

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamiflu 30 mg harde capsules
Tamiflu 45 mg harde capsules
Tamiflu 75 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tamiflu 30 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 30 mg oseltamivir.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Tamiflu 45 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 45 mg oseltamivir.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Tamiflu 75 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat oseltamivirfosfaat overeenkomend met 75 mg oseltamivir.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tamiflu 30 mg harde capsules

De harde capsule bestaat uit een ondoorzichtig lichtgele onderhelft met de opdruk "ROCHE" en een ondoorzichtig lichtgele bovenhelft met de opdruk "30 mg". De opdrukken zijn blauw.

Tamiflu 45 mg harde capsules

De harde capsule bestaat uit een ondoorzichtig grijze onderhelft met de opdruk "ROCHE" en een ondoorzichtig grijze bovenhelft met de opdruk "45 mg". De opdrukken zijn blauw.

Tamiflu 75 mg harde capsules

De harde capsule bestaat uit een ondoorzichtig grijze onderhelft met de opdruk "ROCHE" en een ondoorzichtig lichtgele bovenhelft met de opdruk "75 mg". De opdrukken zijn blauw.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van influenza

Tamiflu is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen waaronder voldragen pasgeborenen die de typische symptomen van influenza vertonen, op het moment dat het influenzavirus circuleert onder de bevolking. De werkzaamheid is aangetoond wanneer de behandeling wordt gestart binnen twee dagen vanaf eerste aanvang van de symptomen.

Preventie van influenza

- Na blootstelling aan een klinisch vastgesteld geval van influenza bij personen van 1 jaar of ouder op het moment dat het influenzavirus circuleert onder de bevolking.
- Het juiste gebruik van Tamiflu voor de preventie van influenza dient bepaald te worden van geval tot geval op geleide van de omstandigheden en van de populatie die bescherming nodig heeft. In uitzonderlijke gevallen (bv. in geval dat de circulerende virusstam en de vaccin virusstam niet overeenkomen en in geval van een pandemie) kan seizoenspreventie overwogen worden bij personen van 1 jaar of ouder.
- Tamiflu is geïndiceerd voor de preventie van influenza na blootstelling bij baby's jonger dan 1 jaar tijdens een uitbraak van pandemische influenza (zie rubriek 5.2).

Tamiflu is geen vervanging voor een influenzavaccinatie.

Het gebruik van antivirale middelen voor de behandeling en preventie van influenza dient bepaald te worden op grond van officiële aanbevelingen. Bij het nemen van beslissingen omtrent het gebruik van oseltamivir voor behandeling en profylaxe, dient men rekening te houden met datgene wat bekend is over de karakteristieken van de circulerende influenzavirussen, beschikbare informatie omtrent de seizoensgebonden gevoeligheidspatronen van influenza voor geneesmiddelen en de gevolgen van de ziekte in verschillende geografische gebieden en patiëntenpopulaties (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tamiflu harde capsules en Tamiflu suspensie zijn bio-equivalente preparaten. Doses van 75 mg kunnen worden ingenomen als

- één capsule van 75 mg
- één capsule van 30 mg plus één capsule van 45 mg
- één dosis van 30 mg plus één dosis van 45 mg suspensie.

Commercieel geproduceerd Tamiflu poeder voor orale suspensie (6 mg/ml) is het voorkeursproduct voor pediatrische en volwassen patiënten die moeite hebben met het slikken van capsules of als lagere doseringen nodig zijn.

Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder

Behandeling: De aanbevolen orale dosering is 75 mg oseltamivir tweemaal daags gedurende 5 dagen voor adolescenten (13 t/m 17 jaar) en volwassenen.

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosering voor 5 dagen	Aanbevolen dosering voor 10 dagen* Immuungecompromitteerde patiënten
> 40 kg	75 mg tweemaal daags	75 mg tweemaal daags

*De aanbevolen behandelduur bij immuungecompromitteerde volwassen en adolescentie patiënten is 10 dagen. Zie *Speciale populaties, Immuungecompromitteerde patiënten* voor meer informatie.

De behandeling dient zo snel mogelijk te worden gestart binnen de eerste twee dagen na aanvang van de symptomen van influenza.

Preventie na blootstelling: De aanbevolen dosering voor de preventie van influenza nadat er nauw contact is geweest met een geïnfecteerd persoon is 75 mg oseltamivir eenmaal daags gedurende 10 dagen voor adolescenten (13 t/m 17 jaar) en volwassenen.

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosering voor 10 dagen	Aanbevolen dosering voor 10 dagen Immuungecompromitteerde patiënten
> 40 kg	75 mg eenmaal daags	75 mg eenmaal daags

De behandeling dient zo snel mogelijk te worden gestart binnen twee dagen na blootstelling aan een geïnfecteerd persoon.

Preventie gedurende een influenza-epidemie onder de bevolking: De aanbevolen dosering voor de preventie van influenza gedurende een uitbraak onder de bevolking is 75 mg oseltamivir eenmaal daags voor een periode tot 6 weken (of tot 12 weken bij immuungecompromitteerde patiënten, zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

Pediatrische patiënten

Kinderen van 1 t/m 12 jaar

Tamiflu 30 mg, 45 mg en 75 mg capsules en orale suspensie zijn beschikbaar voor baby's en kinderen van 1 jaar of ouder.

Behandeling: De volgende gewichtsafhankelijke doseringsvoorschriften worden aanbevolen voor baby's en kinderen van 1 jaar of ouder:

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosering voor 5 dagen	Aanbevolen dosering voor 10 dagen* Immuungecompromitteerde patiënten
10 kg t/m 15 kg	30 mg tweemaal daags	30 mg tweemaal daags
> 15 kg t/m 23 kg	45 mg tweemaal daags	45 mg tweemaal daags
> 23 kg t/m 40 kg	60 mg tweemaal daags	60 mg tweemaal daags
> 40 kg	75 mg tweemaal daags	75 mg tweemaal daags

* De aanbevolen behandelduur bij immuungecompromitteerde kinderen (≥ 1 jaar) is 10 dagen. Zie *Speciale populaties, Immuungecompromitteerde patiënten* voor meer informatie.

De behandeling dient zo snel mogelijk te worden gestart binnen de eerste twee dagen na aanvang van de symptomen van influenza.

Preventie na blootstelling: De aanbevolen preventiedosering van Tamiflu na blootstelling is:

Lichaamsgewicht	Aanbevolen dosering voor 10 dagen	Aanbevolen dosering voor 10 dagen Immuungecompromitteerde patiënten
10 kg t/m 15 kg	30 mg eenmaal daags	30 mg eenmaal daags
> 15 kg t/m 23 kg	45 mg eenmaal daags	45 mg eenmaal daags
> 23 kg t/m 40 kg	60 mg eenmaal daags	60 mg eenmaal daags
> 40 kg	75 mg eenmaal daags	75 mg eenmaal daags

Preventie gedurende een influenza-epidemie onder de bevolking: De preventie tijdens een influenza-epidemie is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Baby's van 0-12 maanden

Behandeling: De aanbevolen dosering voor behandeling van baby's van 0-12 maanden is 3 mg/kg tweemaal daags. Dit is gebaseerd op farmacokinetische en veiligheidsgegevens die laten zien dat deze dosering bij baby's van 0-12 maanden plasmaconcentraties van de prodrug en actieve metaboliet geeft waarvan wordt verwacht dat ze klinisch effectief zijn met een veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat gezien bij oudere

kinderen en volwassenen (zie rubriek 5.2). Het volgende doseringsvoorschrift wordt aanbevolen voor de behandeling van baby's van 0-12 maanden:

Lichaamsgewicht*	Aanbevolen dosering voor 5 dagen	Aanbevolen dosering voor 10 dagen** Immuungecompromitteerde patiënten
3 kg	9 mg tweemaal daags	9 mg tweemaal daags
4 kg	12 mg tweemaal daags	12 mg tweemaal daags
5 kg	15 mg tweemaal daags	15 mg tweemaal daags
6 kg	18 mg tweemaal daags	18 mg tweemaal daags
7 kg	21 mg tweemaal daags	21 mg tweemaal daags
8 kg	24 mg tweemaal daags	24 mg tweemaal daags
9 kg	27 mg tweemaal daags	27 mg tweemaal daags
10 kg	30 mg tweemaal daags	30 mg tweemaal daags

* Deze tabel bevat niet alle mogelijke gewichten voor deze populatie. Voor alle patiënten jonger dan 1 jaar, moet 3 mg/kg worden gebruikt om de dosis te bepalen onafhankelijk van het gewicht van de patiënt.

De behandeling dient zo snel mogelijk te worden gestart binnen de eerste twee dagen na aanvang van de symptomen van influenza.

** De aanbevolen behandelduur bij immuungecompromitteerde baby's (0-12 maanden) is **10 dagen**. Zie *Speciale populaties*, *Immuungecompromitteerde patiënten* voor meer informatie.

Deze doseringsaanbeveling is niet bedoeld voor prematuren, d.w.z. baby's met een postconceptuele leeftijd van minder dan 36 weken. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor deze patiënten bij wie, vanwege de onvolgroeidheid van hun fysiologische functies, andere doseringen vereist kunnen zijn.

Preventie na blootstelling: De aanbevolen profylactische dosering bij baby's jonger dan 1 jaar tijdens een uitbraak van pandemische influenza is de helft van de dagelijkse behandeldosering. Dit is gebaseerd op klinische gegevens bij baby's en kinderen van 1 jaar of ouder en volwassenen die laten zien dat een profylactische dosering gelijk aan de helft van de dagelijkse behandeldosering klinisch werkzaam is voor de preventie van influenza. Het volgende profylactische leeftijdsafhankelijke doseringsvoorschrift wordt aanbevolen voor baby's van 0-12 maanden (zie rubriek 5.2 voor de blootstellingssimulatie):

Leeftijd	Aanbevolen dosering voor 10 dagen	Aanbevolen dosering voor 10 dagen Immuungecompromitteerde patiënten
0-12 maanden	3 mg/kg eenmaal daags	3 mg/kg eenmaal daags

Deze doseringsaanbeveling is niet bedoeld voor prematuren, d.w.z. baby's met een postconceptuele leeftijd van minder dan 36 weken. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor deze patiënten bij wie, vanwege de onvolgroeidheid van hun fysiologische functies, andere doseringen vereist kunnen zijn.

Preventie tijdens een influenza-epidemie onder de bevolking: Preventie tijdens een influenza-epidemie is niet onderzocht bij baby's van 0-12 maanden.

Voor instructies voor het bereiden van een eigen preparaat, zie rubriek 6.6.

Speciale populaties

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een leveraandoening is geen doseringsaanpassing nodig, noch bij de behandeling noch bij preventie. Bij kinderen met leveraandoeningen zijn geen studies uitgevoerd.

Verminderde nierfunctie

Behandeling van influenza: Doseringaanpassing wordt aanbevolen bij volwassenen en adolescenten (13 t/m 17 jaar) met een matig of ernstig verminderde nierfunctie. De aanbevolen doseringen zijn nader omschreven in de onderstaande tabel.

Creatinineklaring	Aanbevolen dosering bij behandeling
> 60 (ml/min)	75 mg tweemaal daags
> 30 t/m 60 (ml/min)	30 mg (suspensie of capsules) tweemaal daags
> 10 t/m 30 (ml/min)	30 mg (suspensie of capsules) eenmaal daags
≤ 10 (ml/min)	Niet aanbevolen (geen gegevens beschikbaar)
Hemodialysepatiënten	30 mg na elke hemodialysesessie
Peritoneaaldialysepatiënten*	30 mg (suspensie of capsules) enkele dosis

* Gegevens verkregen uit studies bij patiënten met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD); de klaring van oseltamivircarboxylaats is vermoedelijk hoger wanneer een geautomatiseerde peritoneale dialyse (APD) methode wordt toegepast. De behandelingsmethode kan worden omgezet van APD naar CAPD indien door een nefroloog noodzakelijk geacht.

Preventie van influenza: Doseringaanpassing wordt aanbevolen bij volwassenen en adolescenten (13 t/m 17 jaar) met een matig of ernstig verminderde nierfunctie zoals nader omschreven in de onderstaande tabel.

Creatinineklaring	Aanbevolen dosering bij preventie
> 60 (ml/min)	75 mg eenmaal daags
> 30 t/m 60 (ml/min)	30 mg (suspensie of capsules) eenmaal daags
> 10 t/m 30 (ml/min)	30 mg (suspensie of capsules) om de dag
≤ 10 (ml/min)	Niet aanbevolen (geen gegevens beschikbaar)
Hemodialysepatiënten	30 mg na elke tweede hemodialysesessie
Peritoneaaldialysepatiënten*	30 mg (suspensie of capsules) eenmaal per week

* Gegevens verkregen uit studies bij patiënten met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD); de klaring van oseltamivircarboxylaats is vermoedelijk hoger wanneer een geautomatiseerde peritoneale dialyse (APD) methode wordt toegepast. De behandelingsmethode kan worden omgezet van APD naar CAPD indien door een nefroloog noodzakelijk geacht.

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over het gebruik bij baby's en kinderen (12 jaar en jonger) met een verminderde nierfunctie om een doseringaanbeveling te kunnen geven.

Ouderen

Er is geen doseringaanpassing nodig tenzij er duidelijke aanwijzingen zijn voor een matig of ernstig verminderde nierfunctie.

Immuungecompromitteerde patiënten

Behandeling: de aanbevolen duur van de behandeling van influenza bij immuungecompromitteerde patiënten is 10 dagen (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1). Er is geen dosisaanpassing nodig. De behandeling dient zo snel mogelijk te worden gestart binnen de eerste twee dagen na aanvang van de symptomen van influenza.

Seizoensgebonden profylaxe: een langere duur van seizoensgebonden profylaxe tot 12 weken is geëvalueerd bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Patiënten die niet in staat zijn om capsules te slikken, kunnen de geschikte doses Tamiflu suspensie krijgen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oseltamivir is uitsluitend effectief tegen ziekte veroorzaakt door influenzavirussen. Er is geen bewijs voor de werkzaamheid van oseltamivir tegen enige ziekte veroorzaakt door andere agentia dan influenzavirussen (zie rubriek 5.1).

Tamiflu is geen vervanging voor influenzavaccinatie. Het gebruik van Tamiflu mag de evaluatie van individuen voor de jaarlijkse influenzavaccinatie niet beïnvloeden. De bescherming tegen influenza duurt slechts zolang als Tamiflu ingenomen wordt. Tamiflu dient alleen gebruikt te worden voor de behandeling en de preventie van influenza wanneer betrouwbare epidemiologische cijfers aangeven dat influenza heerst onder de bevolking. Gevoeligheid van de circulerende influenzavirusstammen voor oseltamivir blijkt erg variabel te zijn (zie rubriek 5.1). Daarom moeten voorschrijvers rekening houden met de meest recent beschikbare informatie over oseltamivirgevoeligheidspatronen van de op dat moment circulerende virussen, bij het nemen van de beslissing om al dan niet Tamiflu te gaan gebruiken.

Ernstige bijkomende aandoening

Ten aanzien van de veiligheid en werkzaamheid van oseltamivir is er geen informatie beschikbaar betreffende patiënten met enigerlei ziekte die zo ernstig of onstabiel is, dat zij het dreigende risico lopen in het ziekenhuis opgenomen te worden.

Immuungecompromitteerde patiënten

De werkzaamheid van oseltamivir bij zowel de behandeling als de profylaxe van influenza bij immuungecompromitteerde patiënten is niet duidelijk vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Cardiale / respiratoire aandoening

De werkzaamheid van oseltamivir bij de behandeling van personen met een chronische cardiale aandoening en/of respiratoire aandoening is niet vastgesteld. Voor wat betreft de incidentie van complicaties werd geen verschil waargenomen tussen de behandelingsgroep en de placebogroep in deze populatie (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar die doseringsaanbevelingen bij prematuren (< 36 weken postconceptuele leeftijd) mogelijk maken.

Ernstig verminderde nierfunctie

Voor zowel behandeling als preventie bij adolescenten (13 t/m 17 jaar) en volwassenen met een ernstig verminderde nierfunctie wordt doseringsaanpassing aanbevolen. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over het gebruik bij baby's en kinderen (1 jaar of ouder) met een verminderde nierfunctie om een doseringsadvies te kunnen geven (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Neuropsychiatrische bijwerkingen

Neuropsychiatrische bijwerkingen zijn gemeld tijdens de toediening van Tamiflu aan patiënten met influenza, met name bij kinderen en adolescenten. Deze bijwerkingen zijn ook waargenomen bij patiënten met influenza die geen oseltamivir kregen. Patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op gedragsveranderingen en de voordelen en risico's van het voortzetten van de behandeling dienen per patiënt zorgvuldig te worden beoordeeld (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische eigenschappen van oseltamivir, zoals lage eiwitbinding en een metabolisme dat onafhankelijk is van de CYP450 en glucuronidasesystemen (zie rubriek 5.2) duiden erop dat klinisch relevante geneesmiddeleninteracties via deze mechanismen niet waarschijnlijk zijn.

Probenecide

Doseringsaanpassing is niet vereist bij gelijktijdige toediening met probenecide bij patiënten met een normale nierfunctie. Gelijktijdige toediening met probenecide, een krachtige remmer van de anionische route van de renale tubulaire secretie, resulteert in een ongeveer 2-voudige toename in blootstelling aan de actieve metaboliet van oseltamivir.

Amoxicilline

Oseltamivir heeft geen kinetische interactie met amoxicilline, dat wordt uitgescheiden via dezelfde route. Dit duidt erop dat de oseltamivir interactie met deze route zwak is.

Renale klaring

Klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties waarbij competitie voor renale tubulaire secretie betrokken is, zijn onwaarschijnlijk vanwege de bekende veiligheidsmarge van de meeste van deze middelen, de eliminatiekarakteristieken van de actieve metaboliet (glomerulaire filtratie en anionische tubulaire secretie) en de uitscheidingscapaciteit van deze routes. Echter, voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan patiënten wanneer middelen worden ingenomen met een smalle therapeutische breedte en die tegelijkertijd worden uitgescheiden (bv. chloorpropamide, methotrexaat, fenylobutazon).

Aanvullende informatie

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen met oseltamivir of de belangrijkste metaboliet, wanneer oseltamivir gelijktijdig wordt toegediend met paracetamol, acetylsalicylzuur, cimetidine, antacida (magnesium- en aluminiumhydroxides en calciumcarbonaten), rimantadine of warfarine (bij patiënten die stabiel zijn op warfarine en zonder influenza).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Influenza wordt geassocieerd met schadelijke effecten op de zwangerschap en foetale ontwikkeling, met een risico op ernstige congenitale misvormingen waaronder aangeboren hartafwijkingen. Een grote hoeveelheid gegevens over blootstelling van oseltamivir aan zwangere vrouwen uit postmarketingmeldingen en observationele studies (> 1000 zwangerschappen met blootstelling aan oseltamivir tijdens het eerste trimester) laat geen misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit door oseltamivir zien.

In één observationeel onderzoek was het algehele risico op misvorming niet verhoogd, maar waren de uitkomsten niet eenduidig met betrekking tot ernstige aangeboren hartafwijkingen die binnen 12 maanden na de geboorte werden gediagnosticeerd. In dit onderzoek was de incidentie van ernstige aangeboren hartafwijkingen na blootstelling aan oseltamivir tijdens het eerste trimester 1,76% (7 baby's van de 397 zwangerschappen) vergeleken met 1,01% bij niet-blootgestelde zwangerschappen in de algemene populatie (Odds Ratio 1,75; 95%-BI 0,51 tot 5,98). De klinische significantie van deze bevinding is niet duidelijk vanwege de beperkte power van het onderzoek. Daarnaast was dit onderzoek te klein om individuele typen ernstige misvormingen betrouwbaar te kunnen beoordelen; bovendien konden aan oseltamivir blootgestelde vrouwen en niet-blootgestelde vrouwen niet volledig met elkaar vergeleken worden, met name of ze al dan niet influenza hadden.

Dieronderzoeken hebben geen reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Tamiflu kan indien nodig tijdens de zwangerschap overwogen worden en na afweging van de beschikbare informatie over de veiligheid en de voordelen (zie rubriek 5.1 'Behandeling van influenza bij zwangere vrouwen' voor gegevens over de voordelen bij zwangere vrouwen) en de pathogeniciteit van de circulerende influenzavirusstam.

Borstvoeding

Bij zogende ratten werden oseltamivir en het actieve metaboliet uitgescheiden in de melk. Er is zeer beperkte informatie beschikbaar over kinderen die borstvoeding hebben gekregen van moeders die oseltamivir gebruikten en over excretie van oseltamivir in de moedermelk. Beperkte gegevens lieten zien dat oseltamivir en het actieve metaboliet werden gevonden in moedermelk, hoewel in lage hoeveelheden, wat zou kunnen resulteren in een subtherapeutische dosis voor het kind.

Op basis van deze informatie, de pathogeniciteit van de circulerende influenzavirusstam en de onderliggende conditie van de moeder die borstvoeding geeft, kan toediening van oseltamivir worden overwogen als er duidelijke potentiële voordelen zijn voor moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Gebaseerd op preklinische gegevens is er geen bewijs dat Tamiflu een effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tamiflu heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algehele veiligheidsprofiel van Tamiflu is gebaseerd op gegevens van 6.049 volwassenen/adolescenten en 1.473 pediatrische patiënten die werden behandeld voor influenza met Tamiflu of placebo, en op gegevens van 3.990 volwassenen/adolescenten en 253 pediatrische patiënten die Tamiflu of placebo/geen behandeling voor de profylaxe van influenza kregen in klinische studies. Daarnaast kregen 245 immuungecompromitteerde patiënten (waaronder 7 adolescenten en 39 kinderen) Tamiflu voor de behandeling van influenza en 475 immuungecompromitteerde patiënten (waaronder 18 kinderen, waarvan 10 Tamiflu en 8 placebo) Tamiflu of placebo voor de profylaxe van influenza.

Bij volwassenen/adolescenten waren de meest gemelde bijwerkingen misselijkheid en braken in de behandelingsonderzoeken en misselijkheid in de preventieonderzoeken. Het merendeel van deze bijwerkingen was gemeld als eenmalig voorval op ofwel de eerste ofwel de tweede behandeldag en verdween vanzelf binnen 1-2 dagen. Bij kinderen was de meest gemelde bijwerking braken. Deze bijwerkingen hebben bij de meerderheid van de patiënten niet geleid tot het staken van de behandeling met Tamiflu.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn zelden gemeld sinds het op de markt brengen van oseltamivir: Anafylactische en anafylactoïde reacties, leveraandoeningen (fulminante hepatitis, verstoorde leverfunctie en geelzucht), angioneurotisch oedeem, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, gastro-intestinale bloeding en neuropsychiatrische aandoeningen. (Betreffende neuropsychiatrische aandoeningen, zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in overzichtstabel

De bijwerkingen in onderstaande tabellen zijn ingedeeld in de volgende categorieën: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Bijwerkingen zijn aan de bijbehorende categorie in de tabellen toegevoegd volgens de samengevoegde analyse van klinische studies.

Behandeling en preventie van influenza bij volwassenen en adolescenten

De meest frequente bijwerkingen in onderzoeken voor de behandeling en preventie van volwassenen/adolescenten met de aanbevolen dosis (75 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen bij behandeling en 75 mg eenmaal daags voor een periode tot 6 weken bij profylaxe) zijn te zien in Tabel 1.

Het gemelde veiligheidsprofiel van Tamiflu bij personen die de aanbevolen dosering voor profylaxe kregen (75 mg eenmaal daags voor een periode tot 6 weken) was kwalitatief vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij personen in de behandelingsonderzoeken, ondanks een langere doseringsduur in de profylaxe-onderzoeken.

Tabel 1 Bijwerkingen in onderzoeken waarin Tamiflu als behandeling en preventie van influenza onderzocht werd bij volwassenen en adolescenten of door postmarketing-surveillance

Systeem/ Orgaanklassen	Bijwerkingen op volgorde van frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Bronchitis, Herpes simplex, Nasofaryngitis, Bovenstelucht- weginfecties, Sinusitis		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelig- heidsreactie	Anafylactische reacties, Anafylactoïde reacties
Psychische stoornissen				Agitatie, Afwijkend gedrag, Angst, Verwardheid, Waanvoorstellingen, Delirium, Hallucinaties, Nachtmerries, Zelfverwonding
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Insomnia	Veranderd bewustzijnsniveau, Convulsies	
Oogaandoeningen				Gezichtsstoornissen
Hartaandoeningen			Cardiale aritmie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoest, Zere keel, Rinorroe		
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Braken, Buikpijn (waaronder pijn in de bovenbuik), Dyspepsie		Gastro-intestinale bloedingen, Hemorragische colitis
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde leverenzymspiegels	Fulminante hepatitis, Leverfalen, Hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Eczeem, Dermatitis, Huiduitslag, Urticaria	Angioneurotisch oedeem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson- syndroom, Toxische epidermale necrolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Pijn, Duizeligheid (waaronder vertigo), Vermoeidheid, Pyrexie, Pijn in de ledematen		

Behandeling en preventie van influenza bij kinderen

In totaal hebben 1.473 kinderen (waaronder anderszins gezonde kinderen van 1-12 jaar en astmatische kinderen van 6-12 jaar) deelgenomen aan klinische onderzoeken met oseltamivir voor de behandeling van influenza. Van deze kinderen werden er 851 behandeld met oseltamivirsuspensie. In totaal hebben 158 kinderen de aanbevolen dosis Tamiflu per dag gekregen in een post-exposure profylaxe-onderzoek in huishoudens (n = 99), een 6-weekse seizoensgebonden profylaxe-onderzoek bij kinderen (n = 49) en een 12-weekse seizoensgebonden profylaxe-onderzoek bij immuungecompromiteerde kinderen (n = 10).

Tabel 2 toont de meest frequent gemelde bijwerkingen van klinische studies bij kinderen.

Tabel 2 Bijwerkingen in onderzoeken waarin Tamiflu als behandeling en preventie van influenza onderzocht werd bij kinderen (leeftijd/gewicht-gebaseerde dosering [30 mg tot 75 mg eenmaal daags])

Systeem/ Orgaanklassen	Bijwerkingen op volgorde van frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Otitis media		
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn		
Oogaandoeningen		Conjunctivitis (waaronder rode ogen, afscheiding uit het oog en oogpijn)		
Oor- en evenwichtsorgaan-aandoeningen		Oorpijn	Trommelvlies-aandoeningen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoest, Verstopte neus	Rinorroe		
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Braken	Buikpijn (waaronder pijn in de bovenbuik), Dyspepsie, Misselijkheid		
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Dermatitis (waaronder allergische en atopische dermatitis)	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Influenza kan worden geassocieerd met verschillende neurologische en gedragssymptomen waaronder gebeurtenissen als hallucinaties, delirium en afwijkend gedrag, in sommige gevallen met fatale afloop. Deze gebeurtenissen kunnen optreden bij encefalitis of encefalopathie, maar kunnen ook optreden zonder dat er sprake is van een duidelijk ernstige ziekte.

Bij patiënten met influenza die Tamiflu kregen, zijn er postmarketingmeldingen geweest van convulsies en delirium (waaronder symptomen als een veranderd bewustzijnsniveau, verwarring, afwijkend gedrag, waanvoorstellingen, hallucinaties, agitatie, angst en nachtmerries). In een zeer klein aantal gevallen heeft dit geleid tot zelfverwonding of fatale afloop. Deze gebeurtenissen werden voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten, ontstonden vaak abrupt en verdwenen snel weer. De bijdrage van Tamiflu aan deze gebeurtenissen is onbekend. Dergelijke neuropsychiatrische bijwerkingen zijn ook gemeld bij patiënten met influenza die geen Tamiflu kregen.

Lever- en galaandoeningen

Lever- en galaandoeningen waaronder hepatitis en verhoogde leverenzymen bij patiënten met griepachtige aandoening. Deze meldingen omvatten fatale fulminante hepatitis/leverfalen.

Andere speciale populaties

Pediatrische patiënten (baby's jonger dan 1 jaar)

In twee studies werd de farmacokinetiek, farmacodynamiek en het veiligheidsprofiel van behandeling met oseltamivir gekarakteriseerd bij 135 kinderen jonger dan 1 jaar die geïnfecteerd waren met influenza. In deze studies was het veiligheidsprofiel bij leeftijdscohorten vergelijkbaar waarbij braken, diarree en luieruitslag de meest frequent gemelde bijwerkingen waren (zie rubriek 5.2). Onvoldoende gegevens zijn beschikbaar voor baby's met een postconceptuele leeftijd van minder dan 36 weken.

De beschikbare veiligheidsgegevens over oseltamivir toegediend voor de behandeling van influenza bij baby's jonger dan 1 jaar uit prospectieve en retrospectieve observationele studies (bij meer dan 2.400 baby's in die leeftijdsklasse), epidemiologisch databaseonderzoek en postmarketingmeldingen laten zien dat het veiligheidsprofiel voor baby's jonger dan 1 jaar vergelijkbaar is met het vastgestelde veiligheidsprofiel voor kinderen van 1 jaar en ouder.

Oudere personen en patiënten met chronische hart- en/of ademhalingsstelselaandoeningen

In studies naar Tamiflu voor de behandeling van influenza bestaat de populatie uit anderszins gezonde volwassenen/adolescenten en patiënten "in een risicogroep" (patiënten die een hogere kans hebben op complicaties geassocieerd met influenza, bv. oudere personen en patiënten met chronische hart- of ademhalingsziekten). Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij patiënten "in een risicogroep" kwalitatief vergelijkbaar met dat van anderszins gezonde volwassenen/adolescenten.

Immuungecompromitteerde patiënten

De behandeling van influenza is geëvalueerd in twee studies bij immuungecompromitteerde patiënten die behandeld werden met de standaarddosering of hogere doseringen (dubbele of drievoudige dosis) Tamiflu (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel van Tamiflu in deze studies kwam overeen met dat in eerdere klinische studies waarbij Tamiflu toegediend werd voor de behandeling van influenza bij immunocompetente patiënten in alle leeftijdsgroepen (patiënten die verder gezond waren of patiënten "in een risicogroep" [d.w.z. met respiratoire en/of cardiale comorbiditeiten]). De meest gemelde bijwerking bij immuungecompromitteerde kinderen was braken (28%).

Bij een 12 weken durende profylaxestudie met 475 immuungecompromitteerde patiënten, van wie 18 kinderen van 1 tot 12 jaar en ouder, was het veiligheidsprofiel van 238 patiënten die oseltamivir kregen consistent met wat eerder is waargenomen in klinische studies waarbij Tamiflu is toegediend als profylaxe.

Kinderen met reeds bestaande bronchiale astma

Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel bij kinderen met reeds bestaande bronchiale astma kwalitatief vergelijkbaar met dat van anderszins gezonde kinderen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Overdoseringen met Tamiflu zijn gemeld in klinische studies en tijdens postmarketingervaring. Bij de meeste meldingen van overdosering werden geen bijwerkingen gemeld.

Bijwerkingen die werden gemeld na overdosering waren vergelijkbaar van aard en in verspreiding met bijwerkingen die werden waargenomen na therapeutische doses Tamiflu, zoals beschreven in rubriek 4.8 Bijwerkingen.

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Pediatrische patiënten

Overdosering is vaker gemeld voor kinderen dan voor volwassenen en adolescenten. Voorzichtigheid is geboden bij de bereiding van een Tamiflu orale suspensie en de toediening van Tamiflu producten aan kinderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiviralen voor systemisch gebruik, neuraminidaseremmers, ATC-code: J05AH02

Oseltamivirfosfaat is een prodrug van de actieve metaboliet (oseltamivircarboxylaat). De actieve metaboliet is een selectieve remmer van de neuraminidase enzymen van het influenzavirus. Neuraminidase enzymen zijn glycoproteïnen die voorkomen op het virionoppervlak. Virale neuraminidase enzymactiviteit is belangrijk voor zowel het binnendringen van het virus in niet-geïnfekteerde cellen als voor het vrijkomen van recent gevormde virusdeeltjes uit de geïnfekteerde cellen en voor de verdere verspreiding van infectieus virus in het lichaam.

Oseltamivircarboxylaate remt influenza A- en B-neuraminidase enzymen *in vitro*. Oseltamivirfosfaat remt infectie met het influenzavirus en replicatie van het influenzavirus *in vitro*. Oraal gegeven oseltamivir remt influenza A- en B-virusreproductie en pathogeniciteit *in vivo* in diersystemen met een influenza infectie bij antivirale blootstellingen vergelijkbaar met die in mensen met 75 mg tweemaal daags.

De antivirale activiteit van oseltamivir voor influenza A en B werd ondersteund door experimentele 'challenge' studies bij gezonde vrijwilligers.

Neuraminidase enzym IC50-waarden voor oseltamivir voor klinisch geïsoleerd influenza A reikten van 0,1 nM tot 1,3 nM en de waarde voor influenza B was 2,6 nM. Hogere IC50-waarden voor influenza B, tot een mediaan van 8,5 nM, zijn gezien in gepubliceerde studies.

Klinische studies

Behandeling van influenza-infectie

De indicatie is gebaseerd op klinische studies met natuurlijk voorkomende influenza, waarbij influenza A de meest voorkomende infectie was.

Oseltamivir is slechts effectief tegen ziekten veroorzaakt door het influenzavirus. Statistische analyses worden daarom alleen gepresenteerd voor personen geïnfecteerd met influenza. In de samengevoegde studiepopulatie waarin zowel influenzapositieve en -negatieve personen (ITT) opgenomen waren, was de primaire werkzaamheid afgenomen evenredig met het aantal influenzanegatieve individuen. In de totale behandelingspopulatie werd de influenza infectie bij 67% (variatie 46% tot 74%) van de aangeworven patiënten bevestigd. Van de oudere personen, was 64% influenzapositief en van degenen met een chronische cardiale en/of respiratoire aandoening was 62% influenzapositief. Voor alle fase III-behandelingsstudies werden patiënten uitsluitend geworven tijdens de periode waarin influenza heerste onder de lokale bevolking.

Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder: Patiënten kwamen in aanmerking als zij werden aangemeld binnen 36 uur na aanvang van de symptomen, als ze koorts hadden $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ tezamen met ten minste één respiratoir symptoom (hoesten, neussymptomen of een zere keel) en ten minste één systemisch symptoom (myalgie, rillingen/zweeten, malaise, vermoeidheid of hoofdpijn). In een samengevoegde analyse van alle influenzapositieve volwassenen en adolescenten ($N = 2.413$), opgenomen in de behandelingsstudies, verminderde oseltamivir 75 mg tweemaal per dag gedurende 5 dagen de mediane duur van de influenzaziekte met ongeveer 1 dag van 5,2 dagen (95%-BI 4,9 – 5,5 dagen) in de placebogroep tot 4,2 dagen (95%-BI 4,0 – 4,4 dagen, $p \leq 0,0001$).

Het aandeel van personen die nader aangegeven complicaties van de onderste luchtwegen (voornamelijk bronchitis) ontwikkelden en daarvoor behandeld werden met antibiotica, was verminderd van 12,7% (135/1.063) in de placebogroep tot 8,6% (116/1.350) in de met oseltamivir behandelde populatie ($p = 0,0012$).

Behandeling van influenza bij populaties met een hoog risico: De mediane duur van influenza was niet significant verminderd bij oudere personen (≥ 65 jaar) en personen met een chronische cardiale en/of respiratoire aandoening die tweemaal daags 75 mg oseltamivir kregen gedurende 5 dagen. De totale koortsduur was met een dag verminderd in de groepen die behandeld waren met oseltamivir. Bij influenzapositieve oudere personen verminderde oseltamivir significant de incidentie van nader aangegeven complicaties van de onderste luchtwegen (voornamelijk bronchitis) die behandeld werden met antibiotica van 19% (52/268) in de placebogroep tot 12% (29/250) in de met oseltamivir behandelde populatie ($p = 0,0156$).

Bij de influenzapositieve patiënten met een chronische cardiale en/of respiratoire aandoening was de gecombineerde incidentie van complicaties van de onderste luchtwegen (voornamelijk bronchitis) die behandeld werden met antibiotica 17% (22/133) in de placebogroep en 14% (16/118) in de met oseltamivir behandelde populatie ($p = 0,5976$).

Behandeling van influenza bij zwangere vrouwen: Er zijn geen gecontroleerde klinische studies uitgevoerd met het gebruik van oseltamivir door zwangere vrouwen, maar uit postmarketing- en retrospectieve observationele studies zijn er aanwijzingen dat deze patiëntenpopulatie baat heeft bij het huidige doseringsregime voor wat betreft lagere morbiditeit/mortaliteit. Resultaten van farmacokinetische analyses laten een lagere blootstelling zien van de actieve metaboliet. Echter, dosisaanpassingen voor zwangere vrouwen worden niet aanbevolen bij de behandeling of profylaxe van influenza (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen, speciale populaties).

Behandeling van influenza bij kinderen: In een studie bij anderszins gezonde kinderen (65% influenzapositief) in de leeftijd van 1 t/m 12 jaar (gemiddeld 5,3 jaar) die koorts ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) hadden samen met ofwel hoest ofwel coryza, was 67% van de influenzapositieve patiënten geïnfecteerd met influenza A en 33% met influenza B. Behandeling met oseltamivir gestart binnen 48 uur na aanvang van de symptomen, verminderde de duur tot vrijheid van ziekte (gedefinieerd als de gelijktijdige terugkeer tot de normale gezondheid en activiteit en verlichting van koorts, hoest en coryza) significant met 1,5 dag (95%-BI 0,6 – 2,2 dagen; $p < 0,0001$) vergeleken met placebo. Oseltamivir verminderde de incidentie van acute otitis media van 26,5% (53/200) bij de placebogroep tot 16% (29/183) bij de met oseltamivir behandelde kinderen ($p = 0,013$).

Een tweede studie werd afgerond bij 334 astmatische kinderen in de leeftijd van 6 t/m 12 jaar, waarvan 53,6% influenzapositief was. Bij de met oseltamivir behandelde groep was de mediane ziekteduur niet significant verminderd. In deze studiepopulatie was op dag 6 (de laatste dag van de behandeling) de FEV₁ met 10,8% toegenomen bij de met oseltamivir behandelde groep vergeleken met 4,7% in de placebogroep ($p = 0,0148$).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tamiflu in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met influenza (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De indicatie voor baby's jonger dan 1 jaar is gebaseerd op extrapolatie van werkzaamheidsgegevens van oudere kinderen en de aanbevolen dosering is gebaseerd op farmacokinetische modelleringsgegevens (zie rubriek 5.2).

Behandeling van influenza B-infectie: Over het geheel was 15% van de influenzapositieve populatie geïnfecteerd door influenza B, variërend van 1 tot 33% in afzonderlijke studies. De mediane duur van de ziekte bij met influenza B besmette personen verschilde niet significant tussen de behandelingsgroepen in de afzonderlijke studies. De gegevens van 504 met influenza B besmette personen werden voor analyse samengevoegd uit alle studies. Oseltamivir verminderde in vergelijking met placebo de tijd tot vermindering van alle symptomen met 0,7 dagen (95%-BI 0,1 – 1,6 dagen); $p = 0,022$ en de koortsduur ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), hoesten en coryza met één dag (95%-BI 0,4 – 1,7 dagen; $p < 0,001$).

Behandeling van influenza bij immuungecompromitteerde patiënten: een gerandomiseerde dubbelblinde studie om de veiligheid te beoordelen en de effecten van oseltamivir op de ontwikkeling van resistent influenzavirus vast te stellen (primaire analyse) bij volwassen immuungecompromitteerde patiënten geïnfecteerd met influenza bevatte 151 volwassen patiënten, 7 adolescenten en 9 kinderen bij wie de werkzaamheid van oseltamivir kon worden geëvalueerd (secundaire analyse, geen statistisch onderscheidend vermogen). De studie omvatte patiënten die een solide orgaantransplantatie of hematopoëtische stamceltransplantaties hadden ondergaan, HIV-positieve patiënten met een CD4+ cel telling < 500 cellen/mm³, patiënten die systemische immunosuppressieve therapie kregen en patiënten met een hematologische maligniteit. Deze patiënten werden binnen 96 uur na aanvang van de symptomen gerandomiseerd naar een 10-daagse behandeling. De oseltamivir-behandelregimes waren: de standaarddosering (75 mg of een gewichtsafhankelijke dosis bij kinderen) tweemaal daags (73 volwassen patiënten, 4 adolescenten en 4 kinderen) of een dubbele dosering (150 mg of een gewichtsafhankelijke dosis bij kinderen) tweemaal daags (78 volwassen patiënten, 3 adolescenten en 5 kinderen).

De mediane tijd tot het verdwijnen van de symptomen bij volwassenen en adolescenten was vergelijkbaar tussen de standaarddoseringsgroep (103,4 uur [95%-BI 75,4-122,7]) en de dubbele doseringsgroep (107,2 uur [95%-BI 63,9-140,0]). De tijd tot het verdwijnen van de symptomen bij

kinderen was variabel en interpretatie van de gegevens wordt beperkt door het geringe aantal patiënten. Het percentage volwassen patiënten met secundaire infecties in de standaard- en de dubbele doseringsgroep was vergelijkbaar (8,2% vs. 5,1%). Bij de adolescenten en kinderen kreeg slechts één patiënt (een adolescent) in de standaarddoseringsgroep een secundaire infectie (bacteriële sinusitis).

Een farmacokinetische en farmacodynamische studie werd uitgevoerd bij ernstig immuungecompromiteerde kinderen (≤ 12 jaar, $n=30$) die de standaarddosering (75 mg of gewichtsafhankelijke dosis tweemaal daags) of een drievoudige dosering (225 mg of gewichtsafhankelijke dosis tweemaal daags) oseltamivir kregen gedurende een wisselende doseerperiode van 5 tot 20 dagen, afhankelijk van de duur van verspreiding van het virus (gemiddelde behandelduur: 9 dagen). Secundaire bacteriële infecties (bronchitis en sinusitis) werden gemeld bij geen van de patiënten in de standaarddoseringsgroep en bij 2 patiënten in de drievoudige doseringsgroep.

Preventie van influenza

De werkzaamheid van oseltamivir in de preventie van natuurlijk voorkomende influenzaziekte is aangetoond in een post-blootstellingspreventiestudie bij huishoudens en twee seizoenspreventiestudies. De primaire parameter voor de werkzaamheid in al deze studies was de incidentie van influenza bevestigd in het laboratorium. De virulentie van influenza-epidemieën is niet voorspelbaar en verschilt in een gebied en van seizoen tot seizoen; daarom varieert het aantal mensen dat behandeld moet worden ('numbers needed to treat', NNT) om één geval van influenza te voorkomen.

Preventie na blootstelling: In een studie bij contacten (12,6% gevaccineerd tegen influenza) van een indexgeval van influenza werd oseltamivir 75 mg eenmaal daags gestart binnen twee dagen vanaf aanvang van de symptomen bij het indexgeval en voortgezet gedurende 7 dagen. Influenza werd bevestigd in 163 van de 377 indexgevallen. Oseltamivir verminderde significant de incidentie van klinische influenza, voorkomend bij de contacten van bevestigde influenzagevallen van 24/200 (12%) in de placebogroep tot 2/205 (1%) in de oseltamivir groep (92% reductie [95%-BI 6 – 16; $p < 0,0001$]). De number needed to treat (NNT) in deze contacten van echte influenzagevallen was 10 (95%-BI 9 – 12) en 16 (95%-BI 15-19) onder de gehele bevolking (ITT), ongeacht de infectiestatus van het indexgeval.

De werkzaamheid van oseltamivir in de preventie van ziekte door natuurlijk voorkomende influenza is aangetoond in een post-blootstellingspreventiestudie bij huishoudens met volwassenen, adolescenten en kinderen met een leeftijd van 1-12 jaar, als indexpersoon en als familiecontacten. De primaire parameter voor de werkzaamheid in deze studie was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza in de huishoudens. Profylactische behandeling met oseltamivir duurde 10 dagen. In de totale populatie was er een vermindering in de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza in huishoudens van 20% (27/136) in de groep die geen preventie ontvingen tot 7% (10/135) in de groep die wel preventie ontvingen (62,7% reductie [95%-BI 26,0 - 81,2; $p = 0,0042$]). In huishoudens met influenza besmette personen was er een vermindering van de incidentie van influenza van 26% (23/89) in de groep die geen preventie ontvingen tot 11% (9/84) in de groep die wel preventie ontvingen (58,5% reductie [95%-BI 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]). Volgens subgroep-analyse bij kinderen in de leeftijd van 1 t/m 12 jaar was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza onder kinderen significant afgenomen tot 19% (21/111) in de groep die geen preventie ontvingen tot 7% (7/104) in de groep die wel preventie ontvingen (64,4% reductie [95%-BI 15,8 - 85,0] $p = 0,0188$). Bij kinderen die voorafgaand aan de behandeling het virus niet verspreidden was de incidentie van laboratorium bevestigde klinische influenza afgenomen van 21% (15/70) in de groep die geen preventie ontvingen tot 4% (2/47) in de groep die wel preventie ontving (80,1% reductie [95%-BI 22,0-94,9; $p = 0,0206$]). De NNT voor de totale groep pediatrische patiënten was 9 (95%-BI 7 - 24) en 8 (95%-BI 6, bovengrens niet meetbaar) in de gehele populatie (ITT) en bij de pediatrische contacten van geïnfecteerde index cases (ITTII) respectievelijk.

Preventie van influenza na blootstelling bij baby's jonger dan 1 jaar tijdens een pandemie:

Preventie tijdens een influenza-pandemie is niet in gecontroleerde klinische studies onderzocht bij baby's van 0-12 maanden. Zie rubriek 5.2 voor details over de blootstellingssimulatie.

Preventie tijdens een influenza-epidemie onder de bevolking: In een samengevoegde analyse van twee andere studies bij niet gevaccineerde anderzijds gezonde vrijwilligers, verminderde oseltamivir, 75 mg eenmaal daags gegeven gedurende 6 weken, de incidentie van klinische influenza van 25/519 (4,8%) in de placebogroep tot 6/520 (1,2%) in de oseltamivirgroep (76% reductie [95%-BI 1,6 – 5,7; $p = 0,0006$]) tijdens een influenza-uitbraak onder de bevolking. De NNT in deze studie was 28 (95%-BI 24 – 50).

Een studie bij oudere personen in verpleeghuizen, waar 80% van de deelnemers in het seizoen van de studie een vaccinatie kregen, verminderde oseltamivir, 75 mg eenmaal daags gedurende 6 weken, significant de incidentie van klinische influenza ziekte van 12/272 (4,4%) in de placebogroep tot 1/276 (0,4%) in de oseltamivir groep (92% reductie [95%-BI 1,5 – 6,6; $p = 0,0015$]). De NNT in deze studie was 25 (95%-BI 23 - 62).

Profylaxe van influenza bij immuungecompromiteerde patiënten: Een dubbelblinde, placebogecontroleerde en gerandomiseerde studie is uitgevoerd voor seizoensgebonden profylaxe van influenza bij 475 immuungecompromiteerde patiënten (388 patiënten met orgaantransplantatie [195 placebo; 193 oseltamivir], 87 patiënten met hematopoëtische stamceltransplantatie [43 placebo; 44 oseltamivir], geen patiënten met andere immuunonderdrukkende condities), waaronder 18 kinderen van 1 t/m 12 jaar. Het primaire eindpunt bij deze studie was de incidentie van laboratorium-bevestigde klinische influenza, bepaald door virale kweken en/of viervoudige toename van HAI-antilichamen. De incidentie van laboratorium-bevestigde klinische influenza was 2,9% (7/238) in de placebogroep en 2,1% (5/237) in de oseltamivirgroep (95%-BI -2,3% – 4,1%; $p = 0,772$).

Specifieke onderzoeken naar de vermindering van het risico van complicaties zijn niet uitgevoerd.

Oseltamivir resistentie

Klinische studies: Het risico op het ontstaan van influenzavirussen met een verminderde gevoeligheid voor of duidelijke resistentie tegen oseltamivir werd onderzocht tijdens Roche gesponsorde klinische studies. De ontwikkeling van oseltamivir-resistent virus kwam tijdens de behandeling vaker voor bij kinderen dan bij volwassenen, variërend van minder dan 1% bij volwassenen tot 18% bij baby's jonger dan 1 jaar. Kinderen die drager van oseltamivir-resistent virus bleken te zijn, dragen in het algemeen het virus langer over dan diegenen die drager van gevoelig virus zijn. De door de behandeling optredende resistentie tegen oseltamivir had echter geen invloed op de behandelingsrespons en veroorzaakte geen verlenging van influenzasymptomen.

Over het geheel genomen werd een hogere incidentie van oseltamivirresistentie gezien bij volwassen en adolescente immuungecompromiteerde patiënten die behandeld werden met de standaarddosering of een dubbele dosering oseltamivir gedurende 10 dagen [14,5% (10/69) in de standaarddoseringsgroep en 2,7% (2/74) in de dubbele doseringsgroep], in vergelijking met gegevens uit studies bij volwassen en adolescente patiënten die verder gezond waren die met oseltamivir behandeld waren. De meerderheid van de volwassen patiënten die resistentie ontwikkelden had een orgaantransplantatie ondergaan (8/10 patiënten in de standaarddoseringsgroep en 2/2 patiënten in de dubbele doseringsgroep). De meeste patiënten met oseltamivirresistent virus waren geïnfecteerd met influenza type A en verspreidden het virus gedurende een langere periode.

De incidentie van oseltamivirresistentie die gezien werd bij immuungecompromiteerde kinderen (≤ 12 jaar) die in twee studies met Tamiflu waren behandeld en beoordeeld op resistentie was 20,7% (6/29). Van de zes immuungecompromiteerde kinderen met door de behandeling optredende resistentie tegen oseltamivir hadden 3 patiënten de standaarddosering gekregen en 3 patiënten een hogere dosering (dubbele of drievoudige dosis). De meerderheid had acute lymfatische leukemie en was ≤ 5 jaar oud.

Incidentie van oseltamivirresistentie in klinische studies

Patiëntenpopulatie	Patiënten met resistente mutaties (%)	
	Fenotypering*	Geno- en fenotypering*
Volwassenen en adolescenten	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Kinderen (1-12 jaar)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Baby's (< 1 jaar)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

* Niet in alle studies werd een volledige genotypering uitgevoerd.

Profylaxe van influenza

Er is geen bewijs voor het optreden van geneesmiddelresistentie die geassocieerd is met het gebruik van Tamiflu in tot op heden uitgevoerde klinische studies naar post-blootstelling (7 dagen), post-blootstelling binnen groepen huishoudens (10 dagen) en seizoensgebonden (42 dagen) preventie van influenza bij immuuncompetente patiënten. Er is geen resistentie waargenomen gedurende een 12-weken-durende profylaxestudie bij immuungecompromitteerde patiënten.

Klinische en postmarketing-gegevens: Natuurlijke mutaties die geassocieerd worden met een verminderde gevoeligheid voor oseltamivir *in vitro* werden aangetoond bij influenza A- en B-virussen die waren geïsoleerd uit patiënten die niet aan oseltamivir waren blootgesteld. Resistente stammen, geselecteerd tijdens oseltamivirbehandeling, zijn geïsoleerd uit zowel immuuncompetente als immuungecompromitteerde patiënten. Tijdens de behandeling lopen immuungecompromitteerde patiënten en jonge kinderen een hoger risico op het ontwikkelen van een oseltamivir-resistent virus.

Mutaties in N1- en N2-neuraminidasen zijn aangetoond in oseltamivir-resistente virussen die waren geïsoleerd uit met oseltamivir behandelde patiënten en in oseltamivir-resistente laboratoriuminfluenzavirusstammen. Resistentiemutaties hebben de neiging viraal subtype specifiek te zijn. Sinds 2007 is natuurlijk voorkomende resistentie, geassocieerd met de H275Y-mutatie van de seizoensgebonden H1N1-stam, zeer zelden ontdekt. De gevoeligheid voor oseltamivir en de prevalentie van dergelijke virussen blijken per seizoen en geografisch te variëren. In 2008 werd H275Y in > 99% van de circulerende H1N1-influenza-isolaten in Europa gevonden. De 2009 H1N1-influenza ("varkensgriep") was nagenoeg uniform gevoelig voor oseltamivir, met enkel sporadische meldingen van resistentie in verband met zowel therapeutische als profylactische regimes.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene informatie

Absorptie

Na orale toediening van oseltamivirfosfaat (prodrug) wordt oseltamivir gemakkelijk geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en wordt extensief omgezet door overwegend hepatische esterasen tot de actieve metaboliet (oseltamivircarboxylaat). Ten minste 75% van een orale dosis bereikt de systemische circulatie als de actieve metaboliet. Blootstelling aan de prodrug is minder dan 5% ten opzichte van de actieve metaboliet. Plasmaconcentraties van zowel de prodrug als de actieve metaboliet zijn proportioneel met de dosis en worden niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van voedsel.

Distributie

Bij mensen is het gemiddelde verdelingsvolume van oseltamivircarboxylaat in steady-state ongeveer 23 liter, een volume dat overeenkomt met de extracellulaire lichaamsvloeistof. Omdat de neuraminidase-activiteit extracellulair is, wordt oseltamivircarboxylaat verdeeld over alle plaatsen waar het influenzavirus zich verspreidt.

De binding van oseltamivircarboxylaat aan humane plasma-eiwitten is verwaarloosbaar (ongeveer 3%).

Biotransformatie

Oseltamivir wordt extensief omgezet in oseltamivircarboxylaat door esterasen, voornamelijk gelokaliseerd in de lever. *In vitro* studies toonden aan dat noch oseltamivir noch de actieve metaboliet een substraat zijn voor, of een remmer zijn van de voornaamste cytochroom P450-isovormen. Van geen van de stoffen werden *in vivo* fase 2-conjugaten geïdentificeerd.

Eliminatie

Geabsorbeerd oseltamivir wordt voornamelijk (> 90%) geëlimineerd door omzetting in oseltamivircarboxylaat. Het wordt niet verder gemetaboliseerd en wordt uitgescheiden in de urine. Bij de meeste patiënten nemen de piekplasmaconcentraties van oseltamivircarboxylaat af met een halfwaardetijd van 6 tot 10 uur. De actieve metaboliet wordt volledig geëlimineerd door uitscheiding via de nier. De nierklaring (18,8 l/uur) is hoger dan de glomerulaire filtratiesnelheid (7,5 l/uur). Dit duidt erop dat naast glomerulaire filtratie tubulaire secretie optreedt. Minder dan 20% van een radioactief gemerkte orale dosis wordt geëlimineerd in de feces.

Andere speciale populaties

Pediatrische patiënten

Baby's jonger dan 1 jaar: De farmacokinetiek, farmacodynamiek en veiligheid van Tamiflu zijn onderzocht in twee niet-gecontroleerde open-label studies met kinderen jonger dan 1 jaar (n=135) die geïnfecteerd waren met influenza. De klaringssnelheid van de actieve metaboliet, gecorrigeerd voor lichaamsgewicht, vermindert bij leeftijden jonger dan 1 jaar. De blootstelling aan het metaboliet is ook variabel bij de jongste baby's. De

beschikbare gegevens laten zien dat blootstelling aan een 3 mg/kg dosis bij baby's van 0-12 maanden een prodrug- en metaboliet-blootstelling geeft die verwacht wordt effectief te zijn en een veiligheidsprofiel heeft dat vergelijkbaar is met dat gezien bij oudere kinderen en volwassenen na gebruik van de goedgekeurde dosis (zie rubriek 4.1 en 4.2). De gemelde bijwerkingen kwamen overeen met het vastgestelde veiligheidsprofiel bij oudere kinderen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over preventie van influenza na blootstelling bij baby's jonger dan 1 jaar. Preventie tijdens een influenza-epidemie onder de bevolking is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Preventie van influenza na blootstelling bij baby's jonger dan 1 jaar tijdens een pandemie:

Simulatie van een eenmaal daagse dosering van 3 mg/kg bij baby's <1 jaar laat een blootstelling zien die in hetzelfde bereik ligt of groter is dan bij een eenmaal daagse dosering van 75 mg bij volwassenen. De blootstelling is niet groter dan die voor de behandeling van baby's <1 jaar (3 mg / kg tweemaal daags) en zal naar verwachting resulteren in een vergelijkbaar veiligheidsprofiel (zie paragraaf 4.8). Er zijn geen klinische studies uitgevoerd naar profylaxe bij baby's < 1 jaar.

Baby's en kinderen van 1 jaar of ouder: De farmacokinetiek van oseltamivir is geëvalueerd bij baby's, kinderen en adolescenten van 1 tot 16 jaar in farmacokinetische studies met enkelvoudige doses. Farmacokinetische studies met meervoudige doses werden uitgevoerd bij een klein aantal kinderen die deelnamen aan een klinische effectiviteitsstudie. Jongere kinderen scheidden zowel de prodrug als de actieve metaboliet sneller uit dan volwassenen, resulterend in een lagere blootstelling voor een gegeven mg/kg dosis. Doses van 2 mg/kg geven een vergelijkbare blootstelling aan oseltamivircarboxylaats als die bereikt bij volwassenen die een enkele dosis van 75 mg krijgen (ongeveer 1 mg/kg). De farmacokinetiek van oseltamivir bij kinderen en adolescenten van 12 jaar of ouder was gelijk aan die bij volwassenen.

Ouderen

Blootstelling aan de actieve metaboliet na het bereiken van een steady-state situatie was 25-35% hoger bij oudere personen (leeftijd 65-78 jaar) dan bij volwassenen jonger dan 65 jaar met vergelijkbare doseringen van oseltamivir. Halfwaardetijden waargenomen bij oudere personen waren vergelijkbaar met die gezien bij jonge volwassenen. Op basis van de blootstelling aan het geneesmiddel en de verdraagbaarheid zijn doseringsaanpassingen voor oudere personen niet nodig tenzij er aanwijzingen zijn voor een matig of ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 60 ml/min) (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Toediening van 100 mg oseltamivirfosfaat tweemaal daags gedurende 5 dagen aan patiënten met verschillende mate van verminderde nierfunctie toonde aan dat blootstelling aan oseltamivircarboxylaats omgekeerd evenredig is met afnemende nierfunctie. Voor dosering, zie rubriek 4.2.

Verminderde leverfunctie

Uit *in vitro* studies is geconcludeerd dat blootstelling aan oseltamivir naar verwachting niet significant verhoogd is, evenals dat de blootstelling aan de actieve metaboliet naar verwachting niet significant verlaagd is bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Zwangere vrouwen

Uit gepoolde populatiefarmacokinetische analyses is gebleken dat de doseringsvoorschriften van Tamiflu, zoals beschreven in rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening, bij zwangere vrouwen resulteren in een lagere blootstelling (30% gemiddeld over alle trimesters) aan de actieve metaboliet vergeleken met niet-zwangere vrouwen. De lagere voorspelde blootstelling blijft echter boven de remmende concentraties (IC95-waarden) en op een therapeutisch niveau voor een verscheidenheid van influenzavirustammen. Tevens zijn er aanwijzingen uit observationele studies dat deze patiëntenpopulatie baat heeft bij de huidige doseringsvoorschriften. Daarom worden dosisaanpassingen voor zwangere vrouwen niet aanbevolen bij de behandeling of profylaxe van influenza (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

Immuungecompromitteerde patiënten

Populatiefarmacokinetische analyses lieten zien dat de behandeling van volwassen en pediatrische (< 18 jaar) immuungecompromitteerde patiënten met oseltamivir (zoals beschreven in rubriek 4.2, 'Dosering en wijze van toediening') resulteert in een verhoogde voorspelde blootstelling (van ongeveer 5% tot 50% hoger) aan de actieve metaboliet in vergelijking met immuuncompetente patiënten met een vergelijkbare creatinineklaring. Vanwege de ruime veiligheidsmarge van de actieve metaboliet is geen aanpassing van de dosering nodig bij immuungecompromitteerde patiënten, maar bij immuungecompromitteerde patiënten met een verminderde nierfunctie dient de dosering aangepast te worden zoals beschreven in rubriek 4.2, 'Dosering en wijze van toediening'.

Farmacokinetische en farmacodynamische analyses van twee studies bij immuungecompromitteerde patiënten lieten zien dat hogere blootstellingen dan die verkregen met de standaarddosering geen relevante meerwaarde hadden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. De resultaten uit conventionele carcinogeniteitstudies bij knaagdieren laten een trend zien naar een dosisafhankelijke toename in de incidentie van sommige tumoren die doorgaans voorkomen bij de gebruikte knaagdierrassen. De blootstellingmarges in relatie tot de te verwachten blootstelling bij humaan gebruik in overweging genomen, veranderen deze bevindingen de baat-risico verhouding van Tamiflu niet bij de geregistreerde indicaties.

Teratologiestudies zijn uitgevoerd in ratten en konijnen met doses tot respectievelijk 1.500 mg/kg/dag en 500 mg/kg/dag. Er werden geen effecten op de foetale ontwikkeling waargenomen. Een fertiliteitstudie bij ratten, met doses tot 1.500 mg/kg/dag, toonde bij geen van beide seksen bijwerkingen aan. In pre- en postnatale studies bij ratten, werd een verlengde partus waargenomen bij 1.500 mg/kg/dag. De veiligheidsmarge tussen humane blootstelling en de hoogste dosis zonder effect (500 mg/kg/dag) bij ratten is respectievelijk een factor 480 voor oseltamivir en een factor 44 voor de actieve metaboliet. De foetale blootstelling bij ratten en konijnen was ongeveer 15 tot 20% van die van de moeder.

In zogende ratten worden oseltamivir en de actieve metaboliet uitgescheiden in de melk. Beperkte gegevens laten zien dat oseltamivir en het actieve metaboliet uitgescheiden worden in humane melk. Extrapolatie van de gegevens uit dierproeven levert schattingen op van 0,01 mg/dag en 0,3 mg/dag voor de respectievelijke stoffen.

In een "maximisatie" test bij cavia's werd waargenomen dat oseltamivir in potentie gevoeligheid van de huid tot gevolg kan hebben. In een groep dieren die behandeld waren met de ongeformuleerde actieve stof, vertoonde ongeveer 50% erytheem na herbehandeling. Reversibele irritatie van de ogen van konijnen werd waargenomen.

Terwijl zeer hoge enkele orale doseringen van oseltamivirfosfaat-zout, getest tot aan de hoogste dosering (1.310 mg/kg), geen bijwerkingen bij volwassen ratten gaf, resulteerden deze doseringen in toxische verschijnselen bij juveniele ratten van 7 dagen, waaronder de dood. Deze bijwerkingen werden waargenomen bij doseringen van 657 mg/kg en hoger. Bij 500 mg/kg werden geen bijwerkingen waargenomen, ook niet bij chronische toediening (500 mg/kg/dag toegediend vanaf dag 7 tot dag 21 postpartum).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tamiflu 30 mg harde capsules

Capsule-inhoud

Gepregelatiniseerd zetmeel (gemaakt uit maïszetmeel)

Talk

Povidon

Croscarmellose natrium

Natriumstearylumaraat

Capsule-omhulsel

Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt

Schellak

Titaniumdioxide (E171)

FD en C Blue 2 (indigokarmijn, E132)

Tamiflu 45 mg harde capsules

Capsule-inhoud

Gepregelatiniseerd zetmeel (gemaakt uit maïszetmeel)

Talk

Povidon

Croscarmellose natrium

Natriumstearylumaraat

Capsule-omhulsel

Gelatine

Zwart ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt

Schellak

Titaniumdioxide (E171)

FD en C Blue 2 (indigokarmijn, E132)

Tamiflu 75 mg harde capsules

Capsule-inhoud

Gepregelatiniseerd zetmeel (gemaakt uit maïszetmeel)

Talk

Povidon

Croscarmellose natrium

Natriumstearylumaraat

Capsule-omhulsel

Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt

Schellak

Titaniumdioxide (E171)

FD en C Blue 2 (indigokarmijn, E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Tamiflu 30 mg harde capsules
10 jaar

Tamiflu 45 mg harde capsules
10 jaar

Tamiflu 75 mg harde capsules
10 jaar

Bewaren van de in de apotheek bereide suspensie
Houdbaar gedurende 10 dagen indien bewaard beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van de in de apotheek bereide suspensie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Triplex doordrukstrip (PVC/PE/PVDC, afgesloten met aluminiumfolie).
Verpakkingsgrootte 10 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Eigen preparaat

Wanneer Tamiflu poeder voor orale suspensie niet beschikbaar is

Commercieel geproduceerd Tamiflu poeder voor orale suspensie (6 mg/ml) is het voorkeursproduct voor pediatrische en volwassen patiënten die moeite hebben met het slikken van capsules of als lagere doseringen nodig zijn. In het geval dat commercieel geproduceerd Tamiflu poeder voor orale suspensie niet beschikbaar is, kan de apotheker een suspensie (6 mg/ml) bereiden van Tamiflu capsules of kunnen patiënten thuis de suspensie maken van capsules.

De apotheekbereiding heeft de voorkeur boven de thuisbereiding. Gedetailleerde informatie over de thuisbereiding kan worden gevonden in de bijsluiter van de Tamiflu capsules onder "De thuisbereiding van vloeibare Tamiflu".

Spuiten met het juiste volume en de juiste gradering dienen te worden gegeven voor zowel de toediening van de apotheekbereiding als voor de thuisbereiding. In beide gevallen dient bij voorkeur het correcte volume op de spuiten te worden gemarkeerd.

Apotheekbereiding

In de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie van capsules

Volwassenen, adolescenten en baby's en kinderen van 1 jaar of ouder die niet in staat zijn hele capsules door te slikken

Deze procedure beschrijft de bereiding van een 6 mg/ml suspensie die voldoende geneesmiddel bevat voor één patiënt voor een 5-daagse behandeling of een 10-daagse profylactische behandeling. Bij immuungecompromitteerde patiënten is een 10-daagse behandeling nodig.

De apotheker kan een 6 mg/ml suspensie bereiden van Tamiflu 30 mg, 45 mg of 75 mg capsules en water met toegevoegd 0,05% m/v natriumbenzoaat als conserveringsmiddel.

Ten eerste, bereken het totale volume dat voor de patiënt bereid en geleverd dient te worden voor een 5-daagse behandeling of een 10-daagse profylactische behandeling. Het benodigde totale volume wordt vastgesteld op basis van het gewicht van de patiënt, zoals aangegeven in

onderstaande tabel. Om een nauwkeurig volume te kunnen opzuigen voor maximaal 10 doses (2 maal per dagelijkse behandeling voor 5 dagen), moet bij de bereiding rekening worden gehouden met het volumeverlies (zie kolom 'Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Rekening houdend met volumeverlies').

Bereken voor immuungecompromitteerde patiënten het totale volume dat voor de patiënt bereid en geleverd dient te worden voor een 10-daagse behandeling. Het benodigde totale volume wordt vastgesteld op basis van het gewicht van de patiënt, zoals aangegeven in de tabel met betrekking tot immuungecompromitteerde patiënten hieronder. Om een nauwkeurig volume te kunnen opzuigen voor maximaal 20 doses (2 maal per dagelijkse behandeling voor 10 dagen), moet bij de bereiding rekening worden gehouden met het volumeverlies (zie kolom 'Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Rekening houdend met volumeverlies').

Volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie op basis van gewicht van de patiënt bij een 5-daagse behandeling of een 10-daagse profylactische behandeling

Lichaamsgewicht (kg)	Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Volumeverlies buiten beschouwing gelaten	Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Rekening houdend met volumeverlies
10 kg t/m 15 kg	50 ml	60 ml of 75 ml*
> 15 kg t/m 23 kg	75 ml	90 ml of 100 ml*
> 23 kg t/m 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (of 150 ml)*

* Afhankelijk van de gebruikte capsulesterkte.

Volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie op basis van gewicht van de patiënt bij een 10-daagse behandeling bij immuungecompromitteerde patiënten

Lichaamsgewicht (kg)	Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Volumeverlies buiten beschouwing gelaten	Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Rekening houdend met volumeverlies
10 kg t/m 15 kg	100 ml	125 ml
> 15 kg t/m 23 kg	150 ml	187,5 ml
> 23 kg t/m 40 kg	200 ml	250 ml
> 40 kg	250 ml	300 ml

Ten tweede, bepaal het benodigde aantal capsules en de hoeveelheid oplosmiddel (water met toegevoegd 0,05% m/v natriumbenzoaat als conserveringsmiddel) om het totale volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie te bereiden (berekend op basis van bovenstaande tabel), zoals aangegeven in onderstaande tabel:

Benodigd aantal capsules en hoeveelheid oplosmiddel voor bereiding van het totale volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie (bij een 5-daagse behandeling of een 10-daagse profylactische behandeling)

Totale volume van te bereiden suspensie	Benodigd aantal Tamiflu capsules (mg oseltamivir)			Benodigd volume oplosmiddel
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	8 capsules (360 mg)	12 capsules (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 capsules (450 mg)	10 capsules (450 mg)	15 capsules (450 mg)	74 ml
90 ml	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	12 capsules (540 mg)	18 capsules (540 mg)	89 ml
100 ml	8 capsules (600 mg)	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	20 capsules (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 capsules (750 mg)	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	25 capsules (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 capsules (825 mg)	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	136 ml

* De gewenste concentratie kan niet bereid worden op basis van de sterkte van deze capsules; gebruik daarom een andere capsulesterkte.

Benodigd aantal capsules en hoeveelheid oplosmiddel voor bereiding van het totale volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie (bij een 10-daagse behandeling bij immuungecompromitteerde patiënten)

Totale volume van te bereiden suspensie	Benodigd aantal Tamiflu capsules (mg oseltamivir)			Benodigd volume oplosmiddel
	75 mg	45 mg	30 mg	
125 ml	10 capsules (750 mg)	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	25 capsules (750 mg)	123,5 ml
187,5 ml	15 capsules (1120 mg)	25 capsules (1120 mg)	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	185 ml
250 ml	20 capsules (1500 mg)	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	50 capsules (1500 mg)	246,5 ml
300 ml	24 capsules (1800 mg)	40 capsules (1800 mg)	60 capsules (1800 mg)	296 ml

* De gewenste concentratie kan niet bereid worden op basis van de sterkte van deze capsules; gebruik daarom een andere capsulesterkte.

Ten derde, volg onderstaande procedure voor het bereiden van de 6 mg/ml suspensie van Tamiflu capsules:

1. Giet de aangegeven hoeveelheid water met toegevoegd 0,05% m/v natriumbenzoaat als conserveringsmiddel in een bekeerglas van de geschikte grootte.
2. Open het aangegeven aantal Tamiflu capsules en voeg de inhoud van elke capsule direct toe aan het water in het bekeerglas.
3. Roer 2 minuten met een geschikt roermiddel.
(N.B.: De werkzame stof, oseltamivirfosfaat, lost snel op in water. De suspensie wordt veroorzaakt door een aantal hulpstoffen van Tamiflu capsules, die onoplosbaar zijn.)
4. Breng de suspensie over in een bruinkleurig glazen of polyethyleentereftalaat (PET)-fles. Een trechter kan gebruikt worden om verspilling te voorkomen.
5. Sluit de fles door middel van een kindveilige dop.

6. Plaats een extra etiket op de fles met de tekst "Voorzichtig schudden voor gebruik".
(N.B.: Deze bereide suspensie moet voor gebruik voorzichtig worden geschud om de neiging tot luchtinsluiting te minimaliseren.)
7. Instrueer de ouder of verzorger dat een eventueel resterende hoeveelheid materiaal na beëindiging van de therapie weggegooid dient te worden. Het wordt aanbevolen om deze informatie te geven door middel van een extra etiket op de fles of door het toevoegen van deze instructie aan de voorschriften op het apotheeketiket.
8. Plaats een etiket met de juiste vervaldatum in overeenstemming met de bewaarcondities (zie rubriek 6.3).

Plaats een apotheeketiket op de fles met daarop de naam van de patiënt, doseringsinstructies, vervaldatum, naam van het geneesmiddel en alle andere informatie die volgens lokale apothekersvoorschriften vermeld dient te worden. Zie onderstaande tabel voor de juiste doseringsinstructies.

Doseringstabel voor de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie van Tamiflu capsules voor patiënten van 1 jaar of ouder

Lichaamsgewicht (kg)	Dosis (mg)	Volume per dosis (6 mg/ml)	Behandeldosering (voor 5 dagen)	Behandeldosering (voor 10 dagen)* Immuungecompromitteerde patiënten	Profylactische dosering (voor 10 dagen)
10 kg t/m 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml tweemaal daags	5 ml tweemaal daags	5 ml eenmaal daags
> 15 kg t/m 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml tweemaal daags	7,5 ml tweemaal daags	7,5 ml eenmaal daags
> 23 kg t/m 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml tweemaal daags	10 ml tweemaal daags	10 ml eenmaal daags
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml tweemaal daags	12,5 ml tweemaal daags	12,5 ml eenmaal daags

* De aanbevolen behandelduur bij immuungecompromitteerde patiënten (≥ 1 jaar) is **10 dagen**. Zie *Speciale populaties, Immuungecompromitteerde patiënten* voor meer informatie.

Lever de in de apotheek bereide suspensie aan met een geïmpregneerde spuit bestemd voor orale toediening van kleine hoeveelheden suspensie. Indien mogelijk, markeer of highlight voor elke patiënt de maatstreep op de orale spuit die overeenkomt met de juiste dosis (zoals vermeld in bovenstaande doseringstabel).

De verzorger dient de geschikte dosis te mengen met eenzelfde hoeveelheid zoet, vloeibaar voedingsmiddel, zoals suikerwater, chocoladesiroop, kersensiroop, dessertsauzen (bijvoorbeeld karamel- of toffeesaus) om de bittere smaak te maskeren.

Baby's jonger dan 1 jaar

Deze procedure beschrijft de bereiding van een 6 mg/ml suspensie die voldoende geneesmiddel bevat voor één patiënt voor een 5-daagse behandeling of een 10-daagse profylactische behandeling. Bij immuungecompromitteerde patiënten is een 10-daagse behandeling nodig.

De apotheker kan een 6 mg/ml suspensie bereiden van Tamiflu 30 mg, 45 mg of 75 mg capsules en water met toegevoegd 0,05% m/v natriumbenzoaat als conserveringsmiddel.

Ten eerste, bereken het totale volume dat voor elke patiënt bereid en geleverd dient te worden. Het benodigde totale volume wordt vastgesteld op basis van het gewicht van de patiënt, zoals aangegeven in onderstaande tabel. Om een nauwkeurig volume te kunnen opzuigen voor maximaal 10 doses (2 maal per dagelijkse behandeling voor 5 dagen), moet bij de bereiding rekening worden gehouden met het volumeverlies (zie kolom 'Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Rekening houdend met volumeverlies').

Bereken voor immuungecompromitteerde patiënten het totale volume dat voor de patiënt bereid en geleverd dient te worden voor een 10-daagse behandeling. Het benodigde totale volume wordt vastgesteld op basis van het gewicht van de patiënt, zoals aangegeven in de tabel hieronder. Om een nauwkeurig volume te kunnen opzuigen voor maximaal 20 doses (2 maal per dagelijkse behandeling voor 10 dagen), moet bij de bereiding rekening worden gehouden met het volumeverlies (zie kolom 'Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Rekening houdend met volumeverlies').

Volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie op basis van gewicht van de patiënt (bij een 5-daagse behandeling of een 10-daagse profylactische behandeling)

Lichaamsgewicht (kg)	Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Volumeverlies buiten beschouwing gelaten	Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Rekening houdend met volumeverlies
≤ 7 kg	tot 40 ml	50 ml
> 7 kg t/m 10 kg	50 ml	60 ml of 75 ml*

* Afhankelijk van de gebruikte capsulesterkte.

Volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie op basis van gewicht van de patiënt (bij een 10-daagse behandeling bij immuungecompromitteerde patiënten)

Lichaamsgewicht (kg)	Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Volumeverlies buiten beschouwing gelaten	Totaal te bereiden volume per lichaamsgewicht (ml) Rekening houdend met volumeverlies
≤ 7 kg	tot 80 ml	100 ml
> 7 kg t/m 10 kg	100 ml	125 ml

Ten tweede, bepaal het benodigde aantal capsules en de hoeveelheid oplosmiddel (water met toegevoegd 0,05% m/v natriumbenzoaat als conserveringsmiddel) om het totale volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie te bereiden (berekend op basis van bovenstaande tabel), zoals aangegeven in onderstaande tabel:

Benodigd aantal capsules en hoeveelheid oplosmiddel voor bereiding van het totale volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie (bij een 5-daagse behandeling of een 10-daagse profylactische behandeling)

Totale volume van te bereiden suspensie	Benodigd aantal Tamiflu capsules (mg oseltamivir)			Benodigd volume oplosmiddel
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 capsules (300 mg)	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	10 capsules (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	8 capsules (360 mg)	12 capsules (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 capsules (450 mg)	10 capsules (450 mg)	15 capsules (450 mg)	74 ml

* De gewenste concentratie kan niet bereid worden op basis van de sterkte van deze capsules; gebruik daarom een andere capsulesterkte.

Benodigd aantal capsules en hoeveelheid oplosmiddel voor bereiding van het totale volume van de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie (bij een 10-daagse behandeling bij immuungecompromitteerde patiënten)

Totale volume van te bereiden suspensie	Benodigd aantal Tamiflu capsules (mg oseltamivir)			Benodigd volume oplosmiddel
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 ml	8 capsules (600 mg)	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	20 capsules (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 capsules (750 mg)	Gebruik a.u.b. andere sterkte capsule*	25 capsules (750 mg)	123,5 ml

* De gewenste concentratie kan niet bereid worden op basis van de sterkte van deze capsules; gebruik daarom een andere capsulesterkte.

Ten derde, volg onderstaande procedure voor het bereiden van de 6 mg/ml suspensie van Tamiflu capsules:

1. Giet de aangegeven hoeveelheid water met toegevoegd 0,05% m/v natriumbenzoaat als conserveringsmiddel in een bekerglas van de geschikte grootte.
2. Open het aangegeven aantal Tamiflu capsules en voeg de inhoud van elke capsule direct toe aan het water in het bekerglas.
3. Roer 2 minuten met een geschikt roermiddel.
(N.B.: De werkzame stof, oseltamivirfosfaat, lost snel op in water. De suspensie wordt veroorzaakt door een aantal hulpstoffen van Tamiflu capsules, die onoplosbaar zijn.)
4. Breng de suspensie over in een bruinkleurig glazen of polyethyleentereftalaat (PET)-fles. Een trechter kan gebruikt worden om verspilling te voorkomen.
5. Sluit de fles door middel van een kindveilige dop.
6. Plaats een extra etiket op de fles met de tekst "Voorzichtig schudden voor gebruik".
(N.B.: Deze bereide suspensie moet voor gebruik voorzichtig worden geschud om de neiging tot luchtinsluiting te minimaliseren.)
7. Instrueer de ouder of verzorger dat een eventueel resterende hoeveelheid materiaal na beëindiging van de therapie weggegooid dient te worden. Het wordt aanbevolen om deze informatie te geven door middel van een extra etiket op de fles of door het toevoegen van deze instructie aan de voorschriften op het apotheeketiket.
8. Plaats een etiket met de juiste vervaldatum in overeenstemming met de bewaarcondities (zie rubriek 6.3).

Plaats een apotheeketiket op de fles met daarop de naam van de patiënt, doseringsinstructies, vervaldatum, naam van het geneesmiddel, en alle andere informatie die volgens lokale apothekersvoorschriften vermeld dient te worden. Zie onderstaande tabel voor de juiste doseringsinstructies.

Doseringstabel voor de in de apotheek bereide 6 mg/ml suspensie van Tamiflu capsules voor baby's jonger dan 1 jaar

Lichaamsgewicht (afgerond op 0,5 kg)	Dosis (mg)	Volume per dosis (6 mg/ml)	Behandeldosering (voor 5 dagen)	Behandeldosering (voor 10 dagen)* Immuun- gecompromitteerde patiënten	Profylactische dosering (voor 10 dagen)	Grootte van de te gebruiken dispenser (0,1 ml schaal- verdeling)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml tweemaal daags	1,5 ml tweemaal daags	1,5 ml eenmaal daags	2,0 ml of 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml tweemaal daags	1,8 ml tweemaal daags	1,8 ml eenmaal daags	2,0 ml of 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml tweemaal daags	2,0 ml tweemaal daags	2,0 ml eenmaal daags	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml tweemaal daags	2,3 ml tweemaal daags	2,3 ml eenmaal daags	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml tweemaal daags	2,5 ml tweemaal daags	2,5 ml eenmaal daags	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml tweemaal daags	2,8 ml tweemaal daags	2,8 ml eenmaal daags	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml tweemaal daags	3,0 ml tweemaal daags	3,0 ml eenmaal daags	3,0 ml (of 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml tweemaal daags	3,3 ml tweemaal daags	3,3 ml eenmaal daags	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml tweemaal daags	3,5 ml tweemaal daags	3,5 ml eenmaal daags	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml tweemaal daags	3,8 ml tweemaal daags	3,8 ml eenmaal daags	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml tweemaal daags	4,0 ml tweemaal daags	4,0 ml eenmaal daags	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml tweemaal daags	4,3 ml tweemaal daags	4,3 ml eenmaal daags	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml tweemaal daags	4,5 ml tweemaal daags	4,5 ml eenmaal daags	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml tweemaal daags	4,8 ml tweemaal daags	4,8 ml eenmaal daags	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml tweemaal daags	5,0 ml tweemaal daags	5,0 ml eenmaal daags	5,0 ml

* De aanbevolen behandelduur bij immuungecompromitteerde baby's (0-12 maanden) is **10 dagen**. Zie *Speciale populaties, Immuungecompromitteerde patiënten* voor meer informatie.

Lever de in de apotheek bereide suspensie aan met een gegradueerde spuit bestemd voor orale toediening van kleine hoeveelheden suspensie. Indien mogelijk, markeer of highlight voor elke patiënt de maatstreep op de orale spuit die overeenkomt met de juiste dosis (zoals vermeld in bovenstaande doseringstabellen).

De verzorger dient de geschikte dosis te mengen met eenzelfde hoeveelheid zoet, vloeibaar voedingsmiddel, zoals suikerwater, chocoladesiroop, kersensiroop, dessertsauzen (bijvoorbeeld karamel- of toffeesaus) om de bittere smaak te maskeren.

Thuisbereiding

Wanneer commercieel geproduceerd Tamiflu poeder voor orale suspensie niet beschikbaar is, moet een in de apotheek bereide suspensie van capsules worden gebruikt (zie gedetailleerde instructies hierboven). Wanneer de commercieel geproduceerde Tamiflu orale suspensie en ook de in de apotheek bereide suspensie niet beschikbaar zijn, kan een Tamiflu suspensie thuis worden bereid.

Wanneer de juiste capsulesterktes beschikbaar zijn voor de benodigde dosis, wordt de dosis gegeven door de capsule open te maken en de inhoud te mengen met niet meer dan 1 theelepel van een geschikt gezoet voedingsmiddel. De bittere smaak kan worden gemaskeerd door producten als suikerwater, chocoladesiroop, kersensiroop, dessertsauzen (zoals karamel- of toffeesaus). Het mengsel dient te worden geroerd en in zijn geheel aan de patiënt te worden gegeven. Het mengsel dient onmiddellijk na bereiding te worden doorgeslikt.

Wanneer alleen 75 mg capsules beschikbaar zijn en doses van 30 mg of 45 mg nodig zijn, omvat de bereiding van de Tamiflu suspensie meer stappen. Gedetailleerde instructies kunnen in de bijsluiters van de Tamiflu capsules worden gevonden onder "De thuisbereiding van vloeibare Tamiflu".

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tamiflu 30 mg harde capsules
EU/1/02/222/003

Tamiflu 45 mg harde capsules
EU/1/02/222/004

Tamiflu 75 mg harde capsules
EU/1/02/222/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2002
Datum van laatste verlenging: 22 mei 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

8 april 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.