

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 30 mg kapsler, harde
Tamiflu 45 mg kapsler, harde
Tamiflu 75 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tamiflu 30 mg kapsler, harde

Hver harde kapsel inneholder oseltamivirfosfat tilsvarende 30 mg oseltamivir.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Tamiflu 45 mg kapsler, harde

Hver harde kapsel inneholder oseltamivirfosfat tilsvarende 45 mg oseltamivir.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Tamiflu 75 mg kapsler, harde

Hver harde kapsel inneholder oseltamivirfosfat tilsvarende 75 mg oseltamivir.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tamiflu 30 mg kapsler, harde

Den harde kapselen består av en lys gul ugjennomsiktig hoveddel påført teksten "ROCHE" og en lys gul ugjennomsiktig topp påført teksten "30 mg". Teksten er blå.

Tamiflu 45 mg kapsler, harde

Den harde kapselen består av en grå ugjennomsiktig hoveddel påført teksten "ROCHE" og en grå ugjennomsiktig topp påført teksten "45 mg". Teksten er blå.

Tamiflu 75 mg kapsler, harde

Den harde kapselen består av en grå ugjennomsiktig hoveddel påført teksten "ROCHE" og en lys gul ugjennomsiktig topp påført teksten "75 mg". Teksten er blå.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av influensa

Tamiflu er indisert til voksne og barn inkludert fullbårne nyfødte som har typiske symptomer på influensa, når influensa er påvist i omgivelsene. Effekt er påvist når behandlingen initieres innen to dager etter symptomdebut.

Forebygging av influensa

- Forebygging etter smitteeksponering hos personer 1 år eller eldre som har vært i kontakt med et klinisk diagnostisert influensatilfelle når influensa er påvist i omgivelsene.
- Nødvendigheten av bruk av Tamiflu til forebygging av influensa bestemmes i hvert enkelt tilfelle etter forholdene og omgivelsenes behov for beskyttelse. I helt spesielle situasjoner (f. eks. ved uoverensstemmelse mellom den sirkulerende virusstammen og vaksine-virusstammen og ved en pandemi-situasjon) kan sesong-forebygging overveies hos personer ett år eller eldre.
- Tamiflu er indisert til forebygging etter smitteeksponering av influensa hos spedbarn yngre enn 1 år ved utbrudd av en influensa pandemi (se pkt. 5.2).

Tamiflu er ingen erstatning for influensavaksine.

Bruk av antivirale midler til behandling og forebygging av influensa bør bestemmes på bakgrunn av offisielle retningslinjer. Beslutninger med hensyn til bruk av oseltamivir for behandling og forebygging, bør ta hensyn til det som er kjent vedrørende egenskapene til de sirkulerende influensavirus, tilgjengelig informasjon om influensalegemidlenes følsomhetsmønstre for hver sesong, og sykdommens påvirkning i ulike geografiske områder og pasientpopulasjoner (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tamiflu harde kapsler og Tamiflu mikstur er bioekvivalente formuleringer. Doser på 75 mg kan gis enten som

- én 75 mg kapsel eller
- én 30 mg kapsel pluss én 45 mg kapsel eller
- én dose à 30 mg pluss én dose à 45 mg mikstur.

Kommersielt fremstilt Tamiflu pulver til mikstur (6 mg/ml) er det anbefalte legemidlet til barn og voksne pasienter som har vanskelighet med å svelge kapsler eller når det er behov for lavere doser.

Voksne og ungdom 13 år eller eldre

Behandling: Den anbefalte orale dosen er 75 mg oseltamivir to ganger daglig i 5 dager for ungdom (13 til 17 år) og voksne.

Kroppsvekt	Anbefalt dose i 5 dager	Anbefalt dose i 10 dager* Immunsupprimerte pasienter
> 40 kg	75 mg to ganger daglig	75 mg to ganger daglig

*Den anbefalte varigheten av behandlingen hos immunsupprimerte voksne og ungdommer er **10 dager**. Se *Spesielle populasjoner, immunsupprimerte pasienter* for mer informasjon.

Behandlingen bør initieres så snart som mulig i løpet av de to første dagene etter at symptomer på influensa er påvist.

Forebygging etter smitteeksponering: Den anbefalte dosen til forebygging av influensa etter nær kontakt med en smittet person er 75 mg oseltamivir én gang om dagen i 10 dager for ungdom (13 til 17 år) og voksne.

Kroppsvekt	Anbefalt dose i 10 dager	Anbefalt dose i 10 dager Immunsupprimerte pasienter
> 40 kg	75 mg én gang daglig	75 mg én gang daglig

Behandlingen bør initieres så snart som mulig i løpet av 2 dager etter smitteeksponering.

Forebygging av influensa under et epidemiutbrudd i nærmiljøet: Den anbefalte dosen til forebygging av influensa under et epidemiutbrudd i nærmiljøet er 75 mg oseltamivir én gang om dagen i opptil 6 uker (eller i opptil 12 uker hos immunsupprimerte pasienter, se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Pediatrik populasjon

Barn i alderen 1 til 12 år

Tamiflu 30 mg, 45 mg og 75 mg kapsler og mikstur finnes for spedbarn og barn i alderen 1 år eller eldre.

Behandling: Følgende vekt-tilpassede doseringsregimer anbefales til behandling av spedbarn og barn 1 år eller eldre:

Kroppsvekt	Anbefalt dose i 5 dager	Anbefalt dose i 10 dager* Immunsupprimerte pasienter
10 kg til 15 kg	30 mg to ganger daglig	30 mg to ganger daglig
> 15 kg til 23 kg	45 mg to ganger daglig	45 mg to ganger daglig
> 23 kg til 40 kg	60 mg to ganger daglig	60 mg to ganger daglig
> 40 kg	75 mg to ganger daglig	75 mg to ganger daglig

*Den anbefalte varigheten av behandlingen hos immunsupprimerte barn (≥ 1 år) er **10 dager**. Se *Spesielle populasjoner, immunsupprimerte pasienter* for mer informasjon.

Behandlingen bør initieres så snart som mulig i løpet av de to første dagene etter at symptomer på influensa er påvist.

Forebygging etter smitteeksponering: Anbefalt Tamiflu dosering ved forebygging etter smitteeksponering:

Kroppsvekt	Anbefalt dose i 10 dager	Anbefalt dose i 10 dager Immunsupprimerte pasienter
10 kg til 15 kg	30 mg én gang daglig	30 mg én gang daglig
> 15 kg til 23 kg	45 mg én gang daglig	45 mg én gang daglig
> 23 kg til 40 kg	60 mg én gang daglig	60 mg én gang daglig
> 40 kg	75 mg én gang daglig	75 mg én gang daglig

Forebygging av influensa under et epidemiutbrudd i nærmiljøet: Forebygging ved en influensaepidemi er ikke undersøkt hos barn under 12 år.

Spedbarn 0-12 måneder

Behandling: Anbefalt behandlingsdose for spedbarn 0-12 måneder er 3 mg/kg to ganger daglig. Dette er basert på farmakokinetiske data og sikkerhetsdata som indikerer at denne dosen for spedbarn 0-12 måneder gir plasmakonsentrasjoner av pro-drug og aktiv metabolitt som er antatt å være klinisk effektivt og ha en sikkerhetsprofil sammelignbart med den hos eldre barn og voksne (se pkt. 5.2). Følgende doseringsregimer er anbefalt til behandling av spedbarn i alderen 0-12 måneder:

Kroppsvekt*	Anbefalt dose i 5 dager	Anbefalt dose i 10 dager** Immunsupprimerte pasienter
3 kg	9 mg to ganger daglig	9 mg to ganger daglig
4 kg	12 mg to ganger daglig	12 mg to ganger daglig
5 kg	15 mg to ganger daglig	15 mg to ganger daglig
6 kg	18 mg to ganger daglig	18 mg to ganger daglig
7 kg	21 mg to ganger daglig	21 mg to ganger daglig
8 kg	24 mg to ganger daglig	24 mg to ganger daglig
9 kg	27 mg to ganger daglig	27 mg to ganger daglig
10 kg	30 mg to ganger daglig	30 mg to ganger daglig

*Denne tabellen er ikke ment å inneholde alle mulige kroppsvekter for denne populasjonen. For alle pasienter under 1 år, skal 3 mg/kg bli brukt for dosebestemmelse uavhengig av pasientens vekt.

Behandlingen skal initieres så fort som mulig innen de to første dagene etter at influensasymptomene oppstår.

Den anbefalte varigheten av behandlingen hos immunsupprimerte spedbarn (0-12 måneder) er **10 dager. Se *Spesielle populasjoner, immunsupprimerte pasienter* for mer informasjon.

Behandlingen bør initieres så snart som mulig i løpet av de to første dagene etter at symptomer på influensa er påvist.

Denne doseanbefalingen er ikke beregnet til premature spedbarn, det vil si de med post-konseptuell alder mindre enn 36 uker. Det foreligger utilstrekkelige data for disse pasientene, som kan ha behov for en annen dosering på grunn av umodne fysiologiske funksjoner.

Forebygging etter smitteeksponering:

Anbefalt forebyggende dose for spedbarn yngre enn 1 år ved et utbrudd av pandemisk influensa, er halvparten av den daglige behandlingsdosen. Dette er basert på kliniske data for spedbarn og barn i alderen 1 år eller eldre og voksne, som viser at en forebyggende dose er ekvivalent til halvparten av den daglige behandlingsdosen som viser klinisk effekt ved forebygging av influensa. Følgende aldersjusterte dosering for profylakseregimet anbefales til spedbarn i alderen 0-12 måneder (se pkt. 5.2 for simulert eksponering):

Alder	Anbefalt dose i 10 dager	Anbefalt dose i 10 dager Immunsupprimerte pasienter
0 til 12 måneder	3 mg/kg én gang daglig	3 mg/kg én gang daglig

Den aldersbaserte doseanbefalingen er ikke beregnet til premature spedbarn, det vil si de med post-konseptuell alder mindre enn 36 uker. Det foreligger utilstrekkelige data for disse pasientene, som kan ha behov for en annen dosering på grunn av umodne fysiologiske funksjoner.

Forebygging av influensa under et epidemiutbrudd i nærmiljøet: Forebygging ved en influensaepidemi har ikke blitt undersøkt hos barn i alderen 0-12 måneder.

For veiledning for tilberedning i apotek, se pkt. 6.6.

Særskilte befolkningsgrupper

Nedsatt leverfunksjon

Det kreves ingen dosejustering verken ved behandling eller i forebygging hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er ikke utført studier hos barn med leversykdom.

Nedsatt nyrefunksjon

Behandling av influensa: Dosejustering anbefales for voksne og ungdom (i alderen 13 til 17 år) med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anbefalt dosering er oppført i tabellen nedenfor.

Kreatininclearance	Anbefalt dosering ved behandling
> 60 (ml/min)	75 mg to ganger daglig
> 30 til 60 (ml/min)	30 mg (mikstur eller kapsler) to ganger daglig
> 10 til 30 (ml/min)	30 mg (mikstur eller kapsler) én gang daglig
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke (data ikke tilgjengelig)
Hemodialysepasienter	30 mg etter hver hemodialyse
Peritoneal dialysepasienter*	30 mg (mikstur eller kapsler) enkeltdose

* Data fra studier med pasienter i kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD); clearance av oseltamivirkarboksylat er forventet å være høyere når automatisert peritonealdialyse (APD) er brukt. Behandlingsmetoden kan endres fra APD til CAPD dersom en nefrolog vurderer at det er nødvendig.

Forebygging av influensa: Dosejustering anbefales hos voksne og ungdom (i alderen 13 til 17 år) med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon i henhold til tabellen nedenfor.

Kreatininclearance	Anbefalt dosering ved forebygging
> 60 (ml/min)	75 mg én gang daglig
> 30 til 60 (ml/min)	30 mg (mikstur eller kapsler) én gang daglig
> 10 til 30 (ml/min)	30 mg (mikstur eller kapsler) annenhver dag
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke (data ikke tilgjengelig)
Hemodialysepasienter	30 mg etter annenhver hemodialyse
Peritoneal dialysepasienter*	30 mg (mikstur eller kapsler) én gang ukentlig

* Data fra studier med pasienter i kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD); clearance av oseltamivirkarboksylat er forventet å være høyere når automatisert peritonealdialyse (APD) er brukt. Behandlingsmetoden kan endres fra APD til CAPD dersom en nefrolog vurderer at det er nødvendig.

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data hos spedbarn og barn (12 år og yngre) med nedsatt nyrefunksjon, for å kunne angi anbefalt dosering.

Eldre

Hos eldre pasienter er ingen dosejustering påkrevet, med mindre det er påvist moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Immunsupprimerte pasienter

Behandling: Til behandling av influensa er den anbefalte varigheten av behandlingen for immunsupprimerte pasienter 10 dager (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Det er ikke nødvendig å justere dosen. Behandlingen skal initieres så fort som mulig innen de to første dagene etter at influensasymptomene oppstår.

Sesongforebygging: Lengre periode med sesongforebygging opp til 12 uker har blitt undersøkt hos immunsupprimerte pasienter (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Pasienter som ikke kan svelge kapsler, kan få egnede doser med Tamiflu mikstur.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oseltamivir er virksom utelukkende mot sykdom som er forårsaket av influensavirus. Det finnes ingen holdepunkter for at oseltamivir er effektiv mot noen sykdom som er forårsaket av andre agens enn influensavirus (se pkt. 5.1).

Tamiflu er ingen erstatning for influensavaksine. Bruk av Tamiflu må ikke influere på vurderingen av enkeltmenneskers årlige influensavaksinering. Beskyttelsen mot influensa varer bare så lenge Tamiflu administreres. Tamiflu bør brukes til behandling og forebygging av influensa bare når pålitelige epidemiologiske data indikerer epidemiutbrudd i nærmiljø.

Følsomheten til sirkulerende influensavirusstammer overfor oseltamivir er vist å være meget variabel (se pkt. 5.1). Forskrivere bør derfor ta hensyn til den nyeste tilgjengelige informasjonen om oseltamivirs følsomhetsmønstre overfor de aktuelle sirkulerende virus når det skal avgjøres om Tamiflu skal benyttes.

Alvorlig ledsagende tilstand

Det foreligger ingen tilgjengelig informasjon vedrørende sikkerhet og effekt av oseltamivir hos pasienter med en så alvorlig eller ustabil medisinsk tilstand at det er en overhengende fare for at pasienten blir lagt inn på sykehus.

Immunsupprimerte pasienter

Effekt av oseltamivir hos immunsupprimerte pasienter er ikke endelig fastslått verken ved behandling eller forebygging av influensa (se pkt. 5.1).

Hjerte-/luftveissykdom

Effekt av oseltamivir ved behandling hos individer med kronisk hjertesykdom og/eller luftveislidelser er ikke fastslått. Ingen forskjell i forekomst av komplikasjoner ble observert mellom behandlings- og placebogruppen i denne populasjonen (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Det foreligger for tiden ikke data som kan brukes som grunnlag for doseanbefalinger til premature barn (< 36 uker post-konseptuell alder).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering anbefales både ved behandling og forebygging hos ungdom (13 til 17 år) og voksne med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data hos spedbarn og barn (1 år eller eldre) med nedsatt nyrefunksjon for å kunne angi anbefalt dosering (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nevropsykiatriske hendelser

Nevropsykiatriske hendelser er rapportert ved administrering av Tamiflu hos pasienter med influensa, spesielt hos barn og ungdom. Slike hendelser er også rapportert hos pasienter med influensa som ikke har vært behandlet med oseltamivir. Pasienter bør monitoreres nøye med hensyn på endret adferd, og en nytte- og risikovurdering for hver pasient bør foretas ved fortsatt behandling (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Oseltamivirs farmakokinetiske egenskaper, slik som lav proteinbinding og metabolisme uavhengig av CYP450- og glukuronidasesystemene (se pkt. 5.2), indikerer at klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner via disse mekanismene er usannsynlige.

Probenecid

Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrasjon av probenecid hos pasienter med normal nyrefunksjon. Samtidig administrering av probenecid, en potent inhibitor av den anioniske renale tubulære sekresjon, gir omtrent en dobling i eksponering for den aktive metabolitten av oseltamivir.

Amoxicillin

Oseltamivir har ingen kinetisk interaksjon med amoxicillin, som elimineres via den samme eliminasjonsveien, noe som tilsier at oseltamivirs interaksjon med denne eliminasjonsveien er svak.

Utskillelse i nyrene

Klinisk relevante legemiddelinteraksjoner som innebærer konkurranse i forhold til tubulær sekresjon i nyrene, er lite sannsynlige på bakgrunn av den kjente sikkerhetsmarginen for de fleste av disse forbindelsene, eliminasjonskarakteristikken for den aktive metabolitten (glomerulær filtrasjon og anionisk tubulær sekresjon) og utskillelseskapasiteten via disse veiene. Imidlertid må det utvises aktsomhet når oseltamivir forskrives til personer som samtidig inntar substanser som utskilles på samme måte og har smalt terapeutisk vindu (f.eks. klorpropamid, metotrexat, fenybutazon).

Tilleggsinformasjon

Ingen farmakokinetisk interaksjon mellom oseltamivir og dennes hovedmetabolitt er observert ved samtidig administrasjon av oseltamivir og paracetamol, acetylsalisylsyre, cimetidin, antacida (magnesium- og aluminiumhydroksid og kalsiumkarbonat), rimantadin eller warfarin (hos personer som er stabile på warfarin og uten influensa).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Influensa er forbundet med uønskede utfall for graviditet og foster, med en risiko for omfattende medfødte misdannelser, inkludert medfødt hjertefeil. En stor mengde data vedrørende gravide kvinner eksponert for oseltamivir fra rapporter etter markedsføring og observasjonsstudier (mer enn 1000 eksponerte utfall i løpet av første trimester) tyder ikke på misdannelser eller toksisitet av oseltamivir for foster eller nyfødte.

Med hensyn på alvorlig hjertefeil diagnostisert innen 12 måneder etter fødsel kunne det imidlertid ikke konkluderes ut fra resultatene i én observasjonsstudie, selv om total risiko for misdannelser ikke var økt. I denne studien var raten for alvorlig medfødt hjertefeil etter eksponering for oseltamivir i løpet av første trimester 1,76 % (7 spedbarn av 397 graviditeter), sammenlignet med 1,01 % av ikke-eksponerte graviditeter fra den alminnelige befolkningen (Odds ratio 1,75, 95 % konfidensintervall 0,51 til 5,98). Den kliniske betydningen av dette funnet er usikker, ettersom styrken på

studieresultatene var begrenset. Denne studien var i tillegg for liten til å være pålitelig for vurdering av spesifikke typer omfattende misdannelser. I tillegg kunne ikke kvinner som ble eksponert for oseltamivir og ikke-eksponerte kvinner sammenlignes fullt ut, spesielt med tanke på om de hadde influensa eller ikke.

Studier på dyr indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Bruk av Tamiflu kan vurderes under graviditet dersom det er nødvendig og etter vurdering av tilgjengelig sikkerhets- og nytteinformasjon (for data om nytte hos gravide kvinner, se pkt. 5.1 «Behandling av influensa hos gravide kvinner») og patogenitet til sirkulerende influensavirus.

Amming

Hos diegivende rotter utskilles oseltamivir og den aktive metabolitten i melken. Det foreligger svært begrenset informasjon om barn som ammes av mødre som tar oseltamivir, og om utskillelse av oseltamivir i brystmelk. Begrensede data viste at oseltamivir og den aktive metabolitten ble detektert i brystmelk, men med lave nivåer som ville resultere i subterapeutiske doser hos spedbarnet. Med bakgrunn i denne informasjonen, patogenitet til sirkulerende influensavirus og den underliggende tilstand hos kvinnen som ammer, kan administrering av oseltamivir vurderes når det er en klar potensiell nytteverdi for ammende mødre.

Fertilitet

Basert på prekliniske data, er det ikke vist at Tamiflu har en påvirkning på mannlig eller kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tamiflu har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen for Tamiflu er basert på data fra 6049 voksne/ungdommer og 1473 barn behandlet med Tamiflu eller placebo for influensa, og på data fra 3990 voksne/ungdommer og 253 barn som har fått Tamiflu eller placebo/ingen behandling som influensaproyfylakse i kliniske studier. I tillegg fikk 245 immunsupprimerte pasienter (inkludert 7 ungdommer og 39 barn) Tamiflu til behandling av influensa. 475 immunsupprimerte pasienter (inkludert 18 barn, av disse 10 Tamiflu og 8 placebo) fikk Tamiflu eller placebo som influensaproyfylakse.

De vanligst rapporterte bivirkningene hos voksne/ungdom var kvalme og oppkast i behandlingsstudiene, og kvalme i forebyggingsstudiene. De fleste av disse bivirkningene ble rapportert som ett tilfelle på enten første eller andre dag i behandlingen og gikk over av seg selv i løpet av 1-2 dager. Den vanligst rapporterte bivirkningen hos barn var oppkast. For flertallet av pasienter førte ikke disse bivirkningene til seponering av Tamiflu.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert i sjeldne tilfeller etter markedsføring av oseltamivir: Anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner, leversykdom (fulminant hepatitt, leverfunksjonsforstyrrelser og gulsott), angionevrotisk ødem, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, gastrointestinal blødning og nevropsykiatriske forstyrrelser. (Vedrørende nevropsykiatriske forstyrrelser, se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene som er angitt i tabellen under inndeles i følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), og svært sjeldne ($< 1/10.000$). Bivirkningene er angitt under egnet kategori i tabellen i henhold til samlede analyser fra kliniske studier.

Behandling og forebygging av influensa hos voksne og ungdom:

I behandlings- og forebyggingsstudier med voksne/ungdom, er de hyppigste bivirkningene som oppstod ved anbefalt dose (75 mg to ganger daglig i 5 dager ved behandling og 75 mg én gang daglig i opptil 6 uker ved forebygging) vist i tabell 1.

Sikkerhetsprofilen rapportert hos pasienter som fikk anbefalt dose Tamiflu til forebygging (75 mg én gang daglig i opptil 6 uker) var kvalitativt sammenlignbar med det som er sett i behandlingsstudiene, til tross for lenger doseringsvarighet i forebyggingsstudiene.

Tabell 1 Bivirkninger i studier som undersøker Tamiflu ved behandling og forebygging av influensa hos voksne og ungdom, eller ved overvåkning i perioden etter markedsføring

Organklasse-system (SOC)	Bivirkninger etter hyppighet			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Bronkitt, herpes simplex, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner, sinusitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitets - reaksjoner	Anafylaktiske reaksjoner, anafylaktoide reaksjoner
Psykiatriske lidelser				Agitasjon, unormal adferd, angst, forvirring, vrangforestillinger, delirium, hallusinasjoner, mareritt, selvskade
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Søvnløshet	Endret bevissthetsnivå, krampe	
Øyesykdommer				Synsforstyrrelse
Hjerte-sykdommer			Hjertearytmi	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, sår hals, rhinoré		
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast, magesmerter (inkl. øvre abdominal-smerte), dyspepsi		Gastrointestinale blødninger, blødende kolitt
Sykdommer i lever og galleveier			Forhøyede verdier av leverenzymmer	Fulminant hepatitt, leversvikt, Hepatitt

Organklasse- system (SOC)	Bivirkninger etter hyppighet			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Hud- og underhuds- sykdommer			Eksem, dermatitt, utslett, urtikaria	Angionevrotisk ødem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet		Smerte, svimmelhet (inkl. vertigo), utmattelse (fatigue), feber, smerte i armer og ben		

Behandling og forebygging av influensa hos barn:

Totalt deltok 1473 barn (inkludert ellers friske barn i alderen 1-12 år og astmatiske barn i alderen 6-12 år) i kliniske studier med oseltamivir, gitt for behandling av influensa. Av disse fikk 851 barn behandling med oseltamivir mikstur. Totalt fikk 158 barn anbefalt dose Tamiflu én gang daglig etter smitteeksponering i husholdningen i en forebyggingsstudie (n = 99), en 6-ukers sesongbetenget forebyggingsstudie med barn (n=49) og en 12-ukers sesongbetenget forebyggingsstudie med immunsupprimerte barn (n=10).

Tabell 2 viser de hyppigst forekommende rapporterte bivirkningene fra kliniske studier med barn.

Tabell 2 Bivirkninger i studier som undersøker Tamiflu ved behandling og forebygging av influensa hos barn (alder/vekt-basert dosering [30 mg til 75 mg en gang daglig])

Organklassesytem (SOC)	Bivirkninger etter hyppighet			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Mellomørebetennelse		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine		
Øyesykdommer		Konjunktivitt (inkl. røde øyne, øyeutsondring og øyesmerte)		
Sykdommer i øre og labyrint		Øreverk	Tromhinneforstyrrelser	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste, nesetetthet	Rhinoré		
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Magesmerter (inkl. smerte i øvre abdomen), dyspepsi, kvalme		
Hud- og underhudssykdommer			Dermatitt (inkl. allergisk og atopisk dermatitt)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer

Influensa kan assosieres med ulike nevrologiske symptomer og adferdssymptomer som hallusinasjoner, delirium og unormal adferd, i noen tilfeller med fatalt utfall. Disse hendelsene kan oppstå i forbindelse med encefalitt eller encefalopati, eller uten noen åpenbar alvorlig sykdom.

Hos pasienter med influensa som har fått Tamiflu, har det i tiden etter markedsføring kommet rapporter om kramper og delirium (inkludert symptomer som endret bevissthetsnivå, forvirring, unormal adferd, vrangforestillinger, hallusinasjoner, agitasjon, angst, mareritt), som i noen svært få tilfeller har resultert i selvskaade eller fatalt utfall. Disse hendelsene ble hovedsakelig rapportert hos barn og ungdom, og ofte oppsto de plutselig og avtok raskt. Tamiflu sin rolle i forhold til disse hendelsene er ikke kjent. Slike nevropsykiatriske hendelser er også rapportert hos pasienter med influensa som ikke har vært behandlet med Tamiflu.

Sykdommer i lever og galleveier

Sykdommer i lever og galleveier, inkludert hepatitt og forhøyede verdier av leverenzymmer hos pasienter med influensalignende sykdom. Disse tilfellene inkluderer fatal fulminant hepatitt/leversvikt.

Andre spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon (spedbarn yngre enn 1 år)

I to studier der hensikten var å undersøke farmakokinetikk, farmakodynamikk og sikkerhetsprofilen av oseltamivirbehandling hos 135 influensasmittede barn under ett år, var sikkerhetsprofilen lik i aldersgruppene, med oppkast, diare og bleieutslett som de mest hyppigst rapporterte bivirkningene (se pkt. 5.2). Det forligger utilstrekkelig med data for spedbarn som har en post-konseptuell alder mindre enn 36 uker.

Tilgjengelig sikkerhetsinformasjon for oseltamivir ved behandling av influensa hos spedbarn yngre enn ett år fra prospektive og retrospektive observasjonsstudier (omfatter over 2400 spedbarn i denne aldersgruppen), fra søk i epidemiologiske databaser og rapporter etter markedsføring, angir at sikkerhetsprofilen hos spedbarn yngre enn ett år tilsvarer sikkerhetsprofilen for barn ett år og eldre.

Eldre pasienter og pasienter med kronisk hjerte- og/eller luftveissykdom

Populasjonen inkludert i influensa behandlingsstudiene omfatter ellers friske voksne/ungdommer og risikopasienter (pasienter med en høyere risiko for å utvikle komplikasjoner forbundet med influensa, f.eks. eldre pasienter og pasienter med kronisk hjerte- eller luftveissykdom). Generelt var sikkerhetsprofilen hos risiko pasientene kvalitativt sammenlignbar med ellers friske voksne/ungdommer.

Immunsupprimerte pasienter

Behandling av influensa hos immunsupprimerte pasienter ble evaluert i to studier der standard dose eller høydoseregimer (dobbel dose eller trippel dose) av Tamiflu ble gitt (se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilen til Tamiflu som ble observert i disse studiene var i samsvar med profilen som er observert i tidligere kliniske studier hvor Tamiflu ble administrert for behandling av influensa hos ikke-immunsupprimerte pasienter på tvers av alle aldersgrupper (ellers friske pasienter eller pasienter i risikogrupper [dvs. de med respiratoriske og/eller hjertekomorbiditeter]). Den vanligste bivirkningen rapportert hos immunsupprimerte barn var oppkast (28 %).

I en 12-ukers forebyggingsstudie med 475 immunsupprimerte pasienter, inkludert 18 barn i alderen 1 til 12 år og oppover, var sikkerhetsprofilen hos de 238 pasientene som fikk oseltamivir i samsvar med det som tidligere er observert i kliniske forebyggingsstudier med Tamiflu.

Barn med allerede eksisterende bronkialastma

Generelt er bivirkningsprofilen hos barn med allerede eksisterende bronkialastma, kvalitativt sammenlignbar med bivirkningsprofilen for ellers friske barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Rapporter om overdosering med Tamiflu er mottatt fra kliniske studier og ved erfaring etter markedsføring. I de fleste tilfellene av rapportert overdosering, ble det ikke rapportert om noen bivirkninger.

Bivirkninger rapportert etter overdosering var av lignende karakter og fordeling, i forhold til det som er observert ved terapeutiske doser av Tamiflu, beskrevet i pkt. 4.8 Bivirkninger.

Ingen spesifikk antidot er kjent.

Pediatrisk populasjon

Overdosering er rapportert mer hyppig hos barn enn hos voksne og ungdom. Forsiktighet bør utvises ved tilberedning av Tamiflu mikstur og ved administrering av Tamiflu preparater til barn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antivirale midler, neuramidasehemmere, ATC-kode: J05AH02

Oseltamivirfosfat er et pro-drug for den aktive metabolitten (oseltamivirkarboksylat). Den aktive metabolitten er en selektiv hemmer av neuraminidaseenzymer i influensavirus. Neuraminidasene er glykoproteiner som er lokalisert på virusoverflaten. Viral neuraminidase-aktivitet er viktig både for viral inntreden i uinfiserte celler og for frigjøringen av nydannede viruspartikler fra infiserte celler, og dermed for videre spredning av viruset i kroppen.

Oseltamivirkarboksylat hemmer influensa A og B neuraminidase *in vitro*. Oseltamivirfosfat hemmer influensavirus infeksjon og replikasjon *in vitro*. Oseltamivir som gis oralt hemmer influensa A og B virusreplikasjon og patogenese *in vivo* i dyremodeller av influensainfeksjon ved antiviral eksponering tilsvarende det som oppnås hos mennesker ved 75 mg to ganger daglig.

Antiviral aktivitet er påvist for oseltamivir mot influensa A og B ved eksperimentelle provokasjonsstudier med friske frivillige.

Neuraminidase-enzym IC50-verdier for oseltamivir for klinisk isolert influensa A lå mellom 0,1 nM og 1,3 nM, og for influensa B var verdien 2,6 nM. Høyere IC50 verdier for influensa B, opp til en median på 8,5 nM, er observert i publiserte studier.

Kliniske studier

Behandling av influensainfeksjon

Indikasjonen er basert på kliniske studier med naturlig forekommende influensa der den dominerende infeksjonen var influensa A.

Oseltamivir har kun effekt mot sykdom forårsaket av influensavirus. Derfor presenteres statistiske analyser bare for influensasmittede individer. I den samlede populasjonen fra behandlingsstudier som omfattet både influensa-positive og -negative individer (ITT) var den primære effekt redusert proporsjonalt med antallet influensa-negative individer. I den totale behandlingspopulasjonen ble influensainfeksjon bekreftet hos 67 % (fra 46 til 74 %) av de rekrutterte pasientene. Av de eldre individene var 64 % influensa-positive, og blant dem med kronisk hjerte- og/eller luftveissykdom var 62 % influensa-positive. Til alle fase III behandlingsstudiene ble det kun rekruttert pasienter i løpet av perioden med utbrudd av influensa i nærmiljø.

Voksne og ungdom fra 13 år: Pasientene kunne inkluderes innen 36 timer etter symptomdebut, dersom de hadde feber $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, sammen med minst ett luftveissymptom (hoste, nasale symptomer eller sår hals) og minst ett systemisk symptom (muskelsmerter, frysninger/svette, uvelhet, tretthet eller hodepine). I en samlet analyse av alle influensa-positive voksne og ungdommer (N = 2413) inkludert i behandlingsstudier, reduserte oseltamivir 75 mg to ganger daglig i 5 dager median varighet av influensasykdom med ca. ett døgn fra 5,2 døgn (95 % CI 4,9 - 5,5 døgn) i placebo-gruppen til 4,2 døgn (95 % CI 4,0 - 4,4 døgn, $p \leq 0,0001$).

Andelen av pasienter som utviklet spesifikke nedre luftveiskomplikasjoner (hovedsakelig bronkitt) som krevde antibiotikabehandling, ble redusert fra 12,7 % (135/1063) i placebogruppen til 8,6 % (116/1350) i den oseltamivirbehandlede populasjonen ($p = 0,0012$).

Behandling av influensa hos høyrisikogrupper: Median varighet av influensasykdom hos eldre pasienter (≥ 65 år) med kronisk hjerte- og/eller luftveissykdom, som fikk oseltamivir 75 mg to ganger daglig i 5 dager, ble ikke signifikant redusert. Total varighet av feber ble redusert med ett døgn i gruppen behandlet med oseltamivir. Hos influensapositive eldre reduserte oseltamivir signifikant forekomsten av spesifikke nedre luftveisinfectionsjoner (hovedsakelig bronkitt) som førte til behandling

med antibiotika, fra 19 % (52/268) i placebogruppen til 12 % (29/250) i den oseltamivir-behandlede populasjonen ($p = 0,0156$).

Hos influensa-positive pasienter med kronisk hjerte- og/eller luftveissykdom var den kombinerte hyppighet av nedre luftveiskomplikasjoner (hovedsakelig bronkitt) som førte til behandling med antibiotika, 17 % (22/133) i placebogruppen og 14 % (16/118) i den oseltamivir-behandlede populasjonen ($p = 0,5976$).

Behandling av influensa hos gravide kvinner: Det har ikke vært gjennomført kontrollerte kliniske studier på bruk av oseltamivir hos gravide kvinner. Imidlertid, viser resultater fra studier etter markedsføring og retrospektive observasjonsstudier fordeler ved det anbefalte doseringsregimet i denne pasientgruppen i form av lavere morbiditet/ mortalitet. Resultater fra farmakokinetiske analyser indikerer en lavere eksponering av aktiv metabolitt, likevel anbefales ingen dosejusteringer hos gravide kvinner ved behandling eller forebygging av influensa (se pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaper, Spesielle populasjoner).

Behandling av influensa hos barn: I en studie på ellers friske barn (65 % influensa-positive), i alderen 1 til 12 år (gjennomsnittsalder 5,3 år), som hadde feber ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) samt enten hoste eller forkjølelse, var 67 % av de influensa-positive pasientene infisert med influensa A og 33 % med influensa B. Oseltamivir-behandling, som ble initiert innen 48 timer etter symptomdebut, reduserte signifikant tiden til fravær av sykdom (definert som simultan gjenopprettelse av normal helse og aktivitet, samt lindring av feber, hoste og forkjølelse) med 1,5 døgn (95 % CI 0,6 - 2,2 døgn, $p < 0,0001$), sammenlignet med placebo. Oseltamivir reduserte hyppigheten av akutt otitis media fra 26,5 % (53/200) i placebogruppen til 16 % (29/183) hos de oseltamivir-behandlede barna ($p = 0,013$).

En annen studie ble gjennomført på 334 astmatiske barn i alderen 6 til 12 år der 53,6 % var influensa-positive. I den oseltamivir-behandlede gruppen ble median varighet av sykdom ikke signifikant redusert. På dag 6 (siste behandlingsdag) var FEV₁ økt med 10,8 % i den oseltamivir-behandlede gruppen sammenlignet med 4,7 % i placebo-gruppen ($p = 0,0148$).

Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med Tamiflu på influensa i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen. Se pkt. 4.2 for bruk hos barn.

Indikasjonen for barn i alderen under 1 år er basert på ekstrapolering av effektdata fra eldre barn og den anbefalte doseringen er basert på farmakokinetiske modelleringsdata (se pkt. 5.2).

Behandling av influensa B infeksjoner: Totalt 15 % av den influensa-positive populasjonen var smittet med influensa B, med forhold varierende fra 1 til 33 % i individuelle studier. Median varighet av sykdom hos influensa B- smittede pasienter varierte ikke signifikant mellom behandlingsgruppene i individuelle studier. Data fra 504 influensa B smittede ble samlet til analyse på tvers av alle studier. Oseltamivir reduserte tidsforløp til forbedring av alle symptomer med 0,7 døgn (95 % CI 0,1 - 1,6 døgn, $p = 0,022$) og varighet av feber ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), hoste og forkjølelse med ett døgn (95 % CI 0,4 - 1,7 døgn, $p < 0,001$) sammenlignet med placebo.

Behandling av influensa hos immunsupprimerte pasienter: En randomisert, dobbelblindet studie ble utført for å evaluere sikkerheten og beskrive effektene av oseltamivir på utviklingen av resistent influensavirus (primæranalyse) hos influensainfiserte immunsupprimerte pasienter. Studien inkluderte 151 voksne pasienter, 7 ungdommer og 9 barn evaluerbare for effekt av oseltamivir (sekundæranalyse, uten statistisk styrke). Studien inkluderte pasienter med transplanterte faste organer, pasienter med transplanterte hematopoetiske stamceller, hiv-positive pasienter med CD4+-celletall på < 500 celler/mm³, pasienter på systemisk immunsuppressiv behandling, og de med hematologiske maligniteter. Disse pasientene ble randomisert til å bli behandlet, innen 96 timer fra symptomene oppsto og med en varighet på 10 dager. Behandlingsregimene var: standard dose med oseltamivir (75 mg eller vektjustert dose for barn) 2 ganger daglig (73 voksne pasienter, 4 ungdommer og 4 barn) eller dobbel dose oseltamivir (150 mg eller vektjustert dose for barn) 2 ganger daglig (78 voksne pasienter, 3 ungdommer og 5 barn).

Median tid til symptomene forsvant (TTRS) hos voksne og ungdommer var lignende mellom gruppen som fikk standard dose (103,4 timer [95 % KI 75,4-122,7]) og gruppen som fikk dobbel dose (107,2 timer [95 % KI 63,9-140,0]). Hos barn var TTRS varierende og tolkning vanskelig på grunn av et lite utvalg pasienter. Andelen voksne pasienter med sekundære infeksjoner i gruppen som fikk standard dose og i gruppen som fikk dobbel dose var sammenlignbare (8,2 % vs. 5,1 %). Blant barn og ungdom var det bare en pasient (en ungdom) i gruppen som fikk standard dose som opplevde en sekundærinfeksjon (bakteriell sinusitt).

En studie på farmakokinetikk og farmakodynamikk ble utført med alvorlig immunosupprimerte barn (≤ 12 år, $n=30$) som fikk standard dose (75 mg eller tilsvarende vektjustert dose 2 ganger daglig) eller trippel dose (225 mg eller tilsvarende vektjustert dose 2 ganger daglig) med oseltamivir. Varigheten av behandlingen var adaptiv mellom 5 og 20 dager avhengig av varigheten på virusspredning (gjennomsnittlig varighet: 9 dager). Ingen pasienter i gruppen med standard dose og 2 pasienter i gruppen med trippel dose rapporterte sekundære bakterielle infeksjoner (bronkitt og sinusitt).

Forebygging av influensa

Effekten av oseltamivir ved forebygging av naturlig forekommende influensasykdom er vist i én forebyggingsstudie etter smitteeksponering i husstander og i to sesongmessige forebyggingsstudier. Den primære effektparameter for alle disse studiene var hyppigheten av laboratoriebekreftet influensa. Virulensen av influensaepidemier er ikke forutsigbar og varierer innen et område og fra sesong til sesong. Derfor vil antallet som må behandles ("The number needed to treat" (NNT)) for å unngå ett tilfelle av influensasykdom variere.

Forebygging etter smitteeksponering: I en studie på personer (12,6 % var vaksinert mot influensa) som hadde vært i kontakt med et antatt tilfelle av influensa, ble behandling av kontaktpersonene med oseltamivir 75 mg en gang daglig påbegynt innen to dager etter symptomdebut hos det antatte tilfellet, og behandlingen fortsatte i syv dager. Influensa ble fastslått hos 163 av 377 antatte tilfeller. Oseltamivir reduserte signifikant forekomsten av klinisk influensasykdom hos personene som hadde vært i kontakt med bekreftede influensatilfeller fra 24/200 (12 %) i placebo-gruppen til 2/205 (1 %) i oseltamivir-gruppen (92 % reduksjon, [95 % CI 6 - 16, $p \leq 0,0001$]). NNT for personer som hadde vært i kontakt med reelle influensatilfeller var 10 (95 % CI 9 - 12) og 16 (95 % CI 15 - 19) i hele populasjonen (ITT) uansett infeksjonsstatus i det antatte tilfelle.

Effekten av oseltamivir ved forebygging av naturlig forekommende influensasykdom er vist i en forebyggingsstudie etter smitteeksponering i husholdninger. Studien inkluderte voksne, ungdom og barn i alderen 1 til 12 år, både som indekstilfeller (fikk behandling etter diagnostisering) og som familiekontakter. Det primære endepunktet for denne studien var insidens av laboratoriebekreftet klinisk influensa i husholdningene. Oseltamivirprofylaksen varte i 10 dager. I hele populasjonen var det en reduksjon i insidensen av laboratoriebekreftet klinisk influensa i husholdningene fra 20 % (27/136) i gruppen som ikke fikk forebyggende behandling, til 7 % (10/135) i gruppen som fikk forebyggende behandling (62,7 % reduksjon, [95 % konfidensintervall (CI) 26,0-81,2; $p = 0,0042$]). I husholdningene med influensasmittede indekstilfeller, var det en reduksjon i insidensen av influensa fra 26 % (23/89) i gruppen som ikke fikk forebyggende behandling, til 11 % (9/84) i gruppen som fikk forebyggende behandling (58,5 % reduksjon, [95 % CI 15,6-79,6; $p = 0,0114$]).

I henhold til undergruppe-analyser hos barn i alderen 1 til 12 år, var insidensen av laboratoriebekreftet klinisk influensa hos barn signifikant redusert fra 19 % (21/111) i gruppen som ikke fikk forebyggende behandling, til 7 % (7/104) i gruppen som fikk forebyggende behandling (64,4 % reduksjon [95 % CI, 15,8-85,0; $p = 0,0188$]). Blant barn som ikke allerede hadde virusspredning ved studiestart, ble insidensen av laboratoriebekreftet klinisk influensa redusert fra 21 % (15/70) i gruppen som ikke fikk forebyggende behandling, til 4 % (2/47) i gruppen som fikk forebyggende behandling (80,1 % reduksjon [95 % CI 22,0-94,9; $p = 0,0206$]). NNT for hele barnepopulasjonen var 9 (95 % CI 7-24) og 8 (95 % CI 6, øvre grense ikke vist) for henholdsvis hele populasjonen (ITT) og for barn i kontakt med infiserte indekstilfeller (ITTII).

Forebygging av influensa etter smitteeksponering hos spedbarn yngre enn 1 år under en pandemi:

Forebygging under en influensapandemi har ikke blitt studert hos barn i alderen 0-12 måneder i kontrollerte kliniske studier. Se pkt. 5.2 for detaljer vedrørende simulert eksponering.

Forebygging under en influensaepidemi i nærmiljøet: I en samlet analyse fra to andre studier gjennomført hos ikke vaksinerte, ellers friske voksne reduserte oseltamivir 75 mg, dosert én gang daglig i 6 uker, signifikant hyppigheten av klinisk influensa-sykdom fra 25/519 (4,8 %) i placebo-gruppen til 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 % reduksjon [95 % CI 1,6 - 5,7, p = 0,0006]) under en influensa-epidemi i nærmiljøet. NNT i denne studien var 28 (95 % CI 24 - 50).

I en studie på eldre institusjonsbeboere, hvor 80 % av de inkluderte var vaksinert i den aktuelle sesongen, reduserte oseltamivir 75 mg, dosert én gang daglig i 6 uker, signifikant forekomsten av klinisk influensasykdom fra 12/272 (4,4 %) i placebo-gruppen til 1/276 (0,4 %) i oseltamivir-gruppen (92 % reduksjon [95 % CI 1,5 - 6,6, p = 0,0015]). NNT i denne studien var 25 (95 % CI 23 - 62).

Forebygging av influensa hos immunsupprimerte pasienter: En dobbel-blind, placebokontrollert, randomisert studie undersøkte sesong-forebygging av influensa hos 475 immunsupprimerte pasienter (388 pasienter med solid organtransplantasjon [195 placebo; 193 oseltamivir], 87 pasienter med hematopoetisk stamcelletransplantasjon [43 placebo; 44 oseltamivir], ingen pasienter med andre immunsuppressive tilstander), inkl. 18 barn i alderen 1 til 12 år. Primært endepunkt i denne studien var forekomst av laboratoriebekreftet, klinisk influensa målt som viruskultur og/eller fire ganger økning i HAI-antistoffer. Forekomsten av laboratoriebekreftet, klinisk influensa var 2,9 % (7/238) i placebo-gruppen og 2,1 % (5/237) i oseltamivir-gruppen (95 % CI -2,3 - 4,1; p = 0,772).

Spesifikke studier på reduksjon av risiko for komplikasjoner er ikke blitt utført.

Oseltamivir-resistens

Kliniske studier: Risiko for utvikling av influensavirus med redusert følsomhet eller åpenbar resistens overfor oseltamivir er undersøkt i Roche-sponsede kliniske studier. Utvikling av oseltamivir-resistente virus under behandling forekom hyppigere hos barn enn hos voksne, fra mindre enn 1 % hos voksne til 18 % hos spedbarn under 1 år. Barn som var bærere av oseltamivir-resistente virus hadde generelt virusspredning i en forlenget periode sammenlignet med pasienter med følsomme virus. Oseltamivir-resistens som oppsto under behandling påvirket imidlertid ikke behandlingsresponsen, og forårsaket ingen forlengelse av influensasymptomer.

En generelt høyere insidens av oseltamivir-resistens ble observert hos immunsupprimerte voksne pasienter og immunsupprimerte ungdommer behandlet med standard dose eller dobbel dose oseltamivir i 10 dager [14,5 % (10/69) i gruppen med standard dose og 2,7 % (2/74) i gruppen med dobbel dose], sammenlignet med data fra studier med oseltamivirbehandlede ellers friske voksne pasienter og ungdommer. Majoriteten av de voksne pasientene som utviklet resistens var mottakere av transplantat (8/10 pasienter i gruppen som fikk standard dose og 2/2 pasienter i gruppen som fikk dobbel dose). De fleste pasientene med oseltamivir-resistent virus var infisert med influensa type A og hadde forlenget virusspredning.

Insidensen av oseltamivir-resistens observert hos immunsupprimerte barn (≤ 12 år) behandlet med Tamiflu på tvers av de to studiene og som ble evaluert for resistens, var 20,7 % (6/29). Av de seks immunsupprimerte barna som utviklet resistens mot oseltamivir under behandling, fikk 3 pasienter standard dose og 3 pasienter høydose (dobbelt eller trippel dose). Majoriteten hadde akutt lymfatisk leukemi og var ≤ 5 år.

Insidens av oseltamivir-resistens i kliniske studier

Pasientpopulasjon	Pasienter med resistensmutasjoner (%)	
	Fenotyping*	Geno- og fenotyping*
Voksne og ungdom	0,88 % (21/2382)	1,13 % (27/2396)
Barn (1-12 år)	4,11% (71/1726)	4,52 % (78/1727)
Spedbarn (< 1 år)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

* Fullstendig genotyping var ikke utført i alle studiene.

Influensaprofylakse

Utvikling av legemiddelresistens forbundet med bruk av Tamiflu i kliniske studier utført etter smitteeksponering (7 dager), etter smitteeksponering i husholdninger (10 dager) og sesongbetenget (42 dager) forebygging av influensa hos immunkompetente pasienter, er ikke dokumentert. Resistens ble ikke observert i en 12-ukers profylaksestudie hos immunsupprimerte pasienter.

Kliniske data og overvåkningsdata: Naturlige mutasjoner assosiert med redusert følsomhet overfor oseltamivir *in vitro* er oppdaget i influensa A og B-virus isolert fra pasienter som ikke har vært eksponert for oseltamivir. Resistente stammer har blitt isolert fra både immunkompetente og immunsupprimerte pasienter under behandling med oseltamivir. Immunsupprimerte pasienter og små barn har en høyere risiko for å utvikle oseltamivirresistente virus under behandling.

Oseltamivirresistente virus, isolert fra pasienter behandlet med oseltamivir og oseltamivirresistente laboriestammer av influensavirus, er funnet å inneholde mutasjoner i N1 og N2 neuraminidaser. Resistensmutasjoner er tilbøyelige til å være viralt sub-type spesifikke. Siden 2007 har den naturlige forekommende resistensen assosiert med H275Y-mutasjonen i sesongbetengete H1N1-stammer blitt sporadisk detektert.

Følsomheten overfor oseltamivir og prevalens av slike virus, synes å variere sesongmessig og geografisk. I 2008 ble H275Y funnet i > 99 % av sirkulerende H1N1 influensaisolater i Europa. I 2009 var H1N1 influensaen ("svineinfluensa") nesten gjennomgående følsom overfor oseltamivir, med kun sporadiske resistensrapporter i forbindelse med både terapeutiske og profylaktiske regimer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generell informasjon

Absorpsjon

Oseltamivir absorberes raskt fra mage-tarm-kanalen etter oral administrasjon av oseltamivirfosfat (prodrug) og blir i stor utstrekning omdannet av esteraser, først og fremst i lever, til den aktive metabolitten. Minst 75 % av en oral dose når systemisk sirkulasjon som aktiv metabolitt. Eksponeringen for pro-drug er mindre enn 5 % sammenlignet med aktiv metabolitt. Plasmakonsentrasjonene av både prodrug og aktiv metabolitt er proporsjonale med dosen og påvirkes ikke av samtidig matinntak

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum av oseltamivirkarboksylat ved steady state er omtrent 23 liter hos mennesker, et volum som er ekvivalent med ekstracellulær kroppsvæske. Da neuraminidase-aktivitet er ekstracellulær, distribueres oseltamivirkarboksylat til alle lokalisasjoner for spredning av influensavirus.

Bindingen av oseltamivirkarboksylat til humant plasmaprotein er ubetydelig (omtrent 3 %).

Biotransformasjon

Oseltamivir omdannes i stor utstrekning til oseltamivirkarboksylat av esteraser som hovedsakelig er lokalisert i lever. *In vitro* studier har vist at verken oseltamivir eller den aktive metabolitten er substrat for, eller hemmer av, de viktigste isoformene av cytokrom P450. Ingen fase 2-konjugater av noen av substansene har vært identifisert *in vivo*.

Eliminasjon

Absorbert oseltamivir elimineres hovedsakelig (> 90 %) ved omdanning til oseltamivirkarboksylat. Det metaboliseres ikke videre, men utskilles i urinen. Plasmakonsentrasjonen av oseltamivirkarboksylat faller fra maksimalt nivå med en halveringstid på 6 til 10 timer hos de fleste forsøkspersoner. Den aktive metabolitten elimineres fullstendig ved utskillelse i nyrene. Renal clearance (18,8 l/t) overskrider den glomerulære filtrasjonshastigheten (7,5 l/t). Dette indikerer at det

også skjer tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Mindre enn 20 % av en radioaktivt merket oral dose elimineres i feces.

Andre spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Spedbarn yngre enn 1 år:

I to ukontrollerte ublindte studier ble farmakokinetikk, farmakodynamikk og sikkerheten av Tamiflu undersøkt hos influensasmittede barn under ett år (n=135). Utskillelseshastigheten av den aktive metabolitten, korrigert for kroppsvikt, går ned hos barn under ett år. Eksponering av metabolitten varierer også mer hos de yngste spedbarna. Tilgjengelig data tyder på at etter en dose på 3 mg/kg til spedbarn i alderen 0-12 måneder, vil eksponering av pro-drug og metabolitt være effektiv med en sikkerhetsprofil sammenlignbar med den som er observert hos eldre barn og voksne ved bruk av godkjent dose (se pkt. 4.1 og 4.2). De rapporterte bivirkningene var i samsvar med den etablerte sikkerhetsprofilen hos eldre barn.

Det finnes ingen tilgjengelige data for spedbarn under 1 år vedrørende forebygging etter smitteeksponering av influensa. Forebygging under en influensaepidemi i nærmiljøet har ikke blitt undersøkt i barn under 12 år.

Forebygging av influensa etter smitteeksponering hos spedbarn yngre enn 1 år under en pandemi:

Simulering av dosering én gang daglig med 3 mg/kg hos spedbarn < 1 år viser en eksponering i det samme området eller høyere enn som for dosering én gang daglig med 75 mg hos voksne. Eksponeringen overstiger ikke den spedbarn < 1 år får etter behandling (3 mg/kg to ganger daglig) og den er forventet å resultere i en sammenlignbar sikkerhetsprofil (se pkt. 4.8). Ingen kliniske studier av profylakse hos spedbarn i alderen < 1 år er gjennomført.

Spedbarn og barn 1 år eller eldre: Oseltamivirs farmakokinetikk er evaluert i farmakokinetikk-studier med enkeltdose til spedbarn, barn og ungdom i alderen 1 til 16 år. Farmakokinetikken ved gjentatt dosering ble undersøkt hos et lite antall barn som var med i en studie på klinisk effekt. Yngre barn skilte ut både prodrug og dennes aktive metabolitt raskere enn voksne, noe som ga lavere eksponering for en gitt mg/kg-dose. Doser på 2 mg/kg gir en oseltamivir- karboksylat-eksponering sammenlignbar med den som sees hos voksne som får en 75 mg kapsel (omkring 1 mg/kg). Farmakokinetikken til oseltamivir hos barn og ungdom 12 år eller eldre er sammenlignbar med det som observeres hos voksne.

Eldre

Eksponering for den aktive metabolitten ved steady state var 25 til 35 % høyere hos eldre (65-78 år) enn hos voksne under 65 år som fikk sammenlignbare doser oseltamivir. De observerte halveringstidene hos de eldre var sammenlignbare med dem man så hos unge voksne. Basert på legemiddeleksponeringen og tolerabiliteten er det ikke påkrevet med dosejustering for eldre pasienter, bortsett fra ved tegn på moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 60 ml/min) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Administrering av 100 mg oseltamivirfosfat to ganger daglig i 5 dager til pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, viste at eksponering for oseltamivirkarboksylat er omvendt proporsjonal med nyrefunksjonen. For dosering, se pkt. 4.2.

Nedsatt leverfunksjon

In-vitro studier konkluderer med at eksponeringen for oseltamivir ikke forventes å øke signifikant, og at eksponeringen for den aktive metabolitten heller ikke forventes å synke signifikant hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Gravide kvinner

En samlet farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerer at doseringsregimet for Tamiflu, som er beskrevet i pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte, resulterer i lavere eksponering (30 % i gjennomsnitt over alle trimestre) av den aktive metabolitten hos gravide, sammenliknet med ikke-gravide kvinner. Den nedre eksponeringen som kan forutsies, ligger imidlertid over inhibisjonskonsentrasjoner (IC95-verdier) og på et terapeutisk nivå for en rekke influensa virusstammer. I tillegg foreligger det bevis fra observasjonsstudier der det er vist fordeler ved det gjeldende doseregimet i denne pasientgruppen. Det er derfor ikke anbefalt doseringsjusteringer for behandling eller for forebygging av influensa hos gravide kvinner (se pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amming).

Immunsupprimerte pasienter

Farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerer at behandling av voksne og pediatriske (< 18 år) immunsupprimerte pasienter med oseltamivir (som beskrevet i pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte) resulterer i økt forventet eksponering (fra omtrent 5 % opptil 50 %) for den aktive metabolitten sammenliknet med ikke-immunsupprimerte pasienter med sammenlignbar kreatininclearance. På grunn av den brede sikkerhetsmarginen til den aktive metabolitten er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter fordi de har status som immunsupprimert. For immunsupprimerte pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør imidlertid dosene justeres som beskrevet under pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte.

Farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser fra to studier med immunsupprimerte pasienter indikerte at det ikke var noen betydningsfull ekstra nytte av eksponeringer høyere enn de som oppnås etter administrering av standard dose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Resultater fra en konvensjonell karsinogenitetsstudie med gnagere viste en tendens mot en doseavhengig økning i forekomst av enkelte tumorer som er typiske for den stammen av gnagere som ble studert. Tatt i betraktning marginene for eksponering, i forhold til forventet eksponering ved bruk hos mennesker, endrer ikke disse funnene nytte-risiko profilen for Tamiflu brukt ved godkjente terapeutiske indikasjoner.

Teratologistudier er utført på rotter og kaniner ved doser på opp til henholdsvis 1500 mg/kg/dag og 500 mg/kg/dag. Ingen effekt på fosterutviklingen ble observert. En fertilitetsstudie med rotte ved doser opp til 1500 mg/kg/dag viste ingen bivirkninger på hverken hann- eller hunnkjønn. I pre- og postnatale studier på rotte ble det observert forlenget fødselsvarighet ved 1500 mg/kg/dag. Sikkerhetsmarginen mellom humaneksponering og høyeste dose uten effekt hos rotte (500 mg/kg/dag) er henholdsvis 480 ganger for oseltamivir og 44 ganger for den aktive metabolitten. Fostereksponeering hos rotte og kanin var omtrent 15 til 20 % av eksponering hos moren.

Hos diegivende rotter utskilles oseltamivir og dens aktive metabolitt i morsmelken. Begrensede data indikerer at oseltamivir og den aktive metabolitten utskilles i morsmelk hos mennesker. Ekstrapolering fra dyredata gir et estimat på at henholdsvis 0,01 mg/ døgn og 0,3 mg/ døgn for de to substansene.

En provokasjonstest på marsvin viste at oseltamivir kan være hudirriterende. Omtrent 50 % av dyrene som ble påført rent virkestoff, fikk erytem etter eksponeringen. Det ble observert reversibel irritasjon på øyne hos kanin.

Mens svært høye orale enkeltdoser med oseltamivirfosfatsalt, opp til høyeste utprøvde dose (1310 mg/kg), ikke ga bivirkninger hos voksne rotter, resulterte slike doser i toksisitet, inkludert død, hos 7 dager gamle rotteunger. Disse reaksjonene ble observert ved doser på 657 mg/kg og høyere. Ved 500 mg/kg ble det ikke observert bivirkninger, heller ikke ved vedvarende behandling (500 mg/kg/dag administrert fra 7. til 21. levedag).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tamiflu 30 mg kapsler, harde

Kapselinnhold

Pregelatinisert stivelse (utvunnet fra maisstivelse)

Talkum

Povidon

Krysskarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

Kapselskall

Gelatin

Gult jernoksid (E 172)

Rødt jernoksid (E 172)

Titandioksid (E 171)

Trykkfarge

Skjellakk

Titandioksid (E 171)

FD og C blå 2 (indigokarmin, E 132)

Tamiflu 45 mg kapsler, harde

Kapselinnhold

Pregelatinisert stivelse (utvunnet fra maisstivelse)

Talkum

Povidon

Krysskarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

Kapselskall

Gelatin

Svart jernoksid (E 172)

Titandioksid (E 171)

Trykkfarge

Skjellakk

Titandioksid (E 171)

FD og C blå 2 (indigokarmin, E 132)

Tamiflu 75 mg kapsler, harde

Kapselinnhold

Pregelatinisert stivelse (utvunnet fra maisstivelse)

Talkum

Povidon

Krysskarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

Kapselskall

Gelatin

Gult jernoksid (E 172)

Rødt jernoksid (E 172)

Svart jernoksid (E 172)

Titandioksid (E 171)

Trykkfarge
Skjellakk
Titandioksid (E 171)
FD og C blå 2 (indigokarmin, E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Tamiflu 30 mg kapsler, harde
10 år

Tamiflu 45 mg kapsler, harde
10 år

Tamiflu 75 mg kapsler, harde
10 år

Oppbevaring av den apotekfremstilte miksturen
Holdbar i 10 dager ved oppbevaring under 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaring av den apotekfremstilte miksturen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Triplex blisterpakning (PVC/PE/PVDC, lukket med aluminiumsfolie).
Pakning á 10 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Improvisert formulering

Når Tamiflu mikstur ikke er tilgjengelig

Kommersielt tilvirket Tamiflu pulver til mikstur (6 mg/ml) er det foretrukne legemidlet for pediatriske og voksne pasienter som har vanskeligheter med å svelge kapsler eller når lavere doser skal benyttes. I tilfeller der kommersielt tilvirket Tamiflu pulver til mikstur ikke er tilgjengelig, kan apoteket tilberede en mikstur (6 mg/ml) fra Tamiflu kapsler eller pasienter kan tilberede en mikstur fra kapslene i hjemmet.

Tilberedning i apotek foretrekkes fremfor tilberedning i hjemmet. Detaljert informasjon om tilberedning i hjemmet finnes i pakningsvedlegget til Tamiflu kapsler under "Tilberedning av Tamiflu mikstur hjemme".

Målesprøyter for egnet volum og gradering bør følge med for administrering av tilberedt mikstur i apotek og også for prosedyrer som omfatter tilberedning i hjemmet. I begge tilfeller, bør fortrinnsvis korrekte volum være markert på målesprøytene.

Tilberedning i apotek

Apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur tilberedt fra kapsler

Voksne, ungdom og spedbarn og barn i alderen 1 år eller eldre som ikke kan svelge kapsler

Denne framgangsmåten beskriver en tilberedning av en 6 mg/ml mikstur som vil gi en pasient nok legemiddel til en 5-dagers behandlingskur eller en 10-dagers forebyggingskur. Immunsupprimerte pasienter trenger en 10-dagers behandlingskur.

Farmasøyten kan tilberede en 6 mg/ml mikstur fra Tamiflu 30 mg, 45 mg eller 75 mg kapsler ved bruk av vann med innhold av 0,05 % natriumbenzoat som konserveringsmiddel.

Beregn først totalvolumet som skal tilberedes og utleveres for å gi en 5-dagers behandlingskur eller en 10-dagers forebyggingskur til pasienten. Totalvolumet som trengs bestemmes av vekten til hver pasient, som anbefalt i tabellen under. For at opptil 10 doser skal kunne trekkes opp med nøyaktig volum (2 opptrekk daglig i 5 dager), bør man vurdere å tilberede volumet i kolonnen med svinn medregnet.

For immunsupprimerte pasienter, beregn totalvolumet som skal tilberedes og utleveres så pasienten får en 10-dagers behandlingskur. Totalvolumet som trengs er oppgitt i tabellen for immunsupprimerte pasienter under og er avhengig av pasientens vekt. For at opptil 20 doser skal kunne trekkes opp med nøyaktig volum (2 opptrekk daglig i 10 dager), bør man vurdere å tilberede volumet i kolonnen med svinn medregnet.

Volum av apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur basert på pasientens vekt til 5 dagers behandling eller 10 dagers forebyggende kur

Kroppsvekt (kg)	Totalvolum som skal tilberedes i forhold til pasientens vekt (ml) Svinn under oppmåling ikke medregnet	Totalvolum som skal tilberedes i forhold til pasientens vekt (ml) Svinn under oppmåling medregnet
10 kg til 15 kg	50 ml	60 ml eller 75 ml*
> 15 kg til 23 kg	75 ml	90 ml eller 100 ml*
> 23 kg til 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (eller 150 ml)*

*Avhengig av kapselstyrken som er brukt

Volum av apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur basert på pasientens vekt til 10 dagers behandling av immunsupprimerte pasienter

Kroppsvekt (kg)	Totalvolum som skal tilberedes i forhold til pasientens vekt (ml) Svinn under oppmåling ikke medregnet	Totalvolum som skal tilberedes i forhold til pasientens vekt (ml) Svinn under oppmåling medregnet
10 kg til 15 kg	100 ml	125 ml
> 15 kg til 23 kg	150 ml	187,5 ml
> 23 kg til 40 kg	200 ml	250 ml
> 40 kg	250 ml	300 ml

Bestem deretter antall kapsler og mengde av hjelpestoffet (vann tilsatt 0,05 % natriumbenzoat som konserveringsmiddel) som behøves for å tilberede totalvolumet (beregnet fra tabellen over) av apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur som vist i tabellen under:

Antall kapsler og mengde hjelpestoff som behøves for å tilberede totalvolumet av en apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur (til 5 dagers behandling eller 10 dagers forebyggende kur)

Totalvolum av mikstur som skal tilberedes	Nødvendig antall Tamiflu kapsler (mg oseltamivir)			Nødvendig volum hjelpestoff
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Bruk alternativ kapselstyrke*	8 kapsler (360 mg)	12 kapsler (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsler (450 mg)	10 kapsler (450 mg)	15 kapsler (450 mg)	74 ml
90 ml	Bruk alternativ kapselstyrke*	12 kapsler (540 mg)	18 kapsler (540 mg)	89 ml
100 ml	8 kapsler (600 mg)	Bruk alternativ kapselstyrke*	20 kapsler (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 kapsler (750 mg)	Bruk alternativ kapselstyrke*	25 kapsler (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 kapsler (825 mg)	Bruk alternativ kapselstyrke*	Bruk alternativ kapselstyrke*	136 ml

*Det finnes ingen kombinasjon av denne kapselstyrken som kan brukes for å få den bestemte konsentrasjonen, så det må derfor brukes en alternativ kapselstyrke.

Antall kapsler og mengde hjelpestoff som behøves for å tilberede totalvolumet av en apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur (til 10 dagers behandling av immunsupprimerte pasienter)

Totalvolum av mikstur som skal tilberedes	Nødvendig antall Tamiflu kapsler (mg oseltamivir)			Nødvendig volum hjelpestoff
	75 mg	45 mg	30 mg	
125 ml	10 kapsler (750 mg)	Bruk alternativ kapselstyrke*	25 kapsler (750 mg)	123,5 ml
187,5 ml	15 kapsler (1120 mg)	25 kapsler (1120 mg)	Bruk alternativ kapselstyrke*	185 ml
250 ml	20 kapsler (1500 mg)	Bruk alternativ kapselstyrke*	50 kapsler (1500 mg)	246,5 ml
300 ml	24 kapsler (1800 mg)	40 kapsler (1800 mg)	60 kapsler (1800 mg)	296 ml

*Det finnes ingen kombinasjon av denne kapselstyrken som kan brukes for å få den bestemte konsentrasjonen, så det må derfor brukes en alternativ kapselstyrke.

Følg deretter framgangsmåten under for fremstilling av 6 mg/ml mikstur fra Tamiflu kapsler:

1. Fyll et passende stort glassbeger med angitt mengde vann tilsatt 0,05 % natriumbenzoat som konserveringsmiddel.
2. Åpne angitt antall kapsler med Tamiflu og overfør innholdet av hver kapsel direkte i glassbeget med vannet som er tilsatt konserveringsmiddel.
3. Rør om i 2 minutter med et passende røreinstrument.
(NB: virkestoffet, oseltamivirfosfat, er lett løselig i vann. Det er enkelte hjelpestoffer i Tamiflu kapslene som er uløselige i vann som gir en suspensjon.)
4. Overfør suspensjonen til en flaske av farget glass eller farget polyetylentereftalat (PET). En trakt kan benyttes for å unngå søl.
5. Lukk flasken ved bruk av en barnesikker kork.

6. Påfør en tilleggsetikett på flasken som indikerer "Ristes forsiktig før bruk".
(NB: den sammensatte suspensjonen bør ristes forsiktig før administrasjon for å redusere tendensen til luftbobler.)
7. Informer forelder eller omsorgsperson om at eventuelt gjenværende blanding etter avsluttet behandling må kastes. Det anbefales at denne informasjonen påføres, enten ved å sette på en tilleggsetikett på flasken eller ved å skrive informasjonen på apotek-etiketten.
8. Påfør en etikett med utløpsdato i henhold til oppbevaringsbetingelsene (se pkt. 6.3).

Påfør en apoteketikett på flasken som viser pasientens navn, doseringsanvisning, utløpsdato, legemiddelnavn og eventuelt annen nødvendig informasjon i henhold til retningslinjene i apotek. Se tabellen under for riktig doseringsanvisning.

Doseringsoversikt for apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur tilberedt fra Tamiflu kapsler for pasienter som er 1 år eller eldre

Kroppsvekt (kg)	Dose (mg)	Volum per dose 6 mg/ml	Dose til behandling (i 5 dager)	Dose til behandling (i 10 dager)* Immunsupprimerte pasienter	Dose til forebygging (i 10 dager)
10 kg til 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml to ganger daglig	5 ml to ganger daglig	5 ml én gang daglig
> 15 kg til 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml to ganger daglig	7,5 ml to ganger daglig	7,5 ml én gang daglig
> 23 kg til 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml to ganger daglig	10 ml to ganger daglig	10 ml én gang daglig
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml to ganger daglig	12,5 ml to ganger daglig	12,5 ml én gang daglig

*Den anbefalte varigheten av behandlingen hos immunsupprimerte pasienter (≥ 1 år) er **10 dager**. Se *Spesielle populasjoner, immunsupprimerte pasienter* for mer informasjon.

Utlever den apotekfremstilte miksturen med en gradert målesprøyte for oppmåling av små mengder mikstur. Hvis mulig, marker eller uthev graderingen som tilsvarende riktig dose (i følge doseringsoversikt i tabellen over) på målesprøyten til hver pasient.

En omsorgsperson må blande riktig dose med samme mengde av en søt flytende matvare, slik som sukkervann eller dessertsaus (som kirsebær-, karamell- eller sjokoladesaus), for å maskere den bitre smaken.

Spedbarn yngre enn 1 år

Denne framgangsmåten beskriver tilberedningen av en 6 mg/ml mikstur, som vil gi en pasient nok legemiddel til en 5-dagers behandlingskur eller en 10-dagers forebyggingskur. Immunsupprimerte pasienter trenger en 10-dagers behandlingskur.

Farmasøyten kan tilberede en 6 mg/ml mikstur fra Tamiflu 30 mg, 45 mg eller 75 mg kapsler ved bruk av vann med innhold av 0,05 % natriumbenzoat som konserveringsmiddel.

Beregn først totalvolumet som skal tilberedes og utleveres for hver pasient. Det nødvendige totalvolum bestemmes på bakgrunn av pasientens vekt, som vist i tabellen under. For at opptil 10 doser skal kunne trekkes opp med nøyaktig volum (2 opptrekk daglig i 5 dager), bør man vurdere å tilberede volumet i kolonnen med svinn medregnet.

For immunsupprimerte pasienter, beregn totalvolumet som skal tilberedes og utleveres så pasienten får en 10-dagers behandlingskur. Totalvolumet som trengs er oppgitt i tabellen for immunsupprimerte pasienter under og er avhengig av pasientens vekt. For at opptil 20 doser skal kunne trekkes opp med nøyaktig volum (2 opptrekk daglig i 10 dager), bør man vurdere å tilberede volumet i kolonnen med svinn medregnet.

Volum av apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur basert på pasientens vekt (til 5 dagers behandling eller 10 dagers forebyggende kur)

Kroppsvekt (kg)	Totalvolum som skal tilberedes i forhold til pasientens vekt (ml) Svinn under oppmåling ikke medregnet	Totalvolum som skal tilberedes i forhold til pasientens vekt (ml) Svinn under oppmåling medregnet
≤ 7 kg	Opptil 40 ml	50 ml
> 7 kg til 10 kg	50 ml	60 ml eller 75 ml*

*Avhengig av kapselstyrken som er brukt

Volum av apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur basert på pasientens vekt (til 10 dagers behandling av immunsupprimerte pasienter)

Kroppsvekt (kg)	Totalvolum som skal tilberedes i forhold til pasientens vekt (ml) Svinn under oppmåling ikke medregnet	Totalvolum som skal tilberedes i forhold til pasientens vekt (ml) Svinn under oppmåling medregnet
≤ 7 kg	Opptil 80 ml	100 ml
> 7 kg til 10 kg	100 ml	125 ml

Bestem deretter nødvendig antall kapsler og mengde hjelpestoff (vann tilsatt 0,05 % natriumbenzoat som konserveringsmiddel) for å tilberede totalvolumet (beregnet ut fra tabellen over) av apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur som vist i tabellen under:

Nødvendig antall kapsler og mengde hjelpestoff for å tilberede totalvolumet av en apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur (til 5 dagers behandling eller 10 dagers forebyggende kur)

Totalvolum av mikstur som skal tilberedes	Nødvendig antall Tamiflu kapsler (mg oseltamivir)			Nødvendig volum av hjelpestoff
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 kapsler (300 mg)	Bruk alternativ kapselstyrke*	10 kapsler (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Bruk alternativ kapselstyrke*	8 kapsler (360 mg)	12 kapsler (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsler (450 mg)	10 kapsler (450 mg)	15 kapsler (450 mg)	74 ml

* Det finnes ingen kombinasjon av denne kapselstyrken som kan brukes for å få den bestemte konsentrasjonen, så det må derfor brukes en alternativ kapselstyrke.

Nødvendig antall kapsler og mengde hjelpestoff for å tilberede totalvolumet av en apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur (til 10-dagers behandling av immunsupprimerte pasienter)

Totalvolum av mikstur som skal tilberedes	Nødvendig antall Tamiflu kapsler (mg oseltamivir)			Nødvendig volum av hjelpestoff
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 ml	8 kapsler (600 mg)	Bruk alternativ kapselstyrke*	20 kapsler (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 kapsler (750 mg)	Bruk alternativ kapselstyrke*	25 kapsler (750 mg)	123,5 ml

* Det finnes ingen kombinasjon av denne kapselstyrken som kan brukes for å få den bestemte konsentrasjonen, så det må derfor brukes en alternativ kapselstyrke.

Følg deretter framgangsmåten under for fremstilling av 6 mg/ml mikstur fra Tamiflu kapsler:

1. Fyll et passende stort glassbeger med angitt mengde vann tilsatt 0,05 % natriumbenzoat som konserveringsmiddel.
2. Åpne angitt antall kapsler med Tamiflu og overfør innholdet av hver kapsel direkte i glassbeget med vannet som er tilsatt konserveringsmiddel.
3. Rør om i 2 minutter med et passende røreinstrument.
(NB: virkestoffet, oseltamivirfosfat, er lett løselig i vann. Det er enkelte hjelpestoffer i Tamiflu kapslene som er uløselige i vann som gir en suspensjon.)
4. Overfør suspensjonen til en flaske av farget glass eller farget polyetylenetereftalat (PET). En trakt kan benyttes for å unngå søl.
5. Lukk flasken ved bruk av en barnesikker kork.
6. Påfør en tilleggsetikett på flasken som indikerer "Ristes forsiktig før bruk".
(NB: den sammensatte suspensjonen bør ristes forsiktig før administrasjon for å redusere tendensen til luftbobler.)
7. Informer forelder eller omsorgsperson om at eventuelt gjenværende blanding etter avsluttet behandling må kastes. Det anbefales at denne informasjonen påføres, enten ved å sette på en tilleggsetikett på flasken eller ved å skrive informasjonen på apoteketiketten.
8. Påfør en etikett med utløpsdato i henhold til oppbevaringsbetingelsene (se pkt. 6.3).

Påfør en apoteketikett på flasken som viser pasientens navn, doseringsanvisning, utløpsdato, legemiddelnavn og eventuelt annen nødvendig informasjon i henhold til retningslinjene i apotek. Se tabellen under for riktig doseringsanvisning.

Doseringsoversikt for apotekfremstilt 6 mg/ml mikstur tilberedt fra Tamiflu kapsler til spedbarn yngre enn 1 år

Kroppsvekt (avrundet til nærmeste 0,5 kg)	Dose (mg)	Volum per dose (6 mg/ml)	Dose til behandling (i 5 dager)	Dose til behandling (i 10 dager)* Immun-supprimerte pasienter	Dose til forebygging (i 10 dager)	Måle-redskap som brukes (grade-ring 0,1 ml)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml to ganger daglig	1,5 ml to ganger daglig	1,5 ml én gang daglig	2,0 ml eller 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml to ganger daglig	1,8 ml to ganger daglig	1,8 ml én gang daglig	2,0 ml eller 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml to ganger daglig	2,0 ml to ganger daglig	2,0 ml én gang daglig	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml to ganger daglig	2,3 ml to ganger daglig	2,3 ml én gang daglig	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml to ganger daglig	2,5 ml to ganger daglig	2,5 ml én gang daglig	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml to ganger daglig	2,8 ml to ganger daglig	2,8 ml én gang daglig	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml to ganger daglig	3,0 ml to ganger daglig	3,0 ml én gang daglig	3,0 ml (eller 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml to ganger daglig	3,3 ml to ganger daglig	3,3 ml én gang daglig	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml to ganger daglig	3,5 ml to ganger daglig	3,5 ml én gang daglig	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml to ganger daglig	3,8 ml to ganger daglig	3,8 ml én gang daglig	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml to ganger daglig	4,0 ml to ganger daglig	4,0 ml én gang daglig	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml to ganger daglig	4,3 ml to ganger daglig	4,3 ml én gang daglig	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml to ganger daglig	4,5 ml to ganger daglig	4,5 ml én gang daglig	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml to ganger daglig	4,8 ml to ganger daglig	4,8 ml én gang daglig	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml to ganger daglig	5,0 ml to ganger daglig	5,0 ml én gang daglig	5,0 ml

*Den anbefalte varigheten av behandlingen hos immun-supprimerte spedbarn (0-12 måneder) er **10 dager**. Se *Spesielle populasjoner, immun-supprimerte pasienter* for mer informasjon.

Utlever den apotekfremstilte miksturen med en gradert målesprøyte for oppmåling av små mengder mikstur. Hvis mulig, marker eller uthev graderingen som tilsvarer riktig dose (i følge doseringsoversikten i tabellen over) på målesprøyten til hver pasient.

En omsorgsperson må blande riktig dose med samme mengde av en søt flytende matvare, slik som sukkervann eller dessertsaus (som kirsebær-, karamell- eller sjokoladesaus), for å maskere den bitre smaken.

Tilberedning i hjemmet

Når kommersielt tilvirket Tamiflu pulver til mikstur ikke er tilgjengelig, må en apotekfremstilt mikstur tilberedt fra Tamiflu kapsler benyttes (se detaljert veiledning over). Hvis kommersiell tilvirket Tamiflu mikstur og apotekfremstilt mikstur ikke er tilgjengelig, kan Tamiflu mikstur tilberedes hjemme.

Når egnet kapselstyrke er tilgjengelig for nødvendig dose, gis dosen ved å åpne kapselen og blande innholdet med maksimalt én teskje egnet søtlig matvare. Den bitre smaken kan maskeres med sukkervann eller dessertsaus (som kirsebær-, karamell- eller sjokoladesaus). Blandingen skal røres sammen og hele innholdet gis til pasienten. Blandingen må svelges umiddelbart etter tilberedning.

Når kun 75 mg kapsler er tilgjengelig, og det er behov for doser á 30 mg eller 45 mg, medfører tilberedningen av Tamiflu mikstur ytterligere trinn. Detaljert veiledning finnes i pakningsvedlegget for Tamiflu kapsler under "Tilberedning av Tamiflu mikstur hjemme".

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Tamiflu 30 mg kapsler, harde
EU/1/02/222/003

Tamiflu 45 mg kapsler, harde
EU/1/02/222/004

Tamiflu 75 mg kapsler, harde
EU/1/02/222/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juni 2002

Dato for siste fornyelse: 22. mai 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 6 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med tilberedt mikstur inneholder oseltamivirfosfat tilsvarende 6 mg oseltamivir.

En flaske med tilberedt mikstur (65 ml) inneholder 390 mg oseltamivir.

Hjelpestoff med kjent effekt:

5 ml oseltamivir mikstur gir 0,9 g sorbitol og 2,5 mg natriumbenzoat.

7,5 ml oseltamivir mikstur gir 1,3 g sorbitol og 3,75 mg natriumbenzoat.

10 ml oseltamivir mikstur gir 1,7 g sorbitol og 5 mg natriumbenzoat.

12,5 ml oseltamivir mikstur gir 2,1 g sorbitol og 6,25 mg natriumbenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon

Pulveret er et granulat eller klumpet granulat med hvit til lysegul farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av influensa

Tamiflu er indisert til voksne og barn inkludert fullbårne nyfødte som har typiske symptomer på influensa, når influensa er påvist i omgivelsene. Effekt er påvist når behandlingen initieres innen to dager etter symptomdebut.

Forebygging av influensa

- Forebygging etter smitteeksponering hos personer 1 år eller eldre som har vært i kontakt med et klinisk diagnostisert influensatilfelle når influensa er påvist i omgivelsene.
- Nødvendigheten av bruk av Tamiflu til forebygging av influensa bestemmes i hvert enkelt tilfelle etter forholdene og omgivelsenes behov for beskyttelse. I helt spesielle situasjoner (f. eks. ved uoverensstemmelse mellom den sirkulerende virusstammen og vaksine-virusstammen og ved en pandemi-situasjon) kan sesong-forebygging overveies hos personer ett år eller eldre.
- Tamiflu er indisert til forebygging etter smitteeksponering av influensa hos spedbarn yngre enn 1 år ved utbrudd av en influensa pandemi (se pkt. 5.2).

Tamiflu er ingen erstatning for influensavaksine.

Bruk av antivirale midler til behandling og forebygging av influensa bør bestemmes på bakgrunn av offisielle retningslinjer. Beslutninger med hensyn til bruk av oseltamivir for behandling og forebygging, bør ta hensyn til det som er kjent vedrørende egenskapene til de sirkulerende influensavirus, tilgjengelig informasjon om influensalegemidlenes følsomhetsmønstre for hver sesong, og sykdommens påvirkning i ulike geografiske områder og pasientpopulasjoner (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tamiflu mikstur og Tamiflu harde kapsler er bioekvivalente formuleringer. Doser på 75 mg kan gis enten som

- én 75 mg kapsel eller
- én 30 mg kapsel pluss én 45 mg kapsel eller
- som én dose à 30 mg pluss én dose à 45 mg mikstur.

Voksne, ungdom og barn (> 40 kg) som ikke kan svelge kapsler, kan om nødvendig få passende doser av Tamiflu mikstur.

Behandling

Behandlingen bør initieres så snart som mulig i løpet av de to første dagene etter at symptomer på influensa er påvist.

For ungdom (13 til 17 år) og voksne: Den anbefalte orale dosen er 75 mg oseltamivir to ganger daglig i 5 dager (eller i 10 dager for immunosupprimerte pasienter).

Pediatrik populasjon

For spedbarn og barn i alderen 1 år eller eldre: Den anbefalte dosen Tamiflu 6 mg/ml mikstur er angitt i tabellen nedenfor. Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler er tilgjengelig som et alternativ til den anbefalte dosen av Tamiflu 6 mg/ml mikstur.

Følgende doseregimer justert etter kroppsvekt anbefales for spedbarn og barn 1 år eller eldre:

Kroppsvekt	Anbefalt dose i 5 dager	Anbefalt dose i 10 dager* Immunosupprimerte pasienter	Mengde mikstur som gis
10 kg til 15 kg	30 mg to ganger daglig	30 mg to ganger daglig	5 ml to ganger daglig
> 15 kg til 23 kg	45 mg to ganger daglig	45 mg to ganger daglig	7,5 ml to ganger daglig
> 23 kg til 40 kg	60 mg to ganger daglig	60 mg to ganger daglig	10 ml to ganger daglig
> 40 kg	75 mg to ganger daglig	75 mg to ganger daglig	12,5 ml to ganger daglig

*Den anbefalte varigheten av behandlingen hos immunosupprimerte pasienter (≥ 1 år) er **10 dager**. Se *Spesielle populasjoner, immunosupprimerte pasienter* for mer informasjon.

Barn som veier > 40 kg og som kan svelge kapsler, kan som et alternativ til anbefalt dose Tamiflu mikstur behandles med voksen dosering, 75 mg kapsel to ganger daglig i 5 dager.

For spedbarn yngre enn 1 år:

Anbefalt behandlingsdose for spedbarn 0-12 måneder er 3 mg/kg to ganger daglig. Dette er basert på farmakokinetiske data og sikkerhetsdata som indikerer at denne dosen gir plasmakonsentrasjoner av pro-drug og aktiv metabolitt som er antatt å være klinisk effektivt og ha en sikkerhetsprofil sammenlignbar med den hos eldre barn og voksne (se pkt. 5.2).

Et 3 ml oralt måleredskap (med 0,1 ml graderinger) bør brukes for dosering til barn i alderen 0-12 måneder som skal ha 1 ml til 3 ml av Tamiflu 6 mg/ml mikstur. For høyere doser bør en 10 ml sprøyte brukes. Følgende doseringsregime er anbefalt til behandling av spedbarn under 1 år:

Doseringstabell for oseltamivir til barn under 1 år: 3 mg/kg to ganger daglig

Kroppsvekt *	Anbefalt dose i 5 dager	Anbefalt dose i 10 dager** Immunsupprimerte pasienter	Mengde mikstur som gis	Måleredskap som brukes
3 kg	9 mg to ganger daglig	9 mg to ganger daglig	1,5 ml to ganger daglig	3 ml
3,5 kg	10,5 mg to ganger daglig	10,5 mg to ganger daglig	1,8 mg to ganger daglig	3 ml
4 kg	12 mg to ganger daglig	12 mg to ganger daglig	2,0 ml to ganger daglig	3 ml
4,5 kg	13,5 mg to ganger daglig	13,5 mg to ganger daglig	2,3 ml to ganger daglig	3 ml
5 kg	15 mg to ganger daglig	15 mg to ganger daglig	2,5 ml to ganger daglig	3 ml
5,5 kg	16,5 mg to ganger daglig	16,5 mg to ganger daglig	2,8 ml to ganger daglig	3 ml
6 kg	18 mg to ganger daglig	18 mg to ganger daglig	3,0 ml to ganger daglig	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg to ganger daglig	21 mg to ganger daglig	3,5 ml to ganger daglig	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg to ganger daglig	24 mg to ganger daglig	4,0 ml to ganger daglig	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg to ganger daglig	27 mg to ganger daglig	4,5 ml to ganger daglig	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg to ganger daglig	30 mg to ganger daglig	5,0 ml to ganger daglig	10 ml

*Denne tabellen er ikke ment å inneholde alle mulige kroppsvekter for denne populasjonen.

Den anbefalte varigheten av behandlingen hos immunsupprimerte spedbarn (0-12 måneder) er **10 dager. Se *Spesielle populasjoner, immunsupprimerte pasienter* for mer informasjon.

Denne doseringsanbefalingen er ikke beregnet på premature barn, dvs. barn med en post-konseptuell alder mindre enn 36 uker. Mangelfulle data er tilgjengelig for disse pasientene, det kan kreves en annen dosering på grunn av umodne fysiologiske funksjoner.

Forebygging

Forebygging etter smitteeksponering

For ungdom (13 til 17 år) og voksne: Den anbefalte orale dosen til forebygging av influensa etter nær kontakt med et infisert individ er 75 mg oseltamivir én gang om dagen i 10 dager. Behandlingen bør initieres så snart som mulig i løpet av 2 dager etter smitteeksponering.

For spedbarn og barn i alderen 1 år eller eldre: Det finnes Tamiflu 30 mg og 45 mg kapsler som et alternativ til den anbefalte dosen av Tamiflu 6 mg/ml mikstur.

Anbefalt dose av Tamiflu mikstur ved forebygging etter smitteeksponering:

Kroppsvekt	Anbefalt dose i 10 dager	Immunsupprimerte pasienter Anbefalt dose i 10 dager	Mengde mikstur som gis
10 kg til 15 kg	30 mg én gang daglig	30 mg én gang daglig	5 ml én gang daglig
> 15 kg til 23 kg	45 mg én gang daglig	45 mg én gang daglig	7,5 ml én gang daglig
> 23 kg til 40 kg	60 mg én gang daglig	60 mg én gang daglig	10 ml én gang daglig
> 40 kg	75 mg én gang daglig	75 mg én gang daglig	12,5 ml én gang daglig

Barn som veier > 40 kg og som kan svelge kapsler, kan som et alternativ til anbefalt dose Tamiflu mikstur, ta én kapsel á 75 mg én gang daglig i 10 dager som forebyggende behandling.

For spedbarn yngre enn 1 år: Anbefalt forebyggende dose for spedbarn under 12 måneder ved utbrudd av pandemisk influensa er halvparten av daglig behandlingsdose. Dette er basert på kliniske data hos barn over 1 år og voksne som viser at en forebyggende dose, som er halvparten av daglig behandlingsdose, gir klinisk effekt ved forebygging av influensa (se pkt. 5.2 for simulert eksponering).

I tilfelle en pandemi, bør et 3 ml oralt måleredskap (med 0,1 ml graderinger) brukes for dosering til barn under 1 år som skal ha 1 ml til 3 ml av Tamiflu 6 mg/ml mikstur. For høyere doser bør en 10 ml sprøyte brukes.

Følgende doseringsregime anbefales til spedbarn yngre enn 1 år:

Doseringstabell for oseltamivir til barn under 1 år: 3 mg/kg én gang daglig

Kroppsvekt *	Anbefalt dose i 10 dager	Immunsupprimerte pasienter Anbefalt dose i 10 dager	Mengde mikstur som gis	Måle-redskap som brukes
3 kg	9 mg én gang daglig	9 mg én gang daglig	1,5 ml én gang daglig	3 ml
3,5 kg	10,5 mg én gang daglig	10,5 mg én gang daglig	1,8 ml én gang daglig	3 ml
4 kg	12 mg én gang daglig	12 mg én gang daglig	2,0 ml én gang daglig	3 ml
4,5 kg	13,5 mg én gang daglig	13,5 mg én gang daglig	2,3 ml én gang daglig	3 ml
5 kg	15 mg én gang daglig	15 mg én gang daglig	2,5 ml én gang daglig	3 ml
5,5 kg	16,5 mg én gang daglig	16,5 mg én gang daglig	2,8 ml én gang daglig	3 ml
6 kg	18 mg én gang daglig	18 mg én gang daglig	3,0 ml én gang daglig	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg én gang daglig	21 mg én gang daglig	3,5 ml én gang daglig	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg én gang daglig	24 mg én gang daglig	4,0 ml én gang daglig	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg én gang daglig	27 mg én gang daglig	4,5 ml én gang daglig	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg én gang daglig	30 mg én gang daglig	5,0 ml én gang daglig	10 ml

*Denne tabellen er ikke ment å inneholde alle mulige kroppsvikter for denne populasjonen.

Denne doseringsanbefalingen er ikke beregnet på premature barn, dvs. barn med en post-konseptuell alder mindre enn 36 uker. Mangelfulle data er tilgjengelig for disse pasientene, det kan kreves en annen dosering på grunn av umodne fysiologiske funksjoner.

Forebygging av influensa under et epidemiutbrudd i nærmiljøet

Forebygging ved en influensaepidemi er ikke undersøkt hos barn under 12 år. Anbefalt dose til voksne og ungdom til forebygging av influensa under et epidemiutbrudd i nærmiljøet er 75 mg oseltamivir én gang om dagen i opptil 6 uker (eller i opptil 12 uker hos immunsupprimerte pasienter).

Særskilte befolkningsgrupper

Nedsatt leverfunksjon

Det kreves ingen dosejustering verken ved behandling eller i forebygging, hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er ikke utført studier hos barn med leversykdom.

Nedsatt nyrefunksjon

Behandling av influensa: Dosejustering anbefales for voksne og ungdom (i alderen 13 til 17 år) med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anbefalt dosering er oppført i tabellen nedenfor.

Kreatininclearance	Anbefalt dosering ved behandling
> 60 (ml/min)	75 mg to ganger daglig
> 30 til 60 (ml/min)	30 mg (mikstur eller kapsler) to ganger daglig
> 10 til 30 (ml/min)	30 mg (mikstur eller kapsler) én gang daglig
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke (data ikke tilgjengelig)
Hemodialysepasienter	30 mg etter hver hemodialyse
Peritoneal dialysepasienter*	30 mg (mikstur eller kapsler) enkeltdose

* Data fra studier med pasienter i kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD); clearance av oseltamivirkarboksylat er forventet å være høyere når automatisert peritonealdialyse (APD) er brukt. Behandlingsmetoden kan endres fra APD til CAPD dersom en nefrolog vurderer at det er nødvendig.

Forebygging av influensa: Dosejustering anbefales for voksne og ungdom (i alderen 13 til 17 år) med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon i henhold til tabellen nedenfor.

Kreatininclearance	Anbefalt dosering ved forebygging
> 60 (ml/min)	75 mg én gang daglig
> 30 til 60 (ml/min)	30 mg (mikstur eller kapsler) én gang daglig
> 10 til 30 (ml/min)	30 mg (mikstur eller kapsler) annenhver dag
≤ 10 (ml/min)	Anbefales ikke (data ikke tilgjengelig)
Hemodialysepasienter	30 mg etter annenhver hemodialyse
Peritoneal dialysepasienter*	30 mg (mikstur eller kapsler) én gang ukentlig

* Data fra studier med pasienter i kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD); clearance av oseltamivirkarboksylat er forventet å være høyere når automatisert peritonealdialyse (APD) er brukt. Behandlingsmetoden kan endres fra APD til CAPD dersom en nefrolog vurderer at det er nødvendig.

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data hos spedbarn og barn (12 år eller yngre) med nedsatt nyrefunksjon, for å kunne angi anbefalt dosering.

Eldre

Ingen dosejustering er påkrevet, med mindre det er påvist moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Immunsupprimerte pasienter

Behandling: Til behandling av influensa er den anbefalte varigheten av behandlingen for immunsupprimerte pasienter 10 dager (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Det er ikke nødvendig å justere dosen. Behandlingen bør initieres så snart som mulig i løpet av de første to dagene etter at influensasymptomene har oppstått.

Sesongforebygging: Lengre periode med sesongforebygging opp til 12 uker har blitt undersøkt hos immunsupprimerte pasienter (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Administrasjonsmåte

For dosering inneholder pakningen et 3 ml og 10 ml oralt måleredskap.

Det anbefales at Tamiflu pulver til oral mikstur tilberedes av en farmasøyt før utlevering til pasienten (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oseltamivir er virksom utelukkende mot sykdom som er forårsaket av influensavirus. Det finnes ingen holdepunkter for at oseltamivir er effektiv mot noen sykdom som er forårsaket av andre agens enn influensavirus (se pkt. 5.1).

Tamiflu er ingen erstatning for influensavaksine. Bruk av Tamiflu må ikke influere på vurderingen av enkeltmenneskers årlige influensavaksinering. Beskyttelsen mot influensa varer bare så lenge Tamiflu administreres. Tamiflu bør brukes til behandling og forebygging av influensa bare når pålitelige epidemiologiske data indikerer epidemiutbrudd i nærmiljø.

Følsomheten til sirkulerende influensavirusstammer overfor oseltamivir er vist å være meget variabel (se pkt. 5.1). Forskrivere bør derfor ta hensyn til den nyeste tilgjengelige informasjonen om oseltamivirs følsomhetsmønstre overfor de aktuelle sirkulerende virus når det skal avgjøres om Tamiflu skal benyttes.

Alvorlig ledsagende tilstand

Det foreligger ingen studieresultater vedrørende sikkerhet og effekt av oseltamivir hos pasienter med en så alvorlig eller ustabil medisinsk tilstand at det er en overhengende fare for at pasienten blir lagt inn på sykehus.

Immunsupprimerte pasienter

Effekt av oseltamivir hos immunsupprimerte pasienter er ikke endelig fastslått verken ved behandling eller forebygging av influensa (se pkt. 5.1).

Hjerte-/luftveissykdom

Effekt av oseltamivir ved behandling hos individer med kronisk hjertesykdom og/eller luftveislidelser er ikke fastslått. Ingen forskjell i forekomst av komplikasjoner ble observert mellom behandlings- og placebogruppen i denne populasjonen (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Det foreligger for tiden ikke data som kan brukes som grunnlag for doseanbefalinger til premature barn (< 36 uker post-konseptuell alder).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering anbefales både ved behandling og forebygging hos ungdom (13 til 17 år) og voksne med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data hos spedbarn og barn (1 år eller eldre) med nedsatt nyrefunksjon, for å kunne angi anbefalt dosering (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nevropsykiatriske hendelser

Nevropsykiatriske hendelser er rapportert ved administrering av Tamiflu hos pasienter med influensa, spesielt hos barn og ungdom. Slike hendelser er også rapportert hos pasienter med influensa som ikke har vært behandlet med oseltamivir. Pasienter bør monitoreres nøye med hensyn på endret adferd, og en nytte- og risikovurdering for hver pasient bør foretas ved fortsatt behandling (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder sorbitol. Pasienter med arvelig fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Sorbitol kan forårsake ubehag i mage-tarmkanalen og mild avførende effekt.

Dette legemidlet inneholder natriumbenzoat. Natriumbenzoat (E 211) kan øke gulsott hos nyfødte spedbarn (opptil 4 ukers alder).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Oseltamivirs farmakokinetiske egenskaper, slik som lav proteinbinding og metabolisme uavhengig av CYP450- og glukuronidasesystemene (se pkt. 5.2) indikerer at klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner via disse mekanismene er usannsynlige.

Probenecid

Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrasjon av probenecid hos pasienter med normal nyrefunksjon. Samtidig administrering av probenecid, en potent inhibitor av den anioniske renale tubulære sekresjon, gir omtrent en dobling i eksponering for den aktive metabolitten av oseltamivir.

Amoxicillin

Oseltamivir har ingen kinetisk interaksjon med amoxicillin, som elimineres via samme eliminasjonsvei, noe som tilsier at oseltamivirs interaksjon med denne eliminasjonsveien er svak.

Utskillelse i nyrene

Klinisk relevante legemiddelinteraksjoner som innebærer konkurranse i forhold til tubulær sekresjon i nyrene, er lite sannsynlige på bakgrunn av den kjente sikkerhetsmarginen for de fleste av disse forbindelsene, eliminasjonskarakteristikken for den aktive metabolitten (glomerulær filtrasjon og anionisk tubulær sekresjon) og utskillelseskapasiteten via disse veiene. Imidlertid må det utvises aktsomhet når oseltamivir forskrives til personer som samtidig inntar substanser som utskilles på samme måte og har smalt terapeutisk vindu (f.eks. klorpropamid, metotrexat, fenylbutazon).

Tilleggsinformasjon

Ingen farmakokinetisk interaksjon mellom oseltamivir og dennes hovedmetabolitt er observert ved samtidig administrasjon av oseltamivir og paracetamol, acetylsalisylsyre, cimetidin, antacida (magnesium- og aluminiumhydroksid og kalsiumkarbonat), rimantadin eller warfarin (hos personer som er stabile på warfarin og uten influensa).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Influensa er forbundet med uønskede utfall for graviditet og foster, med en risiko for omfattende medfødte misdannelser, inkludert medfødt hjertefeil. En stor mengde data vedrørende gravide kvinner eksponert for oseltamivir fra rapporter etter markedsføring og observasjonsstudier (mer enn 1000 eksponerte utfall i løpet av første trimester) tyder ikke på misdannelser eller toksisitet av oseltamivir for foster eller nyfødte.

Med hensyn på alvorlig hjertefeil diagnostisert innen 12 måneder etter fødsel kunne det imidlertid ikke konkluderes ut fra resultatene i én observasjonsstudie, selv om total risiko for misdannelser ikke var økt. I denne studien var raten for alvorlig medfødt hjertefeil etter eksponering for oseltamivir i løpet av første trimester 1,76 % (7 spedbarn av 397 graviditeter), sammenlignet med 1,01 % av ikke-eksponerte graviditeter fra den alminnelige befolkningen (Odds ratio 1,75, 95 % konfidensintervall 0,51 til 5,98). Den kliniske betydningen av dette funnet er usikker, ettersom styrken på studieresultatene var begrenset. Denne studien var i tillegg for liten til å være pålitelig for vurdering av spesifikke typer omfattende misdannelser. I tillegg kunne ikke kvinner som ble eksponert for oseltamivir og ikke-eksponerte kvinner sammenlignes fullt ut, spesielt med tanke på om de hadde influensa eller ikke.

Studier på dyr indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Bruk av Tamiflu kan vurderes under graviditet dersom det er nødvendig og etter vurdering av tilgjengelig sikkerhets- og nytteinformasjon (for data om nytte hos gravide kvinner, se pkt. 5.1 «Behandling av influensa hos gravide kvinner») og patogenitet til sirkulerende influensavirus.

Amming

Hos diegivende rotter utskilles oseltamivir og den aktive metabolitten i melken. Det foreligger svært begrenset informasjon om barn som ammes av mødre som tar oseltamivir, og om utskillelse av oseltamivir i brystmelk. Begrensede data viste at oseltamivir og den aktive metabolitten ble detektert i brystmelk, men med lave nivåer som ville resulterte i subterapeutiske doser hos spedbarnet. Med

bakgrunn i denne informasjonen, patogenitet til sirkulerende influensavirus og den underliggende tilstand hos kvinnen som ammer, kan administrering av oseltamivir vurderes når det er en klar potensiell nytteverdi for ammende mødre.

Fertilitet

Basert på prekliniske data, er det ikke vist at Tamiflu har en påvirkning på mannlig eller kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tamiflu har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen for Tamiflu er basert på data fra 6049 voksne/ungdommer og 1473 barn behandlet med Tamiflu eller placebo for influensa, og på data fra 3990 voksne/ungdommer og 253 barn som har fått Tamiflu eller placebo/ingen behandling som influensaproylakse i kliniske studier. I tillegg fikk 245 immunosupprimerte pasienter (inkludert 7 ungdommer og 39 barn) Tamiflu til behandling av influensa og 475 immunosupprimerte pasienter (inkludert 18 barn, av disse 10 Tamiflu og 8 placebo) Tamiflu eller placebo som influensaproylakse.

De vanligst rapporterte bivirkningene hos voksne/ungdom var kvalme og oppkast i behandlingsstudiene, og kvalme i forebyggingsstudiene. De fleste av disse bivirkningene ble rapportert som ett tilfelle på enten første eller andre dag i behandlingen og gikk over av seg selv i løpet av 1-2 dager. Den vanligst rapporterte bivirkningen hos barn var oppkast. For flertallet av pasienter førte ikke disse bivirkningene til seponering av Tamiflu.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert i sjeldne tilfeller etter markedsføring av oseltamivir: Anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner, leversykdom (fulminant hepatitt, leverfunksjonsforstyrrelser og gulsott), angionevrotisk ødem, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, gastrointestinal blødning og nevropsykiatriske forstyrrelser. (Vedrørende nevropsykiatriske forstyrrelser, se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene som er angitt i tabellen under inndeles i følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), og svært sjeldne ($< 1/10.000$). Bivirkningene er angitt under egnet kategori i tabellen i henhold til samlede analyser fra kliniske studier.

Behandling og forebygging av influensa hos voksne og ungdom:

I behandlings- og forebyggingsstudier med voksne/ungdom, er de hyppigste bivirkningene som oppstod ved anbefalt dose (75 mg to ganger daglig i 5 dager ved behandling og 75 mg én gang daglig i opptil 6 uker ved forebygging) vist i tabell 1.

Sikkerhetsprofilen rapportert hos pasienter som fikk anbefalt dose Tamiflu til forebygging (75 mg én gang daglig i opptil 6 uker) var kvalitativt sammenlignbar med det som er sett i behandlingsstudiene, til tross for lenger doseringsvarighet i forebyggingsstudiene.

Tabell 1 Bivirkninger i studier som undersøker Tamiflu ved behandling og forebygging av influensa hos voksne og ungdom, eller ved overvåkning i perioden etter markedsføring

Organklasse-system (SOC)	Bivirkninger etter hyppighet			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Bronkitt, herpes simplex, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner, sinusitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitets - reaksjoner	Anafylaktiske reaksjoner, anafylaktoide reaksjoner
Psykiatriske lidelser				Agitasjon, unormal adferd, angst, forvirring, vrangforestillinger, delirium, hallusinasjoner, mareritt, selvskaade
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Søvnløshet	Endret bevissthetsnivå, krampe	
Øyesykdommer				Synsforstyrrelse
Hjertesykdommer			Hjertearytmi	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, sår hals, rhinoré		
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast, magesmerter (inkl. øvre abdominal-smerte), dyspepsi		Gastrointestinale blødninger, blødende kolitt
Sykdommer i lever og galleveier			Forhøyede verdier av leverenzymmer	Fulminant hepatitt, leversvikt, hepatitt
Hud- og underhuds-sykdommer			Eksem, dermatitt, utslett, urtikaria	Angionevrotisk ødem, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse

Organklasse-system (SOC)	Bivirkninger etter hyppighet			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerte, svimmelhet (inkl. vertigo), utmattelse (fatigue), feber, smerte i armer og ben		

Behandling og forebygging av influensa hos barn:

Totalt deltok 1473 barn (inkludert ellers friske barn i alderen 1-12 år og astmatiske barn i alderen 6-12 år) i kliniske studier med oseltamivir, gitt for behandling av influensa. Av disse fikk 851 barn behandling med oseltamivir mikstur. Totalt fikk 158 barn anbefalt dose Tamiflu én gang daglig etter smitteeksponering i husholdningen i en forebyggingsstudie (n = 99), en 6-ukers sesongbetenget forebyggingsstudie med barn (n=49) og en 12-ukers sesongbetenget forebyggingsstudie med immunsupprimerte barn (n=10).

Tabell 2 viser de hyppigst forekommende rapporterte bivirkningene fra kliniske studier med barn.

Tabell 2 Bivirkninger i studier som undersøker Tamiflu ved behandling og forebygging av influensa hos barn (alder/vekt-basert dosering [30 mg til 75 mg en gang daglig])

Organklasser-system (SOC)	Bivirkninger etter hyppighet			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Mellomørebetennelse		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine		
Øyesykdommer		Konjunktivitt (inkl. røde øyne, øyeutsondring og øyesmerte)		
Sykdommer i øre og labyrint		Øreverk	Tromhinneforstyrrelser	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste, Nesetetthet	Rhinoré		
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Magesmerter (inkl. smerte i øvre abdomen), dyspepsi, kvalme		
Hud- og underhudsykdommer			Dermatitt (inkl. allergisk og atopisk dermatitt)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Psykiatriske lidelser og nevrologiske sykdommer

Influensa kan assosieres med ulike nevrologiske symptomer og adferdssymptomer som hallusinasjoner, delirium og unormal adferd, i noen tilfeller med fatalt utfall. Disse hendelsene kan oppstå i forbindelse med encefalitt eller encefalopati, eller uten noen åpenbar alvorlig sykdom.

Hos pasienter med influensa som har fått Tamiflu, har det i tiden etter markedsføring kommet rapporter om kramper og delirium (inkludert symptomer som endret bevissthetsnivå, forvirring, unormal adferd, vrangforestillinger, hallusinasjoner, agitasjon, angst, mareritt), som i noen svært få tilfeller har resultert i selvskaide eller fatalt utfall. Disse hendelsene ble hovedsakelig rapportert hos barn og ungdom, og ofte oppsto de plutselig og avtok raskt. Tamiflu sin rolle i forhold til disse hendelsene er ikke kjent. Slike nevropsykiatriske hendelser er også rapportert hos pasienter med influensa som ikke har vært behandlet med Tamiflu.

Sykdommer i lever og galleveier

Sykdommer i lever og galleveier, inkludert hepatitt og forhøyede verdier av leverenzymmer hos pasienter med influensalignende sykdom. Disse tilfellene inkluderer fatal fulminant hepatitt/leversvikt.

Andre spesielle populasjoner:

Pediatrik populasjon (spedbarn yngre enn 1 år)

I to studier der hensikten var å undersøke farmakokinetikk, farmakodynamikk og sikkerhetsprofilen av oseltamivirbehandling hos 135 influensasmittede barn under ett år, var sikkerhetsprofilen lik i aldersgruppene, med oppkast, diare og bleieutslett som de mest hyppigst rapporterte bivirkningene (se pkt. 5.2). Det forligger utilstrekkelig med data for spedbarn som har en post-konseptuell alder mindre enn 36 uker.

Tilgjengelig sikkerhetsinformasjon for oseltamivir ved behandling av influensa hos spedbarn yngre enn ett år fra prospektive og retrospektive observasjonsstudier (omfatter over 2400 spedbarn i denne aldersgruppen), fra søk i epidemiologiske databaser og rapporter etter markedsføring, angir at sikkerhetsprofilen hos spedbarn yngre enn ett år tilsvarer sikkerhetsprofilen for barn ett år og eldre.

Eldre pasienter og pasienter med kronisk hjerte- og/eller luftveissykdom

Populasjonen inkludert i influensa behandlingsstudiene omfatter ellers friske voksne/ungdommer og risikopasienter (pasienter med en høyere risiko for å utvikle komplikasjoner forbundet med influensa, f.eks. eldre pasienter og pasienter med kronisk hjerte- eller luftveissykdom). Generelt var sikkerhetsprofilen hos risikopasientene kvalitativt sammenlignbar med ellers friske voksne/ungdommer.

Immunosupprimerte pasienter

Behandling av influensa hos immunosupprimerte pasienter ble evaluert i to studier der standard dose eller høydoseregimer (dobbel dose eller trippel dose) av Tamiflu ble gitt (se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilen til Tamiflu som ble observert i disse studiene var i samsvar med profilen som er observert i tidligere kliniske studier hvor Tamiflu ble administrert for behandling av influensa hos ikke-immunosupprimerte pasienter på tvers av alle aldersgrupper (ellers friske pasienter eller pasienter i risikogrupper [dvs. de med respiratoriske og/eller hjertekomorbiditeter]). Den vanligste bivirkningen rapportert hos immunosupprimerte barn var oppkast (28 %).

I en 12-ukers forebyggingsstudie med 475 immunosupprimerte pasienter, inkludert 18 barn i alderen 1 til 12 år og oppover, var sikkerhetsprofilen hos de 238 pasientene som fikk oseltamivir i samsvar med det som tidligere er observert i kliniske forebyggingsstudier med Tamiflu.

Barn med allerede eksisterende bronkialastma

Generelt er bivirkningsprofilen hos barn med allerede eksisterende bronkialastma, kvalitativt sammenlignbar med bivirkningsprofilen for ellers friske barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Rapporter om overdosering med Tamiflu er mottatt fra kliniske studier og ved erfaring etter markedsføring. I de fleste tilfellene av rapportert overdosering, ble det ikke rapportert om noen bivirkninger.

Bivirkninger rapportert etter overdosering var av lignende karakter og fordeling, i forhold til det som er observert ved terapeutiske doser av Tamiflu, beskrevet i pkt. 4.8 Bivirkninger.

Ingen spesifikk antidot er kjent.

Pediatrik populasjon

Overdosering er rapportert mer hyppig hos barn enn hos voksne og ungdom. Forsiktighet bør utvises ved tilberedning av Tamiflu mikstur og ved administrering av Tamiflu preparater til barn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antivirale midler, neuramidasehemmere, ATC-kode: J05AH02

Oseltamivirfosfat er et prodrug for den aktive metabolitten (oseltamivirkarboksylat). Den aktive metabolitten er en selektiv hemmer av neuraminidaseenzymer i influensavirus. Neuraminidasene er glykoproteiner som er lokalisert på virusoverflaten. Viral neuraminidase-aktivitet er viktig både for viral inntreden i uinfiserte celler og for frigjøringen av nydannede viruspartikler fra infiserte celler, og dermed for videre spredning av viruset i kroppen.

Oseltamivirkarboksylat hemmer influensa A og B neuraminidase *in vitro*. Oseltamivirfosfat hemmer influensavirus infeksjon og replikasjon *in vitro*. Oseltamivir som gis oralt, hemmer influensa A og B virusreplikasjon og patogenese *in vivo* i dyremodeller av influensainfeksjon ved antiviral eksponering tilsvarende det som oppnås hos mennesker ved 75 mg to ganger daglig.

Antiviral aktivitet er påvist for oseltamivir mot influensa A og B ved eksperimentelle provokasjonsstudier med friske frivillige.

Neuraminidase-enzym IC₅₀-verdier for oseltamivir for klinisk isolert influensa A lå mellom 0,1 nM og 1, 3nM, og for influensa B var verdien 2,6 nM. Høyere IC₅₀-verdier for influensa B, opp til en median på 8,5 nM, er observert i publiserte studier.

Kliniske studier

Behandling av influensainfeksjon

Indikasjonen er basert på kliniske studier med naturlig forekommende influensa der den dominerende infeksjonen var influensa A.

Oseltamivir har kun effekt mot sykdom forårsaket av influensavirus. Derfor presenteres statistiske analyser bare for influensasmittede individer. I den samlede populasjonen fra behandlingsstudier som omfattet både influensa-positive og -negative individer (ITT) var den primære effekt redusert proporsjonalt med antallet influensa-negative individer. I den totale behandlingspopulasjonen ble influensainfeksjon bekreftet hos 67 % (fra 46 til 74 %) av de rekrutterte pasientene. Av de eldre individene var 64% influensa-positive, og blant dem med kronisk hjerte- og/eller luftveissykdom var 62% influensa-positive. Til alle fase III behandlingsstudiene ble det kun rekruttert pasienter i løpet av perioden med utbrudd av influensa i nærmiljø.

Voksne og ungdom fra 13 år: Pasientene kunne inkluderes innen 36 timer etter symptomdebut, dersom de hadde feber $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, sammen med minst ett luftveissymptom (hoste, nasale symptomer eller sår hals) og minst ett systemisk symptom (muskelsmerter, frysninger/svette, uvelhet, tretthet eller hodepine). I en samlet analyse av alle influensa-positive voksne og ungdommer (N = 2413) inkludert i behandlingsstudier, reduserte oseltamivir 75 mg to ganger daglig i 5 dager median varighet av influensasykdom med ca. ett døgn fra 5,2 døgn (95 % CI 4,9 - 5,5 døgn) i placebogruppen til 4,2 døgn (95 % CI 4,0 - 4,4 døgn, $p \leq 0,0001$).

Andelen av pasienter som utviklet spesifikke nedre luftveiskomplikasjoner (hovedsakelig bronkitt) som krevde antibiotikabehandling, ble redusert fra 12,7 % (135/1063) i placebogruppen til 8,6 % (116/1350) i den oseltamivir-behandlede populasjonen ($p = 0,0012$).

Behandling av influensa hos høyrisikogrupper: Median varighet av influensasykdom hos eldre pasienter (≥ 65 år) med kronisk hjerte- og/eller luftveissykdom, som fikk oseltamivir 75 mg to ganger daglig i 5 dager, ble ikke signifikant redusert. Total varighet av feber ble redusert med ett døgn i gruppen behandlet med oseltamivir. Hos influensa-positive eldre reduserte oseltamivir signifikant forekomsten av spesifikke nedre luftveisinfeksjoner (hovedsakelig bronkitt) som førte til behandling med antibiotika, fra 19 % (52/268) i placebogruppen til 12 % (29/250) i den oseltamivir-behandlede populasjonen ($p = 0,0156$).

Hos influensa-positive pasienter med kronisk hjerte- og/eller luftveissykdom var den kombinerte hyppighet av nedre luftveiskomplikasjoner (hovedsakelig bronkitt) som førte til behandling med antibiotika 17 % (22/133) i placebogruppen og 14 % (16/118) i den oseltamivirbehandlede populasjonen ($p = 0,5976$).

Behandling av influensa hos gravide kvinner: Det har ikke vært gjennomført kontrollerte kliniske studier på bruk av oseltamivir hos gravide kvinner. Imidlertid, viser resultater fra studier etter markedsføring og retrospektive observasjonsstudier fordeler ved det anbefalte doseringsregimet i denne pasientgruppen i form av lavere morbiditet/ mortalitet. Resultater fra farmakokinetiske analyser indikerer en lavere eksponering av aktiv metabolitt, likevel anbefales ingen dosejusteringer hos gravide kvinner ved behandling eller forebygging av influensa (se pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaper, Spesielle populasjoner).

Behandling av influensa hos barn: I en studie på ellers friske barn (65 % influensa-positive), i alderen 1 til 12 år (gjennomsnittsalder 5,3 år), som hadde feber ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) samt enten hoste eller forkjølelse, var 67 % av de influensa-positive pasientene infisert med influensa A og 33 % med influensa B. Oseltamivir-behandling, som ble initiert innen 48 timer etter symptomdebut, reduserte signifikant tiden til fravær av sykdom (definert som simultan gjenopprettelse av normal helse og aktivitet, samt lindring av feber, hoste og forkjølelse) med 1,5 døgn (95 % CI 0,6 - 2,2 døgn, $p < 0,0001$), sammenlignet med placebo. Oseltamivir reduserte hyppigheten av akutt otitis media fra 26,5 % (53/200) i placebogruppen til 16 % (29/183) hos de oseltamivir-behandlede barna ($p = 0,013$).

En annen studie ble gjennomført på 334 astmatiske barn i alderen 6 til 12 år der 53,6 % var influensa-positive. I den oseltamivir-behandlede gruppen ble median varighet av sykdom ikke signifikant redusert. På dag 6 (siste behandlingsdag) var FEV₁ økt med 10,8 % i den oseltamivir-behandlede gruppen sammenlignet med 4,7 % i placebogruppen ($p = 0,0148$).

Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med Tamiflu på influensa i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen. Se pkt. 4.2 for bruk hos barn.

Indikasjonen for barn i alderen under 1 år er basert på ekstrapolering av effektdata fra eldre barn og den anbefalte doseringen er basert på farmakokinetiske modelleringsdata (se pkt. 5.2).

Behandling av influensa B infeksjoner: Totalt 15 % av den influensa-positive populasjonen var smittet med influensa B, med forhold varierende fra 1 til 33 % i individuelle studier. Median varighet av sykdom hos influensa B-smittede pasienter varierte ikke signifikant mellom behandlingsgruppene i individuelle studier. Data fra 504 influensa B-smittede ble samlet til analyse på tvers av alle studier. Oseltamivir reduserte tidsforløp til forbedring av alle symptomer med 0,7 døgn (95 % CI 0,1 - 1,6 døgn, $p = 0,022$) og varighet av feber ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), hoste og forkjølelse med ett døgn (95 % CI 0,4 - 1,7 døgn, $p < 0,001$) sammenlignet med placebo.

Behandling av influensa hos immunsupprimerte pasienter: En randomisert, dobbelblindet studie ble utført for å evaluere sikkerheten og beskrive effektene av oseltamivir på utviklingen av resistent influensavirus (primæranalyse) hos influensainfiserte immunsupprimerte pasienter, inkludert 151 voksne pasienter, 7 ungdommer og 9 barn evaluerbare for effekt av oseltamivir (sekundæranalyse, uten statistisk styrke). Studien inkluderte pasienter med transplanterte faste organer, pasienter med transplanterte hematopoetiske stamceller, hiv-positive pasienter med CD4^{+} -celletall på < 500 celler/ mm^3 , pasienter på systemisk immunsuppressiv behandling, og de med hematologiske maligniteter. Disse pasientene ble randomisert til å bli behandlet, innen 96 timer fra symptomene oppsto og med en varighet på 10 dager. Behandlingsregimene var: standard dose med oseltamivir (75 mg eller vektjustert dose for barn) 2 ganger daglig (73 voksne pasienter, 4 ungdommer og 4 barn) eller dobbel dose oseltamivir (150 mg eller vektjustert dose for barn) 2 ganger daglig (78 voksne pasienter, 3 ungdommer og 5 barn).

Median tid til symptomene forsvant (TTRS) for voksne og ungdom var lignende mellom gruppen som fikk standard dose (103,4 timer [95 % KI 75,4-122,7]) og gruppen som fikk dobbel dose (107,2 timer [95 % KI 63,9-140,0]). Hos barn var TTRS varierende og tolkning begrenset av et lite utvalg pasienter. Andelen voksne pasienter med sekundære infeksjoner i gruppen som fikk standard dose og i gruppen som fikk dobbel dose var sammenlignbare (8,2 % vs. 5,1 %). Blant barn og ungdom var det bare en pasient (en ungdom) i gruppen som fikk standard dose som opplevde en sekundærinfeksjon (bakteriell sinusitt).

En studie på farmakokinetikk og farmakodynamikk ble utført med alvorlig immunsupprimerte barn (≤ 12 år, $n=30$) som fikk standard dose (75 mg eller tilsvarende vektjustert dose 2 ganger daglig) eller trippel dose (225 mg eller tilsvarende vektjustert dose 2 ganger daglig) med oseltamivir. Varigheten av behandlingen var adaptiv mellom 5 og 20 dager avhengig av varigheten på virusspredning (gjennomsnittlig varighet: 9 dager). Ingen pasienter i gruppen med standard dose og 2 pasienter i gruppen med trippel dose rapporterte sekundære bakterielle infeksjoner (bronkitt og sinusitt).

Forebygging av influensa

Effekten av oseltamivir ved forebygging av naturlig forekommende influensasykdom er vist i én forebyggingsstudie etter smitteeksponering i husstander og i to sesongmessige forebyggingsstudier. Den primære effektparameter for alle disse studiene var hyppigheten av laboratoriebekreftet influensa. Virulensen av influensaepidemier er ikke forutsigbar og varierer innen et område og fra sesong til sesong. Derfor vil antallet som må behandles ("The number needed to treat" (NNT)) for å unngå ett tilfelle av influensasykdom variere.

Forebygging etter smitteeksponering: I en studie på personer (12,6 % var vaksinert mot influensa) som hadde vært i kontakt med et antatt tilfelle av influensa, ble behandling av kontaktpersonene med oseltamivir 75 mg en gang daglig påbegynt innen to dager etter symptomdebut hos det antatte tilfellet, og behandlingen fortsatte i syv dager. Influensa ble fastslått hos 163 av 377 antatte tilfeller. Oseltamivir reduserte signifikant forekomsten av klinisk influensasykdom hos personene som hadde vært i kontakt med bekræftede influensatilfeller fra 24/200 (12 %) i placebogruppen til 2/205 (1 %) i oseltamivir-gruppen (92 % reduksjon [95% CI 6 -16; $p \leq 0,0001$]). NNT for personer som hadde vært i kontakt med reelle influensatilfeller var 10 (95 % CI 9 - 12) og 16 (95 % CI 15 - 19) i hele populasjonen (ITT) uansett infeksjonsstatus i det antatte tilfelle.

Effekten av oseltamivir ved forebygging av naturlig forekommende influensasykdom er vist i en forebyggingsstudie etter smitteeksponering i husholdninger. Studien inkluderte voksne, ungdom og barn i alderen 1 til 12 år, både som indekstilfeller (fikk behandling etter diagnostisering) og som

familiekontakter. Det primære endepunktet for denne studien var insidens av laboratoriebekreftet klinisk influensa i husholdningene. Oseltamivirprofylaksen varte i 10 dager. I hele populasjonen var det en reduksjon i insidensen av laboratoriebekreftet klinisk influensa i husholdningene fra 20 % (27/136) i gruppen som ikke fikk forebyggende behandling, til 7 % (10/135) i gruppen som fikk forebyggende behandling (62,7 % reduksjon [95 % konfidensintervall (CI) 26,0-81,2; p = 0,0042]). I husholdningene med influensasmittede indekstifeller, var det en reduksjon i insidensen av influensa fra 26 % (23/89) i gruppen som ikke fikk forebyggende behandling, til 11 % (9/84) i gruppen som fikk forebyggende behandling (58,5 % reduksjon [95 % CI 15,6-79,6; p = 0,0114]).

I henhold til undergruppe-analyser hos barn i alderen 1 til 12 år, var insidensen av laboratoriebekreftet klinisk influensa hos barn signifikant redusert fra 19 % (21/111) i gruppen som ikke fikk forebyggende behandling, til 7 % (7/104) i gruppen som fikk forebyggende behandling (64,4 % reduksjon [95 % CI, 15,8-85,0; p = 0,0188]). Blant barn som ikke allerede hadde virusspredning ved studiestart, ble insidensen av laboratoriebekreftet klinisk influensa redusert fra 21 % (15/70) i gruppen som ikke fikk forebyggende behandling, til 4 % (2/47) i gruppen som fikk forebyggende behandling (80,1 % reduksjon [95 % CI 22,0-94,9; p = 0,0206]). NNT for hele barnepopulasjonen var 9 (95 % CI 7-24) og 8 (95 % CI 6, øvre grense ikke vist) for henholdsvis hele populasjonen (ITT) og for barn i kontakt med infiserte indekstifeller (ITTII).

Forebygging av influensa etter smitteeksponering hos spedbarn yngre enn 1 år under en pandemi:

Forebygging under en influensapandemi har ikke blitt studert hos barn i alderen 0-12 måneder i kontrollerte kliniske studier. Se pkt. 5.2 for detaljer vedrørende simulert eksponering.

Forebygging under en influensaepidemi i nærmiljøet: I en samlet analyse fra to andre studier gjennomført hos ikke vaksinerte, ellers friske voksne reduserte oseltamivir 75 mg, dosert én gang daglig i 6 uker, signifikant hyppigheten av klinisk influensasykdom fra 25/519 (4,8 %) i placebo-gruppen til 6/520 (1,2 %) i oseltamivir-gruppen (76 % reduksjon [95 % CI 1,6 - 5,7, p = 0,0006]) under en influensaepidemi i nærmiljøet. NNT i denne studien var 28 (95 % CI 24 - 50).

I en studie på eldre institusjonsbeboere, hvor 80 % av de inkluderte var vaksinert i den aktuelle sesongen, reduserte oseltamivir 75 mg, dosert én gang daglig i 6 uker, signifikant forekomsten av klinisk influensasykdom fra 12/272 (4,4 %) i placebo-gruppen til 1/276 (0,4 %) i oseltamivirgruppen (92 % reduksjon [95 % CI 1,5 - 6,6, p = 0,0015]). NNT i denne studien var 25 (95 % CI 23 - 62).

Forebygging av influensa hos immunsupprimerte pasienter: En dobbel-blind, placebokontrollert, randomisert studie undersøkte sesong-forebygging av influensa hos 475 immunsupprimerte pasienter (388 pasienter med solid organtransplantasjon [195 placebo; 193 oseltamivir], 87 pasienter med hematopoetisk stamcelletransplantasjon [43 placebo; 44 oseltamivir], ingen pasienter med andre immunsuppressive tilstander), inkl. 18 barn i alderen 1 til 12 år. Primært endepunkt i denne studien var forekomst av laboratoriebekreftet, klinisk influensa målt som viruskultur og/eller fire ganger økning i HAI-antistoffer. Forekomsten av laboratoriebekreftet, klinisk influensa var 2,9 % (7/238) i placebo-gruppen og 2,1 % (5/237) i oseltamivir-gruppen (95 % CI -2,3 – 4,1; p = 0,772).

Spesifikke studier på reduksjon av risiko for komplikasjoner er ikke blitt utført

Oseltamivir-resistens

Kliniske studier: Risiko for utvikling av influensavirus med redusert følsomhet eller åpenbar resistens overfor oseltamivir er undersøkt i Roche-sponsede kliniske studier. Utvikling av oseltamivir-resistente virus under behandling forekom hyppigere hos barn enn hos voksne, fra mindre enn 1 % hos voksne til 18 % hos spedbarn under 1 år. Barn som var bærere av oseltamivir-resistente virus hadde generelt virusspredning i en forlenget periode sammenlignet med pasienter med følsomme virus. Oseltamivir-resistens som oppsto under behandling påvirket imidlertid ikke behandlingsresponsen, og forårsaket ingen forlengelse av influensasymptomer.

En generelt høyere insidens av oseltamivir-resistens ble observert hos immunsupprimerte voksne pasienter og immunsupprimerte ungdommer behandlet med standard dose eller dobbel dose oseltamivir i 10 dager [14,5 % (10/69) i gruppen med standard dose og 2,7 % (2/74) i gruppen med dobbel dose], sammenlignet med data fra studier med oseltamivirbehandlede ellers friske voksne

pasienter og ungdommer. Majoriteten av de voksne pasientene som utviklet resistens var mottakere av transplantat (8/10 pasienter i gruppen som fikk standard dose og 2/2 pasienter i gruppen som fikk dobbel dose). De fleste pasientene med oseltamivir-resistent virus var infisert med influensa type A og hadde forlenget virusspredning.

Insidensen av oseltamivir-resistens observert hos immunsupprimerte barn (≤ 12 år) behandlet med Tamiflu på tvers av de to studiene og som ble evaluert for resistens, var 20,7 % (6/29). Av de seks immunsupprimerte barna som utviklet resistens mot oseltamivir under behandling, fikk 3 pasienter standard dose og 3 pasienter høydose (dobbelt eller trippel dose). Majoriteten hadde akutt lymfatisk leukemi og var ≤ 5 år.

Insidens av oseltamivir-resistens i kliniske studier

Pasientpopulasjon	Pasienter med resistensmutasjoner (%)	
	Fenotyping*	Geno- og fenotyping*
Voksne og ungdom	0,88 % (21/2382)	1,13 % (27/2396)
Barn (1-12 år)	4,11% (71/1726)	4,52 % (78/1727)
Spedbarn (< 1 år)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

* Fullstendig genotyping var ikke utført i alle studiene.

Influensaprofylakse

Utvikling av legemiddelresistens forbundet med bruk av Tamiflu i kliniske studier utført etter smitteeksponering (7 dager), etter smitteeksponering i husholdninger (10 dager) og sesongbetenget (42 dager) forebygging av influensa hos immunkompetente pasienter, er ikke dokumentert. Resistens ble ikke observert i en 12-ukers profylaksestudie hos immunsupprimerte pasienter.

Kliniske data og overvåkningsdata: Naturlige mutasjoner assosiert med redusert følsomhet overfor oseltamivir *in vitro* er oppdaget i influensa A og B-virus isolert fra pasienter som ikke har vært eksponert for oseltamivir. Resistente stammer har blitt isolert fra både immunkompetente og immunsupprimerte pasienter under behandling med oseltamivir. Immunsupprimerte pasienter og små barn har en høyere risiko for å utvikle oseltamivirresistente virus under behandling.

Oseltamivirresistente virus, isolert fra pasienter behandlet med oseltamivir og oseltamivirresistente laboriestammer av influensavirus, er funnet å inneholde mutasjoner i N1 og N2 neuraminidaser. Resistensmutasjoner er tilbøyelige til å være viralt sub-type spesifikke. Siden 2007 har den naturlige forekommende resistensen assosiert med H275Y-mutasjonen i sesongbetengete H1N1-stammer blitt sporadisk detektert.

Følsomheten overfor oseltamivir og prevalens av slike virus, synes å variere sesongmessig og geografisk. I 2008 ble H275Y funnet i > 99 % av sirkulerende H1N1 influensaisolater i Europa. I 2009 var H1N1 influensaen ("svineinfluensa") nesten gjennomgående følsom overfor oseltamivir, med kun sporadiske resistensrapporter i forbindelse med både terapeutiske og profylaktiske regimer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generell informasjon

Absorpsjon

Oseltamivir absorberes raskt fra mage-tarm-kanalen etter oral administrasjon av oseltamivirfosfat (pro-drug) og blir i stor utstrekning omdannet av esteraser, først og fremst i lever, til den aktive metabolitten (oseltamivirkarboksylat). Minst 75 % av en oral dose når systemisk sirkulasjon som aktiv metabolitt. Eksponeringen for pro-drug er mindre enn 5 % sammenlignet med aktiv metabolitt. Plasmakonsentrasjonene av både pro-drug og aktiv metabolitt er proporsjonale med dosen og påvirkes ikke av samtidig matinntak

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum av oseltamivirkarboksylat ved steady state er omtrent 23 liter hos mennesker, et volum som er ekvivalent med ekstracellulær kroppsvæske. Da neuraminidase-aktivitet er ekstracellulær, distribueres oseltamivirkarboksylat til alle lokalisasjoner for spredning av influensavirus.

Bindingen av oseltamivirkarboksylat til humant plasmaprotein er ubetydelig (omtrent 3 %).

Biotransformasjon

Oseltamivir omdannes i stor utstrekning til oseltamivirkarboksylat av esteraser som hovedsakelig er lokalisert i lever. *In vitro* studier har vist at verken oseltamivir eller den aktive metabolitten er substrat for, eller hemmer av, de viktigste isoformene av cytokrom P450. Ingen fase 2-konjugater av noen av substansene har vært identifisert *in vivo*.

Eliminasjon

Absorbert oseltamivir elimineres hovedsakelig (> 90 %) ved omdanning til oseltamivirkarboksylat. Det metaboliseres ikke videre, men utskilles i urinen. Plasmakonsentrasjonen av oseltamivirkarboksylat faller fra maksimalt nivå med en halveringstid på 6 til 10 timer hos de fleste forsøkspersoner. Den aktive metabolitten elimineres fullstendig ved utskillelse i nyrene. Renal clearance (18,8 l/t) overskrider den glomerulære filtrasjonshastigheten (7,5 l/t). Dette indikerer at det også skjer tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Mindre enn 20 % av en radioaktivt merket oral dose elimineres i feces.

Andre spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Spedbarn yngre enn 1 år: I to ukontrollerte ublindte studier ble farmakokinetikk, farmakodynamikk og sikkerhet av Tamiflu undersøkt hos influensasmittede barn under ett år (n=135).

Utskilleleshastigheten av den aktive metabolitten, korrigert for kroppsvekt, går ned hos barn under ett år. Eksponering av metabolitten er også mer variabel hos de yngste spedbarna. Tilgjengelig data tyder på at etter en dose på 3 mg/kg til spedbarn i alderen 0-12 måneder vil eksponering av pro-drug og metabolitt være effektiv med sikkerhetsprofil sammenlignbar med den observert hos eldre barn og voksne ved bruk av godkjent dose (se pkt. 4.1 og 4.2). De rapporterte bivirkningene var i samsvar med den etablerte sikkerhetsprofilen hos eldre barn.

Det finnes ingen tilgjengelig data for spedbarn under 1 år vedrørende forebygging etter smitteeksponering av influensa. Forebygging under en influensaepidemi i nærmiljøet har ikke blitt undersøkt hos barn under 12 år.

Forebygging av influensa etter smitteeksponering hos spedbarn yngre enn 1 år under en pandemi:

Simulering av dosering én gang daglig med 3 mg/kg hos spedbarn < 1 år viser en eksponering i det samme området eller høyere enn som for dosering én gang daglig med 75 mg hos voksne.

Eksponeringen overstiger ikke den spedbarn < 1 år får etter behandling (3mg/kg to ganger daglig) og den er forventet å resultere i en sammenlignbar sikkerhetsprofil (se pkt 4.8). Ingen kliniske studier av profylakse hos spedbarn i alderen < 1 år er gjennomført.

Spedbarn og barn 1 år eller eldre: Oseltamivirs farmakokinetikk er evaluert i farmakokinetikk-studier med enkeltdose til spedbarn, barn og ungdom i alderen 1 til 16 år. Farmakokinetikken ved gjentatt dosering ble undersøkt hos et lite antall barn som var med i en studie på klinisk effekt. Yngre barn skilte ut både prodrug og dennes aktive metabolitt raskere enn voksne pasienter, noe som ga lavere eksponering for en gitt mg/kg-dose. Doser på 2 mg/kg gir en eksponering for oseltamivirkarboksylat sammenlignbar med den som sees hos voksne som får en 75 mg kapsel (omkring 1 mg/kg). Farmakokinetikken til oseltamivir hos barn og ungdom 12 år eller eldre er sammenlignbar med det som observeres hos voksne.

Eldre

Eksponering for den aktive metabolitten ved steady state var 25 til 35 % høyere hos eldre (65-78 år) enn hos voksne under 65 år som fikk sammenlignbare doser oseltamivir. De observerte halveringstidene hos de eldre var sammenlignbare med dem man så hos unge voksne. Basert på legemiddeleksponeringen og tolerabiliteten er det ikke påkrevet med dosejustering for eldre pasienter, bortsett fra ved tegn på moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 60 ml/min) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Administrering av 100 mg oseltamivirfosfat to ganger daglig i 5 dager til pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, viste at eksponering for oseltamivirkarboksylat er omvendt proporsjonal med nyrefunksjonen. For dosering, se pkt. 4.2.

Nedsatt leverfunksjon

In-vitro studier konkluderer med at eksponeringen for oseltamivir ikke forventes å øke signifikant, og at eksponeringen for den aktive metabolitten heller ikke forventes å synke signifikant hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Gravide kvinner

En samlet farmakokinetisk populasjonssanalyse indikerer at doseringsregimet for Tamiflu, som er beskrevet i pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte, resulterer i lavere eksponering (30 % i gjennomsnitt over alle trimestre) av den aktive metabolitten hos gravide, sammenliknet med ikke-gravide kvinner. Den nedre eksponeringen som kan forutsies, ligger imidlertid over inhibisjonskonsentrasjoner (IC95-verdier) og på et terapeutisk nivå for en rekke influensa virusstammer. I tillegg foreligger det bevis fra observasjonsstudier der det er vist fordeler ved det gjeldende doseregimet i denne pasientgruppen. Det er derfor ikke anbefalt doseringsjusteringer for behandling eller for forebygging av influensa hos gravide kvinner (se pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amming).

Immunsupprimerte pasienter

Farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerer at behandling av voksne og pediatriske (<18 år) immunsupprimerte pasienter med oseltamivir (som beskrevet i pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte) resulterer i økt forventet eksponering (fra omtrent 5 % opptil 50 %) for den aktive metabolitten sammenliknet med ikke-immunsupprimerte pasienter med sammenlignbar kreatininclearance. På grunn av den brede sikkerhetsmarginen til den aktive metabolitten er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter fordi de har status som immunsupprimert. For immunsupprimerte pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør imidlertid dosene justeres som beskrevet under pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte.

Farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser fra to studier med immunsupprimerte pasienter indikerte at det ikke var noen betydningsfull ekstra nytte av eksponeringer høyere enn de som oppnås etter administrering av standard dose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Resultater fra en konvensjonell karsinogenitetsstudie med gnagere viste en tendens mot en doseavhengig økning i forekomst av enkelte tumorer som er typiske for den stammen av gnagere som ble studert. Tatt i betraktning marginene for eksponering, i forhold til forventet eksponering ved bruk hos mennesker, endrer ikke disse funnene nytte-risiko profilen for Tamiflu brukt ved godkjente terapeutiske indikasjoner.

Teratologistudier er utført på rotter og kaniner ved doser på opp til henholdsvis 1500 mg/kg/dag og 500 mg/kg/dag. Ingen effekt på fosterutviklingen ble observert. En fertilitetsstudie med rotte ved doser opp til 1500 mg/kg/dag viste ingen bivirkninger på hverken hann- eller hunnkjønn. I pre- og postnatale studier på rotte ble det observert forlenget fødselsvarighet ved 1500 mg/kg/dag. Sikkerhetsmarginen

mellom humaneksponering og høyeste dose uten effekt hos rotte (500 mg/kg/dag) er henholdsvis 480 ganger for oseltamivir og 44 ganger for den aktive metabolitten. Fostereksponeering hos rotte og kanin var omtrent 15 til 20 % av eksponering hos moren.

Hos diegivende rotter utskilles oseltamivir og dens aktive metabolitt i morsmelken. Begrensede data indikerer at oseltamivir og den aktive metabolitten utskilles i morsmelk hos mennesker. Ekstrapolering fra dyredata gir et estimat på at henholdsvis 0,01 mg/døgn og 0,3 mg/døgn for de to substansene.

En provokasjonstest på marsvin viste at oseltamivir kan være hudirriterende. Omtrent 50 % av dyrene som fikk påført rent virkestoff, fikk erytem etter eksponeringen. Det ble observert reversibel irritasjon på øyne hos kanin.

Mens svært høye orale enkeltdoser med oseltamivirfosfatsalt, opp til høyeste utprøvde dose (1310 mg/kg), ikke ga bivirkninger hos voksne rotter, resulterte slike doser i toksisitet, inkludert død, hos 7 dager gamle rotteunger. Disse reaksjonene ble observert ved doser på 657 mg/kg og høyere. Ved 500 mg/kg ble det ikke observert bivirkninger, heller ikke ved vedvarende behandling (500 mg/kg/dag administrert fra 7. til 21. levedag).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sorbitol (E420)

Natriumdihydrogensitrat (E331[a])

Xantangummi (E415)

Natriumbenzoat (E211)

Sakkarinnatrium (E954)

Titandioksid (E171)

Smakstilsetning tutti frutti (som inneholder maltodextriner [mais], propylenglykol, arabisk gummi E414 og naturlige smaksstoffer) [som i hovedsak består av banan-, ananas-, og ferskensmak].

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

Etter tilberedning kan miksturen oppbevares ved høyst 25 °C i 10 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter tilberedning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml farget glassflaske (med barnesikret skrukork av polypropylen, ytre del: polyetylen; indre del: polypropylen; gjenge: polyetylen) med 13 g pulver til mikstur, suspensjon, en plast adapter (lavtetthet polyetylen), plast målesprøyte á 3 ml (0,1 ml gradering) og plast målesprøyte á 10 ml (0,5 ml gradering) (sylinder og stempel: polypropylen, silikonbasert forseglingsring) og et plast målebeger for tilberedning (polypropylen).

Pakning á 1 flaske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det anbefales at Tamiflu mikstur tilberedes av en farmasøyt før utlevering til pasienten.

Etter tilberedning med 55 ml vann, får man et volum mikstur som er tilstrekkelig for totalt 10 doser på 30 mg oseltamivir.

Tilberedning av mikstur

1. Bank forsiktig på den uåpnede flasken noen ganger for å løsne pulveret.
2. Mål opp 55 ml vann ved å fylle målebegeret opp til anvist nivå (målebegeret er vedlagt i pakningen).
3. Tilsett 55 ml vann i flasken, lukk flasken og rist flasken godt i 15 sekunder.
4. Ta lokket av flasken og sett flaskeadapteren i flaskeåpningen.
5. Lukk flasken godt med korken (oppå flaskeadapteren). Slik er man sikker på at flaskeadapteren sitter i riktig posisjon i flasken.

Tamiflu pulver til mikstur vil etter tilberedning være en ugjennomsiktig og hvit til lysegul suspensjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/222/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. november 2011

Dato for siste fornyelse: 22. mai 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

- **Vilkår eller restriksjoner vedrørende sikker og effektiv bruk av legemidlet**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at det ved lanseringen av Tamiflu 6 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon, sendes et "Kjære helsepersonell brev" (Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) letter) til alle leger som forventes å forskrive eller bruke Tamiflu, med tekst i henhold til CHMP's evalueringsrapport. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal bli enig med nasjonale legemiddelmyndigheter om en kommunikasjonsplan for DHPC brevet i de medlemslandene brevet distribueres.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 30 mg harde kapsler
oseltamivir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder oseltamivirfosfat tilsvarende 30 mg oseltamivir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/222/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tamiflu 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterpakninger

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 30 mg kapsler
oseltamivir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 45 mg harde kapsler
oseltamivir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder oseltamivirfosfat tilsvarende 45 mg oseltamivir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/222/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tamiflu 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterpakninger

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 45 mg kapsler
oseltamivir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 75 mg harde kapsler
oseltamivir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder oseltamivirfosfat tilsvarende 75 mg oseltamivir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/222/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tamiflu 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterpakninger

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamiflu 75 mg kapsler
oseltamivir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tamiflu 6 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
oseltamivir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 390 mg oseltamivir. Etter tilberedning er volumet i flasken 65 ml. Hver ml mikstur inneholder 6 mg oseltamivir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sorbitol.
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 flaske
Inneholder også 1 plast flaskeadapter, 1 plast målebeger (55 ml), 1 plast målesprøyte á 3 ml og 1 plast målesprøyte á 10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk etter tilberedning
Flasken ristes godt før bruk
Pass på: Måleredskap inndelt i milliliter (ml)

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver: Oppbevares ved høyst 30 °C
Etter tilberedning kan miksturen oppbevares ved høyst 25 °C i 10 dager

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/222/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tamiflu

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på flaske

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tamiflu 6 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
oseltamivir

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til oral bruk etter tilberedning
Flasken ristes godt før bruk

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Volumet av tilberedt mikstur er 65 ml
1 ml inneholder 6 mg oseltamivir

6. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: Oppbevares ved høyst 30 °C
Mikstur: Oppbevares ved høyst 25 °C i 10 dager

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tamiflu 30 mg kapsler, harde

oseltamivir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tamiflu er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tamiflu
3. Hvordan du bruker Tamiflu
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tamiflu
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tamiflu er, og hva det brukes mot

- Tamiflu brukes av voksne, ungdom, barn og spedbarn (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn) for **behandling av influensa**. Det kan brukes når du har influensasymptomer, og når det er kjent at det er influensasmitte i ditt nærmiljø.
- Tamiflu kan også forskrives til voksne, ungdom, barn og spedbarn over 1 år til **forebygging av influensa**, dette avgjøres i hvert enkelt tilfelle, f.eks. hvis du har vært i kontakt med noen som har influensa.
- Tamiflu kan forskrives til voksne, ungdom, barn og spedbarn (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn) som **forebyggende behandling** under særlige forhold, f.eks. dersom det er en global influensaepidemi (*influensapandemi*) og influensavaksinen for sesongen kanskje ikke gir tilstrekkelig beskyttelse.

Tamiflu inneholder *oseltamivir*, som tilhører en gruppe legemidler som kalles *neuraminidasehemmere*. Disse legemidlene forhindrer influensavirus fra å spre seg i kroppen. De bidrar til å lindre eller forebygge symptomene på influensavirusinfeksjon.

Influensa er en infeksjon som er forårsaket av et virus. Influensasymptomer omfatter ofte plutselig feber (over 37,8°C), hoste, rennende eller tett nese, hodepine, muskelsmerter og sterk tretthet. Disse symptomene kan også skyldes andre infeksjoner. Ekte influensainfeksjon forekommer bare under de årlige utbruddene (*epidemier*) når influensavirus er i omløp i nærområdet. Utenfor epidemiperiodene vil slike influensalignende symptomer vanligvis være forårsaket av en annen sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Tamiflu

Bruk ikke Tamiflu

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor oseltamivir eller noen av de andre innholdsstoffene i Tamiflu (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med legen din dersom dette gjelder deg. **Ikke ta Tamiflu.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du tar Tamiflu, må du forsikre deg om at forskrivende lege vet

- om du er **allergisk mot andre legemidler**
- om du har **problemer med nyrene**. Hvis det er tilfelle, er det kanskje behov for dosejustering.
- om du har en **alvorlig medisinsk tilstand**, som kan kreve øyeblikkelig sykehusinnleggelse
- om **immunsystemet** ditt ikke fungerer
- om du har kronisk **hjertesykdom** eller **luftveissykdom**.

Ved behandling med Tamiflu, **informér legen øyeblikkelig:**

- dersom du opplever endringer i adferd eller humør (*nevropsykiatriske hendelser*), spesielt hos barn og ungdom. Dette kan være tegn på sjeldne, men alvorlige bivirkninger.

Tamiflu er ingen influensavaksine

Tamiflu er ikke en vaksine: Det behandler infeksjon, eller forebygger spredning av influensavirus. En vaksine gir deg antistoffer mot viruset. Tamiflu forandrer ikke virkningen av en influensavaksine, og legen din kan forskrive begge deler til deg.

Andre legemidler og Tamiflu

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Følgende legemidler er spesielt viktige:

- klorpropamid (brukt til behandling av diabetes)
- metotreksat (brukt til behandling av f.eks. leddgikt)
- fenylbutazon (brukt til behandling av smerte og betennelse)
- probenecid (brukt til behandling av gikt)

Graviditet og amming

Fortell det til legen din dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, slik at legen kan vurdere om det er riktig for deg å bruke Tamiflu.

Mulige virkninger av Tamiflu på diende barn er ikke kjent. Du må fortelle det til legen din om du ammer, slik at legen kan vurdere om det er riktig for deg å bruke Tamiflu.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Tamiflu har ingen effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Tamiflu inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel. Det er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Tamiflu

Bruk dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ta Tamiflu så raskt som mulig, aller helst innen to dager etter at influensasymptomene har startet.

Anbefalte doser

For behandling av influensa skal det tas to doser daglig. Det er vanligvis passende å ta en dose om morgenen og en dose om kvelden. **Det er viktig å gjennomføre hele 5-dagers kuren**, selv om du raskt føler deg bedre.

For pasienter med et svekket immunsystem fortsetter behandlingen i 10 dager.

For forebygging av influensa eller etter å ha blitt utsatt for en smittet person, ta en dose daglig i 10 dager. Det er best å ta den om morgenen sammen med frokost.

I spesielle situasjoner, som utbredt influensa eller for pasienter med et svakt immunsystem, vil behandling fortsette i opptil 6 eller 12 uker.

Anbefalt dose er basert på pasientens kroppsvekt.

Du må bruke den mengden orale kapler eller suspensjon som er forskrevet av legen.

Voksne og ungdom 13 år og eldre

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager
40 kg eller mer	75 mg** to ganger daglig	75 mg** to ganger daglig	75 mg** én gang daglig

*Pasienter med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

**75 mg kan også gis som en 30 mg kapsel pluss en 45 mg kapsel

Barn 1 til 12 år

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager
10 til 15 kg	30 mg to ganger daglig	30 mg to ganger daglig	30 mg én gang daglig
Mer enn 15 kg og opptil 23 kg	45 mg to ganger daglig	45 mg to ganger daglig	45 mg én gang daglig
Mer enn 23 kg og opptil 40 kg	60 mg to ganger daglig	60 mg to ganger daglig	60 mg én gang daglig
Mer enn 40 kg	75 mg** to ganger daglig	75 mg** to ganger daglig	75 mg** én gang daglig

*Barn med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

**75 mg kan også gis som en 30 mg kapsel pluss en 45 mg kapsel

Spedbarn yngre enn 1 år (0 til 12 måneder)

Dersom Tamiflu gis til spedbarn yngre enn 1 år, for å forebygge influensa under en influensaepidemi (pandemi), skal det være basert på en vurdering av legen etter en overveielse av potensiell nytte av behandlingen versus potensiell risiko for spedbarnet.

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager
3 kg til 10+ kg	3 mg per kg kroppsvekt** to ganger daglig	3 mg per kg kroppsvekt** to ganger daglig	3 mg per kg kroppsvekt** én gang daglig

*Spedbarn med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

**mg per kg = mg for hvert kilogram av spedbarnets kroppsvekt. For eksempel:

Dersom en 6 måneder gammel baby veier 8 kg, så er dosen

8 kg x 3 mg per kg = 24 mg

Administrasjonsmåte

Svelg kapslene hele med vann. Ikke knus eller tygg kapslene.

Tamiflu kan tas med eller uten mat, men når det tas med mat kan det redusere risikoen for kvalme eller oppkast.

Personer som har vanskeligheter med å ta kapsler kan bruke flytende legemiddel, *Tamiflu mikstur, suspensjon*. Dersom du har behov for Tamiflu mikstur, suspensjon, men det ikke er å skaffe fra apoteket, kan du tilberede en flytende Tamiflu suspensjon fra disse kapslene. **Se *Tilberedning av flytende Tamiflu hjemme***.

Dersom du tar for mye av Tamiflu

Slutt å ta Tamiflu og kontakt lege eller apotek med en gang.

I de fleste tilfeller av overdosering, er det ikke rapportert om noen bivirkninger. Når bivirkninger ble rapportert, var de liknende som ved normale doser, som listet opp i avsnitt 4.

Overdosering er rapportert mer hyppig når Tamiflu er gitt til barn enn til voksne og ungdom.

Forsiktighet bør utvises ved tilberedning av flytende Tamiflu til barn og når Tamiflu kapsler eller flytende Tamiflu gis til barn.

Dersom du glemmer å ta Tamiflu

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt kapsel.

Dersom du avbryter behandling med Tamiflu

Det oppstår ingen bivirkninger dersom du slutter med Tamiflu. Men dersom du slutter med Tamiflu tidligere enn det legen har anbefalt, kan influensasymptomene komme tilbake. Du skal alltid fullføre den behandlingen legen har forskrevet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Mange av bivirkningene som er listet opp under kan også være forårsaket av influensa.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert i sjeldne tilfeller etter at oseltamivir kom på markedet:

- Anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner: Alvorlige allergiske reaksjoner, med hevelse i ansikt og hud, kløende utslett, lavt blodtrykk og pustevansker.
- Leversykdom (fulminant hepatitt, leverfunksjonsforstyrrelser og gulsott): Gulfarging av huden og det hvite i øynene, endret farge på avføring, endret adferd.
- Angionevrotisk ødem: Plutselig begynnende alvorlig opphovning av huden, hovedsakelig rundt hodet og nakkeområdet, inkludert øyne og tunge, med pustevansker.
- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse: Komplisert, mulig livstruende allergisk reaksjon, alvorlig betennelse i ytre og muligens indre hudlag, begynnende med feber, sår hals, og utmattelse, hudutslett som fører til blemmer, flassing, avflaking av større hudområder, mulige pustevansker og lavt blodtrykk.
- Blødning i mage-tarmkanalen: Forlenget blødning fra tykktarmen eller blodig oppspytt.
- Nevropsykiatriske forstyrrelser, som beskrevet under.

Hvis du merker noen av disse symptomene, så skaff medisinsk hjelp umiddelbart.

De hyppigst (svært vanlige og vanlige) rapporterte bivirkningene av Tamiflu er kvalme, oppkast, magesmerter, urolig mage, hodepine og smerte. Disse bivirkningene kommer som oftest bare etter første legemiddeldose og vil vanligvis gi seg når behandlingen fortsetter. Hyppigheten av disse bivirkningene avtar dersom legemidlet tas med mat.

Sjeldne, men alvorlige bivirkninger: Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart

(dette kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

Ved behandling med Tamiflu, er det rapportert om sjeldne bivirkninger som inkluderer:

- Kramper og delirium, inkludert endret bevissthetsnivå.
- Forvirring, unormal adferd-
- Vrangforestillinger, hallusinasjoner, oppspilthet, angst, mareritt.

Disse bivirkningene ble hovedsakelig rapportert hos barn og ungdom, og ofte oppsto de plutselig og avtok raskt. I noen svært få tilfeller resulterte det i at pasienten skadet seg selv, noen ganger med dødelig utfall. Slike nevropsykiatriske bivirkninger er også rapportert hos pasienter med influensa som ikke har vært behandlet med Tamiflu.

- Pasienter, spesielt barn og ungdom, bør følges nøye opp med hensyn på endret adferd som beskrevet ovenfor.
- Dersom du merker noen av disse symptomene, spesielt hos yngre personer, **så skaff medisinsk hjelp raskt.**

Voksne og ungdom 13 år og eldre

Svært vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hodepine
- Kvalme

Vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Bronkitt
- Forkjølelsessårvirus
- Hoste
- Svimmelhet
- Feber
- Smerte
- Smerte i armer og ben
- Rennende nese
- Søvnvansker
- Sår hals
- Magesmerter
- Tretthet
- Oppblåsthet i øvre del av magen
- Øvre luftveisinfectionsjoner (betennelse i nese, hals og bihule)
- Urolig mage
- Oppkast

Mindre vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Allergiske reaksjoner
- Forandret grad av bevissthet
- Krampe
- Unormal hjerterytme
- Milde til alvorlige leverproblemer
- Hudreaksjoner (hudbetennelse, rødt og kløende utslett, hudavskalling)

Sjeldne bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Trombocytopeni (nedsatt mengde blodplater i blodet)
- Synsforstyrrelser

Barn i alderen 1 til 12 år

Svært vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hoste
- Tett nese
- Oppkast

Vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Øyekatarr (røde øyne og utflod eller smerte i øyet)
- Ørebetennelse og andre øreproblemer
- Hodepine
- Kvalme
- Rennende nese
- Magesmerter
- Oppblåsthet i øvre del av magen
- Urolig mage

Mindre vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Hudbetennelse
- Trommehinneproblemer

Spedbarn yngre enn 1 år

Rapporterte bivirkninger hos spedbarn i alderen 0 til 12 måneder, tilsvarer for det meste bivirkningene som er rapportert for eldre barn (1 år eller eldre). I tillegg er diaré og bleieutslett rapportert.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige, eller hvis du opplever mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

- **Hvis du eller ditt barn blir syke på nytt, eller**
- **hvis influensasymptomene blir verre eller feberen fortsetter**

bør du uansett informere legen din så snart som mulig.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tamiflu

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og på blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tamiflu

- Hver harde kapsel inneholder oseltamivir tilsvarende 30 mg oseltamivir.
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselinnhold: Pregelatinisert stivelse, talkum, povidon, krysskarmellosenatrium og natriumstearylfumarat
Kapselskall: gelatin, gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172) og titandioksid (E171)
Trykkfarge: skjellakk (E904), titandioksid (E 171) og FD og C blå 2 (indigokarmin, E132).

Hvordan Tamiflu ser ut og innholdet i pakningen

Den 30 mg harde kapselen består av en lysegul ugjennomsiktig hoveddel merket med "ROCHE" og en lysegul ugjennomsiktig toppdel merket med "30 mg". Merkingsteksten er blå.

Tamiflu 30 mg harde kapsler finnes i blisterpakninger á 10 stk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Informasjon til brukeren

For personer som har vanskeligheter med å ta kapsler, inkludert svært små barn, finnes det et flytende legemiddel, *Tamiflu mikstur, suspensjon*.

Dersom du trenger et flytende legemiddel, men dette ikke er tilgjengelig, kan apoteket tilberede en suspensjon fra Tamiflu kapsler (se *Informasjon beregnet for helsepersonell*). Denne apotektilberedningen er å foretrekke.

Hvis heller ikke tilberedning fra apotek er tilgjengelig, kan flytende Tamiflu tilberedes fra kapsler hjemme.

Dosen er den samme for å behandle eller forebygge influensa. Forskjellen er hvor ofte det blir gitt.

Tilberedning av flytende Tamiflu hjemme

- **Dersom du har den riktige kapselstyrken** for dosen som er nødvendig (en 30 mg eller en 60 mg dose), åpne kapselen og bland innholdet med en teskje (eller mindre) passende matprodukt som smaker søtt. Dette er vanligvis egnet for barn som er eldre enn 1 år. **Den første veiledningen viser deg hvordan.**
- **Dersom du trenger mindre doser**, inngår det flere trinn for å lage flytende Tamiflu. Dette er egnet for mindre barn og babyer: de trenger vanligvis en Tamifludose som er lavere enn 30 mg. **Den andre veiledningen viser deg hvordan.**

Barn 1 til 12 år



For å lage en 30 mg eller en 60 mg dose, trenger du:

- En eller to 30 mg Tamiflu kapsel/kapsler
- Skarp saks
- En liten bolle
- Teskje (5 ml skje)
- Vann
- **Mat som smaker søtt** for å maskere den bitre smaken av pulveret.
Eksempler er: sjokolade- eller kirsebær-sirup og dessertsaus som karamell- eller sjokoladesaus. Eller du kan lage sukkerlake: bland en teskje med vann med $\frac{3}{4}$ -dels teskje med sukker.

Trinn 1: sjekk at dosen er korrekt

For å finne den riktige mengden legemiddel som skal brukes, finn pasientens vekt på den venstre siden i tabellen.

Se deretter i den høyre kolonnen for å se antallet kapsler du trenger for å gi pasienten en enkelt dose. Antallet er det samme for behandling eller forebygging av influensa.

30 mg dose	
60 mg dose	

Du skal bare bruke 30 mg kapsler for 30 mg og 60 mg doser. Ikke prøv å lage en 45 mg eller 75 mg dose ved å bruke innholdet i 30 mg kapsler. Bruk istedet den passende kapselstyrken.

Vekt	Dose Tamiflu	Antall kapsler
Opp til 15 kg	30 mg	1 kapsel
Mer enn 15 kg opp til 23 kg	45 mg	Ikke bruk 30 mg kapsler
Mer enn 23 kg opp til 40 kg	60 mg	2 kapsler

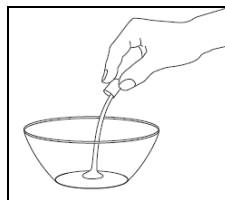
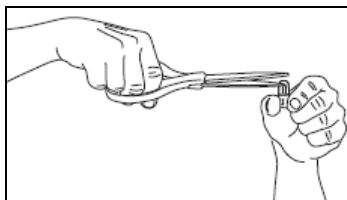
Trinn 2: Tøm alt pulveret i en bolle

Hold en **30 mg kapsel** rett opp over en bolle og klipp forsiktig av den avrundede toppdelen med en saks.

Tøm alt pulveret i bollen.

Åpne en kapsel til for en 60 mg dose. Tøm alt pulveret i bollen.

Vær forsiktig med pulveret, fordi det kan irritere huden og øynene dine.



Trinn 3: Gjør pulveret søtt og gi dosen

Tilsett en liten mengde - ikke mer enn en teskje - søt matvare i bollen med pulver.

Dette gjøres for å maskere den bitre smaken på Tamiflu pulver.

Rør godt i blandingen.



Gi straks hele innholdet i bollen til pasienten.

Hvis det er noe innhold igjen i bollen, skylk bollen med litt vann og la pasienten drikke resten av blandingen.

Gjenta denne framgangsmåten hver gang du skal gi legemidlet.

Spedbarn yngre enn 1 år:

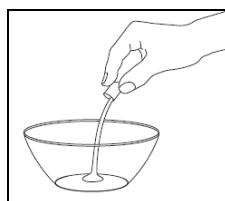
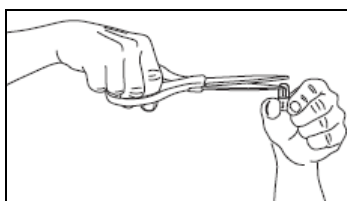
For å lage en mindre enkeltdose, trenger du:

- En 30 mg Tamiflu kapsel
- Skarp saks
- To små boller (bruk forskjellige sett boller for hvert barn)
- En stor oral målesprøyte for å måle vann – en 5 eller 10 ml målesprøyte
- En liten oral målesprøyte som viser gradering på 0,1 ml, for å gi dosen
- Teskje (5 ml skje)
- Vann
- Mat som smaker søtt for å maskere den bitre smaken av Tamiflu.

Eksempler er: sjokolade- eller kirsebær-sirup og dessertsaus som karamell- eller sjokoladesaus.
Eller du kan lage sukkerlake: bland en teskje med vann med $\frac{3}{4}$ -dels teskje med sukker.

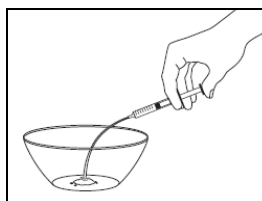
Trinn 1: Tøm alt pulveret i en bolle

Hold en **30 mg kapsel** rett opp over en av bollene og klipp forsiktig av den avrundede toppdelen med en saks. Vær forsiktig med pulveret, fordi det kan irritere huden og øynene dine. Tøm alt pulveret i bollen, uansett hvilken dose du lager. Dosen er det samme for behandling eller forebygging av influensa.



Trinn 2: Tilsett vann for å fortynne legemidlet

Bruk den største målesprøyten til å trekke opp 5 ml vann.



Tilsett vannet til pulveret i bollen.

Rør i blandingen med teskjeen i ca. 2 minutter.



Ikke bekymre deg dersom ikke alt pulveret løses opp. Det uløste pulveret er kun hjelpestoffer.

Trinn 3: Finn den riktige dosen i følge barnets vekt

Finn barnets vekt på den venstre siden i tabellen. Se deretter i kolonnen på høyre side i tabellen for å finne den nødvendige mengden av flytende mikstur som skal trekkes opp.

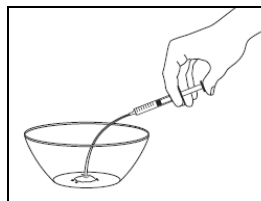
Spedbarn som er yngre enn 1 år (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn)

Barnets vekt (nærmest)	Hvor mye mikstur som skal trekkes opp
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 eller mer	5,0 ml

Trinn 4: Trekk opp den flytende miksturen

Vær sikker på at du har en passende størrelse på målesprøyten.
Trekk opp riktig mengde mikstur fra den første bollen.
Trekk det forsiktig opp slik at det ikke kommer med luftbobler.
Press forsiktig ut innholdet i sprøyten i den andre bollen.



Trinn 5: Gjør miksturen søt og gi den til barnet

Tilsett en liten mengde - ikke mer enn en teskje - søt matvare i den andre bollen.
Dette gjøres for å maskere den bitre smaken av Tamiflu pulver.
Bland den søte matvaren og flytende Tamiflu godt.



Gi straks hele innholdet i den andre bollen (flytende Tamiflu mikstur tilsatt søt matvare) til barnet.

Hvis det er noe innhold igjen i den andre bollen, skyll bollen med litt vann og la barnet drikke resten av blandingen. For barn som ikke kan drikke fra en bolle, bruk en skje eller flaske for å gi barnet resten av miksturen.

Gi barnet noe å drikke.

Kast eventuell ubrukt Tamiflu mikstur som er igjen i den første bollen.

Gjenta denne framgangsmåten hver gang du skal gi legemidlet.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Pasienter som ikke kan svelge kapsler: Kommersielt tilberedt Tamiflu mikstur (6 mg/ml) er det foretrukne legemidlet for barn og voksne som har vanskeligheter med å svelge, eller når det er behov for lavere doser. Hvis Tamiflu pulver til mikstur ikke er tilgjengelig, kan apoteket tilberede en mikstur (6 mg/ml) fra Tamiflu kapsler. Hvis apotekfremstilt mikstur ikke er tilgjengelig, kan pasientene tilberede mikstur fra kapsler i hjemmet.

Målesprøyter til oralt bruk for egnet volum og med gradering bør følge med for administrering av tilberedt mikstur i apotek og også for prosedyrer som omfatter tilberedning hjemme. I begge tilfeller, bør korrekt volum fortrinnsvis være markert på målesprøytene. For tilberedning hjemme, bør det utleveres separate målesprøyter for oppmåling av riktig volum med vann og for oppmåling av blandingen av Tamiflu og vann. For oppmåling av 5,0 ml vann, bør målesprøyter à 5 ml eller 10 ml brukes.

Se under for å finne passende størrelse på målesprøyten som brukes for oppmåling av riktig mengde Tamiflu mikstur (6 mg/ml).

Spedbarn yngre enn 1 år (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn):

Dose Tamiflu	Mengde Tamiflu mikstur	Størrelse på målesprøyte som brukes (gradering 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (eller 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (eller 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (eller 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 (eller 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 g	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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tamiflu 45 mg kapsler, harde oseltamivir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tamiflu er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tamiflu
3. Hvordan du bruker Tamiflu
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tamiflu
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tamiflu er, og hva det brukes mot

- Tamiflu brukes av voksne, ungdom, barn og spedbarn ((inkludert fullbårne nyfødte spedbarn) for **behandling av influensa**. Det kan brukes når du har influensasymptomer, og når det er kjent at det er influensasmitte i ditt nærmiljø.
- Tamiflu kan også forskrives til voksne, ungdom, barn og spedbarn over 1 år for **forebygging av influensa**, dette avgjøres i hvert enkelt tilfelle, f.eks. hvis du har vært i kontakt med noen som har influensa.
- Tamiflu kan forskrives til voksne, ungdom, barn og spedbarn ((inkludert fullbårne nyfødte spedbarn) som **forebyggende behandling** under særlige forhold, f.eks. dersom det er en global influensaepidemi (*influensapandemi*) og influensavaksinen for sesongen kanskje ikke gir tilstrekkelig beskyttelse.

Tamiflu inneholder *oseltamivir*, som tilhører en gruppe legemidler som kalles *neuraminidasehemmere*. Disse legemidlene forhindrer influensavirus fra å spre seg i kroppen. De bidrar til å lindre eller forebygge symptomene på influensavirusinfeksjon.

Influensa er en infeksjon som er forårsaket av et virus. Influensasymptomer omfatter ofte plutselig feber (over 37,8°C), hoste, rennende eller tett nese, hodepine, muskelsmerter og sterk tretthet. Disse symptomene kan også skyldes andre infeksjoner. Ekte influensainfeksjon forekommer bare under de årlige utbruddene (*epidemier*) når influensavirus er i omløp i nærområdet. Utenfor epidemiperiodene vil slike influensalignende symptomer vanligvis være forårsaket av en annen sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Tamiflu

Bruk ikke Tamiflu

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor oseltamivir eller noen av de andre innholdsstoffene i Tamiflu (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med legen din dersom dette gjelder deg. **Ikke ta Tamiflu.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du tar Tamiflu, må du forsikre deg om at forskrivende lege vet

- om du er **allergisk mot andre legemidler**
- om du har **problemer med nyrene**. Hvis det er tilfelle, er det kanskje behov for dosejustering.
- om du har en **alvorlig medisinsk tilstand**, som kan kreve øyeblikkelig sykehusinnleggelse
- om **immunsystemet** ditt ikke fungerer
- om du har kronisk **hjertesykdom** eller **luftveissykdom**.

Ved behandling med Tamiflu, informer **legen øyeblikkelig**:

- dersom du opplever endringer i adferd eller humør (*nevropsykiatriske hendelser*), spesielt hos barn og ungdom. Dette kan være tegn på sjeldne, men alvorlige bivirkninger.

Tamiflu er ingen influensavaksine

Tamiflu er ikke en vaksine: Det behandler infeksjon, eller forebygger spredning av influensavirus. En vaksine gir deg antistoffer mot viruset. Tamiflu forandrer ikke virkningen av en influensavaksine, og legen din kan forskrive begge deler til deg.

Andre legemidler og Tamiflu

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Følgende legemidler er spesielt viktige:

- klorpropamid (brukt til behandling av diabetes)
- metotreksat (brukt til behandling av f.eks. leddgikt)
- fenylobutazon (brukt til behandling av smerte og betennelse)
- probenecid (brukt til behandling av gikt)

Graviditet og amming

Fortell det til legen din dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, slik at legen kan vurdere om det er riktig for deg å bruke Tamiflu.

Mulige virkninger av Tamiflu på diende barn er ikke kjent. Du må fortelle det til legen din om du ammer, slik at legen kan vurdere om det er riktig for deg å bruke Tamiflu.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Tamiflu har ingen effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Tamiflu inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel. Det er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Tamiflu

Bruk dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ta Tamiflu så raskt som mulig, aller helst innen to dager etter at influensasymptomene har startet.

Anbefalte doser

For behandling av influensa skal det tas to doser daglig. Det er vanligvis passende å ta en dose om morgenen og en dose om kvelden. **Det er viktig å gjennomføre hele 5-dagers kuren**, selv om du raskt føler deg bedre.

For pasienter med et svekket immunsystem fortsetter behandlingen i 10 dager.

For forebygging av influensa eller etter å ha blitt utsatt for en smittet person, ta en dose daglig i 10 dager. Det er best å ta den om morgenen sammen med frokost.

I spesielle situasjoner, som utbredt influensa eller for pasienter med et svakt immunsystem, vil behandling fortsette i opptil 6 eller 12 uker.

Anbefalt dose er basert på pasientens kroppsvekt.

Du må bruke den mengden orale kapsler eller suspensjon som er forskrevet av legen.

Voksne og ungdom 13 år og eldre

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager
40 kg eller mer	75 mg** to ganger daglig	75 mg** to ganger daglig	75 mg** én gang daglig

*Pasienter med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

**75 mg kan også gis som en 30 mg kapsel pluss en 45 mg kapsel

Barn fra 1 til 12 år

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager
10 til 15 kg	30 mg to ganger daglig	30 mg to ganger daglig	30 mg én gang daglig
Mer enn 15 kg og opptil 23 kg	45 mg to ganger daglig	45 mg to ganger daglig	45 mg én gang daglig
Mer enn 23 kg og opptil 40 kg	60 mg to ganger daglig	60 mg to ganger daglig	60 mg én gang daglig
Mer enn 40 kg	75 mg** to ganger daglig	75 mg** to ganger daglig	75 mg** én gang daglig

*Barn med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

**75 mg kan også gis som en 30 mg kapsel pluss en 45 mg kapsel

Spedbarn yngre enn 1 år (0-12 måneder)

Dersom Tamiflu gis til spedbarn yngre enn 1 år for å forebygge influensa under en influensaepidemi (pandemi), skal det være basert på en vurdering av legen etter en overveieelse av potensiell nytte av behandlingen versus potensiell risiko for spedbarnet.

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager
3 kg til 10+ kg	3 mg per kg kroppsvekt** to ganger daglig	3 mg per kg kroppsvekt** to ganger daglig	3 mg per kg kroppsvekt** én gang daglig

*Spedbarn med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

**mg per kg = mg for hvert kilogram av spedbarnets kroppsvekt. For eksempel:

Dersom en 6 måneder gammel baby veier 8 kg, så er dosen

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

Administrasjonsmåte

Svelg kapslene hele med vann. Ikke knus eller tygg kapslene.

Tamiflu kan tas med eller uten mat, men når det tas med mat kan det redusere risikoen for kvalme eller oppkast.

Personer som har vanskeligheter med å ta kapsler kan bruke flytende legemiddel, *Tamiflu mikstur, suspensjon*. Dersom du har behov for Tamiflu mikstur, suspensjon, men det ikke er å skaffe fra apoteket, kan du tilberede en flytende Tamiflu suspensjon fra disse kapslene. **Se *Tilberedning av flytende Tamiflu hjemme***.

Dersom du tar for mye av Tamiflu

Slutt å ta Tamiflu og kontakt lege eller apotek med en gang.

I de fleste tilfeller av overdosering, er det ikke rapportert om noen bivirkninger. Når bivirkninger ble rapportert, var de liknende som ved normale doser, som listet opp i avsnitt 4.

Overdosering er rapportert mer hyppig når Tamiflu er gitt til barn enn til voksne og ungdom.

Forsiktighet bør utvises ved tilberedning av flytende Tamiflu til barn og når Tamiflu kapsler eller flytende Tamiflu gis til barn.

Dersom du glemmer å ta Tamiflu

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt kapsel.

Dersom du avbryter behandling med Tamiflu

Det oppstår ingen bivirkninger dersom du slutter med Tamiflu. Men dersom du slutter med Tamiflu tidligere enn det legen har anbefalt, kan influensasymptomene komme tilbake. Du skal alltid fullføre den behandlingen legen har forskrevet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Mange av bivirkningene som er listet opp under kan også være forårsaket av influensa.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert i sjeldne tilfeller etter at oseltamivir kom på markedet:

- Anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner: Alvorlige allergiske reaksjoner, med hevelse i ansikt og hud, kløende utslett, lavt blodtrykk og pustevansker.
- Leversykdom (fulminant hepatitt, leverfunksjonsforstyrrelser og gulsott): Gulfarging av huden og det hvite i øynene, endret farge på avføring, endret adferd.
- Angionevrotisk ødem: Plutselig begynnende alvorlig opphovning av huden, hovedsakelig rundt hodet og nakkeområdet, inkludert øyne og tunge, med pustevansker.
- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse: Komplisert, mulig livstruende allergisk reaksjon, alvorlig betennelse i ytre og muligens indre hudlag, begynnende med feber, sår hals, og utmattelse, hudutslett som fører til blemmer, flassing, avflaking av større hudområder, mulige pustevansker og lavt blodtrykk.
- Blødning i mage-tarmkanalen: Forlenget blødning fra tykktarmen eller blodig oppspytt.
- Nevropsykiatriske forstyrrelser, som beskrevet under.

Hvis du merker noen av disse symptomene, så skaff medisinsk hjelp umiddelbart.

De hyppigst (svært vanlige og vanlige) rapporterte bivirkningene av Tamiflu er kvalme, oppkast, magesmerter, urolig mage, hodepine og smerte. Disse bivirkningene kommer som oftest bare etter første legemiddeldose og vil vanligvis gi seg når behandlingen fortsetter. Hyppigheten av disse bivirkningene avtar dersom legemidlet tas med mat.

Sjeldne, men alvorlige bivirkninger: Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart

(dette kan gjelde opptil 1 av 1000 personer)

Ved behandling med Tamiflu, er det rapportert om sjeldne bivirkninger som inkluderer:

- Kramper og delirium, inkludert endret bevissthetsnivå.

- Forvirring, unormal adferd.
- Vrangforestillinger, hallusinasjoner, oppspilthet, angst, mareritt.

Disse bivirkningene ble hovedsakelig rapportert hos barn og ungdom, og ofte oppsto de plutselig og avtok raskt. I noen svært få tilfeller resulterte det i at pasienten skadet seg selv, noen ganger med dødelig utfall. Slike nevropsykiatriske bivirkninger er også rapportert hos pasienter med influensa som ikke har vært behandlet med Tamiflu.

- Pasienter, spesielt barn og ungdom, bør følges nøye opp med hensyn på endret adferd som beskrevet ovenfor.
- **Dersom du merker noen av disse symptomene, spesielt hos yngre personer, så skaff medisinsk hjelp raskt.**

Voksne og ungdom 13 år og eldre

Svært vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hodepine
- Kvalme

Vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Bronkitt
- Forkjølelsessårvirus
- Hoste
- Svimmelhet
- Feber
- Smerte
- Smerte i armer og ben
- Rennende nese
- Søvnvansker
- Sår hals
- Magesmerter
- Tretthet
- Oppblåsthet i øvre del av magen
- Øvre luftveisinfeksjoner (betennelse i nese, hals og bihule)
- Urolig mage
- Oppkast

Mindre vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Allergiske reaksjoner
- Forandret grad av bevissthet
- Krampe
- Unormal hjerterytme
- Milde til alvorlige leverproblemer
- Hudreaksjoner (hudbetennelse, rødt og kløende utslett, hudavskalling)

Sjeldne bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Trombocytopeni (nedsatt mengde blodplater i blodet)
- Synsforstyrrelser

Barn i alderen 1 til 12 år

Svært vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hoste
- Tett nese
- Oppkast

Vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Øyekatarr (røde øyne og utflod eller smerte i øyet)
- Ørebetennelse og andre øreproblemer
- Hodepine
- Kvalme
- Rennende nese
- Magesmerter
- Oppblåsthet i øvre del av magen
- Urolig mage

Mindre vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Hudbetennelse
- Trommehinneproblemer

Spedbarn yngre enn 1 år

Rapporterte bivirkninger hos spedbarn i alderen 0 til 12 måneder, tilsvarer for det meste bivirkningene som er rapportert for eldre barn (1 år eller eldre). I tillegg er diaré og bleieutslett rapportert.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige, eller hvis du opplever mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

- **Hvis du eller ditt barn blir syke på nytt, eller**
- **hvis influensasymptomene blir verre eller feberen fortsetter**

bør du uansett informere legen din så snart som mulig.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tamiflu

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og på blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tamiflu

- Hver harde kapsel inneholder oseltamivir tilsvarende 45 mg oseltamivir.
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselinnhold: Pregelatinisert stivelse, talkum, povidon, krysskarmellosenatrium og natriumstearylfumarat
Kapselskall: gelatin, svart jernoksid (E172) og titandioksid (E171)
Trykkfarge: skjellakk (E904), titandioksid (E 171) og FD og C blå 2 (indigokarmin, E132).

Hvordan Tamiflu ser ut og innholdet i pakningen

Den 45 mg harde kapselen består av en grå ugjennomsiktig hoveddel merket med "ROCHE" og en grå ugjennomsiktig toppdel merket med "45 mg". Merkingsteksten er blå.

Tamiflu 45 mg harde kapsler finnes i blisterpakninger á 10 stk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Informasjon til brukeren

For personer som har vanskeligheter med å ta kapsler, inkludert svært små barn, finnes det et flytende legemiddel, *Tamiflu mikstur, suspensjon*.

Dersom du trenger et flytende legemiddel, men dette ikke er tilgjengelig, kan apoteket tilberede en suspensjon fra Tamiflu kapsler (se *Informasjon beregnet for helsepersonell*). Denne apotektilberedningen er å foretrekke.

Hvis heller ikke tilberedning fra apotek er tilgjengelig, kan flytende Tamiflu tilberedes fra kapsler hjemme.

Dosen er den samme for å behandle eller forebygge influensa. Forskjellen er hvor ofte det blir gitt.

Tilberedning av flytende Tamiflu hjemme

- **Dersom du har den riktige kapselstyrken** for dosen som er nødvendig (45 mg), åpne kapselen og bland innholdet med en teskje (eller mindre) passende matprodukt som smaker søtt. Dette er vanligvis egnet for barn som er eldre enn 1 år. **Den første veiledningen viser deg hvordan.**
- **Dersom du trenger mindre doser**, inngår det flere trinn for å lage flytende Tamiflu. Dette er egnet for mindre barn og babyer: de trenger vanligvis en Tamifludose som er lavere enn 45 mg. **Den andre veiledningen viser deg hvordan.**

Barn 1 til 12 år

For å lage en 45 mg dose, trenger du:

- **En 45 mg Tamiflu kapsel**
- **Skarp saks**
- **En liten bolle**
- **Teskje (5 ml skje)**
- **Vann**
- **Mat som smaker søtt** for å maskere den bitre smaken av pulveret.
Eksempler er: sjokolade- eller kirsebær-sirup og dessertsaus som karamell- eller sjokoladesaus.
Eller du kan lage sukkerlake: bland en teskje med vann med $\frac{3}{4}$ -dels teskje med sukker.

Trinn 1: sjekk at dosen er korrekt

For å finne den riktige mengden legemiddel som skal brukes, finn pasientens vekt på den venstre siden i tabellen.

Se deretter i den høyre kolonnen for å se antallet kapsler du trenger for å gi pasienten en enkelt dose. Antallet er det samme for behandling eller forebygging av influensa.



Du skal bare bruke 45 mg kapsler for 45 mg doser. Ikke prøv å lage en 30 mg, 60 mg eller 75 mg dose ved å bruke innholdet i 45 mg kapsler. Bruk istedet den passende kapselstyrken.

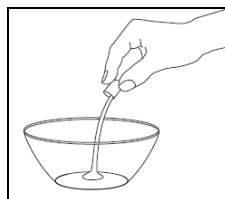
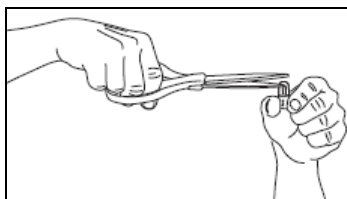
Vekt	Dose Tamiflu	Antall kapsler
Opp til 15 kg	30 mg	Ikke bruk 45 mg kapsler
Mer enn 15 kg opp til 23 kg	45 mg	1 kapsel
Mer enn 23 kg opp til 40 kg	60 mg	Ikke bruk 45 mg kapsler

Trinn 2: Tøm alt pulveret i en bolle

Hold en **45 mg kapsel** rett opp over en bolle og klipp forsiktig av den avrundede toppdelen med en saks.

Tøm alt pulveret i bollen.

Vær forsiktig med pulveret, fordi det kan irritere huden og øynene dine.



Trinn 3: Gjør pulveret søtt og gi dosen

Tilsett en liten mengde - ikke mer enn en teskje - søt matvare i bollen med pulver.

Dette gjøres for å maskere den bitre smaken på Tamiflu pulver.

Rør godt i blandingen.



Gi straks hele innholdet i bollen til pasienten.

Hvis det er noe innhold igjen i bollen, skylt bollen med litt vann og la pasienten drikke resten av blandingen.

Gjenta denne framgangsmåten hver gang du skal gi legemidlet.

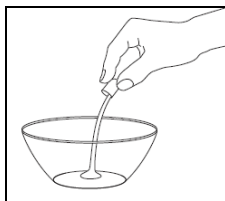
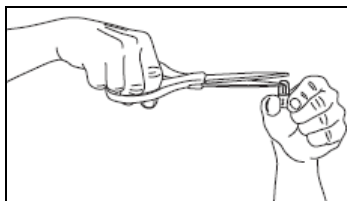
Spedbarn yngre enn 1 år:

For å lage en mindre enkeltdose, trenger du:

- **En 45 mg Tamiflu kapsel**
- **Skarp saks**
- **To små boller** (bruk forskjellige sett boller for hvert barn)
- **En stor oral målesprøyte** for å måle vann – en 5 ml målesprøyte eller 10 ml målesprøyte
- **En liten oral målesprøyte** som viser gradering på 0,1 ml, for å gi dosen
- **Teskje (5 ml skje)**
- **Vann**
- **Mat som smaker søtt** for å maskere den bitre smaken av Tamiflu.
Eksempler er: sjokolade- eller kirsebær-sirup og dessertsaus som karamell- eller sjokoladesaus.
Eller du kan lage sukkerlake: bland en teskje med vann med ¾-dels teskje med sukker.

Trinn 1: Tøm alt pulveret i en bolle

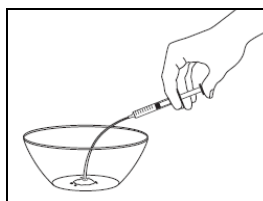
Hold en **45 mg kapsel** rett opp over en av bollene og klipp forsiktig av den avrundede toppdelen med en saks. Vær forsiktig med pulveret, fordi det kan irritere huden og øynene dine. Tøm alt pulveret i bollen, uansett hvilken dose du lager. Dosen er det samme for behandling eller forebygging av influensa.



Trinn 2: Tilsett vann for å fortynne legemidlet

Bruk den største målesprøyten til å trekke opp **7,5 ml vann**.

Tilsett vannet til pulveret i bollen.



Rør i blandingen med teskjeen i ca. 2 minutter.



Ikke bekymre deg dersom ikke alt pulveret løses opp. Det uløste pulveret er kun hjelpestoffer.

Trinn 3: Finn den riktige dosen i følge barnets vekt

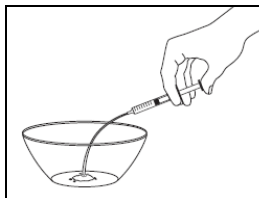
Finn barnets vekt på den venstre siden i tabellen. Se deretter i kolonnen på høyre side i tabellen for å finne den nødvendige mengden av flytende mikstur som skal trekkes opp.

Spedbarn som er yngre enn 1 år (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn)

Barnets vekt (nærmest)	Hvor mye mikstur som skal trekkes opp
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 eller mer	5,0 ml

Trinn 4: Trekk opp den flytende miksturen

Vær sikker på at du har en passende størrelse på målesprøyten.
Trekk opp riktig mengde mikstur fra den første bollen.
Trekk det forsiktig opp slik at det ikke kommer med luftbobler.
Press forsiktig ut innholdet i sprøyten i den andre bollen.



Trinn 5: Gjør miksturen søt og gi den til barnet

Tilsett en liten mengde - ikke mer enn en teskje - søt matvare i den andre bollen.
Dette gjøres for å maskere den bitre smaken av Tamiflu pulver.
Bland den søte matvaren og flytende Tamiflu godt.



Gi straks hele innholdet i den andre bollen (flytende Tamiflu mikstur tilsatt søt matvare) til barnet.

Hvis det er noe innhold igjen i den andre bollen, skyll bollen med litt vann og la barnet drikke resten av blandingen. For barn som ikke kan drikke fra en bolle, bruk en skje eller flaske for å gi barnet resten av miksturen.

Gi barnet noe å drikke.

Kast eventuell ubrukt Tamiflu mikstur som er igjen i den første bollen.

Gjenta denne framgangsmåten hver gang du skal gi legemidlet.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Pasienter som ikke kan svelge kapsler: Kommersielt tilberedt Tamiflu mikstur (6 mg/ml) er det foretrukne legemidlet for barn og voksne som har vanskeligheter med å svelge eller når det er behov for lavere doser. Hvis Tamiflu pulver til mikstur ikke er tilgjengelig, kan apoteket tilberede en mikstur (6 mg/ml) fra Tamiflu kapsler. Hvis apotekfremstilt mikstur ikke er tilgjengelig kan pasientene tilberede mikstur fra kapsler i hjemmet.

Målesprøyter til oralt bruk for egnet volum og med gradering bør følge med for administrering av tilberedt mikstur i apotek og også for prosedyrer som omfatter tilberedning hjemme. I begge tilfeller, bør korrekt volum fortrinnsvis være markert på målesprøytene. For tilberedning hjemme, bør det utleveres separate målesprøyter for oppmåling av riktig volum med vann og for oppmåling av blandingen av Tamiflu og vann. For oppmåling av 5,0 ml vann bør målesprøyte à 5 ml eller 10 ml brukes.

Se under for å finne passende størrelse på målesprøyten som brukes for oppmåling av riktig mengde Tamiflu mikstur (6 mg/ml).

Spedbarn yngre enn 1 år (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn):

Dose Tamiflu	Mengde Tamiflu mikstur	Størrelse på målesprøyte som brukes (gradering 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (eller 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (eller 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (eller 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 (eller 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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tamiflu 75 mg kapsler, harde

oseltamivir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tamiflu er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tamiflu
3. Hvordan du bruker Tamiflu
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tamiflu
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tamiflu er, og hva det brukes mot

- Tamiflu brukes av voksne, ungdom, barn og spedbarn (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn) for **behandling av influensa**. Det kan brukes når du har influensasymptomer, og når det er kjent at det er influensasmitte i ditt nærmiljø.
- Tamiflu kan også forskrives til voksne, ungdom, barn og spedbarn over 1 år til **forebygging av influensa**, dette avgjøres i hvert enkelt tilfelle, f.eks. hvis du har vært i kontakt med noen som har influensa.
- Tamiflu kan forskrives til voksne, ungdom, barn og spedbarn under 1 år (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn) som forebyggende behandling under særlige forhold, f.eks. dersom det er en global influensaepidemi (influensapandemi) og influensavaksinen for sesongen kanskje ikke gir tilstrekkelig beskyttelse.

Tamiflu inneholder oseltamivir, som tilhører en gruppe legemidler som kalles neuraminidasehemmere. Disse legemidlene forhindrer influensavirus fra å spre seg i kroppen. De bidrar til å lindre eller forebygge symptomene på influensavirusinfeksjon.

Influensa er en infeksjon som er forårsaket av et virus. Influensasymptomer omfatter ofte plutselig feber (over 37,8°C), hoste, rennende eller tett nese, hodepine, muskelsmerter og sterk tretthet. Disse symptomene kan også skyldes andre infeksjoner. Ekte influensainfeksjon forekommer bare under de årlige utbruddene (epidemier) når influensavirus er i omløp i nærområdet. Utenfor epidemiperiodene vil slike influensalignende symptomer vanligvis være forårsaket av en annen sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Tamiflu

Bruk ikke Tamiflu

- **dersom du er allergisk** (overfølsom) overfor oseltamivir eller noen av de andre innholdsstoffene i Tamiflu (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med legen din dersom dette gjelder deg. **Ikke ta Tamiflu.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du tar Tamiflu, må du forsikre deg om at forskrivende lege vet

- om du er **allergisk mot andre legemidler**
- om du har **problemer med nyrene**. Hvis det er tilfelle, er det kanskje behov for dosejustering.
- om du har en **alvorlig medisinsk tilstand**, som kan kreve øyeblikkelig sykehusinnleggelse
- om **immunsystemet** ditt ikke fungerer
- om du har kronisk **hjertesykdom** eller **luftveissykdom**.

Ved behandling med Tamiflu, **informér legen øyeblikkelig:**

- dersom du opplever endringer i adferd eller humør (*nevropsykiatriske hendelser*), spesielt hos barn og ungdom. Dette kan være tegn på sjeldne, men alvorlige bivirkninger.

Tamiflu er ingen influensavaksine

Tamiflu er ikke en vaksine: Det behandler infeksjon, eller forebygger spredning av influensavirus. En vaksine gir deg antistoffer mot viruset. Tamiflu forandrer ikke virkningen av en influensavaksine, og legen din kan forskrive begge deler til deg.

Andre legemidler og Tamiflu

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Følgende legemidler er spesielt viktige:

- klorpropamid (brukt til behandling av diabetes)
- metotreksat (brukt til behandling av f.eks. leddgikt)
- fenylbutazon (brukt til behandling av smerte og betennelse)
- probenecid (brukt til behandling av gikt)

Graviditet og amming

Fortell det til legen din dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, slik at legen kan vurdere om det er riktig for deg å bruke Tamiflu.

Mulige virkninger av Tamiflu på diende barn er ikke kjent. Du må fortelle det til legen din om du ammer, slik at legen kan vurdere om det er riktig for deg å bruke Tamiflu.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Tamiflu har ingen effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Tamiflu inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel. Det er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Tamiflu

Bruk dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ta Tamiflu så raskt som mulig, aller helst innen to dager etter at influensasymptomene har startet.

Anbefalte doser

For behandling av influensa skal det tas to doser daglig. Det er vanligvis passende å ta en dose om morgenen og en dose om kvelden. **Det er viktig å gjennomføre hele 5-dagers kuren**, selv om du raskt føler deg bedre.

For pasienter med et svekket immunsystem fortsetter behandlingen i 10 dager.

For forebygging av influensa eller etter å ha blitt utsatt for en smittet person, ta en dose daglig i 10 dager. Det er best å ta den om morgenen sammen med frokost.

I spesielle situasjoner, som utbredt influensa eller for pasienter med et svakt immunsystem, vil behandling fortsette i opptil 6 eller 12 uker.

Anbefalt dose er basert på pasientens kroppsvekt.

Du må bruke den mengden orale kapsler eller suspensjon som er forskrevet av legen.

Voksne og ungdom 13 år og eldre

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager
40 kg eller mer	75 mg** to ganger daglig	75 mg** to ganger daglig	75 mg** én gang daglig

*Pasienter med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

**75 mg kan også gis som en 30 mg kapsel pluss en 45 mg kapsel

Barn fra 1 til 12 år

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager
10 til 15 kg	30 mg to ganger daglig	30 mg to ganger daglig	30 mg én gang daglig
Mer enn 15 kg og opptil 23 kg	45 mg to ganger daglig	45 mg to ganger daglig	45 mg én gang daglig
Mer enn 23 kg og opptil 40 kg	60 mg to ganger daglig	60 mg to ganger daglig	60 mg én gang daglig
Mer enn 40 kg	75 mg** to ganger daglig	75 mg** to ganger daglig	75 mg** én gang daglig

*Barn med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

**75 mg kan også gis som en 30 mg kapsel pluss en 45 mg kapsel

Spedbarn yngre enn 1 år (0 til 12 måneder)

Dersom Tamiflu gis til spedbarn yngre enn 1 år, for å forebygge influensa under en influensaepidemi (pandemi) skal det være basert på en vurdering av legen etter en overveielse av potensiell nytte av behandlingen versus potensiell risiko for spedbarnet.

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager
3 kg til 10+ kg	3 mg per kg kroppsvekt** to ganger daglig	3 mg per kg kroppsvekt** to ganger daglig	3 mg per kg kroppsvekt** én gang daglig

*Spedbarn med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

**mg per kg = mg for hvert kilogram av spedbarnets kroppsvekt. For eksempel:

Dersom en 6 måneder gammel baby veier 8 kg, så er dosen

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

Administrasjonsmåte

Svelg kapslene hele med vann. Ikke knus eller tygg kapslene.

Tamiflu kan tas med eller uten mat, men når det tas med mat kan det redusere risikoen for kvalme eller oppkast.

Personer som har vanskeligheter med å ta kapsler kan bruke flytende legemiddel, *Tamiflu mikstur, suspensjon*. Dersom du har behov for Tamiflu mikstur, suspensjon, men det ikke er å skaffe fra apoteket, kan du tilberede en flytende Tamiflu suspensjon fra disse kapslene. **Se Tilberedning av flytende Tamiflu hjemme.**

Dersom du tar for mye av Tamiflu

Slutt å ta Tamiflu og kontakt lege eller apotek med en gang.

I de fleste tilfeller av overdosering, er det ikke rapportert om noen bivirkninger. Når bivirkninger ble rapportert, var de liknende som ved normale doser, som listet opp i avsnitt 4.

Overdosering er rapportert mer hyppig når Tamiflu er gitt til barn enn til voksne og ungdom.

Forsiktighet bør utvises ved tilberedning av flytende Tamiflu til barn og når Tamiflu kapsler eller flytende Tamiflu gis til barn.

Dersom du glemmer å ta Tamiflu

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt kapsel.

Dersom du avbryter behandling med Tamiflu

Det oppstår ingen bivirkninger dersom du slutter med Tamiflu. Men dersom du slutter med Tamiflu tidligere enn det legen har anbefalt, kan influensasymptomene komme tilbake. Du skal alltid fullføre den behandlingen legen har forskrevet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mange av bivirkningene som er listet opp under kan også være forårsaket av influensa.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert i sjeldne tilfeller etter at oseltamivir kom på markedet:

- Anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner: Alvorlige allergiske reaksjoner, med hevelse i ansikt og hud, kløende utslett, lavt blodtrykk og pustevansker.
- Leversykdom (fulminant hepatitt, leverfunksjonsforstyrrelser og gulsott): Guldfarging av huden og det hvite i øynene, endret farge på avføring, endret adferd.
- Angionevrotisk ødem: Plutselig begynnende alvorlig opphovning av huden, hovedsakelig rundt hodet og nakkeområdet, inkludert øyne og tunge, med pustevansker.
- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse: Komplisert, mulig livstruende allergisk reaksjon, alvorlig betennelse i ytre og muligens indre hudlag, begynnende med feber, sår hals, og utmattelse, hudutslett som fører til blemmer, flassing, avflaking av større hudområder, mulige pustevansker og lavt blodtrykk.

- Blødning i mage-tarmkanalen: Forlenget blødning fra tykktarmen eller blodig oppspytt.
- Nevropsykiatriske forstyrrelser, som beskrevet under.

Hvis du merker noen av disse symptomene, så skaff medisinsk hjelp umiddelbart.

De hyppigst (svært vanlige og vanlige) rapporterte bivirkningene av Tamiflu er kvalme, oppkast, magesmerter, urolig mage, hodepine og smerte. Disse bivirkningene kommer som oftest bare etter første legemiddeldose og vil vanligvis gi seg når behandlingen fortsetter. Hyppigheten av disse bivirkningene avtar dersom legemidlet tas med mat.

Sjeldne, men alvorlige bivirkninger: Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart

(dette kan gjelde opptil 1 av 1000 personer)

Ved behandling med Tamiflu, er det rapportert om sjeldne bivirkninger som inkluderer:

- Kramper og delirium, inkludert endret bevissthetsnivå.
- Forvirring, unormal adferd.
- Vrangforestillinger, hallusinasjoner, oppspilthet, angst, mareritt.

Disse bivirkningene ble hovedsakelig rapportert hos barn og ungdom, og ofte oppsto de plutselig og avtok raskt. I noen svært få tilfeller resulterte det i at pasienten skadet seg selv, noen ganger med dødelig utfall. Slike nevropsykiatriske bivirkninger er også rapportert hos pasienter med influensa som ikke har vært behandlet med Tamiflu.

- Pasienter, spesielt barn og ungdom, bør følges nøye opp med hensyn på endret adferd som beskrevet ovenfor.
- Dersom du merker noen av disse symptomene, spesielt hos yngre personer, **så skaff medisinsk hjelp raskt.**

Voksne og ungdom 13 år og eldre

Svært vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hodepine
- Kvalme

Vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Bronkitt
- Forkjølelsessårvirus
- Hoste
- Svimmelhet
- Feber
- Smerte
- Smerte i armer og ben
- Rennende nese
- Søvnvansker
- Sår hals
- Magesmerter
- Tretthet
- Oppblåsthet i øvre del av magen
- Øvre luftveisinfeksjoner (betennelse i nese, hals og bihule)
- Urolig mage
- Oppkast

Mindre vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Allergiske reaksjoner
- Forandret grad av bevissthet

- Krampe
- Unormal hjerterytme
- Milde til alvorlige leverproblemer
- Hudreaksjoner (hudbetennelse, rødt og kløende utslett, hudavskalling)

Sjeldne bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Trombocytopeni (nedsatt mengde blodplater i blodet)
- Synsforstyrrelser

Barn i alderen 1 til 12 år

Svært vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hoste
- Tett nese
- Oppkast

Vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Øyekatarr (røde øyne og utflod eller smerte i øyet)
- Ørebetennelse og andre øreproblemer
- Hodepine
- Kvalme
- Rennende nese
- Magesmerter
- Oppblåsthet i øvre del av magen
- Urolig mage

Mindre vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Hudbetennelse
- Trommehinneproblemer

Spedbarn yngre enn 1 år

Rapporterte bivirkninger hos spedbarn i alderen 0 til 12 måneder, tilsvarer for det meste bivirkningene som er rapportert for eldre barn (1 år eller eldre). I tillegg er diaré og bleieutslett rapportert.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige, eller hvis du opplever mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

- **Hvis du eller ditt barn blir syke på nytt, eller**
- **hvis influensasymptomene blir verre eller feberen fortsetter**

bør du informere legen din så snart som mulig.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tamiflu

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og på blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tamiflu

- Hver harde kapsel inneholder oseltamivir tilsvarende 75 mg oseltamivir
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselinnhold: Pregelatinisert stivelse, talkum, povidon, krysskarmellosenatrium og natriumstearylfumarat
Kapselskallet: gelatin, gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172) og titandioksid (E171)
Trykkfarge: skjellakk (E904), titandioksid (E 171) og FD og C blå 2 (indigokarmin, E132).

Hvordan Tamiflu ser ut og innholdet i pakningen

Den 75 mg harde kapselen består av en grå ugjennomsiktig hoveddel merket med "ROCHE" og en lysegul ugjennomsiktig toppdel merket med "75 mg". Merkingsteksten er blå.

Tamiflu 75 mg harde kapsler finnes i blisterpakninger á 10 stk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Informasjon til brukeren

For personer som har vanskeligheter med å ta kapsler, inkludert svært små barn, finnes det et flytende legemiddel, *Tamiflu mikstur, suspensjon*.

Dersom du trenger et flytende legemiddel, men dette ikke er tilgjengelig, kan apoteket tilberede en suspensjon fra Tamiflu kapsler (se *Informasjon beregnet for helsepersonell*). Denne apotektilberedningen er å foretrekke.

Hvis heller ikke tilberedning fra apotek er tilgjengelig, kan flytende Tamiflu tilberedes fra kapsler hjemme.

Dosen er den samme for å behandle eller forebygge influensa. Forskjellen er hvor ofte det blir gitt.

Tilberedning av flytende Tamiflu hjemme

- **Dersom du har den riktige kapselen** for dosen som er nødvendig (75 mg dose), åpne kapselen og bland innholdet med en teskje (eller mindre) passende matprodukt som smaker søtt. Dette er vanligvis egnet for barn som er eldre enn 1 år. **Den første veiledningen viser deg hvordan.**
- **Dersom du trenger mindre doser**, inngår det flere trinn for å lage flytende Tamiflu. Dette er egnet for mindre barn og babyer: de trenger vanligvis en Tamifludose som er lavere enn 30 mg. **Den andre veiledningen viser deg hvordan.**

Voksne, ungdom 13 år og eldre, og barn som veier 40 kg eller mer

For å lage en 75 mg dose, trenger du:

- En 75 mg Tamiflu kapsel
- Skarp saks
- En liten bolle
- Teskje (5 ml skje)
- Vann
- **Mat som smaker søtt** for å maskere den bitre smaken av pulveret.
Eksempler er: sjokolade- eller kirsebær-sirup og dessertsaus som karamell- eller sjokoladesaus. Eller du kan lage sukkerlake: bland en teskje med vann med $\frac{3}{4}$ -dels teskje med sukker.

Trinn 1: sjekk at dosen er korrekt

For å finne den riktige mengden legemiddel som skal brukes, finn pasientens vekt på den venstre siden i tabellen.

Se deretter i den høyre kolonnen for å se antallet kapsler du trenger for å gi pasienten en enkelt dose. Antallet er det samme for behandling eller forebygging av influensa.



Du skal bare bruke 75 mg kapsler for 75 mg doser. Ikke prøv å lage en 75 mg dose ved å bruke innholdet i 30 mg eller 45 mg kapsler.

Vekt	Dose Tamiflu	Antall kapsler
40 kg og mer	75 mg	1 kapsel

Ikke for barn som veier mindre enn 40 kg.

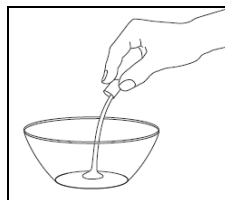
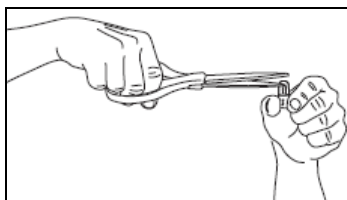
Du må lage en dose på mindre enn 75 mg til barn som veier mindre enn 40 kg. *Se under.*

Trinn 2: Tøm alt pulveret i en bolle

Hold en **75 mg kapsel** rett opp over en bolle og klipp forsiktig av den avrundede toppdelen med en saks.

Tøm alt pulveret i bollen.

Vær forsiktig med pulveret, fordi det kan irritere huden og øynene dine.

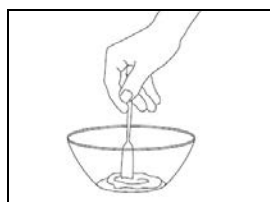


Trinn 3: Gjør pulveret søtt og gi dosen

Tilsett en liten mengde - ikke mer enn en teskje - søt matvare i bollen med pulver.

Dette gjøres for å maskere den bitre smaken på Tamiflu pulver.

Rør godt i blandingen.



Gi straks hele innholdet i bollen til pasienten.

Hvis det er noe innhold igjen i bollen, skyll bollen med litt vann og la pasienten drikke resten av blandingen.

Gjenta denne framgangsmåten hver gang du skal gi legemidlet.

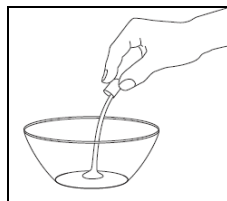
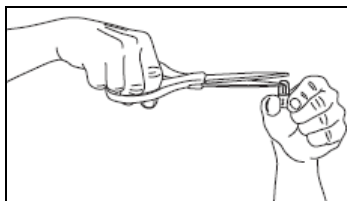
Spedbarn yngre enn 1 år, og barn som veier mindre enn 40 kg:

For å lage en mindre enkeltdose, trenger du:

- **En 75 mg Tamiflu kapsel**
- **Skarp saks**
- **To små boller**
- **En stor oral målesprøyte** for å måle vann – en 5 eller 10 ml målesprøyte
- **En liten oral målesprøyte** som viser gradering på 0,1 ml, for å gi dosen
- **Teskje (5 ml skje)**
- **Vann**
- **Mat som smaker søtt** for å maskere den bitre smaken av Tamiflu.
 - Eksempler er: sjokolade- eller kirsebær-sirup og dessertsaus som karamell- eller sjokoladesaus.
 - Eller du kan lage sukkerlake: bland en teskje med vann med ¾-dels teskje med sukker.

Trinn 1: Tøm alt pulveret i en bolle

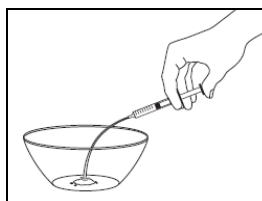
Hold en **75 mg kapsel** rett opp over en av bollene og klipp forsiktig av den avrundede toppdelen med en saks. Vær forsiktig med pulveret, fordi det kan irritere huden og øynene dine. Tøm alt pulveret i bollen, uansett hvilken dose du lager. Dosen er det samme for behandling eller forebygging av influensa.



Trinn 2: Tilsett vann for å fortynne legemidlet

Bruk den største målesprøyten til å trekke opp 12,5 ml vann.

Tilsett vannet til pulveret i bollen.



Rør i blandingen med teskjeen i ca. 2 minutter.



Ikke bekymre deg dersom ikke alt pulveret løses opp. Det uløste pulveret er kun hjelpestoffer.

Trinn 3: Finn den riktige dosen i følge barnets og vekt

Finn barnets vekt på den venstre siden i tabellen. Se deretter i kolonnen på høyre side i tabellen for å finne den nødvendige mengden av flytende mikstur som skal trekkes opp.

Spedbarn som er yngre enn 1 år (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn)

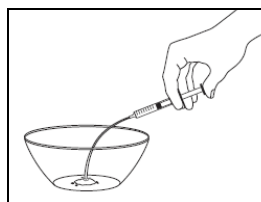
Barnets vekt (nærmest)	Hvor mye mikstur som skal trekkes opp
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg eller mer	5,0 ml

Barn som er 1 år eller eldre og veier mindre enn 40 kg

Barnets vekt (nærmest)	Hvor mye mikstur som skal trekkes opp
Opp til 15 kg	5,0 ml
15 til 23 kg	7,5 ml
23 til 40 kg	10,0 ml

Trinn 4: Trekk opp den flytende miksturen

Vær sikker på at du har en passende størrelse på målesprøyten.
Trekk opp riktig mengde mikstur fra den første bollen.
Trekk det forsiktig opp slik at det ikke kommer med luftbobler.
Press forsiktig ut innholdet i sprøyten i den andre bollen.



Trinn 5: Gjør miksturen søt og gi den til barnet

Tilsett en liten mengde - ikke mer enn en teskje - søt matvare i den andre bollen.
Dette gjøres for å maskere den bitre smaken av Tamiflu pulver.
Bland den søte matvaren og flytende Tamiflu godt.



Gi straks hele innholdet i den andre bollen (flytende Tamiflu mikstur tilsatt søt matvare) til barnet.

Hvis det er noe innhold igjen i den andre bollen, skyll bollen med litt vann og la barnet drikke resten av blandingen. For barn som ikke kan drikke fra en bolle, bruk en skje eller flaske for å gi barnet resten av miksturen.

Gi barnet noe å drikke.

Kast eventuell ubrukt Tamiflu mikstur som er igjen i den første bollen.

Gjenta denne framgangsmåten hver gang du skal gi legemidlet.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Pasienter som ikke kan svelge kapsler: Kommersielt tilberedt Tamiflu mikstur (6 mg/ml) er det foretrukne legemidlet for barn og voksne som har vanskeligheter med å svelge eller når det er behov for lavere doser. Hvis Tamiflu pulver til mikstur ikke er tilgjengelig, kan apoteket tilberede en mikstur (6 mg/ml) fra Tamiflu kapsler. Hvis apotekfremstilt mikstur ikke er tilgjengelig kan pasientene tilberede mikstur fra kapsler i hjemmet.

Målesprøyter til oral bruk for egnet volum og med gradering bør følge med for administrering av tilberedt mikstur i apotek og også for prosedyrer som omfatter tilberedning hjemme. I begge tilfeller, bør korrekt volum fortrinnsvis være markert på målesprøytene. For tilberedning hjemme, bør det utleveres separate målesprøyter for oppmåling av riktig volum med vann og for oppmåling av blandingen av Tamiflu og vann. For oppmåling av 12,5 ml vann, bør målesprøyte á 10 ml brukes.

Se under for å finne passende størrelse på målesprøyten som brukes for oppmåling av riktig mengde Tamiflu mikstur (6 mg/ml).

Spedbarn yngre enn 1 år (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn):

Dose Tamiflu	Mengde Tamiflu mikstur	Størrelse på målesprøyte som brukes (gradering 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (eller 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (eller 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (eller 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 (eller 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

Barn 1 år og eldre, som veier mindre enn 40 kg:

Dose Tamiflu	Mengde Tamiflu mikstur	Størrelse på målesprøyte som brukes (gradering 0,1 ml)
30 mg	5,0 ml	5,0 ml (eller 10,0 ml)
45 mg	7,5 ml	10,0 ml
60 mg	10,0 ml	10,0 ml

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tamiflu 6 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon oseltamivir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tamiflu er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tamiflu.
3. Hvordan du bruker Tamiflu
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tamiflu
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tamiflu er, og hva det brukes mot

- Tamiflu brukes av voksne, ungdom, barn og spedbarn (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn) for **behandling av influensa**. Det kan brukes når du har influensasymptomer, og når det er kjent at det er influensasmitte i ditt nærmiljø.
- Tamiflu kan også forskrives til voksne, ungdom, barn og spedbarn over 1 år til **forebygging av influensa**, dette avgjøres i hvert enkelt tilfelle, f.eks. hvis du har vært i kontakt med noen som har influensa.
- Tamiflu kan forskrives til voksne, ungdom, barn og spedbarn under 1 år (inkludert fullbårne nyfødte spedbarn) som **forebyggende behandling** under særlige forhold, f.eks. dersom det er en global influensaepidemi (*influensapandemi*) og influensavaksinen for sesongen kanskje ikke gir tilstrekkelig beskyttelse.

Tamiflu inneholder *oseltamivir*, som tilhører en gruppe legemidler som kalles *neuraminidasehemmere*. Disse legemidlene forhindrer influensavirus fra å spre seg i kroppen. De bidrar til å lindre eller forebygge symptomene på influensavirusinfeksjon.

Influensa er en infeksjon som er forårsaket av et virus. Influensasymptomer omfatter ofte plutselig feber (over 37,8°C), hoste, rennende eller tett nese, hodepine, muskelsmerter og sterk tretthet. Disse symptomene kan også skyldes andre infeksjoner. Ekte influensa infeksjon forekommer bare under de årlige utbruddene (*epidemier*) når influensavirus er i omløp i nærområdet. Utenfor epidemiperioden vil slike influensalignende symptomer vanligvis være forårsaket av en annen sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Tamiflu

Bruk ikke Tamiflu

- **dersom du er allergisk** (overfølsom) overfor oseltamivir eller noen av de andre innholdsstoffene i Tamiflu (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med legen din dersom dette gjelder deg. **Ikke ta Tamiflu.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du tar Tamiflu, må du forsikre deg om at forskrivende lege vet

- om du er **allergisk mot andre legemidler**
- om du har **problemer med nyrene**. Hvis det er tilfelle, er det kanskje behov for dosejustering.
- om du har en **alvorlig medisinsk tilstand**, som kan kreve øyeblikkelig sykehusinnleggelse
- om **immunsystemet** ditt ikke fungerer
- om du har kronisk **hjertesykdom** eller **luftveissykdom**.

Ved behandling med Tamiflu, informer **legen øyeblikkelig**:

- dersom du opplever endringer i adferd eller humør (*nevropsykiatriske hendelser*), spesielt hos barn og ungdom. Dette kan være tegn på sjeldne, men alvorlige bivirkninger.

Tamiflu er ingen influensavaksine

Tamiflu er ikke en vaksine: Det behandler infeksjon, eller forebygger spredning av influensavirus. En vaksine gir deg antistoffer mot viruset. Tamiflu forandrer ikke virkningen av en influensavaksine, og legen din kan forskrive begge deler til deg.

Andre legemidler og Tamiflu

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Følgende legemidler er spesielt viktige:

- klorpropamid (brukt til behandling av diabetes)
- metotreksat (brukt til behandling av f.eks. leddgikt)
- fenybutazon (brukt til behandling av smerte og betennelse)
- probenecid (brukt til behandling av gikt)

Graviditet og amming

Fortell det til legen din dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, slik at legen kan vurdere om det er riktig for deg å bruke Tamiflu.

Mulige virkninger av Tamiflu på diende barn er ikke kjent. Du må fortelle det til legen din om du ammer, slik at legen kan vurdere om det er riktig for deg å bruke Tamiflu.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Tamiflu har ingen effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Tamiflu inneholder fruktose og natriumbenzoat

Tamiflu inneholder sorbitol.

Sorbitol er en form for fruktose. Snakk med legen din før du tar dette legemidlet dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse for noen sukkerarter eller at du har fått påvist arvelig fruktoseintoleranse, en sjelden genetisk lidelse som medfører at kroppen din ikke kan bryte ned fruktose.

Sorbitol kan forårsake ubehag i mage-tarmkanalen og mild avførende effekt.

5 ml oseltamivir mikstur, suspensjon inneholder 0,9 gram sorbitol.

7,5 ml oseltamivir mikstur, suspensjon inneholder 1,3 gram sorbitol.

10 ml oseltamivir mikstur, suspensjon inneholder 1,7 gram sorbitol.

12,5 ml oseltamivir mikstur, suspensjon inneholder 2,1 gram sorbitol.

Tamiflu inneholder natriumbenzoat.

Natriumbenzoat (E 211) kan øke gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte spedbarn (opptil 4 ukers alder).

5 ml oseltamivir mikstur, suspensjon inneholder 2,5 mg natriumbenzoat.

7,5 ml oseltamivir mikstur, suspensjon inneholder 3,75 mg natriumbenzoat.
10 ml oseltamivir mikstur, suspensjon inneholder 5 mg natriumbenzoat.
12,5 ml oseltamivir mikstur, suspensjon inneholder 6,25 mg natriumbenzoat.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose (basert på maksdose på 75 mg). Det er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Tamiflu

Bruk dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk alltid måleredskapet som er vedlagt i pakningen og som har markeringer som viser dosen i milliliter (ml).

Ta Tamiflu så raskt som mulig, aller helst innen to dager etter at influensasymptomene har startet.

Anbefalte doser

For behandling av influensa skal det tas to doser daglig. Det er vanligvis passende å ta en dose om morgenen og en dose om kvelden. **Det er viktig å gjennomføre hele 5-dagers kuren**, selv om du raskt føler deg bedre.

For pasienter med et svekket immunsystem fortsetter behandlingen i 10 dager.

For forebygging av influensa eller etter å ha blitt utsatt for en smittet person, ta en dose daglig i 10 dager. Det er best å ta den om morgenen sammen med frokost.

I spesielle situasjoner, som utbredt influensa eller for pasienter med et svakt immunsystem, vil behandling fortsette i opptil 6 eller 12 uker.

Anbefalt dose er basert på pasientens kroppsvekt. Du må bruke den mengden mikstur som er forskrevet av legen. Miksturen kan brukes av de som synes det er vanskelig å ta kapsler. Se særlige instruksjoner på hvordan du skal velge å gi en dose.

Voksne og ungdom 13 år og eldre

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager
40 kg eller mer	12,5 ml** to ganger daglig	12,5 ml** to ganger daglig	12,5 ml** én gang daglig

*Pasienter med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

**12,5 ml gis som en 5 ml dose pluss en 7,5 ml dose

Barn fra 1 til 12 år

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager
10 til 15 kg	5,0 ml to ganger daglig	5,0 ml to ganger daglig	5,0 ml én gang daglig
Mer enn 15 kg og opptil 23 kg	7,5 ml to ganger daglig	7,5 ml to ganger daglig	7,5 ml én gang daglig
Mer enn 23 kg og opptil 40 kg	10,0 ml to ganger daglig	10,0 ml to ganger daglig	10,0 ml én gang daglig
Mer enn 40 kg	12,5 ml** to ganger daglig	12,5 ml** to ganger daglig	12,5 ml** én gang daglig

*Barn med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

**12,5 ml gis som en 5 ml dose pluss en 7,5 ml dose

Spedbarn yngre enn 1 år (0 til 12 måneder)

Dersom Tamiflu gis til spedbarn yngre enn 1 år, for å forebygge influensa under en influensaepidemi (pandemi), skal det være basert på en vurdering av legen etter en overveielse av potensiell nytte av behandlingen versus potensiell risiko for spedbarnet.

Et 3 ml måleredskap (med 0,1 ml graderinger) brukes for dosering til spedbarn under 1 år som skal ha 1-3 ml av Tamiflu oral suspensjon.

Kroppsvekt	Behandling av influensa: dose i 5 dager	Behandling av influensa (Immunsupprimerte pasienter) dose i 10 dager*	Forebygging av influensa: dose i 10 dager	Størrelse på måleredskap som brukes
3 kg	1,5 ml to ganger daglig	1,5 ml to ganger daglig	1,5 ml én gang daglig	3 ml
3,5 kg	1,8 ml to ganger daglig	1,8 ml to ganger daglig	1,8 ml én gang daglig	3 ml
4 kg	2,0 ml to ganger daglig	2,0 ml to ganger daglig	2,0 ml én gang daglig	3 ml
4,5 kg	2,3 ml to ganger daglig	2,3 ml to ganger daglig	2,3 ml én gang daglig	3 ml
5 kg	2,5 ml to ganger daglig	2,5 ml to ganger daglig	2,5 ml én gang daglig	3 ml
5,5 kg	2,8 ml to ganger daglig	2,8 ml to ganger daglig	2,8 ml én gang daglig	3 ml
6 kg	3,0 ml to ganger daglig	3,0 ml to ganger daglig	3,0 ml én gang daglig	3 ml
> 6 til 7 kg	3,5 ml to ganger daglig	3,5 ml to ganger daglig	3,5 ml én gang daglig	10 ml
7 til 8 kg	4,0 ml to ganger daglig	4,0 ml to ganger daglig	4,0 ml én gang daglig	10 ml
> 8 til 9 kg	4,5 ml to ganger daglig	4,5 ml to ganger daglig	4,5 ml én gang daglig	10 ml
> 9 til 10 kg	5,0 ml to ganger daglig	5,0 ml to ganger daglig	5,0 ml én gang daglig	10 ml

*Pasienter med et svakt immunsystem behandles i 10 dager.

Dersom du tar for mye av Tamiflu

Slutt å ta Tamiflu og kontakt lege eller apotek med en gang.

I de fleste tilfeller av overdosering, er det ikke rapportert om noen bivirkninger. Når bivirkninger ble rapportert, var de liknende som ved normale doser, som listet opp i avsnitt 4.

Overdosering er rapportert mer hyppig når Tamiflu er gitt til barn enn til voksne og ungdom.

Forsiktighet bør utvises ved tilberedning av flytende Tamiflu til barn og når Tamiflu kapsler eller flytende Tamiflu gis til barn.

Dersom du glemmer å ta Tamiflu

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Tamiflu

Det oppstår ingen bivirkninger dersom du slutter med Tamiflu. Men dersom Tamiflu stoppes før legen har anbefalt, kan influensasymptomene komme tilbake. Du skal alltid fullføre den behandlingen legen har forskrevet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Mange av bivirkningene som er listet opp under kan også være forårsaket av influensa.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert i sjeldne tilfeller etter at oseltamivir kom på markedet:

- Anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner: Alvorlige allergiske reaksjoner, med hevelse i ansikt og hud, kløende utslett, lavt blodtrykk og pustevansker.
- Leversykdom (fulminant hepatitt, leverfunksjonsforstyrrelser og gulsott): Gulfarging av huden og det hvite i øynene, endret farge på avføring, endret adferd.
- Angionevrotisk ødem: Plutselig begynnende alvorlig opphovning av huden, hovedsakelig rundt hodet og nakkeområdet, inkludert øyne og tunge, med pustevansker.
- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse: Komplisert, mulig livstruende allergisk reaksjon, alvorlig betennelse i ytre og muligens indre hudlag, begynnende med feber, sår hals, og utmattelse, hudutslett som fører til blommer, flassing, avflaking av større hudområder, mulige pustevansker og lavt blodtrykk.
- Blødning i mage-tarmkanalen: Forlenget blødning fra tykktarmen eller blodig oppspytt.
- Nevropsykiatriske forstyrrelser, som beskrevet under.

Hvis du merker noen av disse symptomene, så skaff medisinsk hjelp umiddelbart.

De hyppigst (svært vanlige og vanlige) rapporterte bivirkningene av Tamiflu er kvalme, oppkast, magesmerter, urolig mage, hodepine og smerte. Disse bivirkningene kommer som oftest bare etter første legemiddeldose og vil vanligvis gi seg når behandlingen fortsetter. Hyppigheten av disse bivirkningene avtar dersom legemidlet tas med mat.

Sjeldne, men alvorlige bivirkninger: Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart

(dette kan gjelde opptil 1 av 1000 personer)

Ved behandling med Tamiflu, er det rapportert om sjeldne bivirkninger som inkluderer:

- Kramper og delirium, inkludert endret bevissthetsnivå.
- Forvirring, unormal adferd.
- Vrangforestillinger, hallusinasjoner, oppspilthet, angst, mareritt.

Disse bivirkningene ble hovedsakelig rapportert hos barn og ungdom, og ofte oppsto de plutselig og avtok raskt. I noen svært få tilfeller resulterte det i at pasienten skadet seg selv, noen ganger med dødelig utfall. Slike nevropsykiatriske bivirkninger er også rapportert hos pasienter med influensa som ikke har vært behandlet med Tamiflu.

- Pasienter, spesielt barn og ungdom, bør følges nøye opp med hensyn på endret adferd som beskrevet ovenfor.
- Dersom du merker noen av disse symptomene, spesielt hos yngre personer, **så skaff medisinsk hjelp raskt.**

Voksne og ungdom 13 år og eldre

Svært vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hodepine
- Kvalme

Vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Bronkitt
- Forkjølelsessårvirus
- Hoste
- Svimmelhet
- Feber
- Smerte
- Smerte i armer og ben
- Rennende nese
- Søvnvansker
- Sår hals
- Magesmerter
- Tretthet
- Oppblåsthet i øvre del av magen
- Øvre luftveisinfectionsjoner (betennelse i nese, hals og bihule)
- Urolig mage
- Oppkast

Mindre vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Allergiske reaksjoner
- Forandret grad av bevissthet
- Krampe
- Unormal hjerterytme
- Milde til alvorlige leverproblemer
- Hudreaksjoner (hudbetennelse, rødt og kløende utslett, hudavskalling)

Sjeldne bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Trombocytopeni (nedsatt mengde blodplater i blodet)
- Synsforstyrrelser

Barn i alderen 1 til 12 år

Svært vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hoste
- Tett nese
- Oppkast

Vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Øyekatarr (røde øyne og utflod eller smerte i øyet)
- Ørebetennelse og andre øreproblemer
- Hodepine
- Kvalme
- Rennende nese
- Magesmerter
- Oppblåsthet i øvre del av magen
- Urolig mage

Mindre vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Hudbetennelse
- Trommehinneproblemer

Spedbarn yngre enn 1 år

Rapporterte bivirkninger for Tamiflu hos spedbarn i alderen 0 til 12 måneder, tilsvarer for det meste bivirkningene som er rapportert for eldre barn (1 år eller eldre). I tillegg er diaré og bleieutslett rapportert.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige, eller hvis du opplever mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

- **Hvis du eller ditt barn blir syke på nytt, eller**
- **hvis influensasymptomene blir verre eller feberen fortsetter**

bør du uansett informere legen din så snart som mulig.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tamiflu

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og på flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Pulver: Oppbevares ved høyst 30 °C.

Etter tilberedning, oppbevares ved høyst 25 °C i 10 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tamiflu

- Virkestoff er oseltamivir (6 mg/ml oseltamivir etter tilberedning).
- Andre innholdsstoffer er: sorbitol (E420), natriumdihydrogensitrat (E331[a]), xantangummi (E415), natriumbenzoat (E211), sakkarinnatrium (E954), titandioksid (E171) og tutti frutti smakstilsetning (som inneholder maltodextriner [mais], propylenglykol, arabisk gummi E414 og naturlige smaksstoffer) [som i hovedsak består av banan-, ananas-, og ferskensmak].

Hvordan Tamiflu ser ut og innholdet i pakningen

Pulver til mikstur, suspensjon

Pulveret er et granulat eller klumpet granulat med en hvit til lysegul farge.

Tamiflu 6 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon er tilgjengelig i en flaske som inneholder 13 g pulver til utblanding i 55 ml vann.

Pakningen inneholder også 1 plast målebeger (55 ml), 1 plast flaskeadapter (hjelpemiddel ved overføring av legemidlet til målesprøyten), 1 plast 3 ml måleredskap og 1 plast 10 ml måleredskap (for å gi riktig mengde legemiddel i munnen). Målestreker for milliliter (ml) ses på måleredskapet (se figurer i *Bruksveiledningen*).

For anvisning om hvordan miksturen skal tilberedes, måles opp og tas, les *Informasjon til brukeren* lenger bak på arket.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Informasjon til brukeren

Det er to trinn for å ta Tamiflu mikstur.

Trinn 1: Tilbered en ny flaske med legemiddel

Farmasøyten kan allerede ha tilberedt legemidlet for deg når du kommer for å hente medisinen din. Hvis ikke kan du lett gjøre dette selv.

Se første del av instruksjonene. **Du trenger bare å gjøre dette en gang**, ved begynnelsen av kuren.

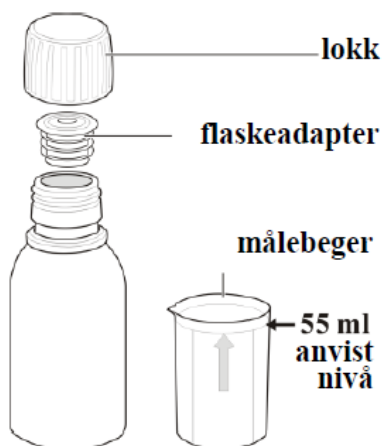
Trinn 2 Mål opp å gi den korrekte dosen

Rist suspensjonen godt og trekk opp riktig anbefalt dose i målesprøyten. Se andre del av instruksjonene. Du må gjøre dette hver gang du skal gi en ny dose.

Trinn 1: Tilbered en ny flaske med legemiddel

Du trenger:

- Flasken som inneholder Tamiflu pulver (i legemiddelpakningen)
- Flaskelokket (i legemiddelpakningen)
- Et målebeger av plastikk (i legemiddelpakningen)
- Flaskeadapteren av plastikk (i legemiddelpakningen)
- Vann



- **Bank på flasken for å løsne pulveret i flasken**
Bank forsiktig på den uåpnede flasken noen ganger for å løsne pulveret.
- **Bruk målebegeret til å måle opp 55 ml vann**
Målebegeret som er vedlagt i pakningen har en linje som markerer en eksakt mengde. Fyll det med vann til anvist nivå.
- **Tilsett alt vannet, sett på lokket og rist**
Hell alt vannet fra målebegeret over i flasken, over pulveret.
Bruk alltid 55 ml vann, uansett hvilken dose du trenger.
Sett på lokket igjen. Rist flasken godt i 15 sekunder.
- **Sett i flaskeadapteren**
Åpne flasken igjen og press flaskeadapteren hardt ned i flaskehalsen.

- **Lukk flasken igjen**
Skru på lokket på flasken som nå inkluderer flaskeadapteren.
Dette vil forsikre om at flaskeadapteren sitter i riktig posisjon i flasken.

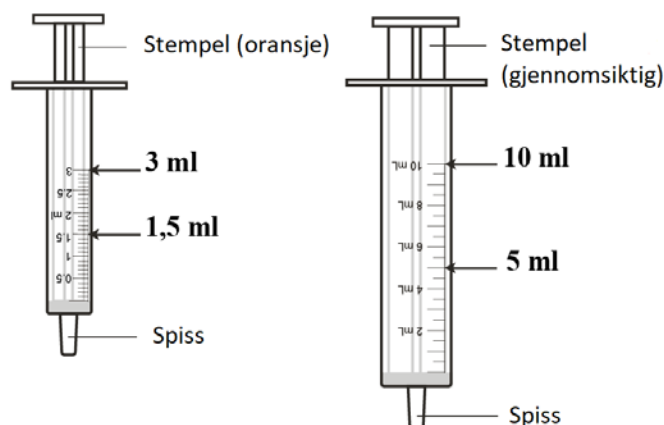
Du har nå gjort istand flasken med Tamiflu mikstur, og det er klart til å måle opp og gi en riktig dose. Du trenger ikke å gjøre det ovenstående igjen med mindre du skal gjøre i stand en ny flaske.

Trinn 2: Mål opp og gi den korrekte dosen

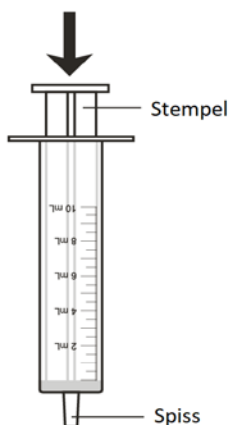
Du behøver:

- **En flaske med ferdiglaget Tamiflu mikstur.**
- **Avhengig av dosen vil du behøve en 3 ml målesprøyte (oransje stempel, 0,1 ml gradering) eller en 10 ml målesprøyte (gjennomsiktig stempel, 0,5 ml gradering) som følger med i legemiddelpakningen.**
- For doser fra 1,0 ml til 3,0 ml, skal 3 ml målesprøyten brukes. For doser over 3,0 ml til 10 ml, skal 10 ml målesprøyten brukes.

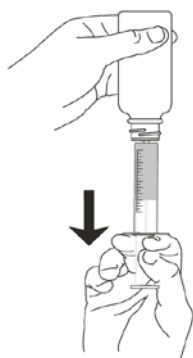
Bruk alltid den orale målesprøyten som er lagt ved legemidlet for å måle opp en korrekt dose.



- **Rist flasken**
Sjekk at lokket sitter godt på og rist flasken med Tamiflu mikstur.
Rist alltid godt før bruk
- **Klargjør den orale målesprøyten**
Avhengig av dosen, bruk 3 ml målesprøyten (oransje stempel) eller 10 ml målesprøyten (gjennomsiktig stempel) som følger med i pakningen.
Skyv stempelet helt ned mot spissen av måleredskapet.



- **Fyll målesprøyten med den riktige dosen**
 Ta lokket av flasken med mikstur.
 Sett spissen på målesprøyten inn i flaskeadapteren.
 Snu så det hele **opp ned** (flasken og måleredskapet sammen).



Trekk stempelet langsomt ut for å trekke legemiddel inn i sprøyten.
 Stopp ved målestreken som angir dosen du skal ha.
 Snu så det hele igjen til stående.
 Ta måleredskapet forsiktig ut fra flasken.

- **Gi legemidlet i munnen**
 Tøm miksturen direkte i munnen ved å skyve stempelet i målesprøyten helt ned. Forsikre deg om av legemidlet svelges.
 Du må gjerne drikke eller spise noe etter du har tatt legemidlet.
- **Skru igjen flasken, oppbevar på et sikkert sted**
 Skru på lokket på flasken. Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevar legemidlet ved høyst 25 °C i opptil 10 dager. Se avsnitt 5 *Hvordan oppbevare Tamiflu* i dette pakningsvedlegget.

Straks etter å ha tatt legemidlet skal du ta måleredskapet fra hverandre og skylle de to delene i vann under springen.