymptome hielten nicht länger an.

Insgesamt wurde bei immungeschwächten, erwachsenen und jugendlichen Patienten, die über eine Dauer von 10 Tagen mit der Standarddosis oder der doppelten Dosis Oseltamivir behandelt wurden, eine höhere Rate an Oseltamivir-Resistenzen beobachtet [14,5 % (10/69) in der Gruppe mit der Standarddosis und 2,7 % (2/74) in der Gruppe mit der doppelten Dosis], verglichen mit Daten aus Studien von mit Oseltamivir behandelten, ansonsten gesunden erwachsenen und jugendlichen Patienten. Die Mehrzahl der erwachsenen Patienten, deren Viren eine Resistenz entwickelten, waren Transplantatempfänger (8/10 Patienten in der Gruppe mit der Standarddosis und 2/2 Patienten in der Gruppe mit der doppelten Dosis). Die meisten Patienten mit Oseltamivir-resistenten Viren waren mit Influenza A infiziert und hatten eine verlängerte Virusausscheidung.

Bei immungeschwächten Kindern (≤ 12 Jahre), die in beiden Studien mit Tamiflu behandelt und auf eine Resistenz untersucht wurden, betrug die Inzidenz der Oseltamivir-Resistenz 20,7 % (6/29). Von diesen sechs immungeschwächten Kindern, die eine sich unter der Therapie entwickelnde Oseltamivir-Resistenz aufwiesen, erhielten 3 Patienten die Standarddosis und 3 Patienten eine höhere Dosis (doppelt oder dreifach). Die Mehrzahl hatte eine akute lymphoide Leukämie und die Patienten waren ≤ 5 Jahre.

Inzidenz der Oseltamivir-Resistenz in klinischen Studien

Patientenpopulation	Patienten mit Resistenzmutationen (%)	
	Phänotypisierung*	Geno- und Phänotypisierung*
Erwachsene und Jugendliche	0,88 % (21/2.382)	1,13 % (27/2.396)
Kinder (1 – 12 Jahre)	4,11 % (71/1.726)	4,52 % (78/1.727)
Säuglinge (< 1 Jahr)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

*Eine vollständige Genotypisierung wurde nicht in allen Studien durchgeführt.

Influenza-Prophylaxe

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 wurde die natürlich vorkommende, mit einer H275Y-Mutation verbundene Resistenz der saisonalen H1N1-Stämme sporadisch nachgewiesen. Die Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geografisch zu variieren. Im Jahr 2008 wurde H275Y bei > 99 % der zirkulierenden H1N1-Influenzaisolat 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Informationen

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 zum 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 %).

Biotransformation

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.

Andere besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Säuglinge im Alter von unter 1 Jahr: Die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Tamiflu wurden in zwei unkontrollierten offenen Studien mit Influenza-infizierten Kindern im Alter von unter einem Jahr (n = 135) untersucht. Die Rate der Clearance des aktiven Metaboliten, nach Körpergewicht korrigiert, nimmt bei einem Alter von unter einem Jahr ab. Die systemische Verfügbarkeit des Metaboliten zeigte ebenso bei den jüngsten Säuglingen größere Variabilität. Die verfügbaren Daten zeigen, dass die Exposition nach einer 3-mg/kg-Dosis bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten zu Plasmakonzentrationen des Prodrug und des aktiven Metaboliten führt, von denen eine klinische Wirksamkeit erwartet wird und deren Sicherheitsprofil vergleichbar ist mit dem bei älteren Kindern und Erwachsenen bei Gabe der zugelassenen Dosis (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2). Die berichteten unerwünschten Ereignisse stimmten mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei älteren Kindern überein.

Es liegen keine Daten für die Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter 1 Jahr vor. Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung wurde bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren nicht untersucht.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Säuglingen im Alter von unter einem Jahr während einer Pandemie:

Die Simulation einer Dosierung von 3 mg/kg einmal täglich bei Säuglingen unter 1 Jahr zeigt eine Exposition im gleichen Bereich oder höher wie eine Dosierung von 75 mg einmal täglich bei Erwachsenen. Die Exposition ist dabei nicht höher als bei der Dosierung zur Therapie von Säuglingen unter 1 Jahr (3 mg/kg zweimal täglich) und es wird erwartet, dass das Sicherheitsprofil vergleichbar ist (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden keine klinischen Studien zur Prophylaxe bei Säuglingen unter 1 Jahr durchgeführt.

Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter: Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen 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 und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter ist vergleichbar der Erwachsener.

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 liegen Hinweise auf eine mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz vor (Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Die Anwendung von zweimal täglich 100 mg Oseltamivirphosphat über 5 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).

Schwangere Frauen

Eine gepoolte populationspharmakokinetische Analyse zeigt, dass das Tamiflu Dosierungsschema, wie in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung beschrieben, zu einer geringeren Exposition (im Durchschnitt 30 % über alle Trimenons) des aktiven Metaboliten bei schwangeren Frauen im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen führt. Die erwartete geringere Exposition bleibt jedoch oberhalb der Hemmkonzentration (IC₉₅-Werte) und in einem therapeutischen Bereich für eine Reihe von Influenza-Virusstämmen. Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Beobachtungsstudien, die in der aktuellen Dosierung bei diesen Patienten einen Nutzen zeigen. Daher wird bei schwangeren Frauen für die Behandlung oder Prophylaxe der Influenza keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

Immungeschwächte Patienten

Populationspharmakokinetische Analysen zeigen, dass die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen (< 18 Jahre), immungeschwächten Patienten mit Oseltamivir (wie in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung beschrieben), im Vergleich zu nicht immungeschwächten Patienten, mit vergleichbarer Kreatinin-Clearance, zu einer erhöhten vorhergesagten Exposition des aktiven Metaboliten führt (von ca. 5 % bis zu 50 %). Aufgrund der hohen Sicherheitsmarge des aktiven Metaboliten, sind bei den Patienten jedoch keine Dosisanpassungen aufgrund ihres Immunschwächestatus erforderlich. Jedoch sollten die Dosen für immungeschwächte Patienten mit Nierenfunktionsstörung, wie in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung beschrieben, angepasst werden.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysen aus zwei Studien mit immungeschwächten Patienten zeigen, dass es keinen bedeutenden Zusatznutzen bei Expositionen gab, die über den Expositionen lagen, die nach der Anwendung der Standarddosis erreicht wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Teratogenitätsstudien wurden an Ratten und Kaninchen mit Dosen von bis zu 1.500 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die fetale Entwicklung festgestellt. Eine Fertilitätsstudie an Ratten mit Dosen bis zu 1.500 mg/kg/Tag zeigte keine Nebenwirkungen 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 bzw. 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

Sorbitol (E 420)

Natriumdihydrogencitrat (E 331[a])

Xanthangummi (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

4 Jahre

Nach der Zubereitung für 10 Tage nicht über 25 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100-ml-Braunglasflasche (mit kindersicherem Polypropyldrehverschluss, äußerer Teil: Polyethylen; innerer Teil: Polypropylen; Dichtung: Polyethylen) mit 13 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, einen Plastikadapter (Polyethylen niedriger Dichte), eine orale 3-ml-Dosierungshilfe (0,1-ml-Markierung) und eine orale 10-ml-Dosierungshilfe (0,5-ml-Markierung) aus Plastik (Spritzenzylinder und Kolben: Polypropylen; silikonhaltiger Dichtungsring) und einen Plastikmessbecher (Polypropylen).

Packungsgröße mit 1 Flasche.

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.

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.

Zubereitung der Suspension zum Einnehmen

1. Verschlussene 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 GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. November 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, 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 ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports [PSURs])**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

- **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass zur Markteinführung von Tamiflu 6 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen alle Ärzte die voraussichtlich Tamiflu verschreiben oder anwenden werden, einen direkt an sie adressierten Brief (DHCP) erhalten, dessen Text an den Bewertungsbericht des CHMPs angehängt wird. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den Kommunikationsplan für den DHCP-Brief mit der nationalen zuständigen Behörde im Mitgliedsstaat abstimmen, in dem der Brief versendet wird.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

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 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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 GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

tamiflu 30 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

Blisterfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 30 mg Kapseln
Oseltamivir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Roche Registration GmbH.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

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 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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 GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

tamiflu 45 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

Blisterfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 45 mg Kapseln
Oseltamivir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Roche Registration GmbH.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

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 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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 GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

tamiflu 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

Blisterfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu 75 mg Kapseln
Oseltamivir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Roche Registration GmbH.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

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

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Flasche enthält 390 mg Oseltamivir. Das endgültige Volumen der Flasche nach der Rekonstitution beträgt 65 ml. Jeder ml der Suspension enthält 6 mg Oseltamivir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem enthalten: Sorbitol.
Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Flasche
Außerdem enthalten: 1 Plastik-Flaschenadapter, 1 Plastik-Messbecher (55 ml), 1 orale 3-ml-Dosierungshilfe aus Plastik 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 UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Pulver: Nicht über 30 °C lagern
Nach der Zubereitung 10 Tage 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 GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

tamiflu

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

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

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
1 ml enthält 6 mg Oseltamivir

6. WEITERE ANGABEN

Pulver: Nicht über 30 °C lagern
Suspension zum Einnehmen: 10 Tage nicht über 25 °C lagern

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Tamiflu 30 mg Hartkapseln Oseltamivir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- 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 Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tamiflu und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tamiflu beachten?
3. Wie ist Tamiflu einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tamiflu und wofür wird es angewendet?

- Tamiflu wird bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen (einschließlich reifer Neugeborener) zur **Behandlung der Virusgrippe (Influenza)** angewendet. Es kann angewendet werden, wenn Sie Symptome einer Virusgrippe haben und bekannt ist, dass das Grippevirus in der Bevölkerung umgeht.
- Tamiflu kann auch zur **Vorbeugung einer Virusgrippe** bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter von 1 Jahr oder älter verschrieben werden, was von Fall zu Fall entschieden wird. Es kann zum Beispiel angewendet werden, wenn Sie mit einer an der Virusgrippe erkrankten Person Kontakt hatten.
- Tamiflu kann unter bestimmten Umständen zur **Vorbeugung** bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen (einschließlich reifer Neugeborener) verschrieben werden. Es kann z.B. angewendet werden, wenn eine weltweite Virusgrippe-Epidemie vorliegt (eine Virusgrippe-Pandemie) und der saisonale Grippeimpfstoff möglicherweise nicht ausreichend Schutz bietet.

Tamiflu enthält *Oseltamivir*, was zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die *Neuraminidase-Hemmer* genannt werden, gehört. Diese Arzneimittel verhindern, dass sich das Grippevirus im Körper ausbreitet, und tragen dazu bei, dass die Symptome der Grippevirus-Infektion gemildert werden oder diesen vorgebeugt wird.

Influenza, üblicherweise Grippe genannt, ist eine Infektion, die durch ein Virus verursacht wird. Anzeichen einer Grippe sind häufig plötzliches Fieber (über 37,8 °C), Husten, laufende oder verstopfte Nase, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und sehr starke Müdigkeit. Diese Symptome können auch durch andere Infektionen hervorgerufen werden. Die echte Influenza-Infektion tritt nur während jährlicher Ausbrüche (*Epidemien*) auf, wenn sich Grippeviren in der lokalen Bevölkerung ausbreiten. Außerhalb der Epidemie werden grippeähnliche Symptome gewöhnlich von einer anderen Krankheit verursacht.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tamiflu beachten?

Tamiflu darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Oseltamivir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn dies auf Sie zutrifft. **Nehmen Sie Tamiflu nicht ein.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vergewissern Sie sich vor Einnahme von Tamiflu, dass der verschreibende Arzt weiß,

- ob Sie **gegen andere Arzneimittel allergisch** sind
- ob Sie **Probleme mit Ihren Nieren** haben. Ist dies der Fall, muss Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden.
- ob Sie eine **schwerwiegende Erkrankung** haben, die eine sofortige Einweisung ins Krankenhaus erfordert
- ob Ihr **Immunsystem** geschwächt ist
- ob Sie eine **chronische Erkrankung des Herzens** oder **der Atemwege** haben.

Während der Behandlung mit Tamiflu **informieren Sie sofort einen Arzt**,

- wenn Sie Veränderungen im Verhalten oder der Stimmung (*neuropsychiatrische Ereignisse*) bemerken, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Es kann sich um Anzeichen seltener aber schwerwiegender Nebenwirkungen handeln.

Tamiflu ist keine Gripeschutzimpfung

Tamiflu ist kein Impfstoff: Es behandelt eine Infektion oder verhindert, dass sich ein Grippevirus ausbreitet. Bei einer Impfung erhalten Sie Antikörper gegen das Virus. Tamiflu hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Grippeimpfstoffs und Ihr Arzt kann Ihnen beides verschreiben.

Einnahme von Tamiflu zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Die folgenden Arzneimittel sind besonders wichtig:

- Chlorpropamid (angewendet zur Behandlung von Diabetes)
- Methotrexat (angewendet zur Behandlung von z.B. rheumatoider Arthritis)
- Phenylbutazon (angewendet zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen)
- Probenecid (angewendet zur Behandlung von Gicht)

Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Tamiflu enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tamiflu einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie Tamiflu so schnell wie möglich ein, idealerweise innerhalb von zwei Tagen nach dem ersten Auftreten der Grippe Symptome.

Die empfohlenen Dosierungen

Zur Behandlung einer Grippe nehmen Sie zwei Dosen täglich ein. Normalerweise ist es zweckmäßig, dass Sie eine Dosis am Morgen und eine am Abend einnehmen. **Es ist wichtig, dass Sie die fünftägige Behandlung zu Ende führen**, auch wenn Sie sich rasch wieder besser fühlen.

Bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem wird die Behandlung insgesamt 10 Tage lang fortgeführt.

Zur Vorbeugung einer Grippe oder nach Kontakt mit einer infizierten Person nehmen Sie eine Dosis täglich über 10 Tage ein. Am besten nehmen Sie diese Dosis am Morgen mit dem Frühstück ein.

In besonderen Situationen, wie einer weit verbreiteten Virusgrippe oder bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem wird die Behandlung zwischen 6 und 12 Wochen fortgeführt.

Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Sie müssen die Menge Tamiflu anwenden, die vom Arzt verschrieben wurde.

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage
Mehr als 40 kg	75 mg** zweimal täglich	75 mg** zweimal täglich	75 mg** einmal täglich

*Bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

**75 mg können aus einer 30-mg-Kapsel plus einer 45-mg-Kapsel hergestellt werden

Kinder zwischen 1 und 12 Jahren

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage
10 kg bis 15 kg	30 mg zweimal täglich	30 mg zweimal täglich	30 mg einmal täglich
Mehr als 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg zweimal täglich	45 mg zweimal täglich	45 mg einmal täglich
Mehr als 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg zweimal täglich	60 mg zweimal täglich	60 mg einmal täglich
Mehr als 40 kg	75 mg** zweimal täglich	75 mg** zweimal täglich	75 mg** einmal täglich

*Bei Kindern mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

**75 mg können aus einer 30-mg-Kapsel plus einer 45-mg-Kapsel hergestellt werden

Säuglinge unter 1 Jahr (0 bis 12 Monate)

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter 1 Jahr zur Vorbeugung einer Grippe während einer Virusgrippe-Pandemie sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den möglichen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage
3 kg bis 10 kg oder mehr	3 mg pro kg Körpergewicht**, zweimal täglich	3 mg pro kg Körpergewicht**, zweimal täglich	3 mg pro kg**, einmal täglich

*Bei Säuglingen mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

**mg pro kg = mg pro Kilogramm des Körpergewichts des Säuglings. Zum Beispiel:

wenn ein 6 Monate alter Säugling 8 kg wiegt, dann ist die Dosis:

$8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg pro kg} = 24 \text{ mg}$

Art der Anwendung

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

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.

Personen, denen das Schlucken von Kapseln Schwierigkeiten bereitet, können eine flüssige Form des Arzneimittels, *Tamiflu Suspension zum Einnehmen* anwenden. Wenn Sie die Suspension zum Einnehmen benötigen, diese aber in Ihrer Apotheke nicht erhältlich ist, können Sie aus den Kapseln eine flüssige Form von Tamiflu herstellen. **Siehe Rückseite, Zubereitung der flüssigen Form von Tamiflu zu Hause.**

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

Brechen Sie die Einnahme von Tamiflu ab und nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit einem Arzt oder Apotheker auf.

In den meisten Fällen von Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Wenn Nebenwirkungen berichtet wurden, waren diese vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die nach der Einnahme normaler Dosen aufgetreten sind. Diese sind in Abschnitt 4 aufgeführt.

Bei Kindern wurden bei der Anwendung von Tamiflu häufiger Überdosierungen berichtet als bei Erwachsenen und Jugendlichen. Bei der Herstellung der Tamiflu Suspension für Kinder und bei der Verabreichung von Tamiflu Kapseln oder Suspension an Kinder ist Vorsicht geboten.

Wenn Sie die Einnahme von Tamiflu vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge 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. Allerdings können die Grippe-symptome wieder auftreten, wenn die Behandlung zu früh beendet wird. Nehmen Sie die Kapseln immer so lange ein, wie Ihr Arzt sie Ihnen verschrieben hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Viele der unten aufgeführten Nebenwirkungen können auch durch eine Grippe verursacht werden.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von Oseltamivir selten berichtet:

- Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen: schwere allergische Reaktionen mit Schwellungen von Gesicht und Haut, juckender Hautausschlag, niedriger Blutdruck und Atembeschwerden
- Lebererkrankungen (plötzlich beginnende, heftige Leberentzündung [fulminante Hepatitis], Störungen der Leberfunktion, Gelbsucht): gelbliche Verfärbung von Haut und Augenweiß, verfärbter Stuhl, Verhaltensänderungen
- Angioneurotisches Ödem: plötzliches Auftreten starker Schwellungen der Haut, hauptsächlich im Bereich von Kopf und Hals, einschließlich Augen und Zunge, einhergehend mit Atembeschwerden
- Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse: komplizierte, eventuell lebensbedrohliche allergische Reaktion, schwere Entzündung der Haut und eventuell der Schleimhaut, anfänglich mit Fieber, Rachenschmerzen und Müdigkeit, Hautausschlag mit Blasenbildung, schuppender Haut und Abschälen größerer Hautpartien, mögliche Atembeschwerden und niedriger Blutdruck
- Magen-Darm-Blutungen: länger andauernde Blutung des Dickdarms oder blutiger Auswurf
- Erkrankungen der Psyche und des Nervensystems, wie unten beschrieben.

Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich bemerken, suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Die am häufigsten (sehr häufig und häufig) berichteten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenverstimmung, Kopfschmerzen und Schmerzen. Diese Nebenwirkungen treten meistens 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.

Seltene aber schwerwiegende Nebenwirkungen: Suchen Sie sofort einen Arzt auf

(können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

Während der Behandlung mit Tamiflu wurden seltene Ereignisse gemeldet, einschließlich

- Krampfanfälle und Delirium, einschließlich verändertem Bewusstseinsgrad
- Verwirrtheit, anormales Verhalten
- Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume

Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Selbstverletzungen, manche mit tödlichem Ausgang. Derartige neuropsychiatrische Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

- Patienten, insbesondere Kinder und Jugendliche, sollten engmaschig auf die oben beschriebenen Verhaltensveränderungen überwacht werden.

Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, insbesondere bei jungen Patienten, suchen Sie umgehend einen Arzt auf.

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

Sehr häufige Nebenwirkungen

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Kopfschmerzen
- Übelkeit.

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Bronchitis
- Fieberbläschen (Infektion durch Herpesviren)
- Husten
- Benommenheit
- Fieber
- Schmerzen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Laufende Nase
- Schlafstörungen
- Halsschmerzen
- Bauchschmerzen
- Müdigkeit
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege (Entzündung von Nase, Rachen und Nasennebenhöhlen)
- Magenverstimmung
- Erbrechen.

Gelegentliche Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Allergische Reaktionen
- Veränderter Bewusstseinsgrad
- Krampfanfälle
- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Hautreaktionen (Entzündung der Haut, geröteter und juckender Ausschlag, schuppende Haut).

Seltene Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen.

Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren**Sehr häufige Nebenwirkungen**

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Husten
- Verstopfte Nase
- Erbrechen.

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Bindehautentzündung (rote Augen und Ausfluss oder Augenschmerzen)
- Ohrenentzündung und andere Ohrenerkrankungen
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Laufende Nase
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Magenverstimmung.

Gelegentliche Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Entzündete Haut
- Erkrankungen des Trommelfells.

Säuglinge unter 1 Jahr

Die gemeldeten Nebenwirkungen bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten ähneln größtenteils denen, die bei älteren Kindern (1 Jahr oder älter) gemeldet wurden. Zusätzlich wurden Durchfall und Windelausschlag berichtet.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Wenn jedoch

- **Sie oder Ihr Kind wiederholt krank sind, oder**
- **die Grippesymptome sich verschlimmern oder das Fieber anhält,**

informieren Sie Ihren Arzt so schnell wie möglich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tamiflu enthält

- Der Wirkstoff ist:
Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat, äquivalent zu 30 mg Oseltamivir.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselinhalt: Vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum, Povidon, Croscarmellose-Natrium und Natriumstearyl fumarat (siehe Abschnitt 2 „Tamiflu enthält Natrium“)
Kapselhülle: Gelatine, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Eisen(III)-oxid (E 172) und Titandioxid (E 171)
Druckfarbe: Schellack (E 904), Titandioxid (E 171) und 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

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

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Information für den Anwender

Für Personen, denen das Schlucken von Kapseln Schwierigkeiten bereitet, einschließlich sehr jungen Kindern, gibt es eine flüssige Form des Arzneimittels, die *Tamiflu Suspension zum Einnehmen*.

Wenn Sie eine flüssige Form des Arzneimittels benötigen, diese aber nicht verfügbar ist, kann eine Suspension aus Kapseln von Tamiflu in der Apotheke zubereitet werden (siehe *Informationen für medizinisches Fachpersonal*). Diese Zubereitung aus der Apotheke ist die bevorzugte Möglichkeit.

Wenn auch keine Zubereitung aus der Apotheke verfügbar ist, können Sie zu Hause eine flüssige Form von Tamiflu aus diesen Kapseln zubereiten.

Die Dosis ist zur Behandlung und zur Prävention einer Grippe gleich. Der Unterschied liegt in der Häufigkeit der Einnahme.

Zubereitung der flüssigen Form von Tamiflu zu Hause

- **Wenn Sie die richtige Kapsel** für die benötigte Dosis **haben** (eine 30-mg- oder 60-mg-Dosis), öffnen Sie die Kapsel und verrühren Sie den Inhalt mit einem Teelöffel (oder weniger) eines geeigneten gesüßten Nahrungsmittels. Das ist normalerweise für Kleinkinder im Alter von 1 Jahr oder älter geeignet. **Befolgen Sie hierzu die erste nachfolgende Anweisung.**
- **Wenn Sie eine geringere Dosis benötigen**, erfordert die Zubereitung der flüssigen Form von Tamiflu aus Kapseln zusätzliche Schritte. Das ist für jüngere Kinder und Säuglinge geeignet: Sie benötigen gewöhnlich eine Dosis von Tamiflu von weniger als 30 mg. **Befolgen Sie hierzu die zweite nachfolgende Anleitung.**

Kinder zwischen 1 und 12 Jahren

Zur Herstellung einer 30-mg- oder 60-mg-Dosierung benötigen Sie:

- **eine oder zwei 30-mg-Kapsel(n)** Tamiflu
- **eine scharfe Schere**
- **eine kleine Schale**
- **einen Teelöffel (5 ml)**
- **Wasser**
- **ein gesüßtes Nahrungsmittel**, um den bitteren Geschmack des Pulvers zu überdecken. Beispiele dafür sind: Schokoladen- oder Kirschsirup und Dessertgarnierungen, wie Karamell- oder Toffee-Soße. Oder Sie stellen Zuckerwasser her: mischen Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel ($\frac{3}{4}$) Teelöffel Zucker.

Schritt 1: Überprüfen Sie, dass die Dosis richtig ist

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 diesen Patienten für eine Dosierung benötigen. Die Menge ist zur Behandlung und zur Prävention einer Grippe gleich.

30-mg-Dosierung	
60-mg-Dosierung	

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. Verwenden Sie stattdessen eine Kapsel richtiger Größe.

Gewicht	Tamiflu Dosis	Anzahl der 30-mg-Kapseln
bis zu 15 kg	30 mg	1 Kapsel
Mehr als 15 kg bis 23 kg	45 mg	Verwenden Sie keine 30-mg-Kapseln
Mehr als 23 kg bis 40 kg	60 mg	2 Kapseln

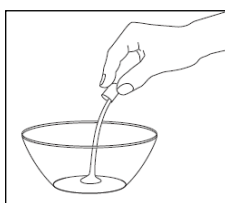
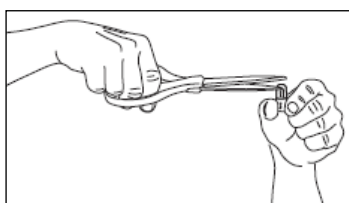
Schritt 2: Schütten Sie das Pulver in eine Schale

Halten Sie die **30-mg-Kapsel** aufrecht über eine Schale und schneiden Sie die runde Spitze vorsichtig mit einer Schere ab.

Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale.

Für eine 60-mg-Dosis öffnen Sie eine zweite Kapsel und schütten den gesamten Inhalt in die Schale.

Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Augen führen kann.



Schritt 3: Süßen Sie das Pulver und geben Sie die Dosis

Geben Sie eine kleine Menge (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) des gesüßten Nahrungsmittels zu dem Pulver in die Schale.

Dies soll den bitteren Geschmack des Tamiflu Pulvers überdecken.

Rühren Sie die Mischung gut um.



Geben Sie dem Patienten sofort den gesamten Inhalt der Schale.

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 alles zu trinken.

Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

Säuglinge unter 1 Jahr:

Zur Herstellung einer geringeren einzelnen Dosierung benötigen Sie:

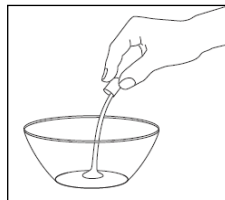
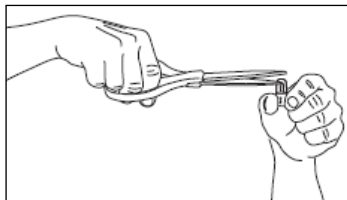
- eine 30-mg-Kapsel Tamiflu
- eine scharfe Schere
- zwei kleine Schalen (verwenden Sie für jedes Kind zwei eigene Schalen)
- eine große orale Dosierungshilfe zum Abmessen von Wasser – eine 5-ml- oder eine 10-ml-Dosierungshilfe

- **eine kleine orale Dosierungshilfe**, die Maßeinheiten von 0,1 ml anzeigt, um die Dosis zu verabreichen
- **einen Teelöffel (5 ml)**
- **Wasser**
- **ein gesüßtes Nahrungsmittel**, um den bitteren Geschmack des Pulvers zu überdecken. Beispiele dafür sind: Schokoladen- oder Kirschsirup und Dessertgarnierungen, wie Karamell- oder Toffee-Soße.
Oder Sie stellen Zuckerwasser her: mischen Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel ($\frac{3}{4}$) Teelöffel Zucker.

Schritt 1: Schütten Sie das gesamte Pulver in eine Schale

Halten Sie die **30-mg-Kapsel** aufrecht über eine der Schalen und schneiden Sie die runde Spitze vorsichtig mit einer Schere ab. Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Augen führen kann.

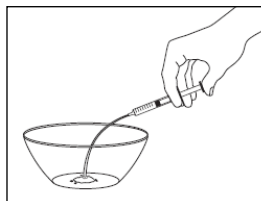
Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale, egal welche Dosis Sie zubereiten. Die Menge ist zur Behandlung und zur Prävention einer Grippe gleich.



Schritt 2: Geben Sie Wasser hinzu, um das Arzneimittel aufzulösen

Benutzen Sie die größere Dosierungshilfe, um **5 ml Wasser** aufzuziehen.

Geben Sie das Wasser zum Pulver in die Schale.



Rühren Sie die Mischung 2 Minuten lang mit dem Teelöffel um.



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.

Schritt 3: Wählen Sie in Abhängigkeit vom Gewicht Ihres Kindes die richtige Dosis

Suchen Sie in der linken Spalte der Tabelle das Gewicht des Kindes.

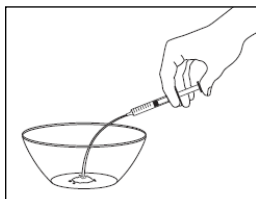
Die rechte Spalte der Tabelle zeigt an, wie viel Sie von der flüssigen Mischung aufziehen müssen.

Säuglinge unter 1 Jahr (einschließlich reifer Neugeborener)

Körpergewicht des Kindes (auf- oder abgerundet)	Menge der Mischung, die Sie aufziehen müssen
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg oder mehr	5,0 ml

Schritt 4: Ziehen Sie die flüssige Mischung auf

Stellen Sie sicher, dass Sie eine Dosierungshilfe der richtigen Größe haben.
Ziehen Sie die richtige Menge der flüssigen Mischung aus der ersten Schale auf.
Ziehen Sie die Mischung vorsichtig auf, damit keine Luftblasen eingeschlossen werden.
Spritzen Sie vorsichtig die richtige Dosis aus der Dosierungshilfe in die zweite Schale.



Schritt 5: Süßen Sie die Mischung und geben Sie sie dem Kind

Geben Sie eine kleine Menge (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) des gesüßten Nahrungsmittels in die zweite Schale.
Dies soll den bitteren Geschmack der Tamiflu Suspension überdecken.
Rühren Sie das gesüßte Nahrungsmittel und die flüssige Mischung von Tamiflu gut um.



Geben Sie dem Kind sofort den gesamten Inhalt der zweiten Schale (flüssige Mischung von Tamiflu mit gesüßtem Nahrungsmittel) zu trinken.

Wenn ein Rest in der zweiten Schüssel bleibt, geben Sie eine kleine Menge Wasser hinzu und schwenken Sie die Schüssel damit aus. Geben Sie dem Kind alles zu trinken. Bei Kindern, die nicht aus einer Schale trinken können, geben Sie die restliche Flüssigkeit mit einem Löffel oder über eine Flasche.

Geben Sie dem Kind etwas zu trinken.

Werfen Sie die nicht verwendete, in der ersten Schale verbliebene Flüssigkeit weg.

Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt

Patienten, die keine Kapseln schlucken können:

Kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (6 mg/ml) ist das bevorzugte Präparat für pädiatrische und erwachsene Patienten, die Schwierigkeiten haben, Kapseln zu schlucken, oder wenn geringere Dosen benötigt werden. Für den Fall, dass Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann der Apotheker aus Tamiflu Kapseln eine Suspension (6 mg/ml) zubereiten. Ist auch die Zubereitung aus der Apotheke nicht verfügbar, so können die Patienten die Suspension aus Kapseln zu Hause selbst zubereiten.

Orale Dosierungshilfen (orale Spritzen) geeigneter Volumina und Maßeinheiten sollten zur Anwendung der in der Apotheke zubereiteten Suspension und für die Zubereitung zu Hause zur Verfügung gestellt werden. In beiden Fällen sollten auf den Dosierungshilfen vorzugsweise die korrekten Volumina markiert sein. Für die Zubereitung zu Hause sollten separate Dosierungshilfen zur Verfügung gestellt werden, um das richtige Volumen Wasser aufzuziehen und die Menge der Tamiflu Wasser-Mischung abzumessen. Um 5,0 ml Wasser abzumessen, sollten 5-ml- oder 10-ml-Dosierungshilfen verwendet werden.

Nachfolgend sind die geeigneten Größen der Dosierungshilfen aufgelistet, die verwendet werden sollten, um das richtige Volumen der Tamiflu Suspension (6 mg/ml) aufzuziehen.

Säuglinge unter 1 Jahr (einschließlich reifer Neugeborener):

Tamiflu Dosis	Menge der Tamiflu Suspension	Zu verwendende Dosierungshilfe (Größe) (Maßeinheit 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (oder 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (oder 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (oder 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (oder 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Tamiflu 45 mg Hartkapseln Oseltamivir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- 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 Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tamiflu und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tamiflu beachten?
3. Wie ist Tamiflu einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tamiflu und wofür wird es angewendet?

- Tamiflu wird bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen (einschließlich reifer Neugeborener) zur **Behandlung der Virusgrippe (Influenza)** angewendet. Es kann angewendet werden, wenn Sie Symptome einer Virusgrippe haben und bekannt ist, dass das Grippevirus in der Bevölkerung umgeht.
- Tamiflu kann auch zur **Vorbeugung einer Virusgrippe** bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter von 1 Jahr oder älter verschrieben werden, was von Fall zu Fall entschieden wird. Es kann zum Beispiel angewendet werden, wenn Sie mit einer an der Virusgrippe erkrankten Person Kontakt hatten.
- Tamiflu kann unter bestimmten Umständen zur **Vorbeugung** bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen (einschließlich reifer Neugeborener) verschrieben werden. Es kann z.B. angewendet werden, wenn eine weltweite Virusgrippe-Epidemie vorliegt (eine Virusgrippe-Pandemie) und der saisonale Grippeimpfstoff möglicherweise nicht ausreichend Schutz bietet.

Tamiflu enthält *Oseltamivir*, was zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die *Neuraminidase-Hemmer* genannt werden, gehört. Diese Arzneimittel verhindern, dass sich das Grippevirus im Körper ausbreitet, und tragen dazu bei, dass die Symptome der Grippevirus-Infektion gemildert werden oder diesen vorgebeugt wird.

Influenza, üblicherweise Grippe genannt, ist eine Infektion, die durch ein Virus verursacht wird. Anzeichen einer Grippe sind häufig plötzliches Fieber (über 37,8 °C), Husten, laufende oder verstopfte Nase, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und sehr starke Müdigkeit. Diese Symptome können auch durch andere Infektionen hervorgerufen werden. Die echte Influenza-Infektion tritt nur während jährlicher Ausbrüche (*Epidemien*) auf, wenn sich Grippeviren in der lokalen Bevölkerung ausbreiten. Außerhalb der Epidemie werden grippeähnliche Symptome gewöhnlich von einer anderen Krankheit verursacht.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tamiflu beachten?

Tamiflu darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Oseltamivir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn dies auf Sie zutrifft. **Nehmen Sie Tamiflu nicht ein.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vergewissern Sie sich vor Einnahme von Tamiflu, dass der verschreibende Arzt weiß,

- ob Sie **gegen andere Arzneimittel allergisch** sind
- ob Sie **Probleme mit Ihren Nieren** haben. Ist dies der Fall, muss Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden.
- ob Sie eine **schwerwiegende Erkrankung** haben, die eine sofortige Einweisung ins Krankenhaus erfordert
- ob Ihr **Immunsystem** geschwächt ist
- ob Sie eine **chronische Erkrankung des Herzens** oder **der Atemwege** haben.

Während der Behandlung mit Tamiflu **informieren Sie sofort einen Arzt**,

- wenn Sie Veränderungen im Verhalten oder der Stimmung (*neuropsychiatrische Ereignisse*) bemerken, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Es kann sich um Anzeichen seltener aber schwerwiegender Nebenwirkungen handeln.

Tamiflu ist keine Gripeschutzimpfung

Tamiflu ist kein Impfstoff: Es behandelt eine Infektion oder verhindert, dass sich ein Grippevirus ausbreitet. Bei einer Impfung erhalten Sie Antikörper gegen das Virus. Tamiflu hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Grippeimpfstoffs und Ihr Arzt kann Ihnen beides verschreiben.

Einnahme von Tamiflu zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Die folgenden Arzneimittel sind besonders wichtig:

- Chlorpropamid (angewendet zur Behandlung von Diabetes)
- Methotrexat (angewendet zur Behandlung von z.B. rheumatoider Arthritis)
- Phenylbutazon (angewendet zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen)
- Probenecid (angewendet zur Behandlung von Gicht)

Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Tamiflu enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tamiflu einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie Tamiflu so schnell wie möglich ein, idealerweise innerhalb von zwei Tagen nach dem ersten Auftreten der Grippe Symptome.

Die empfohlenen Dosierungen

Zur Behandlung einer Grippe nehmen Sie zwei Dosen täglich ein. Normalerweise ist es zweckmäßig, dass Sie eine Dosis am Morgen und eine am Abend einnehmen. **Es ist wichtig, dass Sie die fünftägige Behandlung zu Ende führen**, auch wenn Sie sich rasch wieder besser fühlen.

Bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem wird die Behandlung insgesamt 10 Tage lang fortgeführt.

Zur Vorbeugung einer Grippe oder nach Kontakt mit einer infizierten Person nehmen Sie eine Dosis täglich über 10 Tage ein. Am besten nehmen Sie diese Dosis am Morgen mit dem Frühstück ein.

In besonderen Situationen, wie einer weit verbreiteten Virusgrippe oder bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem wird die Behandlung zwischen 6 und 12 Wochen fortgeführt.

Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Sie müssen die Menge Tamiflu anwenden, die vom Arzt verschrieben wurde.

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage
Mehr als 40 kg	75 mg** zweimal täglich	75 mg** zweimal täglich	75 mg** einmal täglich

*Bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

**75 mg können aus einer 30-mg-Kapsel plus einer 45-mg-Kapsel hergestellt werden

Kinder zwischen 1 und 12 Jahren

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage
10 kg bis 15 kg	30 mg zweimal täglich	30 mg zweimal täglich	30 mg einmal täglich
Mehr als 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg zweimal täglich	45 mg zweimal täglich	45 mg einmal täglich
Mehr als 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg zweimal täglich	60 mg zweimal täglich	60 mg einmal täglich
Mehr als 40 kg	75 mg** zweimal täglich	75 mg** zweimal täglich	75 mg** einmal täglich

*Bei Kindern mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

**75 mg können aus einer 30-mg-Kapsel plus einer 45-mg-Kapsel hergestellt werden

Säuglinge unter 1 Jahr (0 bis 12 Monate)

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter 1 Jahr zur Vorbeugung einer Grippe während einer Virusgrippe-Pandemie sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den möglichen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage
3 kg bis 10 kg oder mehr	3 mg pro kg Körpergewicht**, zweimal täglich	3 mg pro kg Körpergewicht**, zweimal täglich	3 mg pro kg**, einmal täglich

*Bei Säuglingen mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

**mg pro kg = mg pro Kilogramm des Körpergewichts des Säuglings. Zum Beispiel:

wenn ein 6 Monate alter Säugling 8 kg wiegt, dann ist die Dosis:

$8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg pro kg} = 24 \text{ mg}$

Art der Anwendung

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

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.

Personen, denen das Schlucken von Kapseln Schwierigkeiten bereitet, können eine flüssige Form des Arzneimittels, *Tamiflu Suspension zum Einnehmen* anwenden. Wenn Sie die Suspension zum Einnehmen benötigen, diese aber in Ihrer Apotheke nicht erhältlich ist, können Sie aus den Kapseln eine flüssige Form von Tamiflu herstellen. **Siehe Rückseite, *Zubereitung der flüssigen Form von Tamiflu zu Hause*.**

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

Brechen Sie die Einnahme von Tamiflu ab und nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit einem Arzt oder Apotheker auf.

In den meisten Fällen von Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Wenn Nebenwirkungen berichtet wurden, waren diese vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die nach der Einnahme normaler Dosen aufgetreten sind. Diese sind in Abschnitt 4 aufgeführt.

Bei Kindern wurden bei der Anwendung von Tamiflu häufiger Überdosierungen berichtet als bei Erwachsenen und Jugendlichen. Bei der Herstellung der Tamiflu Suspension für Kinder und bei der Verabreichung von Tamiflu Kapseln oder Suspension an Kinder ist Vorsicht geboten.

Wenn Sie die Einnahme von Tamiflu vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge 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. Allerdings können die Grippe-symptome wieder auftreten, wenn die Behandlung zu früh beendet wird. Nehmen Sie die Kapseln immer so lange ein, wie Ihr Arzt sie Ihnen verschrieben hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Viele der unten aufgeführten Nebenwirkungen können auch durch eine Grippe verursacht werden.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von Oseltamivir selten berichtet:

- Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen: schwere allergische Reaktionen mit Schwellungen von Gesicht und Haut, juckender Hautausschlag, niedriger Blutdruck und Atembeschwerden
- Lebererkrankungen (plötzlich beginnende, heftige Leberentzündung [fulminante Hepatitis], Störungen der Leberfunktion, Gelbsucht): gelbliche Verfärbung von Haut und Augenweiß, verfärbter Stuhl, Verhaltensänderungen
- Angioneurotisches Ödem: plötzliches Auftreten starker Schwellungen der Haut, hauptsächlich im Bereich von Kopf und Hals, einschließlich Augen und Zunge, einhergehend mit Atembeschwerden
- Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse: komplizierte, eventuell lebensbedrohliche allergische Reaktion, schwere Entzündung der Haut und eventuell der Schleimhaut, anfänglich mit Fieber, Rachenschmerzen und Müdigkeit, Hautausschlag mit Blasenbildung, schuppender Haut und Abschälen größerer Hautpartien, mögliche Atembeschwerden und niedriger Blutdruck
- Magen-Darm-Blutungen: länger andauernde Blutung des Dickdarms oder blutiger Auswurf
- Erkrankungen der Psyche und des Nervensystems, wie unten beschrieben.

Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich bemerken, suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Die am häufigsten (sehr häufig und häufig) berichteten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenverstimmung, Kopfschmerzen und Schmerzen. Diese Nebenwirkungen treten meistens 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.

Seltene aber schwerwiegende Nebenwirkungen: Suchen Sie sofort einen Arzt auf

(können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

Während der Behandlung mit Tamiflu wurden seltene Ereignisse gemeldet, einschließlich

- Krampfanfälle und Delirium, einschließlich verändertem Bewusstseinsgrad
- Verwirrtheit, anormales Verhalten
- Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume

Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Selbstverletzungen, manche mit tödlichem Ausgang. Derartige neuropsychiatrische Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

- Patienten, insbesondere Kinder und Jugendliche, sollten engmaschig auf die oben beschriebenen Verhaltensveränderungen überwacht werden.

Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, insbesondere bei jungen Patienten, suchen Sie umgehend einen Arzt auf.

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

Sehr häufige Nebenwirkungen

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Kopfschmerzen
- Übelkeit.

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Bronchitis
- Fieberbläschen (Infektion durch Herpesviren)
- Husten
- Benommenheit
- Fieber
- Schmerzen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Laufende Nase
- Schlafstörungen
- Halsschmerzen
- Bauchschmerzen
- Müdigkeit
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege (Entzündung von Nase, Rachen und Nasennebenhöhlen)
- Magenverstimmung
- Erbrechen.

Gelegentliche Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Allergische Reaktionen
- Veränderter Bewusstseinsgrad
- Krampfanfälle
- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Hautreaktionen (Entzündung der Haut, geröteter und juckender Ausschlag, schuppende Haut).

Seltene Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen.

Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren**Sehr häufige Nebenwirkungen**

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Husten
- Verstopfte Nase
- Erbrechen.

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Bindehautentzündung (rote Augen und Ausfluss oder Augenschmerzen)
- Ohrenentzündung und andere Ohrenerkrankungen
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Laufende Nase
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Magenverstimmung.

Gelegentliche Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Entzündete Haut
- Erkrankungen des Trommelfells.

Säuglinge unter 1 Jahr

Die gemeldeten Nebenwirkungen bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten ähneln größtenteils denen, die bei älteren Kindern (1 Jahr oder älter) gemeldet wurden. Zusätzlich wurden Durchfall und Windelausschlag berichtet.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Wenn jedoch

- **Sie oder Ihr Kind wiederholt krank sind, oder**
- **die Grippe Symptome sich verschlimmern oder das Fieber anhält,**

informieren Sie Ihren Arzt so schnell wie möglich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tamiflu enthält

- Der Wirkstoff ist:
Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat, äquivalent zu 45 mg Oseltamivir.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselinhalt: Vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum, Povidon, Croscarmellose-Natrium und Natriumstearyl fumarat (siehe Abschnitt 2 „Tamiflu enthält Natrium“)
Kapselhülle: Gelatine, Eisen(II,III)-oxid (E 172) und Titandioxid (E 171)
Druckfarbe: Schellack (E 904), Titandioxid (E 171) und 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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

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

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Information für den Anwender

Für Personen, denen das Schlucken von Kapseln Schwierigkeiten bereitet, einschließlich sehr jungen Kindern, gibt es eine flüssige Form des Arzneimittels, die *Tamiflu Suspension zum Einnehmen*.

Wenn Sie eine flüssige Form des Arzneimittels benötigen, diese aber nicht verfügbar ist, kann eine Suspension aus Kapseln von Tamiflu in der Apotheke zubereitet werden (siehe *Informationen für medizinisches Fachpersonal*). Diese Zubereitung aus der Apotheke ist die bevorzugte Möglichkeit.

Wenn auch keine Zubereitung aus der Apotheke verfügbar ist, können Sie zu Hause eine flüssige Form von Tamiflu aus diesen Kapseln zubereiten.

Die Dosis ist zur Behandlung und zur Prävention einer Grippe gleich. Der Unterschied liegt in der Häufigkeit der Einnahme.

Zubereitung der flüssigen Form von Tamiflu zu Hause:

- **Wenn Sie die richtige Kapsel** für die benötigte Dosis **haben** (eine 45-mg-Dosis), öffnen Sie die Kapsel und verrühren Sie den Inhalt mit einem Teelöffel (oder weniger) eines geeigneten gesüßten Nahrungsmittels. Das ist normalerweise für Kinder im Alter von 1 Jahr oder älter geeignet. **Befolgen Sie hierzu die erste nachfolgende Anleitung.**
- **Wenn Sie eine geringere Dosis benötigen**, erfordert die Zubereitung der flüssigen Form von Tamiflu aus Kapseln zusätzliche Schritte. Das ist für jüngere, leichtere Kinder und Säuglinge geeignet: Sie benötigen gewöhnlich eine Dosis von Tamiflu von weniger als 45 mg. **Befolgen Sie hierzu die zweite nachfolgende Anleitung.**

Kinder zwischen 1 und 12 Jahren

Zur Herstellung einer 45-mg-Dosierung benötigen Sie:

- eine 45-mg-Kapsel Tamiflu
- eine scharfe Schere
- eine kleine Schale
- einen Teelöffel (5 ml)
- Wasser
- ein gesüßtes Nahrungsmittel, um den bitteren Geschmack des Pulvers zu überdecken: Beispiele dafür sind: Schokoladen- oder Kirschsirup und Dessertgarnierungen, wie Karamell- oder Toffee-Soße.
Oder Sie stellen Zuckerwasser her: mischen Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel ($\frac{3}{4}$) Teelöffel Zucker.

Schritt 1: Überprüfen Sie, dass die Dosis richtig ist

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 diesen Patienten für eine Dosierung benötigen.

Die Menge ist zur Behandlung und zur Prävention einer Grippe gleich.



Verwenden Sie nur 45-mg-Kapseln zur Herstellung von 45-mg-Dosen. Versuchen Sie nicht eine 30-mg-, 60-mg- oder 75-mg-Dosis mit dem Inhalt von 45-mg-Kapseln herzustellen. Verwenden Sie stattdessen eine Kapsel richtiger Größe.

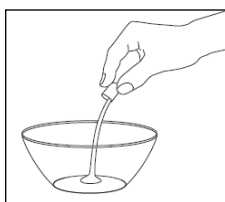
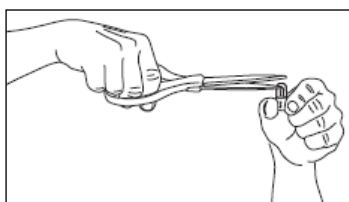
Gewicht	Tamiflu Dosis	Anzahl der 45-mg-Kapseln
bis zu 15 kg	30 mg	Verwenden Sie keine 45-mg-Kapseln
Mehr als 15 kg bis 23 kg	45 mg	1 Kapsel
Mehr als 23 kg bis 40 kg	60 mg	Verwenden Sie keine 45-mg-Kapseln

Schritt 2: Schütten Sie das Pulver in eine Schale

Halten Sie die **45-mg-Kapsel** aufrecht über eine Schale und schneiden Sie die runde Spitze vorsichtig mit einer Schere ab.

Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale.

Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Augen führen kann.



Schritt 3: Süßen Sie das Pulver und geben Sie die Dosis

Geben Sie eine kleine Menge (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) des gesüßten Nahrungsmittels zu dem Pulver in die Schale.

Dies soll den bitteren Geschmack des Tamiflu Pulvers überdecken.

Rühren Sie die Mischung gut um.



Geben Sie dem Patienten sofort den gesamten Inhalt der Schale.

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 alles zu trinken.

Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

Säuglinge unter 1 Jahr

Zur Herstellung einer geringeren einzelnen Dosierung benötigen Sie:

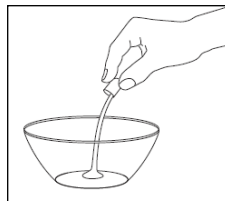
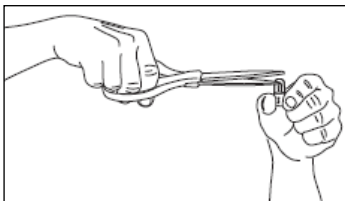
- eine 45-mg-Kapsel Tamiflu
- eine scharfe Schere
- zwei kleine Schalen (verwenden Sie für jedes Kind zwei eigene Schalen)
- eine große orale Dosierungshilfe zum Abmessen von Wasser – eine 5-ml-Dosierungshilfe oder eine 10-ml-Dosierungshilfe

- **eine kleine orale Dosierungshilfe**, die Maßeinheiten von 0,1 ml anzeigt, um die Dosis zu verabreichen
- **einen Teelöffel (5 ml)**
- **Wasser**
- **ein gesüßtes Nahrungsmittel**, um den bitteren Geschmack des Pulvers zu überdecken:
Beispiele dafür sind: Schokoladen- oder Kirschsirup und Dessertgarnierungen, wie Karamell- oder Toffee-Soße.
Oder Sie stellen Zuckerwasser her: mischen Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel ($\frac{3}{4}$) Teelöffel Zucker.

Schritt 1: Schütten Sie das gesamte Pulver in eine Schale

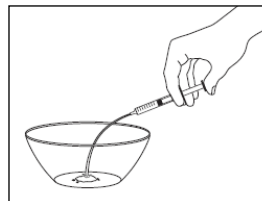
Halten Sie die **45-mg-Kapsel** aufrecht über eine der Schalen und schneiden Sie die runde Spitze vorsichtig mit einer Schere ab. Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Augen führen kann.

Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale, egal welche Dosis Sie zubereiten. Die Menge ist zur Behandlung und zur Prävention einer Grippe gleich.



Schritt 2: Geben Sie Wasser hinzu, um das Arzneimittel aufzulösen

Benutzen Sie die größere Dosierungshilfe, um **7,5 ml Wasser** aufzuziehen.



Geben Sie das Wasser zum Pulver in die Schale.

Rühren Sie die Mischung 2 Minuten lang mit dem Teelöffel um.



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.

Schritt 3: Wählen Sie in Abhängigkeit vom Gewicht Ihres Kindes die richtige Dosis

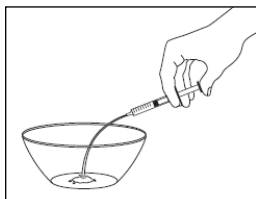
Suchen Sie in der linken Spalte der Tabelle das Gewicht des Kindes. Die rechte Spalte der Tabelle zeigt an, wie viel Sie von der flüssigen Mischung aufziehen müssen.

Säuglinge unter 1 Jahr (einschließlich reifer Neugeborener)

Körpergewicht des Kindes (auf- oder abgerundet)	Menge der Mischung, die Sie aufziehen müssen
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg oder mehr	5,0 ml

Schritt 4: Ziehen Sie die flüssige Mischung auf

Stellen Sie sicher, dass Sie eine Dosierungshilfe der richtigen Größe haben.
Ziehen Sie die richtige Menge der flüssigen Mischung aus der ersten Schale auf.
Ziehen Sie die Mischung vorsichtig auf, damit keine Luftblasen eingeschlossen werden.
Spritzen Sie vorsichtig die richtige Dosis aus der Dosierungshilfe in die zweite Schale.



Schritt 5: Süßen Sie die Mischung und geben Sie sie dem Kind

Geben Sie eine kleine Menge (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) des gesüßten Nahrungsmittels in die zweite Schale.
Dies soll den bitteren Geschmack der Tamiflu Suspension überdecken.
Rühren Sie das gesüßte Nahrungsmittel und die flüssige Mischung von Tamiflu gut um.



Geben Sie dem Kind sofort den gesamten Inhalt der zweiten Schale (flüssige Mischung von Tamiflu mit gesüßtem Nahrungsmittel) zu trinken.

Wenn ein Rest in der zweiten Schüssel bleibt, geben Sie eine kleine Menge Wasser hinzu und schwenken Sie die Schüssel damit aus. Geben Sie dem Kind alles zu trinken. Bei Kindern, die nicht aus einer Schale trinken können, geben Sie die restliche Flüssigkeit mit einem Löffel oder über eine Flasche.

Geben Sie dem Kind etwas zu trinken.

Werfen Sie die nicht verwendete, in der ersten Schale verbliebene Flüssigkeit weg.

Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt

Patienten, die keine Kapseln schlucken können:

Kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (6 mg/ml) ist das bevorzugte Präparat für pädiatrische und erwachsene Patienten, die Schwierigkeiten haben, Kapseln zu schlucken, oder wenn geringere Dosen benötigt werden. Für den Fall, dass Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann der Apotheker aus Tamiflu Kapseln eine Suspension (6 mg/ml) zubereiten. Ist auch die Zubereitung aus der Apotheke nicht verfügbar, so können die Patienten die Suspension aus Kapseln zu Hause selbst zubereiten.

Orale Dosierungshilfen (orale Spritzen) geeigneter Volumina und Maßeinheiten sollten zur Anwendung der in der Apotheke zubereiteten Suspension und für die Zubereitung zu Hause zur Verfügung gestellt werden. In beiden Fällen sollten auf den Dosierungshilfen vorzugsweise die korrekten Volumina markiert sein. Für die Zubereitung zu Hause sollten separate Dosierungshilfen zur Verfügung gestellt werden, um das richtige Volumen Wasser aufzuziehen und die Menge der Tamiflu Wasser-Mischung abzumessen. Um 5,0 ml Wasser abzumessen, sollten 5-ml- oder 10-ml-Dosierungshilfen verwendet werden.

Nachfolgend sind die geeigneten Größen der Dosierungshilfen aufgelistet, die verwendet werden sollten, um das richtige Volumen der Tamiflu Suspension (6 mg/ml) aufzuziehen.

Säuglinge unter 1 Jahr (einschließlich reifer Neugeborener):

Tamiflu Dosis	Menge der Tamiflu Suspension	Zu verwendende Dosierungshilfe (Größe) (Maßeinheit 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (oder 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (oder 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (oder 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (oder 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Tamiflu 75 mg Hartkapseln Oseltamivir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- 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 Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tamiflu und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tamiflu beachten?
3. Wie ist Tamiflu einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tamiflu und wofür wird es angewendet?

- Tamiflu wird bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen (einschließlich reifer Neugeborener) zur **Behandlung der Virusgrippe (Influenza)** angewendet. Es kann angewendet werden, wenn Sie Symptome einer Virusgrippe haben und bekannt ist, dass das Grippevirus in der Bevölkerung umgeht.
- Tamiflu kann auch zur **Vorbeugung einer Virusgrippe** bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter von 1 Jahr oder älter verschrieben werden, was von Fall zu Fall entschieden wird. Es kann zum Beispiel angewendet werden, wenn Sie mit einer an der Virusgrippe erkrankten Person Kontakt hatten.
- Tamiflu kann unter bestimmten Umständen zur **Vorbeugung** bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen (einschließlich reifer Neugeborener) verschrieben werden. Es kann z.B. angewendet werden, wenn eine weltweite Virusgrippe-Epidemie vorliegt (eine Virusgrippe-Pandemie) und der saisonale Grippeimpfstoff möglicherweise nicht ausreichend Schutz bietet.

Tamiflu enthält *Oseltamivir*, was zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die *Neuraminidase-Hemmer* genannt werden, gehört. Diese Arzneimittel verhindern, dass sich das Grippevirus im Körper ausbreitet, und tragen dazu bei, dass die Symptome der Grippevirus-Infektion gemildert werden oder diesen vorgebeugt wird.

Influenza, üblicherweise Grippe genannt, ist eine Infektion, die durch ein Virus verursacht wird. Anzeichen einer Grippe sind häufig plötzliches Fieber (über 37,8 °C), Husten, laufende oder verstopfte Nase, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und sehr starke Müdigkeit. Diese Symptome können auch durch andere Infektionen hervorgerufen werden. Die echte Influenza-Infektion tritt nur während jährlicher Ausbrüche (*Epidemien*) auf, wenn sich Grippeviren in der lokalen Bevölkerung ausbreiten. Außerhalb der Epidemie werden grippeähnliche Symptome gewöhnlich von einer anderen Krankheit verursacht.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tamiflu beachten?

Tamiflu darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Oseltamivir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn dies auf Sie zutrifft. **Nehmen Sie Tamiflu nicht ein.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vergewissern Sie sich vor Einnahme von Tamiflu, dass der verschreibende Arzt weiß,

- ob Sie **gegen andere Arzneimittel allergisch** sind
- ob Sie **Probleme mit Ihren Nieren** haben. Ist dies der Fall, muss Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden.
- ob Sie eine **schwerwiegende Erkrankung** haben, die eine sofortige Einweisung ins Krankenhaus erfordert
- ob Ihr **Immunsystem** geschwächt ist
- ob Sie eine **chronische Erkrankung des Herzens** oder **der Atemwege** haben.

Während der Behandlung mit Tamiflu **informieren Sie sofort einen Arzt**,

- wenn Sie Veränderungen im Verhalten oder der Stimmung (*neuropsychiatrische Ereignisse*) bemerken, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Es kann sich um Anzeichen seltener aber schwerwiegender Nebenwirkungen handeln.

Tamiflu ist keine Gripeschutzimpfung

Tamiflu ist kein Impfstoff: Es behandelt eine Infektion oder verhindert, dass sich ein Grippevirus ausbreitet. Bei einer Impfung erhalten Sie Antikörper gegen das Virus. Tamiflu hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Grippeimpfstoffs und Ihr Arzt kann Ihnen beides verschreiben.

Einnahme von Tamiflu zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Die folgenden Arzneimittel sind besonders wichtig:

- Chlorpropamid (angewendet zur Behandlung von Diabetes)
- Methotrexat (angewendet zur Behandlung von z.B. rheumatoider Arthritis)
- Phenylbutazon (angewendet zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen)
- Probenecid (angewendet zur Behandlung von Gicht)

Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Tamiflu enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tamiflu einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie Tamiflu so schnell wie möglich ein, idealerweise innerhalb von zwei Tagen nach dem ersten Auftreten der Grippe-symptome.

Die empfohlenen Dosierungen

Zur Behandlung einer Grippe nehmen Sie zwei Dosen täglich ein. Normalerweise ist es zweckmäßig, dass Sie eine Dosis am Morgen und eine am Abend einnehmen. **Es ist wichtig, dass Sie die fünftägige Behandlung zu Ende führen**, auch wenn Sie sich rasch wieder besser fühlen.

Bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem wird die Behandlung insgesamt 10 Tage lang fortgeführt.

Zur Vorbeugung einer Grippe oder nach Kontakt mit einer infizierten Person nehmen Sie eine Dosis täglich über 10 Tage ein. Am besten nehmen Sie diese Dosis am Morgen mit dem Frühstück ein.

In besonderen Situationen, wie einer weit verbreiteten Virusgrippe oder bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem wird die Behandlung zwischen 6 und 12 Wochen fortgeführt.

Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Sie müssen die Menge Tamiflu anwenden, die vom Arzt verschrieben wurde.

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage
Mehr als 40 kg	75 mg** zweimal täglich	75 mg** zweimal täglich	75 mg** einmal täglich

*Bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

**75 mg können aus einer 30-mg-Kapsel plus einer 45-mg-Kapsel hergestellt werden

Kinder zwischen 1 und 12 Jahren

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage
10 kg bis 15 kg	30 mg zweimal täglich	30 mg zweimal täglich	30 mg einmal täglich
Mehr als 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg zweimal täglich	45 mg zweimal täglich	45 mg einmal täglich
Mehr als 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg zweimal täglich	60 mg zweimal täglich	60 mg einmal täglich
Mehr als 40 kg	75 mg** zweimal täglich	75 mg** zweimal täglich	75 mg** einmal täglich

*Bei Kindern mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

**75 mg können aus einer 30-mg-Kapsel plus einer 45-mg-Kapsel hergestellt werden

Säuglinge unter 1 Jahr (0 bis 12 Monate)

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter 1 Jahr zur Vorbeugung einer Grippe während einer Virusgrippe-Pandemie sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den möglichen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage
3 kg bis 10 kg oder mehr	3 mg pro kg Körpergewicht**, zweimal täglich	3 mg pro kg Körpergewicht**, zweimal täglich	3 mg pro kg**, einmal täglich

*Bei Säuglingen mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

**mg pro kg = mg pro Kilogramm des Körpergewichts des Säuglings. Zum Beispiel:

wenn ein 6 Monate alter Säugling 8 kg wiegt, dann ist die Dosis:

$8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg pro kg} = 24 \text{ mg}$

Art der Anwendung

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

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.

Personen, denen das Schlucken von Kapseln Schwierigkeiten bereitet, können eine flüssige Form des Arzneimittels, *Tamiflu Suspension zum Einnehmen* anwenden. Wenn Sie die Suspension zum Einnehmen benötigen, diese aber in Ihrer Apotheke nicht erhältlich ist, können Sie aus den Kapseln eine flüssige Form von Tamiflu herstellen. **Siehe Rückseite, *Zubereitung der flüssigen Form von Tamiflu zu Hause*.**

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

Brechen Sie die Einnahme von Tamiflu ab und nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit einem Arzt oder Apotheker auf.

In den meisten Fällen von Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Wenn Nebenwirkungen berichtet wurden, waren diese vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die nach der Einnahme normaler Dosen aufgetreten sind. Diese sind in Abschnitt 4 aufgeführt.

Bei Kindern wurden bei der Anwendung von Tamiflu häufiger Überdosierungen berichtet als bei Erwachsenen und Jugendlichen. Bei der Herstellung der Tamiflu Suspension für Kinder und bei der Verabreichung von Tamiflu Kapseln oder Suspension an Kinder ist Vorsicht geboten.

Wenn Sie die Einnahme von Tamiflu vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge 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. Allerdings können die Grippe-symptome wieder auftreten, wenn die Behandlung zu früh beendet wird. Nehmen Sie die Kapseln immer so lange ein, wie Ihr Arzt sie Ihnen verschrieben hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Viele der unten aufgeführten Nebenwirkungen können auch durch eine Grippe verursacht werden.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von Oseltamivir selten berichtet:

- Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen: schwere allergische Reaktionen mit Schwellungen von Gesicht und Haut, juckender Hautausschlag, niedriger Blutdruck und Atembeschwerden
- Lebererkrankungen (plötzlich beginnende, heftige Leberentzündung [fulminante Hepatitis], Störungen der Leberfunktion, Gelbsucht): gelbliche Verfärbung von Haut und Augenweiß, verfärbter Stuhl, Verhaltensänderungen
- Angioneurotisches Ödem: plötzliches Auftreten starker Schwellungen der Haut, hauptsächlich im Bereich von Kopf und Hals, einschließlich Augen und Zunge, einhergehend mit Atembeschwerden
- Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse: komplizierte, eventuell lebensbedrohliche allergische Reaktion, schwere Entzündung der Haut und eventuell der Schleimhaut, anfänglich mit Fieber, Rachenschmerzen und Müdigkeit, Hautausschlag mit Blasenbildung, schuppender Haut und Abschälen größerer Hautpartien, mögliche Atembeschwerden und niedriger Blutdruck
- Magen-Darm-Blutungen: länger andauernde Blutung des Dickdarms oder blutiger Auswurf
- Erkrankungen der Psyche und des Nervensystems, wie unten beschrieben.

Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich bemerken, suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Die am häufigsten (sehr häufig und häufig) berichteten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenverstimmung, Kopfschmerzen und Schmerzen. Diese Nebenwirkungen treten meistens 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.

Seltene aber schwerwiegende Nebenwirkungen: Suchen Sie sofort einen Arzt auf

(können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

Während der Behandlung mit Tamiflu wurden seltene Ereignisse gemeldet, einschließlich

- Krampfanfälle und Delirium, einschließlich verändertem Bewusstseinsgrad
- Verwirrtheit, anormales Verhalten
- Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume

Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Selbstverletzungen, manche mit tödlichem Ausgang. Derartige neuropsychiatrische Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

- Patienten, insbesondere Kinder und Jugendliche, sollten engmaschig auf die oben beschriebenen Verhaltensveränderungen überwacht werden.

Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, insbesondere bei jungen Patienten, suchen Sie umgehend einen Arzt auf.

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

Sehr häufige Nebenwirkungen

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Kopfschmerzen
- Übelkeit.

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Bronchitis
- Fieberbläschen (Infektion durch Herpesviren)
- Husten
- Benommenheit
- Fieber
- Schmerzen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Laufende Nase
- Schlafstörungen
- Halsschmerzen
- Bauchschmerzen
- Müdigkeit
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege (Entzündung von Nase, Rachen und Nasennebenhöhlen)
- Magenverstimmung
- Erbrechen.

Gelegentliche Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Allergische Reaktionen
- Veränderter Bewusstseinsgrad
- Krampfanfälle
- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Hautreaktionen (Entzündung der Haut, geröteter und juckender Ausschlag, schuppende Haut).

Seltene Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen.

Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren**Sehr häufige Nebenwirkungen**

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Husten
- Verstopfte Nase
- Erbrechen.

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Bindehautentzündung (rote Augen und Ausfluss oder Augenschmerzen)
- Ohrenentzündung und andere Ohrenerkrankungen
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Laufende Nase
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Magenverstimmung.

Gelegentliche Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Entzündete Haut
- Erkrankungen des Trommelfells.

Säuglinge unter 1 Jahr

Die gemeldeten Nebenwirkungen bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten ähneln größtenteils denen, die bei älteren Kindern (1 Jahr oder älter) gemeldet wurden. Zusätzlich wurden Durchfall und Windelausschlag berichtet.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Wenn jedoch

- **Sie oder Ihr Kind wiederholt krank sind, oder**
- **die Grippe Symptome sich verschlimmern oder das Fieber anhält,**

informieren Sie Ihren Arzt so schnell wie möglich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tamiflu enthält

- Der Wirkstoff ist:
Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat, äquivalent zu 75 mg Oseltamivir.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselinhalt: Vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum, Povidon, Croscarmellose-Natrium und Natriumstearyl fumarat (siehe Abschnitt 2 „Tamiflu enthält Natrium“)
Kapselhülle: Gelatine, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172) und Titandioxid (E 171)
Druckfarbe: Schellack (E 904), Titandioxid (E 171) und Indigocarmin (E 132).

Wie Tamiflu aussieht und Inhalt der Packung

Die 75-mg-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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

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

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Information für den Anwender

Für Personen, denen das Schlucken von Kapseln Schwierigkeiten bereitet, einschließlich sehr jungen Kindern, gibt es eine flüssige Form des Arzneimittels, die *Tamiflu Suspension zum Einnehmen*.

Wenn Sie eine flüssige Form des Arzneimittels benötigen, diese aber nicht verfügbar ist, kann eine Suspension aus Kapseln von Tamiflu in der Apotheke zubereitet werden (siehe *Informationen für medizinisches Fachpersonal*). Diese Zubereitung aus der Apotheke ist die bevorzugte Möglichkeit.

Wenn auch keine Zubereitung aus der Apotheke verfügbar ist, können Sie zu Hause eine flüssige Form von Tamiflu aus diesen Kapseln zubereiten.

Die Dosis ist zur Behandlung und zur Prävention einer Grippe gleich. Der Unterschied liegt in der Häufigkeit der Einnahme.

Zubereitung der flüssigen Form von Tamiflu zu Hause

- **Wenn Sie die richtige Kapselstärke für die benötigte Dosis haben** (eine 75-mg-Dosis), öffnen Sie die Kapsel und verrühren Sie den Inhalt mit einem Teelöffel (oder weniger) eines geeigneten gesüßten Nahrungsmittels. Das ist normalerweise für Kleinkinder im Alter von 1 Jahr oder älter geeignet. **Befolgen Sie hierzu die erste nachfolgende Anweisung.**
- **Wenn Sie eine geringere Dosis benötigen**, erfordert die Zubereitung der flüssigen Form von Tamiflu aus Kapseln zusätzliche Schritte. Das ist für jüngere Kinder und Säuglinge geeignet: Sie benötigen gewöhnlich eine Dosis von Tamiflu von weniger als 30 mg. **Befolgen Sie hierzu die zweite nachfolgende Anleitung.**

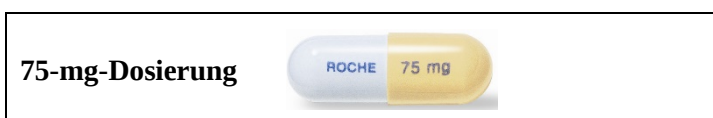
Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren und Kinder mit einem Gewicht ab 40 kg

Zur Herstellung einer 75-mg-Dosierung benötigen Sie:

- eine 75-mg-Kapsel Tamiflu
- eine scharfe Schere
- eine kleine Schale
- einen Teelöffel (5 ml)
- Wasser
- ein gesüßtes Nahrungsmittel, um den bitteren Geschmack des Pulvers zu überdecken: Beispiele dafür sind: Schokoladen- oder Kirschsirup und Dessertgarnierungen, wie Karamell- oder Toffee-Soße.
Oder Sie stellen Zuckerwasser her: mischen Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel ($\frac{3}{4}$) Teelöffel Zucker.

Schritt 1: Überprüfen Sie, dass die Dosis richtig ist

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 diesen Patienten für eine Dosierung benötigen. Die Menge ist zur Behandlung und zur Prävention einer Grippe gleich.



Verwenden Sie nur 75-mg-Kapseln zur Herstellung von 75-mg-Dosen. Versuchen Sie nicht eine 75-mg-Dosis mit dem Inhalt von 30-mg- oder 45-mg-Kapseln herzustellen.

Gewicht	Tamiflu Dosis	Anzahl der Kapseln
ab 40 kg	75 mg	1 Kapsel

Nicht für Kinder, die weniger als 40 kg wiegen

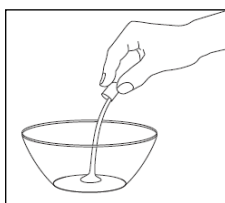
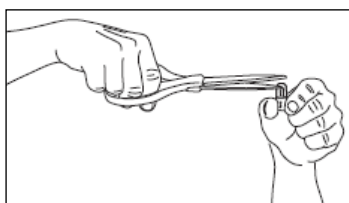
Für Kinder, die weniger als 40 kg wiegen, müssen Sie eine Dosis von weniger als 75 mg zubereiten. *Siehe unten.*

Schritt 2: Schütten Sie das Pulver in eine Schale

Halten Sie die **75-mg-Kapsel** aufrecht über eine Schale und schneiden Sie die runde Spitze vorsichtig mit einer Schere ab.

Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale.

Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Augen führen kann.



Schritt 3: Süßen Sie das Pulver und geben Sie die Dosis

Geben Sie eine kleine Menge (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) des gesüßten Nahrungsmittels zu dem Pulver in die Schale.

Dies soll den bitteren Geschmack des Tamiflu Pulvers überdecken.

Rühren Sie die Mischung gut um.



Geben Sie dem Patienten sofort den gesamten Inhalt der Schale.

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 alles zu trinken.

Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

Säuglinge unter 1 Jahr und Kinder, die weniger als 40 kg wiegen

Zur Herstellung einer geringeren einzelnen Dosierung benötigen Sie:

- **eine 75-mg-Kapsel Tamiflu**
- **eine scharfe Schere**
- **zwei kleine Schalen**
- **eine große orale Dosierungshilfe** zum Abmessen von Wasser – eine 5-ml- oder eine 10-ml-Dosierungshilfe
- **eine kleine orale Dosierungshilfe**, die Maßeinheiten von 0,1 ml anzeigt, um die Dosis zu verabreichen
- **einen Teelöffel (5 ml)**

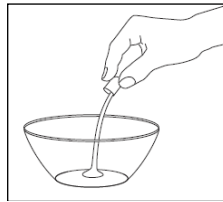
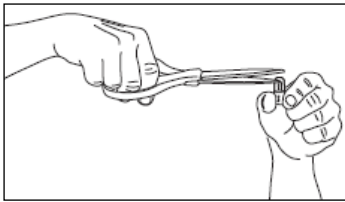
- **Wasser**
- **ein gesüßtes Nahrungsmittel**, um den bitteren Geschmack des Pulvers zu überdecken:
Beispiele dafür sind: Schokoladen- oder Kirschsirup und Dessertgarnierungen, wie Karamell- oder Toffee-Soße.
Oder Sie stellen Zuckerwasser her: mischen Sie einen Teelöffel Wasser mit einem dreiviertel ($\frac{3}{4}$) Teelöffel Zucker.

Schritt 1: Schütten Sie das gesamte Pulver in eine Schale

Halten Sie die **75-mg-Kapsel** aufrecht über eine der Schalen und schneiden Sie die runde Spitze vorsichtig mit einer Schere ab. Gehen Sie vorsichtig mit dem Pulver um, da es zu Irritationen Ihrer Haut und Augen führen kann.

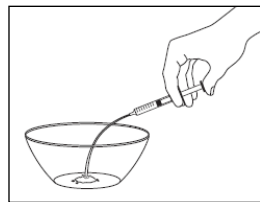
Schütten Sie das gesamte Pulver in die Schale, egal welche Dosis Sie zubereiten.

Die Menge ist zur Behandlung und zur Prävention einer Grippe gleich.



Schritt 2: Geben Sie Wasser hinzu, um das Arzneimittel aufzulösen

Benutzen Sie die größere Dosierungshilfe, um 12,5 ml Wasser aufzuziehen.



Geben Sie das Wasser zu dem Pulver in die Schale.

Rühren Sie die Mischung 2 Minuten lang mit dem Teelöffel um.



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.

Schritt 3: Wählen Sie in Abhängigkeit vom Gewicht Ihres Kindes die richtige Dosis

Suchen Sie in der linken Spalte der Tabelle das Gewicht des Kindes.

Die rechte Spalte der Tabelle zeigt an, wie viel Sie von der flüssigen Mischung aufziehen müssen.

Säuglinge unter 1 Jahr (einschließlich reifer Neugeborener)

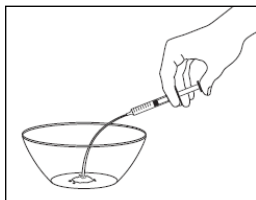
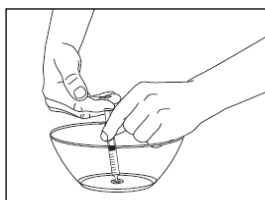
Körpergewicht des Kindes (auf- oder abgerundet)	Menge der Mischung, die Sie aufziehen müssen
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg oder mehr	5,0 ml

Kinder ab 1 Jahr, die unter 40 kg wiegen

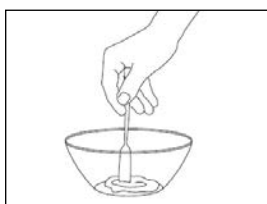
Gewicht des Kindes (auf- oder abgerundet)	Wie viel Mischung muss ich aufziehen
Bis zu 15 kg	5,0 ml
15 bis 23 kg	7,5 ml
23 bis 40 kg	10,0 ml

Schritt 4: Ziehen Sie die flüssige Mischung auf

Stellen Sie sicher, dass Sie eine Dosierungshilfe der richtigen Größe haben.
Ziehen Sie die richtige Menge der flüssigen Mischung aus der ersten Schale auf.
Ziehen Sie die Mischung vorsichtig auf, damit keine Luftblasen eingeschlossen werden.
Spritzen Sie vorsichtig die richtige Dosis aus der Dosierungshilfe in die zweite Schale.

**Schritt 5: Süßen Sie die Mischung und geben Sie sie dem Kind**

Geben Sie eine kleine Menge (nicht mehr als 1 Teelöffel voll) des gesüßten Nahrungsmittels in die zweite Schale.
Dies soll den bitteren Geschmack der Tamiflu Suspension überdecken.
Rühren Sie das gesüßte Nahrungsmittel und die flüssige Mischung von Tamiflu gut um.



Geben Sie dem Kind sofort den gesamten Inhalt der zweiten Schale (flüssige Mischung von Tamiflu mit gesüßtem Nahrungsmittel) zu trinken.

Wenn ein Rest in der zweiten Schüssel bleibt, geben Sie eine kleine Menge Wasser hinzu und schwenken Sie die Schüssel damit aus. Geben Sie dem Kind alles zu trinken. Bei Kindern, die nicht aus einer Schale trinken können, geben Sie die restliche Flüssigkeit mit einem Löffel oder über eine Flasche.

Geben Sie dem Kind etwas zu trinken.

Werfen Sie die nicht verwendete, in der ersten Schale verbliebene Flüssigkeit weg.

Wiederholen Sie diesen Vorgang bei jeder Anwendung des Arzneimittels.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt

Patienten, die keine Kapseln schlucken können:

Kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (6 mg/ml) ist das bevorzugte Präparat für pädiatrische und erwachsene Patienten, die Schwierigkeiten haben, Kapseln zu schlucken, oder wenn geringere Dosen benötigt werden. Für den Fall, dass Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann der Apotheker aus Tamiflu Kapseln eine Suspension (6 mg/ml) zubereiten. Ist auch die Zubereitung aus der Apotheke nicht verfügbar, so können die Patienten die Suspension aus Kapseln zu Hause selbst zubereiten.

Orale Dosierungshilfen (orale Spritzen) geeigneter Volumina und Maßeinheiten sollten zur Anwendung der in der Apotheke zubereiteten Suspension und für die Zubereitung zu Hause zur Verfügung gestellt werden. In beiden Fällen sollten auf den Dosierungshilfen vorzugsweise die korrekten Volumina markiert sein. Für die Zubereitung zu Hause sollten separate Dosierungshilfen zur Verfügung gestellt werden, um das richtige Volumen Wasser aufzuziehen und die Menge der Tamiflu Wasser-Mischung abzumessen. Um 12,5 ml Wasser abzumessen, sollte eine 10-ml-Dosierungshilfe verwendet werden.

Nachfolgend sind die geeigneten Größen der Dosierungshilfen aufgelistet, die verwendet werden sollten, um das richtige Volumen der Tamiflu Suspension (6 mg/ml) aufzuziehen.

Säuglinge unter 1 Jahr (einschließlich reifer Neugeborener):

Tamiflu Dosis	Menge der Tamiflu Suspension	Zu verwendende Dosierungshilfe (Größe) (Maßeinheit 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (oder 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (oder 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (oder 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (oder 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Kinder ab 1 Jahr, die weniger als 40 kg wiegen:

Tamiflu Dosis	Menge der Tamiflu Suspension	Zu verwendende Dosierungshilfe (Größe) (Maßeinheit 0,1 ml)
30 mg	5,0 ml	5,0 ml (oder 10,0 ml)
45 mg	7,5 ml	10,0 ml
60 mg	10,0 ml	10,0 ml

Gebrauchsinformation: Information für 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, denn sie enthält wichtige Informationen.

- 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 Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tamiflu und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tamiflu beachten?
3. Wie ist Tamiflu einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tamiflu und wofür wird es angewendet?

- Tamiflu wird bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen (einschließlich reifer Neugeborener) zur **Behandlung der Virusgrippe (Influenza)** angewendet. Es kann angewendet werden, wenn Sie Symptome einer Virusgrippe haben und bekannt ist, dass das Grippevirus in der Bevölkerung umgeht.
- Tamiflu kann auch zur **Vorbeugung einer Virusgrippe** bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter von 1 Jahr oder älter verschrieben werden, was von Fall zu Fall entschieden wird. Es kann zum Beispiel angewendet werden, wenn Sie mit einer an der Virusgrippe erkrankten Person Kontakt hatten.
- Tamiflu kann unter bestimmten Umständen zur **Vorbeugung** bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen (einschließlich reifer Neugeborener) verschrieben werden. Es kann z.B. angewendet werden, wenn eine weltweite Virusgrippe-Epidemie vorliegt (eine Virusgrippe-Pandemie) und der saisonale Grippeimpfstoff möglicherweise nicht ausreichend Schutz bietet.

Tamiflu enthält *Oseltamivir*, was zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die *Neuraminidase-Hemmer* genannt werden, gehört. Diese Arzneimittel verhindern, dass sich das Grippevirus im Körper ausbreitet, und tragen dazu bei, dass die Symptome der Grippevirus-Infektion gemildert werden oder diesen vorgebeugt wird.

Influenza, üblicherweise Grippe genannt, ist eine Infektion, die durch ein Virus verursacht wird. Anzeichen einer Grippe sind häufig plötzliches Fieber (über 37,8 °C), Husten, laufende oder verstopfte Nase, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und sehr starke Müdigkeit. Diese Symptome können auch durch andere Infektionen hervorgerufen werden. Die echte Influenza-Infektion tritt nur während jährlicher Ausbrüche (*Epidemien*) auf, wenn sich Grippeviren in der lokalen Bevölkerung ausbreiten. Außerhalb der Epidemie werden grippeähnliche Symptome gewöhnlich von einer anderen Krankheit verursacht.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tamiflu beachten?

Tamiflu darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Oseltamivir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn dies auf Sie zutrifft. **Nehmen Sie Tamiflu nicht ein.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vergewissern Sie sich vor Einnahme von Tamiflu, dass der verschreibende Arzt weiß,

- ob Sie **gegen andere Arzneimittel allergisch** sind
- ob Sie **Probleme mit Ihren Nieren** haben. Ist dies der Fall, muss Ihre Dosis gegebenenfalls angepasst werden.
- ob Sie eine **schwerwiegende Erkrankung** haben, die eine sofortige Einweisung ins Krankenhaus erfordert
- ob Ihr **Immunsystem** geschwächt ist
- ob Sie eine **chronische Erkrankung des Herzens** oder **der Atemwege** haben.

Während der Behandlung mit Tamiflu **informieren Sie sofort einen Arzt**,

- wenn Sie Veränderungen im Verhalten oder der Stimmung (*neuropsychiatrische Ereignisse*) bemerken, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Es kann sich um Anzeichen seltener aber schwerwiegender Nebenwirkungen handeln.

Tamiflu ist keine Gripeschutzimpfung

Tamiflu ist kein Impfstoff: Es behandelt eine Infektion oder verhindert, dass sich ein Grippevirus ausbreitet. Bei einer Impfung erhalten Sie Antikörper gegen das Virus. Tamiflu hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Grippeimpfstoffs und Ihr Arzt kann Ihnen beides verschreiben.

Einnahme von Tamiflu zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Die folgenden Arzneimittel sind besonders wichtig:

- Chlorpropamid (angewendet zur Behandlung von Diabetes)
- Methotrexat (angewendet zur Behandlung von z.B. rheumatoider Arthritis)
- Phenylbutazon (angewendet zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen)
- Probenecid (angewendet zur Behandlung von Gicht)

Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Tamiflu enthält Sorbitol

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen oder erhalten, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben oder wenn bei Ihnen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) - eine seltene angeborene Erkrankung, bei der eine Person Fructose nicht abbauen kann - festgestellt wurde. Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und eine leicht abführende Wirkung haben. 5 ml Oseltamivir Suspension enthält 0,9 g Sorbitol.

7,5 ml Oseltamivir Suspension enthält 1,3 g Sorbitol.
10 ml Oseltamivir Suspension enthält 1,7 g Sorbitol.
12,5 ml Oseltamivir Suspension enthält 2,1 g Sorbitol.

Tamiflu enthält Natriumbenzoat

Natriumbenzoat (E211) kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

5 ml Oseltamivir Suspension enthält 2,5 mg Natriumbenzoat.
7,5 ml Oseltamivir Suspension enthält 3,75 mg Natriumbenzoat.
10 ml Oseltamivir Suspension enthält 5,0 mg Natriumbenzoat.
12,5 ml Oseltamivir Suspension enthält 6,25 mg Natriumbenzoat.

Tamiflu enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Einzeldosis (basierend auf einer maximalen Dosis von 75 mg), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tamiflu einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Verwenden Sie immer die in der Packung enthaltene Dosierungshilfe mit Dosismarkierungen in Millilitern (ml).

Nehmen Sie Tamiflu so schnell wie möglich ein, idealerweise innerhalb von zwei Tagen nach dem ersten Auftreten der Grippe Symptome.

Die empfohlenen Dosierungen

Zur Behandlung einer Grippe nehmen Sie zwei Dosen täglich ein. Normalerweise ist es zweckmäßig, dass Sie eine Dosis am Morgen und eine am Abend einnehmen. **Es ist wichtig, dass Sie die fünftägige Behandlung zu Ende führen**, auch wenn Sie sich rasch wieder besser fühlen.

Bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem wird die Behandlung insgesamt 10 Tage lang fortgeführt.

Zur Vorbeugung einer Grippe oder nach Kontakt mit einer infizierten Person nehmen Sie eine Dosis täglich über 10 Tage ein. Am besten nehmen Sie diese Dosis am Morgen mit dem Frühstück ein.

In besonderen Situationen, wie einer weit verbreiteten Virusgrippe oder bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem wird die Behandlung zwischen 6 und 12 Wochen fortgeführt.

Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Sie müssen die Menge Tamiflu anwenden, die vom Arzt verschrieben wurde. Die Suspension zum Einnehmen kann von Patienten angewendet werden, denen das Schlucken von Kapseln Schwierigkeiten bereitet. Beachten Sie die Anleitung zur Herstellung und Verabreichung einer Dosis auf der Rückseite.

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage
40 kg oder mehr	12,5 ml** zweimal täglich	12,5 ml** zweimal täglich	12,5 ml** einmal täglich

*Bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

**12,5 ml können aus einer 5-ml-Dosis plus einer 7,5-ml-Dosis hergestellt werden

Kinder zwischen 1 und 12 Jahren

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage
10 kg bis 15 kg	5,0 ml zweimal täglich	5,0 ml zweimal täglich	5,0 ml einmal täglich
Mehr als 15 kg bis zu 23 kg	7,5 ml zweimal täglich	7,5 ml zweimal täglich	7,5 ml einmal täglich
Mehr als 23 kg bis zu 40 kg	10,0 ml zweimal täglich	10,0 ml zweimal täglich	10,0 ml einmal täglich
Mehr als 40 kg	12,5 ml** zweimal täglich	12,5 ml** zweimal täglich	12,5 ml** einmal täglich

*Bei Kindern mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

**12,5 ml können aus einer 5-ml-Dosis plus einer 7,5-ml-Dosis hergestellt werden

Säuglinge unter 1 Jahr (0 bis 12 Monate)

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter 1 Jahr zur Vorbeugung einer Grippe während einer Virusgrippe-Pandemie sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den möglichen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Bei Säuglingen unter 1 Jahr, welche 1 ml bis 3 ml Tamiflu Suspension zum Einnehmen benötigen, sollte eine orale 3-ml-Dosierungshilfe (mit 0,1-ml-Maßeinheiten) verwendet werden.

Körpergewicht	Grippe-Behandlung: Dosis über 5 Tage	Grippe-Behandlung (Immungeschwächte Patienten): Dosis über 10 Tage*	Grippe-Vorbeugung: Dosis über 10 Tage	Zu verwendende Dispensergröße
3 kg	1,5 ml zweimal täglich	1,5 ml zweimal täglich	1,5 ml einmal täglich	3 ml
3,5 kg	1,8 ml zweimal täglich	1,8 ml zweimal täglich	1,8 ml einmal täglich	3 ml
4 kg	2,0 ml zweimal täglich	2,0 ml zweimal täglich	2,0 ml einmal täglich	3 ml
4,5 kg	2,3 ml zweimal täglich	2,3 ml zweimal täglich	2,3 ml einmal täglich	3 ml
5 kg	2,5 ml zweimal täglich	2,5 ml zweimal täglich	2,5 ml einmal täglich	3 ml
5,5 kg	2,8 ml zweimal täglich	2,8 ml zweimal täglich	2,8 ml einmal täglich	3 ml
6 kg	3,0 ml zweimal täglich	3,0 ml zweimal täglich	3,0 ml einmal täglich	3 ml
> 6 – 7 kg	3,5 ml zweimal täglich	3,5 ml zweimal täglich	3,5 ml einmal täglich	10 ml
> 7 - 8 kg	4,0 ml zweimal täglich	4,0 ml zweimal täglich	4,0 ml einmal täglich	10 ml
> 8 - 9 kg	4,5 ml zweimal täglich	4,5 ml zweimal täglich	4,5 ml einmal täglich	10 ml
> 9 - 10 kg	5,0 ml zweimal täglich	5,0 ml zweimal täglich	5,0 ml einmal täglich	10 ml

*Bei Patienten mit einem schwachen Immunsystem beträgt die Behandlungsdauer 10 Tage.

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

Brechen Sie die Einnahme von Tamiflu ab und nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit einem Arzt oder Apotheker auf.

In den meisten Fällen von Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Wenn Nebenwirkungen berichtet wurden, waren diese vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die nach der Einnahme normaler Dosen aufgetreten sind. Diese sind in Abschnitt 4 aufgeführt.

Bei Kindern wurden bei der Anwendung von Tamiflu häufiger Überdosierungen berichtet als bei Erwachsenen und Jugendlichen. Bei der Herstellung der Tamiflu Suspension für Kinder und bei der Verabreichung von Tamiflu Kapseln oder Suspension an Kinder ist Vorsicht geboten.

Wenn Sie die Einnahme von Tamiflu vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge 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. Allerdings können die Grippe Symptome wieder auftreten, wenn die Behandlung zu früh beendet wird. Führen Sie die Einnahme immer solange fort, wie Ihr Arzt es Ihnen verschrieben hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Viele der unten aufgeführten Nebenwirkungen können auch durch eine Grippe verursacht werden.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von Oseltamivir selten berichtet:

- Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen: schwere allergische Reaktionen mit Schwellungen von Gesicht und Haut, juckender Hautausschlag, niedriger Blutdruck und Atembeschwerden
- Lebererkrankungen (plötzlich beginnende, heftige Leberentzündung [fulminante Hepatitis], Störungen der Leberfunktion, Gelbsucht): gelbliche Verfärbung von Haut und Augenweiß, verfärbter Stuhl, Verhaltensänderungen
- Angioneurotisches Ödem: plötzliches Auftreten starker Schwellungen der Haut, hauptsächlich im Bereich von Kopf und Hals, einschließlich Augen und Zunge, einhergehend mit Atembeschwerden
- Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse: komplizierte, eventuell lebensbedrohliche allergische Reaktion, schwere Entzündung der Haut und eventuell der Schleimhaut, anfänglich mit Fieber, Rachenschmerzen und Müdigkeit, Hautausschlag mit Blasenbildung, schuppender Haut und Abschälen größerer Hautpartien, mögliche Atembeschwerden und niedriger Blutdruck
- Magen-Darm-Blutungen: länger andauernde Blutung des Dickdarms oder blutiger Auswurf
- Erkrankungen der Psyche und des Nervensystems, wie unten beschrieben.

Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich bemerken, suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Die am häufigsten (sehr häufig und häufig) berichteten Nebenwirkungen von Tamiflu sind Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, Magenverstimmung, Kopfschmerzen und Schmerzen. Diese Nebenwirkungen treten meistens 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.

Seltene aber schwerwiegende Nebenwirkungen: Suchen Sie sofort einen Arzt auf
(können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

Während der Behandlung mit Tamiflu wurden seltene Ereignisse gemeldet, einschließlich

- Krampfanfälle und Delirium, einschließlich verändertem Bewusstseinsgrad
- Verwirrtheit, anormales Verhalten

- Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume

Diese Ereignisse wurden vor allem bei Kindern und Jugendlichen gemeldet; traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. In sehr wenigen Fällen führten diese zu Selbstverletzungen, manche mit tödlichem Ausgang. Derartige neuropsychiatrische Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Virusgrippe gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

- Patienten, insbesondere Kinder und Jugendliche, sollten engmaschig auf die oben beschriebenen Verhaltensveränderungen überwacht werden.

Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, insbesondere bei jungen Patienten, suchen Sie umgehend einen Arzt auf.

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

Sehr häufige Nebenwirkungen

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Kopfschmerzen
- Übelkeit.

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Bronchitis
- Fieberbläschen (Infektion durch Herpesviren)
- Husten
- Benommenheit
- Fieber
- Schmerzen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Laufende Nase
- Schlafstörungen
- Halsschmerzen
- Bauchschmerzen
- Müdigkeit
- Völlegefühl im Oberbauch
- Infektionen der oberen Atemwege (Entzündung von Nase, Rachen und Nasennebenhöhlen)
- Magenverstimmung
- Erbrechen.

Gelegentliche Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Allergische Reaktionen
- Veränderter Bewusstseinsgrad
- Krampfanfälle
- Herzrhythmusstörungen
- Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen
- Hautreaktionen (Entzündung der Haut, geröteter und juckender Ausschlag, schuppige Haut).

Seltene Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)

- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl an Blutplättchen)
- Sehstörungen.

Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren

Sehr häufige Nebenwirkungen

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Husten
- Verstopfte Nase
- Erbrechen.

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Bindehautentzündung (rote Augen und Ausfluss oder Augenschmerzen)
- Ohrenentzündung und andere Ohrenerkrankungen
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Laufende Nase
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl im Oberbauch
- Magenverstimmung.

Gelegentliche Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Entzündete Haut
- Erkrankungen des Trommelfells.

Säuglinge unter 1 Jahr

Die gemeldeten Nebenwirkungen bei Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten ähneln größtenteils denen, die bei älteren Kindern (1 Jahr oder älter) gemeldet wurden. Zusätzlich wurden Durchfall und Windelausschlag berichtet.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Wenn jedoch

- **Sie oder Ihr Kind wiederholt krank sind, oder**
- **die Grippe Symptome sich verschlimmern oder das Fieber anhält,**

informieren Sie Ihren Arzt so schnell wie möglich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel 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 angegebenen Monats.

Pulver: Nicht über 30 °C lagern.

Nach der Zubereitung für 10 Tage nicht über 25 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittelnicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tamiflu enthält

- Der Wirkstoff ist:
Oseltamivir (6 mg/ml Oseltamivir nach Zubereitung).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Sorbitol (E 420), Natriumdihydrogencitrat (E 331[a]), Xanthangummi (E 415), Natriumbenzoat (E 211), Saccharin-Natrium (E 954), Titandioxid (E 171) und Tutti-Frutti-Aroma (einschließlich Maltodextrine [Mais], Propylenglykol, Arabisches Gummi E414 und naturidentische Aromastoffe [hauptsächlich bestehend aus Bananen-, Ananas- und Pfirsicharoma]) (siehe Abschnitt 2 „Tamiflu enthält Sorbitol, Natriumbenzoat und Natrium“).

Wie Tamiflu aussieht und Inhalt der Packung

Pulver für die Suspension zum Einnehmen

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), eine orale 3-ml-Dosierungshilfe aus Plastik und 1 orale 10-ml-Dosierungshilfe aus Plastik (um die richtige Menge des Arzneimittels einzunehmen). Auf der Dosierungshilfe sind Milliliter (ml)-Markierungen für das Arzneimittel angebracht (siehe Abbildungen unter *Anweisungen für den Anwender*).

Für Hinweise zur Zubereitung der Suspension und zum Abmessen und Einnehmen des Arzneimittels lesen Sie bitte den Abschnitt *Anweisungen für den Anwender* auf der nächsten Seite.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Anweisungen für den Anwender

Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, wenn die Verpackung beschädigt ist oder wenn mitgelieferte Materialien fehlen oder beschädigt sind.

- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn die Dosierungshilfe fehlt oder beschädigt ist (z. B. wenn die Dosierungsmarkierung nicht mehr deutlich erkennbar ist oder die Dosierungshilfe schwer zu handhaben ist). Sie werden Sie beraten, wie Sie Ihr Arzneimittel weiterhin einnehmen können.

Verwenden und reinigen Sie die orale Dosierungshilfe wie in dieser Anleitung beschrieben, um eine mögliche Kontamination zu vermeiden.

Waschen Sie sich vor und nach der Anwendung die Hände.

Es gibt zwei Schritte bis zur Einnahme der oralen Suspension von Tamiflu.

Schritt 1: Zubereiten einer neuen Flasche mit dem Arzneimittel

Ihr Apotheker hat Ihnen vielleicht das Arzneimittel schon zubereitet, als Sie Ihre Verschreibung dort abgeholt haben. Falls dies nicht der Fall ist, können Sie es auch leicht selber machen.

Beachten Sie hierfür die erste nachfolgende Anleitung. **Sie brauchen die Suspension nur einmal zuzubereiten**, am Anfang Ihrer Behandlung.

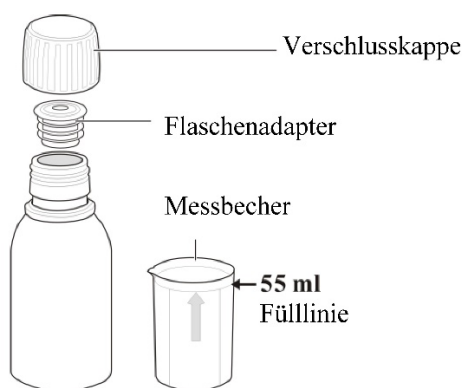
Schritt 2: Abmessen und Verabreichen der richtigen Dosis

Schütteln Sie die Suspension gut und ziehen Sie die verschriebene Dosis aus der Flasche in die Dosierungshilfe auf. Beachten Sie hierfür die zweite nachfolgende Anleitung. Sie müssen dies jedesmal, wenn Sie eine Dosis benötigen, wiederholen.

Schritt 1: Zubereiten einer neuen Flasche mit dem Arzneimittel

Sie benötigen:

- Die Flasche mit Tamiflu Pulver (in der Arzneimittelpackung enthalten) mit aufgesetzter Verschlusskappe
- Einen Messbecher aus Plastik (in der Arzneimittelpackung enthalten)
- Den Flaschenadapter aus Plastik (in der Arzneimittelpackung enthalten)
- Wasser



- **Klopfen Sie auf die Flasche, um das Pulver aufzulockern**
Klopfen Sie mehrmals vorsichtig auf die verschlossene Flasche, um das Pulver aufzulockern.
- **Messen Sie mit dem Messbecher 55 ml Wasser ab**
Der in der Packung beigelegte Messbecher hat eine Markierung für die exakte Menge. Füllen Sie ihn bis zu der markierten Höhe mit Wasser.

- **Geben Sie das gesamte Wasser dazu, verschließen Sie die Flasche und schütteln Sie sie**
Schütten Sie das gesamte Wasser aus dem Messbecher in die Flasche, auf das Pulver.
Nehmen Sie immer 55 ml Wasser, egal welche Dosis Sie benötigen.
Setzen Sie die Verschlusskappe wieder auf die Flasche und schütteln Sie die Flasche sorgfältig 15 Sekunden lang.
- **Setzen Sie den Flaschenadapter ein**
Öffnen Sie die Flasche und setzen Sie den Flaschenadapter fest in den Flaschenhals ein.
- **Verschließen Sie die Flasche wieder**
Schrauben Sie die Verschlusskappe vorsichtig auf die Flasche mit dem eingesetzten Adapter.
Dadurch wird der richtige Sitz des Flaschenadapters in der Flasche gewährleistet.
Jetzt haben Sie eine Flasche mit der Tamiflu Suspension zum Einnehmen und können die zu verabreichende Dosis abmessen. Die Zubereitung müssen Sie erst wiederholen, wenn Sie eine neue Flasche anfangen.

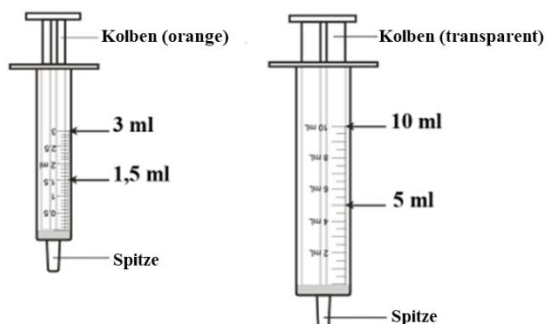
Schritt 2: Messen und Verabreichen der richtigen Dosis

Sie benötigen:

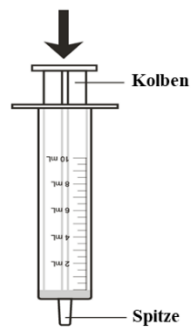
- **eine Flasche mit zubereiteter Tamiflu Suspension zum Einnehmen**
- **In Abhängigkeit von der erforderlichen Dosis benötigen Sie entweder die 3-ml- (oranger Kolben, 0,1-ml-Markierungen) oder die 10-ml-Dosierungshilfe (transparenter Kolben, 0,5-ml-Markierungen), die in der Packung mitgeliefert wurden.**
- Für Dosen von 1 ml bis zu 3 ml sollte die 3-ml-Dosierungshilfe verwendet werden. Für Dosen über 3 ml bis zu 10 ml sollte die 10-ml-Dosierungshilfe verwendet werden.

Verwenden Sie immer die der Packung beigelegte orale Dosierungshilfe, um die richtige Dosis abzumessen.

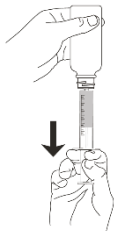
Die orale Dosierungshilfe ist zum mehrmaligen Gebrauch bestimmt.



- **Schütteln Sie die Flasche**
Überprüfen Sie, dass die Verschlusskappe korrekt sitzt und schütteln Sie dann die Flasche der Tamiflu Suspension zum Einnehmen.
Schütteln Sie die Flasche immer gut vor jeder Anwendung.
- **Bereiten Sie die orale Dosierungshilfe vor**
Verwenden Sie in Abhängigkeit von der erforderlichen Dosis entweder die 3-ml-Dosierungshilfe (oranger Kolben) oder die 10-ml-Dosierungshilfe (transparenter Kolben), die beide in der Packung enthalten sind.
Drücken Sie den Kolben ganz nach unten bis zum Anschlag.



- **Füllen Sie die Dosierungshilfe mit der richtigen Dosis**
 Schrauben Sie die Verschlusskappe der Flasche ab.
 Drücken Sie die Spitze der Dosierungshilfe in den Flaschenadapter.
Drehen Sie dann die gesamte Einheit (Flasche mit Dosierungshilfe) um.



Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um das Arzneimittel in die Dosierungshilfe aufzuziehen.

Ziehen Sie ihn bis zu der Markierung zurück, die Ihrer Dosis entspricht.

Drehen Sie die gesamte Einheit wieder richtig herum.

Ziehen Sie die Dosierungshilfe von der Flasche ab.

- **Spritzen Sie das Arzneimittel direkt in den Mund**
 Um ein Erstickten/Erbrechen zu vermeiden, achten Sie auf eine aufrechte Körperhaltung. Führen Sie die orale Dosierungshilfe mit der Spitze an der Wange entlang in den Mund ein und drücken Sie den Kolben langsam ganz nach unten. Spritzen Sie nicht gewaltsam in den hinteren Teil des Rachens.
 Stellen Sie sicher, dass die gesamte Dosis geschluckt wurde.
 Nach Einnahme des Arzneimittels kann etwas gegessen oder getrunken werden.
- **Verschließen Sie die Flasche und lagern Sie sie an einem sicheren Ort**
 Schrauben Sie die Verschlusskappe wieder auf die Flasche. Bewahren Sie sie für Kinder unzugänglich auf.

Lagern Sie das Arzneimittel bis zu 10 Tage unter 25 °C. Siehe „5. Wie ist Tamiflu aufzubewahren?“ auf der Rückseite

- **Dosierungshilfe reinigen**

Nehmen Sie die Dosierungshilfe unmittelbar nach der Anwendung auseinander und spülen Sie beide Teile unter fließendem Leitungswasser, bis alle Rückstände entfernt sind. Wenn kein sauberes Leitungswasser zur Verfügung steht, mit sauberem Wasser (z. B. destilliertem Wasser) spülen.

Die orale Dosierungshilfe nicht sterilisieren oder in kochendes Wasser legen, da sie dadurch beschädigt werden kann.

Lassen Sie die Dosierungshilfe vor der nächsten Anwendung an der Luft trocknen.

Bewahren Sie die Dosierungshilfe trocken und vor Sonnenlicht geschützt auf.

Werfen Sie die orale Dosierungshilfe nicht weg, da sie mehrmals verwendet werden muss. Entsorgen Sie die orale Dosierungshilfe erst nach dem letzten Gebrauch entsprechend den örtlichen Vorschriften.