

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, enthält 39,4 mg Oseltamivirphosphat pro Gramm Trockensubstanz. Die zubereitete Suspension enthält 12 mg Oseltamivir pro Milliliter.

Hilfsstoffe siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

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

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

**Therapie der Influenza** bei Erwachsenen und Kindern ab einem Jahr mit influenzatypischen Symptomen, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt.

Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde. Diese Indikation basiert auf klinischen Studien an natürlich vorkommender Influenza, bei welcher die vorherrschende Infektion Influenza A war (siehe Abschnitt 5.1).

**Prophylaxe der Influenza**

– Postexpositions-Prophylaxe bei Erwachsenen und Kindern im Alter von einem Jahr oder älter nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt.

– Die angemessene Anwendung von Tamiflu zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und der Populationen, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. In Ausnahmesituationen (z.B. in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen, und einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophylaxe bei Erwachsenen und Kindern im Alter von einem Jahr oder älter erwogen werden.

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

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

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

Tamiflu-Suspension und Tamiflu-Kapseln sind bioäquivalente Darreichungsformen, Dosierungen von 75 mg können entweder als eine 75-mg-Kapsel oder durch Gabe

einer 30-mg-Dosis plus einer 45-mg-Dosis der Suspension verabreicht werden. Erwachsene, Jugendliche oder Kinder (> 40 kg), die in der Lage sind Kapseln zu schlucken, können entsprechende Dosen von Tamiflu-Kapseln erhalten.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Tamiflu sind bei Kindern unter einem Jahr noch nicht gesichert (siehe Abschnitt 5.3).

**Therapie der Influenza**

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

Für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren beträgt die empfohlene orale Dosis 75 mg Oseltamivir zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen.

Für Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren: Die empfohlene Dosis von Tamiflu-Suspension zum Einnehmen wird in der untenstehenden Tabelle aufgezeigt.

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

Körpergewicht	Empfohlene Dosis über 5 Tage
≤ 15 kg	30 mg zweimal täglich
> 15 kg bis 23 kg	45 mg zweimal täglich
> 23 kg bis 40 kg	60 mg zweimal täglich
> 40 kg	75 mg zweimal täglich

Zum Dosieren wird ein oraler Dispenser mit 30-mg-, 45-mg- und 60-mg-Einteilungen in der Packung mitgeliefert. Für ein genaues Dosieren sollte ausschließlich der mitgelieferte orale Dispenser verwendet werden.

**Prophylaxe der Influenza****Postexpositions-Prophylaxe**

Für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren beträgt die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza nach engem Kontakt mit einer infizierten Person 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen. Die Behandlung sollte so früh wie möglich innerhalb von zwei Tagen nach Kontakt mit einer infizierten Person beginnen.

Als Alternative zur empfohlenen Dosis Tamiflu Suspension, können Kinder mit einem Gewicht von > 40 kg, welche Kapseln schlucken können, zur Prophylaxe auch eine 75-mg-Kapsel einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen erhalten.

Die empfohlene Dosis Tamiflu Suspension zur Prophylaxe bei Kindern im Alter von einem Jahr oder älter ist:

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

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

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

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

**Besondere Patientengruppen****Patienten mit Leberinsuffizienz**

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

**Patienten mit Niereninsuffizienz**

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

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

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

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

**Ältere Patienten**

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

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber Oseltamivirphosphat oder einem der sonstigen Bestandteile.

**4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

# Tamiflu® 12 mg/ml Pulver

Roche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Oseltamivir zur Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern unter einem Jahr sind noch nicht gesichert (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

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

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

#### **Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz**

Eine Dosisanpassung wird sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe bei Erwachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Oseltamivir bei Kindern mit schwerer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Dieses Arzneimittel enthält 26 g Sorbitol. Eine Dosis von 45 mg Oseltamivir, zweimal täglich gegeben, liefert 2,6 g Sorbitol. Für Personen mit erblicher Fructose-Intoleranz ist dies oberhalb der empfohlenen maximalen täglichen Sorbitol-Aufnahme.

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

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

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

Oseltamivir besitzt keine kinetische Interaktion mit Amoxicillin, dieses wird über den gleichen Stoffwechselweg ausgeschieden, was darauf hindeutet, dass die Interaktion

von Oseltamivir bei diesem Stoffwechselweg unbedeutend ist.

Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen, die die Sekretion um die renale tubuläre Sekretion betreffend, sind wegen der bekannten therapeutischen Breite der meisten dieser Substanzen, der Eliminationscharakteristika des aktiven Metaboliten (glomeruläre Filtration und anionische tubuläre Sekretion) sowie der Exkretionskapazität dieser Stoffwechselwege unwahrscheinlich. Dennoch ist bei gleichzeitiger Anwendung von Oseltamivir mit zusammen ausgeschiedenen Substanzen mit einer geringen therapeutischen Breite (z.B. Chlorpropamid, Methotrexat, Phenylobutazon) Vorsicht geboten.

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

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

**Therapie der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen:** Insgesamt 2107 Patienten nahmen an Phase-III-Studien zur Behandlung der Influenza teil. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Die Mehrzahl dieser Ereignisse trat einmalig entweder am ersten oder zweiten Behandlungstag auf und verschwand spontan innerhalb von ein oder zwei Tagen. Alle Ereignisse, über die häufig (d. h. mit einer Häufigkeit von mindestens 1 %, unabhängig von der Kausalität) bei Patienten berichtet wurde, die zweimal täglich 75 mg Oseltamivir erhielten, sind in der Tabelle auf Seite 3 angeführt.

**Therapie der Influenza bei älteren Patienten:** Im Allgemeinen war das Verträglichkeitsprofil bei älteren Patienten vergleichbar mit dem von Erwachsenen im Alter bis zu 65 Jahren: die Inzidenz von Übelkeit war bei

den mit Oseltamivir behandelten Patienten (6,7 %) niedriger als bei den Patienten, die Placebo einnahmen (7,8 %), während die Inzidenz von Erbrechen bei Patienten, die Oseltamivir erhielten, höher war (4,7 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (3,1 %).

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

**Prophylaxe der Influenza:** In Prophylaxestudien, in denen die Dosierung von Oseltamivir 75 mg einmal täglich über einen Zeitraum von bis zu sechs Wochen betrug, wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe über folgende Nebenwirkungen häufiger bei Personen, die Oseltamivir erhielten, berichtet (zusätzlich zu den in der Tabelle auf Seite 3 angeführten Ereignissen): Schmerzen, Rhinorrhoe, Dyspepsie und Infektionen der oberen Atemwege. Klinisch relevante Unterschiede im Verträglichkeitsprofil bei älteren Personen, die Oseltamivir oder Placebo erhielten, waren im Vergleich zu der jüngeren Population nicht feststellbar.

Tabelle siehe Seite 3 oben.

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

Eingeschlossene Nebenwirkungen sind: Alle Ereignisse, die während der Behandlung in der Gruppe, die 2 mg/kg Oseltamivir bid erhielt, mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  % aufgetreten sind.

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

**Prophylaxe der Influenza bei Kindern**  
Pädiatrische Patienten von 1 bis 12 Jahren nahmen an einer Postexpositionsprophylaxe-Studie in Haushalten sowohl als Indexfälle (n = 134), als auch als Kontaktpersonen (n = 222) teil. Gastrointestinale Ereignisse, vor allem Erbrechen, wurden am häufigsten gemeldet. Die beschriebenen Nebenwirkungen entsprachen den bereits vorher Beobachteten.

Tabelle siehe Seite 3 unten.

**Beobachtet während der klinischen Praxis:** Über folgende Nebenwirkungen wurde während der Anwendung von Oseltamivir

## Häufigste Nebenwirkungen in Studien bei natürlich erworbener Influenza

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

<sup>1</sup> Personen, die nur Übelkeit hatten; schließt Personen, die Übelkeit in Verbindung mit Erbrechen hatten, aus.

<sup>2</sup> Der Unterschied zwischen Placebo- und Osetamivir-Gruppen war statistisch signifikant.

## Die häufigsten Nebenwirkungen in Studien bei Kindern mit natürlich erworbener Influenza [Nebenwirkungen, die bei der Behandlung bei &gt; 1 % der pädiatrischen Patienten auftraten]

Nebenwirkung	Behandlung <sup>a</sup>		Behandlung <sup>b</sup>	Prophylaxe <sup>b</sup>
	Placebo n = 517	Osetamivir 2 mg/kg bid n = 515	Osetamivir 30 bis 75 mg <sup>c</sup> n = 158	Osetamivir 30 bis 75 mg <sup>c</sup> n = 99
Erbrechen	48 ( 9,3 %)	77 (15,0 %)	31 (19,6 %)	10 (10,1 %)
Durchfall	55 (10,6 %)	49 ( 9,5 %)	5 ( 3,2 %)	1 ( 1,0 %)
Otitis media	58 (11,2 %)	45 ( 8,7 %)	2 ( 1,3 %)	2 ( 2,0 %)
Bauchschmerzen	20 ( 3,9 %)	24 ( 4,7 %)	3 ( 1,9 %)	3 ( 3,0 %)
Asthma (inkl. Verschlimmerung von Asthma)	19 ( 3,7 %)	18 ( 3,5 %)	—	1 ( 1,0 %)
Übelkeit	22 ( 4,3 %)	17 ( 3,3 %)	10 ( 6,3 %)	4 ( 4,0 %)
Nasenbluten	13 ( 2,5 %)	16 ( 3,1 %)	2 ( 1,3 %)	1 ( 1,0 %)
Pneumonie	17 ( 3,3 %)	10 ( 1,9 %)	—	—
Erkrankungen des Ohrs	6 ( 1,2 %)	9 ( 1,7 %)	—	—
Sinusitis	13 ( 2,5 %)	9 ( 1,7 %)	—	—
Bronchitis	11 ( 2,1 %)	8 ( 1,6 %)	3 ( 1,9 %)	—
Konjunktivitis	2 ( 0,4 %)	5 ( 1,0 %)	—	—
Dermatitis	10 ( 1,9 %)	5 ( 1,0 %)	1 ( 0,6 %)	—
Lymphadenopathie	8 ( 1,5 %)	5 ( 1,0 %)	1 ( 0,6 %)	—
Erkrankungen des Trommelfells	6 ( 1,2 %)	5 ( 1,0 %)	—	—

<sup>a</sup> Gepoolte Daten aus Phase-III-Studien zur Behandlung der natürlich erworbenen Influenza mit Tamiflu.

<sup>b</sup> Unkontrollierte Studien, in denen die Behandlung (zweimal tägliche Anwendung für 5 Tage) mit der Prophylaxe (einmal tägliche Anwendung für 10 Tage) verglichen wurde.

<sup>c</sup> 30 bis 75 mg = Altersabhängige Dosierung (siehe Abschnitt 5.1).

nach der Markteinführung berichtet: Dermatitis, Ausschlag, Ekzem, Urtikaria, angioneurothisches Ödem, Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, sowie sehr seltene Berichte über schwere Hautreaktionen, inklusive Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme. Außerdem gibt es sehr seltene Berichte von Störungen des hepato-biliären Systems, darunter Hepatitis und erhöhte Leberenzyme bei Patienten mit Influenza-ähnlicher Erkrankung.

## 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Arzneimittel  
ATC-Code: J05AH02

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

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

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

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

## Reduzierte Sensitivität der viralen Neuraminidase:

In den bis heute durchgeführten klinischen Studien, in der Postexpositionsprophylaxe (7 Tage), der Postexpositionsprophylaxe innerhalb eines Haushalts (10 Tage) und in der saisonalen Prophylaxe der Influenza (42 Tage), waren keinerlei Anzeichen für ein Auftreten einer Arzneimittelresistenz mit der Anwendung von Tamiflu verbunden.

# Tamiflu® 12 mg/ml Pulver



Das Risiko des Auftretens einer Arzneimittelresistenz bei der klinischen Anwendung zur Behandlung der Influenza ist umfassend untersucht worden. In allen klinischen Studien mit natürlich erworbener Infektion fand man bei 0,32 % (4/1245) der Erwachsenen und Jugendlichen und bei 4,1 % (19/464, Spanne 0–19 % in den einzelnen Studien) der Kinder von 1–12 Jahren vorübergehend Influzaviren mit einer reduzierten Neuraminidase-Empfindlichkeit gegenüber Osetamivircarboxylat. Die Resistenzrate kann bei Kleinkindern und Kindern, die eine Immunsuppression hatten, oder bei Kindern, die eine zu geringe Dosis von Osetamivir erhalten haben, höher liegen. Normalerweise verschwanden die resistenten Viren bei Patienten, die diese aufwiesen, ohne dass sich das klinische Bild verschlechterte. Es wurden seltene Fälle von Osetamivir-resistenten Viren bei Patienten, bei denen eine vorherige Exposition gegenüber Osetamivir nicht bestätigt wurde, gemeldet. Alle resistenten Genotypen sind gegenüber dem entsprechenden isolierten Wildtypen im Nachteil und sind für den Menschen vermutlich auch weniger ansteckend. Für eine Resistenz bei Influenza B gibt es bis jetzt weder *in vitro* noch in klinischen Studien Anzeichen.

## Therapie der Influenzainfektion

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

## Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren:

Die Patienten wurden aufgenommen, wenn sie sich innerhalb von 36 Stunden nach Auftreten der Symptome meldeten, Fieber  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , begleitet von wenigstens einem respiratorischen Symptom (Husten, verstopfte oder laufende Nase oder Halsschmerzen), und wenigstens ein systemisches Symptom (Myalgie, Schüttelfrost/Schweißausbrüche, Unwohlsein, Abgeschlagenheit oder Kopfschmerzen) hatten. In einer Gesamtanalyse aller Influenza-positiven Erwachsenen und Jugendlichen ( $n = 2413$ ), die in die Therapiestudien einbezogen waren, verkürzte Osetamivir 75 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen die mediane Erkrankungsdauer der Influenza um ungefähr einen Tag von 5,2 Tagen (95 % Konfidenzintervall 4,9–5,5 Tage) in der Placebo-Gruppe auf 4,2 Tage (95 % Konfidenzintervall 4,0–4,4 Tage) ( $p \leq 0,0001$ ).

Der Anteil der Personen, bei denen bestimmte Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis) diagnostiziert und mit Antibiotika behandelt wurden, wurde von 12,7 % (135/1063) in der Placebo-Gruppe auf 8,6 % (116/1350) in der mit Osetamivir behandelten Population reduziert ( $p = 0,0012$ ).

## Therapie der Influenza bei Hoch-Risiko-Populationen:

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

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

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

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

**Therapie der Influenza B-Infektion:** Insgesamt 15 % der Influenza-positiven Population war mit Influenza B infiziert, der Anteil lag zwischen 1 und 33 % in den einzelnen

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

## Prophylaxe der Influenza

Die Wirksamkeit von Osetamivir zur Prophylaxe der natürlich auftretenden Influenzaerkrankung wurde in einer Postexpositions-Prophylaxestudie in Haushalten und zwei saisonalen Prophylaxestudien gezeigt. Der primäre Wirksamkeitsparameter für alle diese Studien war die Inzidenz laborbestätigter Influenza.

Die Virulenz von Influenzaepidemien ist nicht vorhersagbar und variiert innerhalb einer Region und von Saison zu Saison, deshalb variiert auch die erforderliche Patientenzahl, die prophylaktisch behandelt werden muss, um einen Fall von Influenza zu verhindern „number needed to treat“ (NNT).

**Postexpositions-Prophylaxe:** In einer Studie wurde Osetamivir 75 mg einmal täglich an Personen (davon 12,6 % gegen Influenza geimpft), die in Kontakt mit einem Influenzafall (Indexfall) standen, beginnend innerhalb von 2 Tagen nach Auftreten der Symptome beim Indexfall und über einen Zeitraum von 7 Tagen angewendet. Die Influenza-Diagnose konnte bei 163 von 377 Erstfällen bestätigt werden. Osetamivir senkte signifikant die Inzidenz der klinischen Influenza-Erkrankung bei den Kontaktpersonen der bestätigten Influenzaindexfälle von 24/200 (12 %) in der Placebo-Gruppe auf 2/205 (1 %) in der Osetamivir-Gruppe (92 % Reduktion, (95 % Konfidenzintervall 6–16),  $p \leq 0,0001$ ). Die „number needed to treat“ (NNT) bei Kontaktpersonen echter Influenzafälle betrug 10 (95 % Konfidenzintervall 9–12) und 16 (95 % Konfidenzintervall 15–19) innerhalb der gesamten Population (ITT), unabhängig vom Infektionsstatus des Indexfalles.

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

enza von 26 % (23/89) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 11 % (9/84) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt (58,5 % Reduktion, [95 % Konfidenzintervall 15,6–79,6];  $p = 0,0114$ ).

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

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

### Verteilung

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

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

### Metabolismus

Oseltamivir wird durch überwiegend in der Leber vorkommende Esterasen nahezu vollständig in Oseltamivircarboxylat umgewandelt. *In-vitro*-Studien zeigten, dass weder Oseltamivir noch der aktive Metabolit Substrate oder Inhibitoren für die vorherrschenden Iso-Enzyme des Cytochrom-P450-Systems sind. Phase-2-Konjugate von beiden Substanzen wurden *in vivo* nicht identifiziert.

### Elimination

Das resorbierte Oseltamivir wird primär (> 90 %) durch Umwandlung zu Oseltamivircarboxylat eliminiert. Dieses wird nicht weiter verstoffwechselt und wird durch den Urin ausgeschieden. Die Spitzenkonzentrationen von Oseltamivircarboxylat im Plasma nehmen mit einer Halbwertszeit von 6 bis 10 Stunden bei den meisten Probanden ab. Der aktive Metabolit wird vollständig durch renale Exkretion eliminiert. Die renale Clearance (18,8 l/h) liegt über der glomerulären Filtrationsrate (7,5 l/h), was anzeigt, dass die tubuläre Sekretion zusätzlich zur glomerulären Filtration stattfindet. Weniger als 20 % einer radioaktiv markierten oralen Dosis werden durch die Faeces ausgeschieden.

### Niereninsuffizienz

Die Anwendung von zweimal täglich 100 mg Oseltamivirphosphat über fünf Tage bei Patienten mit verschiedenen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ergab, dass die systemische Verfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat umgekehrt proportional zur sich verschlechternden Nierenfunktion ist. Zur Dosierung siehe Abschnitt 4.2.

### Leberinsuffizienz

*In-vitro*-Studien lassen den Schluss zu, dass weder ein signifikanter Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivir noch eine signifikante Abnahme der systemischen Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten bei Patienten mit Leberinsuffizienz zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.2).

### Ältere Patienten

Die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten im steady state war bei älteren Patienten (im Alter von 65 bis 78 Jahren) um 25 % bis 35 % höher als bei Erwachsenen unter 65 Jahren, die vergleichbare Dosen von Oseltamivir erhalten hatten. Die bei den älteren Patienten beobachtete Halbwertszeit war vergleichbar mit jener bei jungen Erwachsenen. Basierend auf systemischer Exposition und Verträglichkeit sind Dosisanpassungen bei älteren Patienten nicht erforderlich, außer es liegt eine schwere Niereninsuffizienz vor (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

### Kinder

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Teratogenitätsstudien wurden an Ratten und Kaninchen mit Dosen von bis zu 1500 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die foetale Entwicklung festgestellt. Eine Fertilitätsstudie an Ratten mit Dosen bis zu 1500 mg/kg/Tag zeigte keine nachteiligen Effekte bei Tieren beiderlei Geschlechts. In prä- und postnatalen Studien an Ratten wurde bei 1500 mg/kg/Tag ein verlängerter Geburtsvorgang festgestellt: der Sicherheitsabstand zwischen der Exposition beim Menschen und der höchsten Dosis ohne nachteilige Effekte (500 mg/kg/Tag) bei Ratten beträgt das 480fache für Oseltamivir und das 44fache für den aktiven Metaboliten. Die foetale Exposition bei Ratten und Kaninchen lag ungefähr bei 15 % bis 20 % von jener der Muttertiere.

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

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

# Tamiflu® 12 mg/ml Pulver



In einer zweiwöchigen Untersuchung an noch nicht entwöhnten Ratten führte die einmalige Gabe von 1000 mg/kg Oseltamivir an 7 Tage alte Jungtiere zu Todesfällen, die mit ungewöhnlich hoher Exposition gegenüber dem Pro-Drug verbunden waren. Bei 14 Tage alten, nicht entwöhnten Jungtieren gab es unter 2000 mg/kg hingegen weder Todesfälle noch andere relevante Auswirkungen. Es traten keine nachteiligen Wirkungen auf, wenn 500 mg/kg/Tag vom Tag 7 bis 21 *post partum* gegeben wurden. In einer Studie zur Abklärung dieser Beobachtung führten Einzeldosen von 1000 mg/kg an Ratten im Alter von 7, 14 bzw. 24 Tagen im Gehirn zu einer Prodrug-Exposition, die auf das 1500-fache, 650-fache bzw. 2-fache der Exposition im Gehirn von ausgewachsenen (42 Tage alten) Ratten schließen läßt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Hilfsstoffe

Sorbitol (E 420), Natriumdihydrogencitrat (E 331 (a)), Xanthan-Gummi (E 415), Natriumbenzoat (E 211), Saccharin-Natrium (E 954), Titandioxid (E 171) und Tutti-Frutti-Aroma (enthält Maltodextrine (Mais), Propylenglycol, Arabisches Gummi (E 414) und naturidentische Aromastoffe) (hauptsächlich bestehend aus Bananen-, Ananas- und Pfirsich-Aroma).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach der Zubereitung darf die Suspension nicht länger als 10 Tage verwendet werden.

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

Nach der Zubereitung bei 2 °C bis 8 °C (im Kühlschrank) aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält eine 100-ml-Braunglasflasche (mit kindersicherem Plastikdrehverschluss) mit 30 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, einen Plastikadapter, einen oralen Dispenser aus Plastik und einen Plastikmessbecher. Rekonstitution mit 52 ml Wasser ergibt ein entnehmbares Volumen der Suspension zum Einnehmen, welches die Herstellung von insgesamt 10 Dosen von 75 mg Oseltamivir erlaubt.

### 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Es wird empfohlen, die Zubereitung von Tamiflu Suspension zum Einnehmen vom Apotheker vor der Abgabe an den Patienten durchführen zu lassen.

#### Zubereitung der Suspension zum Einnehmen

1. Verschlussene Flasche mehrmals vorsichtig klopfen, um das Pulver aufzulockern.
2. 52 ml Wasser mit dem Messbecher bis zur markierten Höhe abmessen (ein Messbecher ist in der Packung enthalten).
3. Die gesamten 52 ml Wasser in die Flasche füllen, Flasche wieder verschließen

und geschlossene Flasche 15 Sekunden lang sorgfältig schütteln.

4. Verschlusskappe entfernen und den Adapter in den Flaschenhals einsetzen.
5. Flasche mit der Verschlusskappe fest verschließen (über dem Flaschenadapter). Dadurch wird der richtige Sitz des Flaschenadapters in der Flasche gewährleistet.

Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension ergibt nach Zubereitung eine opake, weiße bis hellgelbe Suspension.

## 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/002

## 9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. Juni 2002

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2006

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin